



**NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS
PARECER TÉCNICO**

DEMANDA RIBOCICLIBE / CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO

PROCESSO: 0703412-71.2020.8.07.0018

1. PACIENTE:

1.1. Nome: H. L. A.

1.2. Resumo da história clínica:

Conforme relatório médico emitido pelo médico assistente dr Marcio Almeida Paes, trata-se de paciente do sexo feminino, 51 anos, portadora de câncer de mama diagnosticada em 2017, com estágio inicial T4bN1, com receptores RE +40%, RP +30%, Ki67 2% e HER 2 negativo, foi submetida a quimioterapia adjuvante de 31/03/2017 a 14/09/2017, seguida de mastectomia cirúrgica em 27/10/2017 seguida de radioterapia adjuvante de 30/01/2018 a 12/03/2018, iniciando uso de tamoxifeno em junho 2018. Coursou com recidiva da doença em ossos e fígado (metástases) detectadas em PET-CT do dia 07/05/2020.

Devido a presença de câncer de mama metastático recidivante, foi indicado tratamento com RIBOCICLIBE (inibidor da CDK 4/6) associado a letrozol, o que segundo o médico assistente, tem objetivo de oferecer melhor sobrevida, menos efeitos colaterais e melhor qualidade de vida. Segundo o mesmo, o atraso no início do tratamento poderá aumentar o risco de morte por progressão da doença.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA:

2.1. Tipo da Tecnologia: medicamento

2.2. Princípio Ativo: Ribociclibe

2.3. Registro na ANVISA? SIM

2.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS? NÃO

2.5. Outras tecnologias disponíveis no SUS: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia (anastrozol, tamoxifeno), everolimo

2.6. Existe genérico ou similar: Não

2.7. CUSTO DA TECNOLOGIA (DF):

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	PMVG*
Ribociclibe	Novartis	Kisqali	Caixa com 21 comprimidos revestidos de 200mg	R\$ 4.289,52

*PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

**PMVC: Preço Máximo de Venda ao Consumidor

2.8. Fonte de custo da tecnologia: CMED

2.9. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

2.9.1. Sobre a doença em questão: CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres representando 29,5% das neoplasias malignas em mulheres, excetuando-se os tumores de pele não melanoma, e é o câncer com maior mortalidade. Apesar de haver uma tendência global de diminuição da mortalidade e aumento da sobrevivência nos países desenvolvidos, no Brasil as taxas ainda se mantiveram constantes nos últimos anos, possivelmente em função da dificuldade de acesso aos métodos diagnósticos e ao tratamento adequado. Muitas vezes o paciente chega ao serviço especializado em estágios mais avançados e com pior prognóstico.

O fator de risco mais preponderante é a idade, sendo diagnosticado principalmente em mulheres acima de 50 anos. Além da idade podemos citar como outros fatores: história familiar, histórico pessoal de câncer de mama, ovário e endométrio, obesidade, primeiro parto acima dos 30 anos, sedentarismo, ingestão de álcool, menopausa acima dos 55 anos ou menarca antes dos 12 anos, dentre outros.

Existem vários tipos de carcinoma de mama, sendo a forma mais prevalente o carcinoma ductal infiltrante (70-80% dos casos), seguido do carcinoma lobular infiltrante (10-15% dos casos). A avaliação diagnóstica começa com achados suspeitos nos exames de triagem ou alterações ao exame clínico. Em seguida deve ser realizada biópsia por agulha fina ou incisional para se obter dados como tipo histológico, presença de receptores de estrógenos ou progestágenos, superexpressão da proteína HER 2 e taxa de proliferação do tumor. Confirmado o diagnóstico o tumor deve ser excisionado e realizado outros exames complementares para estadiamento clínico da doença, avaliar sua extensão e a presença de doença fora da mama. O prognóstico e tratamento são baseados nesses dados.

Quando a doença progride, com o surgimento de metástases (ossos, fígado, cérebro) ela raramente se torna curável, mas ainda é tratável. A sobrevivência média do câncer metastático é de 2 a 3 anos, podendo haver sobreviventes de longo prazo. Nesses casos, a cirurgia tem valor limitado, sendo a radioterapia o tratamento preferencial, associado a tratamento sistêmico. Nos casos responsivos a hormônios, a terapia endócrina com vistas a supressão estrogênica constitui a primeira linha de tratamento para a doença avançada metastática, sendo o tamoxifeno (modulador seletivo de receptores estrogênicos) a droga mais utilizada.

2.9.2 Sobre o tratamento habitual do Câncer de Mama Metastático

Segundo o Protocolo de Condutas e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) no Carcinoma de Mama do Ministério da Saúde, na falha de inibidor não esteroide (anastrozol ou letrozol) pode-se utilizar um inibidor esteroide como opção (exemestano). Inexiste comprovação do benefício em sobrevivência global do uso de terceira linha hormonal. Contudo, no grupo de pacientes com doença responsiva anteriormente e lentamente progressiva, com receptores hormonais fortemente positivos em que se deseja postergar o início da quimioterapia, ou naquelas pacientes com contraindicação aos agentes citotóxicos, pode-se utilizar uma terceira linha hormonal a fim de preservar os pacientes dos efeitos colaterais da quimioterapia.

Segundo as diretrizes do tratamento do câncer de mama da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2017), na presença de doença metastática, receptores hormonais positivos e HER 2 negativo, a primeira linha de tratamento inclui a hormonioterapia com inibidores da aromatase (anastrozol, letrozol ou exemestano), ou agentes que agem sobre os receptores de estrogênio como o tamoxifeno ou fulvestranto. Além disso, o guideline menciona que há eficácia clínica com emprego de terapias dirigidas aos mecanismos de resistência a hormonioterapia, como os inibidores de mTOR e os inibidores da CDK 4/6, categoria a qual pertence o RIBOCICLIBE. A diretriz ressalva que o tamoxifeno foi considerado o tratamento padrão no câncer de mama avançado por décadas, sendo uma opção adequada para o tratamento de primeira linha em pacientes com câncer de mama receptores hormonais POSITIVOS (RH +) e HER 2 NEGATIVOS (HER 2 -), principalmente em grupos de pacientes com tumores de perfil de

sensibilidade hormonal assim como em cenários onde existem problemas de acesso as outras alternativas.

2.9.3. Sobre a medicação Ribociclibe

O Ribociclibe é um inibidor seletivo da quinase dependente de ciclina 4 e 6. Essas participam de vias de sinalização do ciclo celular que conduzem a proliferação celular. Essa inibição induzida pela droga reduz a proliferação de células presentes nos tumores de mama. É uma droga que atua quando há resistência a terapia endócrina nas pacientes portadoras de câncer de mama avançado metastático e deve ser utilizada em combinação com uma droga inibidora da aromatase como terapia endócrina inicial ou em associação ao fulvestranto nas mulheres pós menopausadas como primeira ou segunda linha de tratamento. Dentro da mesma categoria há mais 2 drogas (palbociclibe e abemaciclibe), ambas aprovadas pela ANVISA, porém de custo equivalente ou superior.

Na bula da medicação consta a seguinte indicação: "tratamento de câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH + e HER 2- em combinação com um inibidor de aromatase ou fulvestranto".

2.9.4. Algumas evidências disponíveis até o momento.

Os resultados do estudo MONALEESA-2 indicam que no tratamento de câncer de mama metastático acrescentar o ribociclibe ao letrozol aumenta a sobrevida livre de progressão (SLP) em 44% e melhora significativamente a resposta global à terapia. Os resultados foram apresentados no Congresso de 2016 da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) e simultaneamente publicados no *New England Journal of Medicine*. Discutindo o potencial impacto dos resultados na prática clínica, o pesquisador principal do estudo em questão, Dr. Gabriel Hortobágyi, do *University of Texas MD Anderson Cancer Center*, em Houston, comentou que os resultados para o palbociclibe e agora para o ribociclibe são uma "mudança de paradigma uma vez que, historicamente, não houve estudos no câncer de mama metastático com essa magnitude de benefício".

Em seguida ao estudo anterior, temos o MONALEESA-3, que é o maior estudo a avaliar um inibidor de CDK4/6 em combinação com fulvestranto como terapia inicial em mulheres na pós-menopausa. A pesquisa incluiu mulheres sem terapia endócrina prévia, incluindo aquelas diagnosticadas com câncer de mama pela 1ª vez, já na fase metastática, mulheres que recidivaram dentro de 12 meses após a terapia adjuvante e mulheres que progrediram na terapia endócrina para doença avançada.

Os resultados do estudo MONALEESA-3 foram publicados em setembro de 2019, mostrando que ribociclibe alcançou um aumento estatisticamente significativo na sobrevida global em mulheres com câncer de mama metastático. Este é o segundo estudo de Fase III em que a terapia combinada de ribociclibe alcançou o objetivo secundário de sobrevida global na análise intermediária pré-planejada. MONALEESA-3 avaliou a eficácia e segurança do tratamento em combinação com fulvestranto em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH+/HER2-. Esses dados foram apresentados no Simpósio Presidencial do Congresso da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) 2019. A média da sobrevida livre de progressão (SLP) na primeira linha também foi alcançada nesta análise e demonstrou que o Ribociclibe em combinação com o fulvestranto tem uma SLP média de 33,6 meses em comparação com 19,2 meses ao grupo exposto ao placebo. Além disso, a necessidade de quimioterapia foi atrasada em todos os pacientes que receberam Ribociclibe mais fulvestranto.

MONALEESA-7, feito com mulheres antes da menopausa com câncer de mama avançado e apresentado na reunião anual de 2019 da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), mostrou que o inibidor de CDK4/6 ribociclibe associado ao tratamento endócrino convencional melhorou significativamente a sobrevida global de mulheres mais jovens com câncer de mama avançado positivo para receptor hormonal (RH+) em comparação com o tratamento endócrino, conforme resultados apresentados pela pesquisadora principal do estudo, Dra. Sara Hurvitz, médica e diretora do *Breast Cancer Clinical Research, UCLA Jonsson*

Comprehensive Cancer Center, em Los Angeles. A estimativa da taxa de sobrevida global em 42 meses foi de 70,2% para as mulheres no grupo do tratamento de combinação *versus* 46% para as mulheres no grupo de tratamento endócrino isolado (razão de risco de morte ou *hazard ratio for death*, HR = 0,71; P = 0,009).

2.10. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Aumentar a sobrevida livre de progressão da doença e a sobrevida global

2.11. Recomendações da CONITEC:

Não existem recomendações da CONITEC quanto ao Ribociclibe.

3. CONCLUSÕES:

3.1. Conclusão justificada:

Considerando que trata-se de paciente com Câncer de Mama Avançado Mestastático com receptor hormonal positivo e HER2 negativo, conforme relatório médico e exames apresentados;

Considerando que, segundo o PCDT do Ministério da Saúde, o SUS disponibiliza outras opções de tratamento, como anastrozol e everolimo, que podem ser utilizados como segunda ou terceira linha em caso de falha;

Considerando que não há em relatório médico contra-indicação ao uso das outras opções de hormonioterapia pelo SUS ou descrição de falha anterior a esses medicamentos;

Este NATJUS conclui por considerar a demanda como **NÃO JUSTIFICADA**.

3.2. Há evidências científicas? SIM

3.4. Referências bibliográficas:

1. Rascon, K; Flajc G; De Angelis, C; Liu, X (2018). Ribociclib in HR+/HER2- Advanced metastatic breast cancer patients. *Annals of Pharmacotherapy*
2. Im, S.A; Lu, Y.S; Bardia, A; Harbeck, N; Colleoni, M; Franke, F. (2019). Overall survival with Ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *New England Journal of Medicine*. Doi 10.1056/nejmoa 1903765
3. Tripathy, D. et al (2018). Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone receptor positive advanced breast cancer (MONALEESA-7).
4. Hortobagyi, G. et al (2016). Ribociclib as first line therapy for HR+ positive advanced breast cancer. *NEJM* 375 (18) , 1738-1748 doi:10.1056/nejmoa 1609709
5. Dennis J. Slamon, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:514-524 doi: 10.1056/NEJMoa1911149
6. A situação do cancer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. Rio de Janeiro, INCA 2019.
7. Diretrizes de Carcinoma de Mama da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica 2017
8. PORTARIA CONJUNTA Nº 19 DE 3 DE JULHO DE 2018 do Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/16/Portaria-Conjunta-n-19--PCDT-Carcinoma-de-Mama.pdf>

3.4. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT

BSB, 20/07/2020