

**NOTA TÉCNICA Nº 158****Solicitante:** Joriza Magalhães Pinheiro**Número do processo:** 0159800-92.2018.8.06.0001**Data:** 21/09/2018

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
1. Considerações teóricas-----	2
2. Eficácia do medicamento-----	2
3. Evidências científicas-----	3
4. Riscos-----	6
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	7
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	7
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	8
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	8
9. Custo da medicação-----	9
10. Conclusões-----	9
11. Resposta aos Questionamentos-----	10
12. Referências-----	11

NOTA TÉCNICA RÁPIDA

 Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



1) Tema:

Uso das medicações palbociclíbe e do letrozol para o tratamento de câncer de mama metastático.

1) Considerações teóricas

Trata-se de nota técnica rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação((ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios bem estabelecidos na literatura.

O câncer da mama é o tipo de câncer mais incidente entre as mulheres em todo o mundo, seja em países em desenvolvimento ou em países desenvolvidos. Para 2016 e 2017, estimou-se que o Brasil terá 57.960 casos novos de câncer da mama, com um risco estimado de 56,20 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores não melanóticos da pele, esse tipo de câncer é o mais frequente entre as mulheres das regiões Sul (74,30/100 mil), Sudeste (68,08/100 mil), Centro-Oeste (5587/100 mil) e Nordeste (38,74/100 mil). Na região Norte, é o segundo tumor mais incidente (22,26/100 mil) entre elas. É considerado um câncer de relativo bom prognóstico, quando diagnosticado e tratado precocemente. No entanto, quando diagnosticado em estágios avançados, com metástases sistêmicas, a cura não é possível. A sobrevida média após cinco anos do diagnóstico, na população de países desenvolvidos, tem aumentado, ficando em cerca de 85%. No Brasil a sobrevida aproximada é de 80%. Os melhores resultados em sobrevida em países desenvolvidos estão relacionados principalmente ao diagnóstico precoce por mamografia (MMG), sendo este exame um método eficaz de rastreamento populacional, quando indicado nas faixa etária e periodicidade adequadas, e à evolução dos tratamentos adjuvantes. A idade é o principal fator de risco para o câncer de mama feminino. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos e, posteriormente, esse aumento ocorre de forma mais lenta. Outros



fatores de risco estabelecidos incluem aqueles relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal), história familiar de câncer da mama, alta densidade do tecido mamário, obesidade, urbanização e elevação do status socioeconômico, entre outros. O câncer de mama é uma das doenças mais estudadas em Oncologia, considerado muito heterogêneo e, portanto, com diferentes abordagens em diretrizes, guidelines, e trabalhos científicos. As recomendações nas presentes Diretrizes, em sua maioria, estão baseadas em estudos de fase III, prospectivos e randomizados, em revisões sistemáticas e em meta-análises. O câncer de mama tem seu prognóstico e tratamento definidos pela localização, idade de apresentação e estadiamento, e ainda fatores de risco que levam em consideração critérios histopatológicos, biológicos e, mais recentemente, moleculares e genéticos.

2) Eficácia dos medicamentos

O palbociclibe é um inibidor de molécula pequena reversível e altamente seletivo das quinases dependentes de ciclina (CDK) 4 e 6. A ciclina D1 e a CDK4/6 são vias de sinalização downstream múltiplas que levam à proliferação celular. Pela inibição de CDK4/6, o palbociclibe reduziu a proliferação celular, bloqueando a progressão da célula de G1 para a fase S do ciclo celular. Testes de palbociclibe em um painel de linhagens de células de câncer de mama molecularmente perfiladas revelaram alta eficácia contra câncer de mama luminal, particularmente câncer da mama com receptor de estrogênio (ER) positivo. Análises mecanísticas revelaram que a combinação de palbociclibe com agentes antiestrogênio aumentou a reativação da proteína retinoblastoma (Rb) por meio da inibição da fosforilação do Rb, resultando em sinalização de E2F reduzida e interrupção do crescimento. A interrupção do crescimento intensificada nas linhagens de células de câncer de



mama de ER-positivo tratadas com palbociclíbe e agentes antiestrogênio é acompanhada pelo aumento da senescência celular, resultando em uma interrupção contínua no ciclo celular após a remoção do medicamento e aumento do tamanho da célula associado a um fenótipo senescente. Estudos *in vivo* com modelo de xenoinxerto do câncer da mama ER-positivo derivado de paciente (HBCx-34) demonstraram que a combinação de palbociclíbe e letrozol melhorou, de maneira ainda mais pronunciada, a inibição da fosforilação do Rb, a sinalização downstream e o crescimento tumoral dose-dependente. Isso confirma a contribuição da interrupção de crescimento associada à senescência como um mecanismo associado à eficácia antitumoral da combinação palbociclíbe/antagonista ER em modelos de câncer de mama ER-positivo.

O letrozol é um inibidor não-esteroidal da aromatase. Ele inibe a enzima aromatase por se ligar competitivamente à porção heme da subunidade do citocromo P450 da enzima, resultando em uma redução da biossíntese de estrógenos em todos os tecidos. A eliminação do efeito estimulante mediado pelo estrógeno é um pré-requisito para uma resposta do tumor, nos casos em que o crescimento do tecido tumoral depende da presença de estrógenos. Em mulheres na pós-menopausa, os estrógenos são derivados principalmente da ação da enzima aromatase que converte andrógenos adrenais, sobretudo a androstenediona e a testosterona, à estrona (E1) e estradiol (E2). A supressão da biossíntese de estrógenos nos tecidos periféricos e no próprio tecido neoplásico pode, portanto, ser conseguida pela inibição específica da enzima aromatase.

3) Evidências científicas

Existem poucos estudos que avaliem a eficácia do uso de palbociclíbe, de baixo nível de evidência, e alguns ainda estão em andamento.

Palbociclíbe em combinação com letrozol



O estudo PALOMA I foi em estudo de fase I/II, Open-Label, randomizado, que avaliou a segurança, eficácia e farmacocinética de palbociclibe e letrozol em comparação com letrozol sozinho em mulheres pós-menopausa que não receberam tratamento sistêmico anterior para câncer de mama avançado RE positivo, HER2-negativo.

Este estudo incluía uma parte da fase I para confirmar a segurança e tolerabilidade e excluir uma interação droga-droga com a combinação (N = 12), seguida de uma porção de fase II randomizada (N = 165) em doentes que não tinham metástases cerebrais anteriores ou atuais, além de estado de desempenho do grupo de Oncologia cooperativa (ECOG) de 0 ou 1.

O estudo PALOMA II é um curso internacional, duplo-cego, controlado por placebo, de fase III, multicêntrico, que randomizou 666 mulheres pós-menopausa em uma proporção 2:1. O propósito do estudo foi confirmar a eficácia e os resultados de segurança do estudo de fase I/II (PALOMA I).

A análise completa ainda não está disponível, mas os dados apresentados incluem algumas informações sobre o desenho do estudo, informações sobre a população de pacientes, resultados primários e alguns resultados de eficácia secundária, análises limitadas de biomarcadores, análises de segurança e tabelas de dados de suporte.

Não foram apresentados os dados para a revisão cega dos desfechos de eficácia primária e secundária.

Os inibidores da aromatase, quando comparados ao tamoxifeno no tratamento em primeira linha das pacientes em pós-menopausa, possuem melhor eficácia em sobrevida global.

4) Riscos

Observou-se contagens de neutrófilos reduzidas em estudos clínicos com Palbociclibe . Em pacientes recebendo Palbociclibe em combinação com letrozol (Estudo 1 e 2) ou



fulvestranto (Estudo 3), uma redução na contagem de neutrófilos de Grau 3 e Grau 4 foi relatada em 56,1% e 10,6% das pacientes, respectivamente. O tempo mediano para o primeiro episódio de neutropenia de qualquer grau foi de 15 dias (12-700 dias) e a duração mediana da neutropenia de Grau ≥ 3 foi de 7 dias em 3 estudos clínicos randomizados.

Como Palbociclib tem propriedades mielossupressivas, pode causar predisposição a infecções. Infecções de qualquer grau foram relatadas em taxas mais altas em pacientes tratadas com Palbociclibe mais letrozol ou fulvestranto (54,7%), em comparação às pacientes tratadas nos respectivos braços comparadores (36,9%). Infecções de Grau 3 e 4 ocorreram em 4,4% e 0,7%, respectivamente, em pacientes tratadas com Palbociclibe em qualquer combinação, comparada às pacientes tratadas nos respectivos braços comparadores (2,5% e 0%, respectivamente).

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

No Brasil, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama do Ministério da Saúde de 2018 estabelecem o tratamento para o câncer de mama.

Nestas diretrizes, são contemplados os tratamentos cirúrgicos, radioterápicos, e de terapia medicamentosa sistêmica.

Dentre as terapias medicamentosas sistêmicas, são recomendadas as seguintes:

AC–doxorubicina 60mg/m² mais ciclofosfamida 600mg/m² ; FAC– 5- fluorouracila 500mg/m² mais doxorubicina 50mg/m² mais ciclofosfamida 500mg/m² ; FEC – 5-fluorouracila 500mg/m² mais epirrubicina 100 mg/m² mais ciclofosfamida 500mg/m² ; TC – docetaxel (taxotere) 75 mg/m² mais ciclofosfamida 600 mg/m² .

Hormonioterapia com um inibidor de aromatase (dentre eles letrozol) por cinco anos.



Hormonioterapia com um inibidor de aromatase (dentre eles letrozol) ou com o tamoxifeno por dois ou três anos e depois trocar pelo tamoxifeno ou por um inibidor de aromatase (dentre eles letrozol), respectivamente, até completar cinco anos.

*** ADJUVANTE (profilática, pós-operatória): Esquema abreviado (concomitante à quimioterapia com docetaxel ou vinorelbina): dose inicial de 4 mg/Kg, IV, em 1 hora e doses subsequentes de 2 mg//Kg, IV, em 30 minutos, semanalmente durante 8 semanas, total de 9 semanas de tratamento. Esquema estendido de 26 semanas (início concomitante à quimioterapia com taxano): dose inicial de 8 mg/Kg, IV, em 1 hora e 8 doses subsequentes de 6 mg//Kg, IV, em 30 minutos, a cada 3 semanas. Esquema estendido de 52 semanas (12 meses): dose Inicial de 8 mg/Kg, IV, em 1 hora e 16 doses subsequentes de 6 mg//Kg, IV, em 30 minutos, a cada 3 semanas. PRÉVIA (neoadjuvante ou citorrredutora, pré-operatória - início concomitante à quimioterapia com antraciclina ou taxano): dose Inicial de 4 mg/Kg, IV, em 1 hora e 23 doses subsequentes de 2 mg/Kg, IV, em 30 minutos, semanalmente. Note-se que a quimioterapia adjuvante com trastuzumabe do carcinoma de mama HER-2 positivo pode ser classificada como poli-quimioterapia (quimioterapia com trastuzumabe) e monoquimioterapia (uso exclusivo de trastuzumabe após a poliquimioterapia com trastuzumabe).

6) Sobre a liberação pela ANVISA

O Palbociclibe foi liberado pela ANVISA para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR (receptor hormonal) positivo e HER2 (receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano) negativo, em combinação com terapia endócrina:

- com letrozol como terapia endócrina inicial em mulheres pós-menopausa;
- com fulvestranto em mulheres que receberam terapia prévia.

O letrozol foi liberado pela ANVISA para:

- Tratamento adjuvante de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama inicial receptor hormonal positivo.
- Tratamento adjuvante estendido de câncer de mama inicial em mulheres na pós-menopausa que tenham recebido terapia adjuvante padrão prévia com tamoxifeno por 5 anos.



- Tratamento de primeira linha no câncer de mama avançado hormônio dependente em mulheres na pós-menopausa.
- Tratamento de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa (natural ou artificialmente induzida), que tenham sido tratadas previamente com antiestrogênicos.
- Terapia pré-operatória em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localmente avançado receptor hormonal positivo, com a intenção de permitir cirurgia conservadora da mama para aquelas mulheres que não eram originalmente consideradas candidatas a este tipo de cirurgia. O tratamento pós-cirúrgico subsequente deve seguir o tratamento padrão.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS10 é um órgão criado pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que alterou a Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990, e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, tendo por finalidade assessorar o Ministério da Saúde no processo de incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, o que antes era o que antes era feito pela extinta Comissão de feito pela extinta Comissão de Incorporação de Tecnologia do Ministério da Saúde, antiga e inexistente CITEC/MS. antiga e inexistente CITEC/MS. TEC/MS.

A CONITEC não avaliou a medicação Palbociclibe.

A CONITEC recomendou a medicação letrozol nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS



O Palbociclibe não pertence à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME e não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

O letrozol está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

9) Custo da medicação

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, que foi regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (por 1 ano)
PALBOCICLIBE 125 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 21	R\$ 11138,12	R\$ 16734,37	R\$10069,58	R\$ 16734,37	R\$ 200812,44
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

10) Conclusões



A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança de Palbociclibe é baseada em um único ensaio clínico randomizado controlado por placebo que apresentou dados parciais até o momento. Considerando isto, outras agências de ATS já recusaram o reembolso de Palbociclibe. Portanto, os dados da presente revisão não permitem a recomendação da utilização do mesmo.

11) Respostas aos questionamentos

A) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso e as medicações já utilizadas pelo promovente;

Descrito no item dos tratamentos disponibilizados pelo SUS.

B) O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

Não existem evidências científicas suficientes disponíveis para afirmar com convicção.

C) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte promovente?

Não existe estudo totalmente finalizado.

D) Há possibilidade de contra-indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contraindicada para o caso da parte requerente?

Sim; não existem nos autos evidências suficientes disponíveis para afirmar com convicção.



E) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

Sim; não.

F) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança de Palbociclibe é baseada em um único ensaio clínico randomizado controlado por placebo que apresentou dados parciais até o momento. Considerando isto, outras agências de ATS já recusaram o reembolso de Palbociclibe. Portanto, os dados da presente revisão não permitem a recomendação da utilização do mesmo.

G) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

Não existem evidências científicas suficientes disponíveis para afirmar com convicção

12) Referências

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. BRASIL. 2018.



Finn, RS et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):25–35. Disponível em: [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)71159-3/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)71159-3/abstract)

Finn, RS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1925-1936. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1607303>

Cristofanilli, M et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncology*, 2016,17(4):425-439. Disponível em: [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)00613-0/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00613-0/abstract)

Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002; 20:3396.

Bula da medicação letrozol[®] (ustequinumabe). Eurofarma. 19/05/2015.

Bula da medicação Ibrance[®] (palbociclibe). Pfizer. 10-maio-2018.