

## **NOTA TÉCNICA Nº 5105/2023 - NAT-JUS/SP**

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

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Federal de Presidente Prudente
- 1.3. Processo nº: 5000147-41.2023.4.03.6328
- 1.4. Data da Solicitação: 06/11/2023
- 1.5. Data da Resposta: 14/11/2023

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 23/09/1955 – 68 anos
- 2.2. Sexo: feminino
- 2.3. Cidade/UF: Presidente Prudente/SP
- 2.4. Histórico da doença: neoplasia da mama, EC IV EC IV (óssea e pulmonar)/ CID 50.9 – Imunohistoquímica, evidenciando receptores hormonais positivos e HER 2 negativo

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

### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO  
**RIBOCICLIBE 200mg**
- 4.2. Princípio Ativo: SUCCINATO DE RIBOCICLIBE
- 4.3. Registro na ANVISA: sim
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: vide abaixo
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não
- 4.7. Recomendações da CONITEC: recomendado para incorporação

### **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 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 ribociclibe nestes pacientes:

#### **Tratamento de primeira linha – pós-menopausa**

Pacientes que realizaram tratamento com ribociclibe associado a letrozol apresentaram uma sobrevida livre de progressão (SLP) de 25,3 meses e com letrozol foi de 16 meses. Foi verificada diferença significativa entre os grupos, favorecendo o primeiro, com SLP média superior de 9,3 meses (IC95%: 5,15 – 13,45) (69). A metanálise demonstrou que o ribociclibe associado ao letrozol possui uma diferença média superior de 9,300 (IC 95%: 5,152 – 13,448) meses quando comparado ao letrozol na SLP.

Não foi verificada diferença significativa quando comparado ao abemaciclibe associado ao anastrozol ou letrozol, e ao palbociclibe associado ao letrozol.

#### **Tratamento de primeira ou segunda linha – pré ou peri-menopausa**

Pacientes que realizaram tratamento com ribociclibe associado a goserrelina e letrozol ou anastrozol ou tamoxifeno apresentaram uma SLP de 23,8 meses e com goserrelina associado a letrozol ou anastrozol ou tamoxifeno foi de 13 meses. Foi verificada diferença significativa entre os grupos, favorecendo o que recebeu ribociclibe, com SLP média superior de 10,8 meses (IC95%: 7,04 – 14,56).

#### **Tratamento de primeira ou segunda linha –pós-menopausa**

Pacientes que realizaram tratamento com ribociclibe associado a fulvestranto apresentaram uma SLP de 20,5 meses e com fulvestranto foi de 12,8 meses. Foi verificada diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo ribociclibe, o qual o qual apresentou SLP média superior de 7,70 meses (IC95%: 4,21 – 11,19). A metanálise demonstrou que o ribociclibe associado ao fulvestranto possui uma diferença média

inferior de 9,71 (IC 95%: 4,011 – 15,409) meses quando comparado ao abemaciclibe associado ao anastrozol ou letrozol na SLP. Não foi verificada diferença significativa quando comparado ao abemaciclibe associado ao fulvestranto, anastrozol ou letrozol, e fulvestranto. (2)

#### **A recomendação do PCDT do ministério da saúde:**

Para pacientes pós-menopáusicas em primeira linha de tratamento hormonal, o uso de IA em monoterapia (exemestano, anastrozol ou letrozol); fulvestranto em monoterapia; ou IA associado a inibidores de CDK4/6 (palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe) são três estratégias terapêuticas aceitas que devem ser discutidas individualmente considerando o tipo e a duração do tratamento hormonal adjuvante, bem como o tempo decorrido desde o final do tratamento hormonal adjuvante. (1)

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.

#### **Sobre letrozol**

As opções de tratamento hormonal adjuvante são o tamoxifeno (TMX) na dose de 20 mg por dia, indicado nos casos de mulheres na pré ou pós-menopausa, ou os inibidores da aromatase (IA). Os IA incluem o anastrozol, o letrozol e o exemestano e podem ser associados ao ácido zoledrônico na adjuvância, a cada 6 meses, por 3 anos. Para pacientes pré-menopáusicas, ainda, pode-se associar a supressão ovariana, usualmente alcançada com o uso de análogos de hormônio liberador de gonadotrofina (LHRH). (2)

Para mulheres pré-menopáusicas, o tratamento pode ser estratificado em dois grupos: 1. Em pacientes com menos de 35 anos ou que tenham realizado quimioterapia adjuvante, é indicada a supressão da função ovariana associada ao uso de tamoxifeno ou IA por 5 anos de tratamento. (2)

O estudo de fase III HOBEO-2 (Hormonal BOne Effects-2) incluiu 1065 pacientes com câncer de mama RH+, que foram randomizadas para 5 anos de tamoxifeno (T) 20 mg/dia ou letrozol 2,5 mg/dia ou ainda a combinação de letrozol e AZ 4 mg IV a cada 6 meses. As

pacientes que receberam AZ e letrozol tiveram um ganho absoluto de 8% na sobrevida livre de doença em 5 anos em comparação ao grupo de T. O risco de recorrência ou de morte não associada ao câncer caiu pela metade no braço da combinação em relação àquelas tratadas com T (HR 0,52; IC 95% 0,34-0,80,  $p=0,003$ ). O benefício da combinação se manteve em todos os subgrupos, à exceção daquele com tumores HER2+, no qual o tamoxifeno gerou maior benefício. Não houve diferença significativa de SLD nas comparações de letrozol com T ou da combinação com letrozol isolado. (3)

Recente meta-análise incluiu dados individuais de pacientes de ensaios randomizados comparando inibidores da aromatase (anastrozol, exemestano ou letrozol) versus tamoxifeno por 3 ou 5 anos em mulheres na pré-menopausa com câncer de mama ER-positivo recebendo supressão ovariana (goserelina ou triptorelina) ou ablação. Foram incluídas 7.030 mulheres com tumores RE-positivos, o acompanhamento médio foi de 8,0 anos (IQR 6,1–9,3). A taxa de recorrência do câncer de mama foi menor para mulheres alocadas para um inibidor de aromatase do que para mulheres designadas para tamoxifeno (RR 0,79, IC 95% 0,69–0,90,  $p=0,0005$ ). O principal benefício foi observado nos anos 0–4 (RR 0,68, IC 99% 0,55–0,85;  $p<0,0001$ ), período em que os tratamentos diferiram, com 3,2% (IC 95% 1,8–4,5) redução absoluta no risco de recorrência em 5 anos (6,9% vs 10,1%). Não houve benefício adicional, ou perda de benefício, nos anos 5–9 (RR 0,98, IC 99% 0,73–1,33,  $p=0,89$ ) ou além do ano 10. A recorrência à distância foi reduzida com aromatase inibidor (RR 0,83, IC 95% 0,71–0,97;  $p=0,018$ ). Não foram observadas diferenças significativas entre os tratamentos para mortalidade por câncer de mama (RR 1,01, IC 95% 0,82–1,24;  $p=0,94$ ), morte sem recorrência (1,30, 0,75–2,25;  $p=0,34$ ), ou mortalidade por todas as causas (1,04, 0,86–1,27;  $p=0,68$ ). Houve mais fraturas ósseas com inibidor de aromatase do que com tamoxifeno (227 [6,4%] de 3.528 mulheres alocadas para um inibidor de aromatase vs 180 [5,1%] de 3.502 mulheres alocadas para tamoxifeno; RR 1,27 [IC 95% 1,04–1,54];  $p=0,017$ ). Mortes por câncer não mamário (30 [0,9%] vs 24 [0,7%]; 1,30 [0,75–2,25];  $p=0,36$ ) e por câncer de endométrio (sete [0,2 %] vs 15 [0,3%]; 0,52 [0,22–1,23];  $p=0,14$ ) foram raros. (4)

#### 5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

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

#### 5.3. Parecer

Favorável

Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada: Os estudos demonstram que as medicações pleiteadas em tela promovem aumento de sobrevida livre de progressão de doença, em pacientes com câncer de mama metastático e perfil RH + e HER negativo, como é o caso da paciente em tela.

Membros da 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.

Ressalta-se que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não se refere a medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (a tabela pode ser acessada em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). O SUS prevê a organização da atenção oncológica por meio da criação e manutenção de Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Assistência Especializada em Oncologia (CACON). A responsabilidade de incorporação e fornecimento de medicamentos é de cada hospital credenciado, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. A portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 normatiza sobre o funcionamento de UNACON e CACON e informa que cada instância “deve, obrigatoriamente, ser a porta de entrada deste usuário, responsabilizando-se pela prescrição e avaliação do usuário que será atendido também no serviço adicional”.

Observa-se que o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC.

Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, destinado a orientar a tomada de decisão por pacientes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos

medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes.

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

Réu:

( x ) SUS

( ) Plano de Saúde

#### 5.5. Referências bibliográficas:

1. Brasil, Ministerio da Saúde, agosto 2022. DDT carcinoma de mama.
2. 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-
3. Perrone, F., De Laurentiis, M., De Placido, S., Orditura, M., Cinieri, S., Riccardi, F., ... & Gallo, C. (2018). The HOBEO-2 multicenter randomized phase III trial in premenopausal patients with hormone-receptor positive early breast cancer comparing triptorelin plus either tamoxifen or letrozole or letrozole+ zoledronic acid. *Annals of Oncology*, 29, viii704.
4. Bradley, R., Braybrooke, J., Gray, R., Hills, R. K., Liu, Z., Pan, H., ... & Swain, S. M. (2022). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *The Lancet Oncology*, 23(3), 382-392.

#### 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**