



NOTA TÉCNICA NÚMERO 422

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Carlos Augusto Gomes Correia

9ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0215598-67.2020.8.06.0001

Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:

04/05/2020

Data do Parecer: 11/06/2020

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas -----	2
3. Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	3
4. Sobre o registro pela ANVISA -----	6
5. Sobre a recomendação da CONITEC -----	6
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	6
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	7
8. Custo do tratamento -----	8
9. Conclusões -----	8
10. Sobre as perguntas formuladas -----	9
11. Referências -----	11



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Avaliação tecnológica do uso do medicamento **palbociclibe** em associação com letrozol para paciente de 60 anos com diagnóstico de câncer de mama metastático para ossos e linfonodos, acompanhado de compressão medular secundária ao comprometimento de coluna vertebral, com elevado grau de dependência dos familiares.

2) Considerações teóricas

O câncer de mama é a malignidade mais comum entre as mulheres no mundo. Segundo o Instituto Nacional do Câncer, a neoplasia corresponde a 29,7% dos tumores malignos diagnosticados em mulheres no Brasil, excetuando-se câncer de pele não-melanoma. Estima-se um total 66.280 casos novos de câncer de mama no país para cada ano do triênio 2020-2022, o que corresponde a um risco estimado de 61,6 casos novos a cada 100 mil mulheres.

O câncer de mama é considerado uma malignidade de relativo bom prognóstico, quando diagnosticado precocemente. De forma geral, a sobrevida global após cinco anos do diagnóstico é de aproximadamente 80% e 85% no Brasil e em países desenvolvidos, respectivamente. Os melhores resultados em sobrevida em países desenvolvidos estão relacionados principalmente ao diagnóstico precoce por mamografia e à ampla utilização de tratamento adjuvante otimizado. Infelizmente, os desfechos oncológicos pioram drasticamente quando o diagnóstico é feito em fase avançada da doença.

O câncer de mama é dito metastático quando há disseminação de doença maligna para sítios à distância, ou seja, além da mama, da parede torácica e das cadeias regionais ipsilaterais de drenagem linfática. Uma vez metastático, o câncer de mama é uma condição incurável. Critérios como perfil molecular, sítios de metástases, volume de doença e agressividade biológica interferem nos desfechos da doença em



longo prazo. Uma fração significativa das pacientes atinge uma sobrevida prolongada, comumente superior a cinco anos, com o tratamento sistêmico da doença metastática.

Cerca de 60% das pacientes com câncer de mama metastático têm expressão de receptores hormonais no tumor. Esse grupo de doentes têm comportamento clínico mais indolente, melhor prognóstico e perspectiva de tratamento com agentes endócrinos, como tamoxifeno, fulvestranto e inibidores de aromatase, associados ou não a inibidores de ciclina. Uma vez que a resistência a agentes anti-hormonais se estabelece, ou em pacientes nas quais não há sensibilidade hormonal ao diagnóstico, a quimioterapia citotóxica paliativa é normalmente indicada. Os agentes quimioterápicos com maior atividade no câncer de mama avançado são os antracíclicos e os taxanos (paclitaxel, docetaxel). Outros agentes com atividade na doença metastática incluem capecitabina, gencitabina, vinorelbina, cisplatina, irinotecano, ixabepilona, eribulina, nab-paclitaxel e doxorubicina lipossomal.

O tratamento inicial de preferência do câncer de mama com expressão hormonal é, normalmente, baseado no uso de um inibidor de aromatase – letrozol, anastrozol ou exemestano, associado ou não a um inibidor de ciclina. Quando utilizados isoladamente em primeira linha, os inibidores de aromatase estão associados a um tempo mediano de controle de doença de cerca de 13 a 16 meses e a uma sobrevida mediana em torno de 3 a 5 anos. Após a falha a um agente hormonal, pode-se lançar mão de agentes antiestrogênicos alternativos e, em caso de falha subsequente, de diferentes linhas de quimioterapia.

3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

O palbociclib é um inibidor seletivo das quinases dependentes de ciclina CDK4 e CDK6. Ao agir sobre essas enzimas, a droga previne a fosforilação da proteína Rb, o que, por sua vez, causa uma interrupção no ciclo de divisão celular. Em combinação com agentes endócrinos, o bloqueio de CDK4 e CDK6 tem-se mostrado uma estratégia importante para retardar a progressão tumoral no câncer de mama.

O estudo PALOMA-2 contribuiu para definir o papel do palbociclib no câncer de mama com expressão hormonal. Um total de 666 mulheres foram tratadas com



letrozol isolado ou com a combinação de letrozol e palbociclibe. Identificou-se um aumento estatisticamente significativo da sobrevida livre de progressão mediana, desfecho principal do estudo, de 14,5 meses para 22,1 meses com a adição do agente experimental. As pacientes que usaram palbociclibe também tiveram maior taxa de resposta ao tratamento (44% versus 55%). O estudo não foi dimensionado para detectar diferença de sobrevida global entre os braços e, até a atualização publicada em 2020, os autores apontavam que os dados de sobrevida não estavam maduros para serem apresentados. Não há, portanto, documentação quanto ao impacto da adição do palbociclibe na sobrevida global de pacientes tratados em primeira linha com letrozol. A avaliação da qualidade de vida pelo escore *FACT-Breast* foi similar entre as pacientes tratadas com letrozol ou com a combinação, mas se documentou melhor controle de dor entre as doentes expostas ao agente experimental.

O evento adverso mais comum com o palbociclibe foi neutropenia, encontrada em 79% das pacientes tratadas, em comparação com 6% no grupo controle. Apesar de comum, a redução da contagem de neutrófilos foi raramente associada a complicações infecciosas; neutropenia febril foi observada em apenas 2% das doentes expostas ao palbociclibe. Os eventos adversos não hematológicos descritos mais comumente com o inibidor de ciclina foram fadiga, náusea, alopecia, diarreia e tosse. Há a percepção, entre especialistas, que o palbociclibe é uma droga segura, com toxicidade manejável.

Dois outros inibidores de ciclina, o ribociclibe e o abemaciclibe, foram testados em associação com um inibidor de aromatase na terapia de primeira linha do câncer de mama com expressão hormonal. Ambos os agentes aumentaram a sobrevida livre de progressão, com ganhos de magnitude similar ao encontrado com o palbociclibe. Os resultados corroboram a importância da inibição de CDK4 e CDK6 no tratamento da doença.

O benefício associado ao uso do palbociclibe levou à recomendação da droga em diversas diretrizes de conduta nacional e internacionais. A Sociedade Europeia de Oncologia Clínica (ESMO), em suas diretrizes de câncer de mama avançado, faz as seguintes observações:



A adição de um inibidor de CDK4/6 [nota: como o palbociclibe] a um inibidor de aromatase em pacientes virgens de exposição à terapia endócrina provê um ganho significativo de sobrevida livre de progressão mediana de aproximadamente 10 meses, com perfil de toxicidade aceitável, e é uma das estratégias preferidas em pacientes pós-menopausa.

A ESMO conferiu ao palbociclibe um valor 3 em sua escala de magnitude de benefício clínico, um escore de 1 a 5 em que, quanto maior o valor, maior a incremento de resultados oferecidos pela droga. Os autores entendem, portanto, que a magnitude do benefício do palbociclibe é considerado intermediária, especialmente devido à ausência de documentação de ganho em sobrevida global.

O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), autor da mais importante diretriz de condutas oncológicas nos EUA, indica a associação de um inibidor de ciclina a um agente hormonal como estratégia preferencial no manejo inicial de pacientes com câncer de mama hormônio-sensível metastático, com força de recomendação I. O uso de agentes hormonais isolados, como o letrozol, é mantido como opção pelo NCCN com força de recomendação IIA, o que indica que há um consenso entre os especialistas que a intervenção é apropriada, ainda que baseada em menor nível de evidência.

A incorporação do palbociclibe ao Sistema de Saúde Público Nacional foi avaliada pelo NICE, o Instituto Nacional de Saúde e Excelência do Cuidado, responsável pela determinação de políticas públicas de saúde no Reino Unido. O órgão recomendou o uso do medicamento como opção em associação à terapia endócrina inicial em pacientes com câncer de mama hormônio-sensível, desde que a companhia farmacêutica responsável fornecesse um acordo comercial satisfatório.

De forma similar, o comitê responsável pela incorporação de tecnologias ao sistema público canadense recomendou a adoção do palbociclibe, com a exigência de redução do custo do medicamento a nível aceitável. O órgão destacou o ganho de sobrevida livre de progressão e de taxa de resposta proporcionado pela droga, mas ressaltou a ausência de ganho de sobrevida global documentada e a inexistência de



ganho de qualidade de vida em relação ao tratamento com inibidor de aromatase isoladamente.

4) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	IBRANCE®
Princípio ativo	Palbociclibe
Registro ANVISA	121100467
Vencimento do registro	02/2023
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico ou Similar	Não
Apresentação	cápsula dura de 75 mg, 100 mg ou 125 mg
Laboratório	Laboratórios Wyeth
Indicação conforme bula	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 inibidores de aromatase de terceira geração (anastrozol, letrozol ou exemestano) como terapia endócrina inicial em mulheres pós-menopausa; ou com fulvestranto em mulheres que receberam terapia prévia

*<https://consultas.anvisa.gov.br> (11) (Acesso 04 jun 2020)

Apesar de aprovada pela ANVISA, a incorporação do palbociclibe ao rol da Agência Nacional de Saúde ainda não foi avaliada por aquele órgão, motivo pelo qual a operadora privada de saúde da reclamante recusou-lhe o fornecimento da medicação.

5) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)

Não consta, até o presente momento, demanda para analisar a incorporação da palbociclibe ao Sistema Único de Saúde (SUS), conforme informações obtidas no site da CONITEC (última atualização: 04 de junho de 2020; <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#T>).

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

nat.ceara@tjce.jus.br



6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

O SUS oferece estratégia de cuidado conforme as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Carcinoma de Mama, regulamentada por meio da Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 05, de 18 de abril de 2019, publicada em 29/04/2019. A publicação não faz referência ao palbociclibe ou a qualquer outro inibidor de CDK4/6.

7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O palbociclibe não é disponibilizado pelo SUS e não consta na Relação de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde (RENAME). O SUS fornece, por outro lado, tratamento com inibidor de aromatase isolado, como o letrozol ou o anastrozol. Oferece, igualmente, outras opções de agentes endócrinos para possíveis linhas subsequentes de tratamento, como tamoxifeno e fulvestranto. Também estão disponíveis no sistema público agentes quimioterápicos como antracíclicos, taxanes, vinorelbina, capecitabina, gencitabina e cisplatina, drogas cuja utilização pode ser indicada em caso de falha à terapia hormonal.

É importante ressaltar que não há uma lista específica de medicamentos para o tratamento de câncer no SUS. O cuidado ao paciente deve ser realizado nas Unidades ou Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONS ou CACONS) em parceria com Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Os serviços de atendimento oncológico devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, incluindo procedimentos diagnósticos, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte e cuidados paliativos.

O fornecimento de medicamentos oncológicos pelo SUS é realizado através de Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC). A tabela de APAC não faz referência a medicamentos ou esquemas terapêuticos específicos, mas a situações tumorais e a indicações de tratamento, conforme codificado pelo Ministério da Saúde. No Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM dos SUS (SIGTAP; <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>) é possível ter acesso à



codificação citada. Compete aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia - público ou privado, com ou sem fins lucrativos - o planejamento de incorporação e fornecimento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição.

A APAC referente à hormonioterapia de primeira linha de câncer de mama remunera ao serviço de oncologia R\$ 79,75 por mês de tratamento, valor que deve ser suficiente, em teoria, para cobrir os custos de medicamentos e das demais medidas relacionadas à assistência integral do paciente, incluindo custos de administração, atendimentos de urgência, medidas de suporte e cuidados paliativos. Esse valor corresponde a cerca de 0,5% do custo mensal do palbociclibe (ver abaixo).

8) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 04/06/2020 (11).

TABELA DE PREÇOS (R\$)					
Palbociclibe	ICMS 0%			Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
	PF	PMC	PMVG [#]		
IBRANCE (S PFIZER) 125 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 21	13.014,8 5		10.400,17	14.130,40	169.564,90

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

*Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. Comunicado nº 11, de 19 de dezembro de 2019 o CAP é de 20,09%.

§ O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG, baseado na prescrição médica da parte autora.

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

nat.ceara@tjce.jus.br



9) Conclusões

A reclamante é portadora de câncer de mama com expressão hormonal e sem hiperexpressão de HER2, com metástases ósseas e linfonodais e compressão medular neoplásica, com elevado grau de dependência dos familiares. O tratamento com inibidor de aromatase é disponibilizado pelo SUS para o tratamento dessa condição. A adição do palbociclibe aumenta a sobrevida livre de progressão mediana em aproximadamente oito meses em comparação com o inibidor de aromatase isoladamente, além de aumentar taxa de resposta e de melhorar controle algico. Não há, por outro lado, benefício documentado em qualidade de vida ou em sobrevida global. O palbociclibe é aprovado para uso em câncer de mama como o da parte autora e é recomendado por diversas diretrizes de conduta. Sua incorporação ao sistema público de saúde é recomendada no Reino Unido e no Canadá, mas não no Brasil. O custo anual da droga é de R\$ 169.564,90. O tratamento com palbociclibe foi aprovado em estudos clínicos que incluíram pacientes com performance status (PS) 0 e 1, além de uma pequena minoria com PS 2, o que indica que apenas pacientes com baixa dependência foram incluídas. A reclamante, contudo, tem performance status prejudicado e alta dependência familiar, o que faz com que a apresentação do seu caso clínico não tenha sido bem representada nos estudos de validação do medicamento.

10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:

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

Inibidores de aromatase, como o letrozol ou o anastrozol.

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?



Sim, apresenta-se como indicado, embora tenha sido validado em pacientes com melhor *status performance* (ou seja, com menor dependência familiar).

c) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia

que acomete a parte requerente?

Sim. Deve-se fazer novamente a ressalva de que os estudos incluíram apenas pacientes com menor grau de dependência familiar.

d) Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou a medicação é contra-indicada para o caso do autor?

O uso do palbociclibe é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à droga ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Não é contraindicada para o caso do autor.

e) Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

Sim. Inibidores de aromatase podem ser administrados isoladamente, sem associação do palbociclibe, ainda que com menor sobrevida livre de progressão esperada.

f) há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza os mesmos

efeitos do fármaco prescrito?

Sim, o ribociclibe ou o abemaciclibe. Nenhum dos dois é aprovado pelo SUS e ambos têm custos de magnitude similar ao do palbociclibe.

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

Sim, é aprovada pela ANVISA, mas não é incorporada ao SUS.

h) em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo disponibilizado pelo sistema público?



Sim, inibidores de aromatase.

i) havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?

Está associado a sobrevida livre de progressão inferior, mas não há diferença documentada em sobrevida global ou em qualidade de vida.

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

O medicamento é aprovado pela ANVISA, mas ainda não foi incorporado ao rol da Agência Nacional de Saúde, o que desobriga os planos de saúde a fornecerem o medicamento. Por esse motivo, a seguradora da saúde da paciente recusou fornecê-lo à reclamante.

k) 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 sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

O fármaco é indicado para a doença da parte autora e está associado a um ganho de sobrevida livre de progressão – ou seja, de tempo de controle inicial de doença – em oito meses em relação ao tratamento disponibilizado pelo SUS. Não há, contudo, ganho documentado em sobrevida global ou em qualidade de vida com o uso do palbociclibe. O custo anual do tratamento é de R\$ 169.564,90. Há diversas opções terapêuticas disponíveis pelo SUS, tanto para o momento atual da doença (anastrozol ou letrozol) quanto para o futuro, quando sobrevier falha ao tratamento hormonal atual.

11) Referências

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

nat.ceara@tjce.jus.br



1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer (TA495). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta495>. Acesso em 04 de junho de 2020.
2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). PanCanadian Oncology Drug Review (pCODR). Expert Review Committee (pERC). Ibrance for Advanced Breast Cancer Resubmission — Details. <https://www.cadth.ca/ibrance-advanced-breast-cancer-resubmission-details>. Acesso em 04 de junho de 2020.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) – abril/2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama_PORTARIA-CONJUNTA-N--5.pdf. Acesso em 04 de junho de 2020.
4. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Ministério da Saúde, 2020. <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf>. Acesso em 04 de junho de 2020.
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/Preços máximos de medicamentos por princípio ativo. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5839648/LISTA_CONFORMIDADE_2020_04_v1.pdf/48b2fac3-225a-43d6-a118-13992c1a8fcf. Acesso em 04 de junho de 2020.
6. Brasil. Agência Nacional e Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/ CMED/preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5839648/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_04_v1.pdf/d791ceb6-d436-494e-9e25-59ea59c00b3e. Acesso em 04 de junho de 2020.
7. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-1936.



8. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
9. NCCN Guidelines Version 3.2020. Breast Cancer. In: nccn.org. Acessado em 05 de junho de 2020.
10. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. Ann Oncol. 2018;29(8):1634-1657.