

## **NOTA TÉCNICA Nº 2468/2023 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Araraquara
- 1.3. Processo nº: 5001595-28.2022.4.03.6120
- 1.4. Data da Solicitação: 16/06/2023
- 1.5. Data da Resposta: 23.06.2023

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 06/10/1972 – 50 anos
- 2.2. Sexo: feminino
- 2.3. Cidade/UF: Araraquara
- 2.4. Histórico da doença: : CARCINOMA DUCTAL INVASIVO MAMA ESQUERDA GRAU I – CID-C 50.9 e C78.7

A autora faz tratamento para câncer de mama desde 2012, quando fez mastectomia e colocou prótese. Em maio de 2022 apresentou novo nódulo na mama esquerda, o qual espalhou-se para o fígado, ossos e pulmão. Iniciou tratamento com quimioterapia 1ª linha paliativa com Capecitabina, mas o médico que a acompanha sugeriu que o melhor tratamento incluiria a associação de um inibidor das aramatases (Letrozol) associado a um inibidor de ciclinas (Abemaciclibe).

### **3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)**

#### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO** - ABEMACICLIBE 150 mg (nome comercial Varzenios)
- 4.2. Princípio Ativo: o mesmo
- 4.3. Registro na ANVISA: 1126001990050
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: anastrozol, letrozol, exemestano, fulvestranto, tamoxifeno e trastuzumabe, cirurgia, radioterapia. Ademais, cabe ressaltar que para o tratamento do câncer, no âmbito do Sistema Único de Saúde, não há uma lista específica de medicamentos. Nos estabelecimentos de saúde relacionados para o tratamento oncológico, o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. Assim,

esses serviços devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente, sendo ressarcidos quando da realização dessa assistência, inclusive farmacêutica, de acordo com valores pré-estabelecidos na Tabela de Procedimentos do SUS

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não

4.10. Recomendações da CONITEC: A CONITEC na 103ª reunião ordinária, no dia 10 de novembro de 2021, deliberaram por maioria simples recomendar a incorporação da classe inibidores de ciclina (abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe) para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2- , de acordo com a assistência oncológica no SUS e as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde.

## **5. Discussão e Conclusão**

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente em mulheres na maior parte do mundo. A extensão do câncer e sua disseminação no momento do diagnóstico determinam seu estágio, que é essencial para orientar as opções de tratamento e o prognóstico. A maioria (81%) dos cânceres de mama é invasiva ou infiltrante. Destes, o tipo histopatológico invasivo mais comum é o carcinoma ductal infiltrante (CDI), observado em mais de 90% dos casos e o segundo mais comum é o carcinoma lobular infiltrante (CLI), observado em 5% a 10% dos casos. Na prática clínica, para a definição do tratamento do câncer de mama além dos critérios clínico-patológicos, utiliza-se principalmente o status dos receptores hormonais (RE e RP) e a avaliação do status do HER-2. As opções terapêuticas do câncer de mama incluem uma combinação de abordagens locais, como a cirurgia do tumor primário; avaliação do acometimento axilar e radioterapia; e o tratamento medicamentoso sistêmico, incluindo a quimioterapia e hormonioterapia. O tratamento sistêmico pode ser prévio à cirurgia do tumor primário (também dito neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). O uso de biomarcadores preditivos (HER-2 e RH) está bem estabelecido para auxiliar na escolha do tratamento.

O estudo de fase II, MONARCH 1, foi projetado para avaliar a atividade de agente único e o perfil de eventos adversos (EA) de abemaciclibe, um inibidor seletivo de CDK4 e CDK6, em mulheres com câncer de mama metastático de receptor de hormônio positivo (HR+), HER2-. Neste estudo, de braço único aberto, mulheres com HR+/HER2- que progrediram durante ou após terapia endócrina anterior e tiveram 1 ou 2 regimes de quimioterapia no cenário metastático foram elegíveis. Abemaciclibe 200 mg foi administrado por via oral em esquema contínuo a cada 12 horas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Na análise final de 12 meses, o objetivo primário da taxa de resposta objetiva confirmada foi de 19,7% (95% CI, 13,3-27,5; 15% não excluídos); a taxa

de benefício clínico foi de 42,4%, a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 6,0 meses e a mediana de sobrevida global foi de 17,7 meses. (2) .

O estudo nextMONARCH, aberto, controlado, randomizado, de Fase 2, avaliou abemaciclibe sozinho ou em combinação com tamoxifeno em mulheres com HR + refratário ao sistema endócrino, HER2- MBC previamente tratadas com quimioterapia, demonstrando que a adição de tamoxifeno ao abemaciclibe ofereceu maior benefício de sobrevida global do que a monoterapia. Este estudo também confirmou a atividade de agente único de abemaciclibe em mulheres fortemente pré-tratadas com HR + refratário endócrino, HER2-MBC, bem como os resultados primários de sobrevida livre de progressão de doença relatada anteriormente, sem novos sinais de segurança observados. A sobrevida global (SG) mediana foi de 24,2 meses no braço A + T, 20,8 meses no A-150 e 17,0 meses no A-200 (A + T versus A-200: HR 0,62; IC 95% [0,40, 0,97], P = 0,03 e A-150 versus A-200: HR 0,96; IC 95% [0,64, 1,44], P = 0,83). (4, 5)

O relatório da CONITEC de 2021 realizou a avaliação de incorporação do abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento de mulheres adultas com câncer de mama avançado ou metastático, com HR+ e HER2- considerando o contexto do Sistema Único de Saúde (SUS). Reuniu as seguintes evidências em relação ao abemaciclibe nestes pacientes: a revisão sistemática identificou 4.762 registros depois de remoção de duplicidades, dos quais 4.564 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 155 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra e 43 estudos foram incluídos na análise final. Os 43 artigos eram provenientes de 13 de estudos e representavam ECR, fase II ou III, e incluíram uma população total inicial de 5.812 participantes do sexo feminino. Os estudos apresentaram avaliação dos seguintes medicamentos: abemaciclibe, anastrozol, capecitabina, exemestano, fulvestranto, letrozol, loperamida, palbociclibe, ribociclibe e tamoxifeno. **A sobrevida livre de progressão em pacientes em pré, peri ou pós-menopausa e em primeira ou segunda linha de tratamento:** abemaciclibe associado ao fulvestranto possui uma diferença média superior de 7,100 (IC 95%: 4,097 – 10,103) meses quando comparado ao abemaciclibe associado ao fulvestranto; palbociclibe associado ao fulvestranto possui uma diferença média superior de 5,400 (IC 95%: 3,880 – 6,920) meses quando comparado ao abemaciclibe associado ao fulvestranto; abemaciclibe associado a fulvestranto vs. palbociclibe associado a fulvestranto, não foram observadas diferenças entre os grupos (diferença média = 1,70 (IC 95%: -1,666 – 5,066)). **A taxa de resposta objetiva em pacientes pré, peri ou pós-menopausa e em primeira ou segunda linha de tratamento:** abemaciclibe associado fulvestranto possui um RR maior (RR: 2,181; IC95%: 1,576 – 3,017) de apresentar resposta objetiva comparado ao fulvestranto. A taxa de resposta objetiva e controle da doença em pacientes pré, peri ou pós-menopausa e em primeira ou segunda linha de tratamento: abemaciclibe associado fulvestranto possui um RR maior (RR: 1,095; IC95%: 1,005 – 1,192) de apresentar resposta objetiva e controle da doença comparado fulvestranto; abemaciclibe associado fulvestranto possui um RR menor (RR: 0,610; IC95%: 0,430 – 0,867) de apresentar resposta objetiva e controle da doença comparado palbociclibe associado ao fulvestranto;

fulvestranto possui um RR menor (RR: 0,558; IC95%: 0,397 – 0,784) de apresentar resposta objetiva e controle da doença comparado palbociclibe associado ao fulvestranto.

. A sobrevida livre de progressão em pacientes em pós-menopausa e em primeira ou segunda linha de tratamento: abemaciclibe associado ao anastrozol ou letrozol possui uma diferença média superior de 11,530 (IC 95%: 2,713 – 20,347) meses quando comparado ao abemaciclibe associado ao fulvestranto; abemaciclibe associado ao anastrozol ou letrozol possui uma diferença média superior de 8,27 (IC 95%: 2,810 – 13,730) meses quando ao anastrozol ou letrozol; abemaciclibe associado ao anastrozol ou letrozol possui uma diferença média superior de 17,41 (IC 95%: 12,908 – 21,912) meses quando comparado ao fulvestranto; abemaciclibe associado ao anastrozol ou letrozol possui uma diferença média superior de 9,71 (IC 95%: 4,011 – 15,409) meses quando comparado ribociclibe associado ao fulvestranto; anastrozol ou letrozol possui uma diferença média superior de 9,14 (IC 95%: 5,029 – 13,251) meses quando comparado ao fulvestranto. A taxa de resposta objetiva e controle da doença em pacientes pós-menopausa e em primeira ou segunda linha: abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol possui um RR maior (RR: 1,308; IC95%: 1,090 – 1,569) de taxa de resposta completa e controle da doença comparado ao fulvestranto; Abemaciclibe associado a fulvestranto possui um RR maior (RR: 1,114; IC95%: 1,003 – 1,238) de taxa de resposta completa e controle da doença comparado ao anastrozol ou letrozol; abemaciclibe associado a fulvestranto possui um RR maior (RR: 1,322; IC95%: 1,098 – 1,592) de taxa de resposta completa e controle da doença comparado ao fulvestranto; Fulvestranto possui um RR menor (RR: 0,851; IC95%: 0,748 – 0,968) de taxa de resposta completa e controle da doença comparado ao ribociclibe associado ao fulvestranto.

Os dados da revisão sistemática da CONITEC, realizada por meio da demanda interna, demonstrou que uso do abemaciclibe, succinato de ribociclibe ou palbociclibe promovem o aumento da sobrevida livre de progressão quando comparado aos tratamentos atualmente disponíveis no SUS. Assim, os membros da Conitec presentes na 103ª reunião ordinária, no dia 10 de novembro de 2021, deliberaram por maioria simples recomendar a incorporação da classe inibidores de ciclinas (abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe) para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2- , de acordo com a assistência oncológica no SUS e as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 674/2021. (6)

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Aumento de sobrevida global, aumento de sobrevida livre de progressão de doença.

5.3. Parecer

( x ) Favorável

( ) Desfavorável

#### 5.4. Conclusão Justificada:

Os estudos demonstram que a medicação pleiteada em tela promove aumento de sobrevida livre de progressão de doença, em pacientes com câncer de mama metastático e perfil RH + e HER negativo. A CONITEC na 103ª reunião ordinária, no dia 10 de novembro de 2021, deliberaram por maioria simples recomendar a incorporação da classe inibidores de ciclinas (abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe) para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2- , de acordo com a assistência oncológica no SUS e as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 674/2021. Assim, considerando que: esta paciente apresenta câncer de mama metastático (fígado, ossos e pulmões) de acordo com relatório e perfil hormonal positivo (não localizamos status HER nas documentações enviadas), apresentou toxicidade a quimioterapia oral (capecitabina), além de haver posicionamento favorável da CONITEC sobre a medicação, nos posicionamos favoravelmente à solicitação em tela.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

( ) SIM, com potencial risco de vida

( ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

( x ) NÃO

#### 5.5. Referências bibliográficas:

1. Brasil, Ministerio da Saúde, agosto 2022. DDT carcinoma de mama.
2. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, Wildiers H, Hudis CA, O'Shaughnessy J, Zamora E, Yardley DA, Frenzel M, Koustenis A, Baselga J. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2017 Sep 1;23(17):5218-5224. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0754. Epub 2017 May 22. Erratum in: Clin Cancer Res. 2018 Nov 1;24(21):5485.
3. Martin M, Garcia-Saenz JA, Manso L, Llombart A, Cassinello A, Atienza M, Ringeisen F, Ciruelos E. Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor for the treatment of metastatic breast cancer. Future Oncol. 2020 Nov;16(33):2763-2778.
4. Hamilton E, Cortes J, Ozyilkan O, Chen SC, Petrakova K, Manikhas A, Jerusalem G, Hegg R, Huober J, Zhang W, Chen Y, Martin M. nextMONARCH Phase 2 randomized clinical trial: overall survival analysis of abemaciclib monotherapy or in combination with tamoxifen in patients with endocrine-refractory HR + , HER2- metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2022 Aug;195(1):55-64.
5. Hamilton E, Cortes J, Ozyilkan O, Chen SC, Petrakova K, Manikhas A, Jerusalem G, Hegg R, Huober J, Chapman SC, Lu Y, Hardebeck MC, Bear MM, Johnston EL, Martin M.

nextMONARCH: Abemaciclib Monotherapy or Combined With Tamoxifen for Metastatic Breast Cancer. Clin Breast Cancer. 2021 Jun;21(3):181-190.e2.

6. Brasil, Ministério da Saude, 2021. Abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento de pacientes adultas com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-

#### 5.6. Outras Informações:

**Considerações NAT-Jus/SP:** A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

**Equipe NAT-Jus/SP**