

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

RESUMO EXECUTIVO		
Ciclo	2019/2020	
Nº UAT	221	
Fonte	FormRol	
Tecnologia em Saúde	Palbociclibe	
Indicação de uso	Tratamento em primeira e segunda linhas de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo	
Tipo de Tecnologia em Saúde	Medicamento	
Tipo de PAR*	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
PAR vinculadas		
Nº de protocolo	Unidade	Proponente
43637.53gSbBoliNWQc	9564991	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

Legenda:

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

DUT – Diretriz de Utilização

CONTEXTO

Trata-se de proposta de atualização do Rol que tem como objeto a incorporação do medicamento antineoplásico oral Palbociclibe para tratamento em primeira e segunda linhas de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo.

O câncer de mama é um dos tipos de câncer mais comum em mulheres no mundo inteiro. Mundialmente, estima-se que cerca de 3.9 milhões de mulheres tiveram câncer de mama diagnosticado nos últimos 5 anos. Dado que algumas mulheres vivem com o câncer por muitos anos, a prevalência de câncer de mama metastático é ainda maior. Considera-se câncer de mama metastático (CMM) quando a doença se propagou para além da mama e dos linfonodos ipsilaterais (axilar, mamilários internos, infra e supraclaviculares). Estima-se que, em termos mundiais, de 6 a 10% das pacientes com câncer de mama sejam diagnosticadas já com CMM. As estimativas de incidência de câncer de mama no Brasil em 2019 são de 59.700 casos novos, correspondente a 29,5% dos cânceres em mulheres, exceto o câncer de pele não melanoma. Há uma tendência de aumento das taxas de mortalidade por câncer de mama, padronizadas por idade, observadas entre 1980 e 2016, em todas as regiões do Brasil. Em 2016 ocorreram 16.069 mortes de mulheres por câncer de mama no país. Apenas 1% dos cânceres de mama ocorrem em homens e aproximadamente 99% em mulheres.

O câncer de mama pode ser classificado de acordo com a expressão de receptores hormonais (RH) e receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Estima-se que a maioria das pacientes com câncer de mama sejam classificadas com status RH positivo e HER2 negativo. Esta classificação é de extrema importância, pois prediz a resposta ao tratamento mais eficaz e ao prognóstico da doença. Geralmente, o status positivo de RH e negativo de HER2 estão associados a um melhor prognóstico. A maioria dos cânceres de mama são RH+, cerca de 65 a 70%, detectados por imuno-histoquímica, tornando-os potencialmente suscetíveis a terapias endócrinas direcionadas a esse eixo por meio de terapia sistêmica.

As opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia, inclusive hormonioterapia). O tratamento sistêmico pode ser prévio (também dito neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). As modalidades terapêuticas combinadas podem ter intento curativo ou paliativo, sendo que todas elas podem ser usadas isoladamente com o intuito paliativo.

Pacientes com câncer de mama avançado ou metastático HER2 negativo e status positivo de receptor de estrogênio (RH+) devem preferencialmente receber terapia endócrina. Inibidores da aromatase (exemestano, anastrozol ou letrozol), tamoxifeno (agonista e antagonista estrogênico), fulvestranto (agonista e antagonista estrogênico), everolimus (inibidor de proteína-quinase) e análogos do hormônio liberador de gonadotrofina podem ser utilizados como tratamento endócrino de primeira linha.

Como o câncer de mama metastático é incurável, o objetivo do tratamento é estender a sobrevida geral, melhorar a qualidade de vida e controlar a doença. Atualmente, constam no Rol de Procedimentos e eventos em Saúde, como terapia antineoplásica oral para terapia endócrina inicial de câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo: anastrozol, letrozol, exemestano e tamoxifeno.

TECNOLOGIA EM SAÚDE

Palbociclibe é um medicamento inibidor das quinases dependentes de ciclina (CDK) 4,6 (de segunda geração) selecionado de um grupo de compostos de piridopirimidina. Atua reduzindo a proliferação celular de linhas celulares de câncer de mama positivas para ER, bloqueando a progressão da célula de G1 para a fase S do ciclo celular. Conforme bula registrada na ANVISA, está indicado para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-, em combinação 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. A dose recomendada de palbociclibe é de 125 mg, administrada por via oral, uma vez ao dia, durante 21 dias consecutivos, seguido por sete dias sem tratamento (esquema 3/1) para compor um ciclo completo de 28 dias. Associado ao letrozol (2,5 mg, por via oral, uma vez ao dia, de forma contínua, durante o ciclo de 28 dias) ou fulvestranto (500 mg, administrada por via intramuscular, nos dias 1, 15, 29 e, posteriormente, uma vez ao mês).

SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Conforme relatório de análise crítica, para avaliação da eficácia e segurança do Palbociclibe foram selecionadas 13 publicações, referentes a três estudos (PALOMA-1, PALOMA-2 e PALOMA-3).

Para a comparação palbociclibe mais letrozol versus letrozol para o tratamento em 1ª linha de tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- foram incluídos oito artigos (Bell et al., 2016; Diéras et al., 2019; Finn, Crown, et al., 2016; Finn, Martin, et al., 2016; Finn, 2015; Rugo et al., 2018, 2019, 2020) referentes aos estudos PALOMA-1 e PALOMA-2.

Para a comparação palbociclibe mais fulvestranto versus fulvestranto, para o tratamento em 2ª linha de tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-, foram incluídos cinco artigos (Cristofanilli et al., 2016; Harbeck et al., 2016; Turner et al., 2015, 2018; Verma et al., 2016) (Bell et al., 2016; Diéras et al., 2019; Finn, Crown, et al., 2016; Finn, Martin, et al., 2016; Finn, 2015; Rugo et al., 2018, 2019, 2020), todos referentes ao estudo PALOMA-3.

O estudo intitulado PALOMA-1, ensaio clínico de fase 2 aberto e randomizado, avaliou a eficácia e segurança do palbociclíbe com letrozol em 165 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado, com HR+/ HER2- que não receberam tratamento sistêmico para sua doença avançada.

O estudo PALOMA-2, foi um ECR fase 3, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança do palbociclíbe com letrozol em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado, HR+/ HER2- que não receberam tratamento sistêmico para a doença avançada. Neste estudo 666 mulheres foram randomizadas para receber, em uma proporção 2: 1, palbociclíbe mais letrozol ou placebo mais letrozol.

PALOMA-3 foi um ECR fase III, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, comparou palbociclíbe mais fulvestranto com placebo mais fulvestranto em mulheres com câncer de mama metastático HR+/ HER2- cuja doença progrediu após terapia endócrina anterior, independentemente de sua condição menopausa. Um total de 521 pacientes elegíveis foram randomizados na proporção de 2:1 para receber palbociclíbe mais fulvestranto (n = 347) ou placebo mais fulvestranto (n = 174) em ciclos de 28 dias.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do palbociclíbe associado ao letrozol como terapia endócrina inicial para o tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH+/ HER2- de mulheres na pós-menopausa é baseada em dois estudos: PALOMA-1 e o PALOMA-2. A evidência foi graduada como baixa para os desfechos de sobrevida global e qualidade de vida, moderada para eventos adversos e alta para os desfechos de sobrevida livre de progressão, de acordo com os critérios GRADE.

Em ambos os estudos, PALOMA-1 e PALOMA-2, há melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão e taxas de resposta geral mais altas em favor do palbociclíbe mais letrozol em comparação com letrozol mais placebo. No PALOMA-2 após uma mediana de acompanhamento de, aproximadamente, 38 meses, a mediana da SLP observada foi de 27,6 meses para o grupo palbociclíbe mais letrozol e de 14,5 meses para placebo mais letrozol (n=222) (HR: 0,611; IC95% 0,485–0,769). No PALOMA-1 a mediana da SG foi de 37,5 meses (IC 95% 28,4 a não estimável; 30 eventos) no grupo palbociclíbe mais letrozol e 33,3 meses (26,4 a não estimável; 31 eventos) no grupo letrozol (hazard ratio: 0,813; IC 95% 0,492 a 1,345; p=0,42). Quanto a sobrevida global, há incertezas nos resultados apresentados, no estudo PALOMA-2 os dados não estavam maduros suficiente para estimar esta medida, e no PALOMA-1 o estudo não teve poder estatístico para este desfecho e o resultado foi não significativo entre os grupos comparados.

A taxa de resposta objetiva (definida de acordo com RECIST, que estabelece critérios para avaliar a resposta tumoral) relatada por Finn et al., 2016 (PALOMA-2) para os pacientes que tinham sido randomizados para o grupo palbociclíbe mais letrozol foi de 42,1% (IC 95%: 37,5 a 46,9) e entre os do grupo palbociclíbe mais letrozol que apresentaram doença mensurável de acordo com RECIST, a taxa de resposta objetiva confirmada foi de 55,3% (IC 95%: 49,9 a 60,7); as taxas correspondentes para o grupo placebo mais letrozol foram de 34,7% (IC 95%, 28,4 a 41,3) e 44,4% (IC 95%, 36,9 a 52,2), respectivamente.

A qualidade de vida dos pacientes em uso de palbociclíbe mais letrozol não foi melhorada em comparação com o letrozol mais placebo e o número de pacientes que contribuíram para as avaliações diminuiu substancialmente ao longo do tempo, o que aumenta a incerteza quanto aos resultados de qualidade de vida. Quanto aos eventos adversos, a associação de palbociclíbe mais letrozol apresenta um perfil de toxicidades mais frequentes em comparação à letrozol em monoterapia, incluindo eventos adversos como neutropenia, fadiga, anemia, náusea e alopecia. Fazendo necessário o monitoramento rígido e ajustes de dose. Apesar da toxicidade mais elevada da associação de palbociclíbe mais letrozol, a qualidade de vida não diminuiu mais do que no grupo em uso de letrozol associado ao placebo; no

entanto, não houve melhora na qualidade de vida dos pacientes que receberam palbociclíbe mais letrozol em comparação com aqueles que receberam letrozol mais placebo.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do palbociclíbe associado ao fulvestranto como segunda linha de tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+/ HER2-, independentemente do status da menopausa, é baseada em um ECR fase III, duplo-cego (PALOMA-3) e compara a associação ao uso do fulvestranto em monoterapia, com evidência graduada como baixa para os desfechos de sobrevida global e qualidade de vida, e alta para os desfechos de sobrevida livre de progressão e eventos adversos, de acordo com os critérios GRADE.

O estudo PALOMA-3 relatou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão a favor do palbociclíbe mais fulvestranto em comparação com o fulvestranto em monoterapia. No PALOMA-3 a mediana da SLP foi de 9,5 meses (IC 95%: 9,2 a 11,0) no grupo palbociclíbe mais fulvestranto comparado a 4,6 meses (3,5 a 5,6) no grupo placebo mais fulvestranto (hazard ratio: 0,46; IC 95%: 0,36 a 0,59; bilateral $p < 0,0001$) na análise por intenção de tratar, por meio da avaliação do investigador. Os dados de SG analisados até a data de corte de abril de 2018, apresentaram uma mediana de 34,9 meses (IC 95%: 28,8 a 40,0) no grupo palbociclíbe mais fulvestranto e de 28,0 meses (IC 95%: 23,6 a 34,6) no grupo placebo mais fulvestranto. De acordo com o parecerista, para o resultado de sobrevida global não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

As taxas de resposta objetiva (definido como resposta completa ou parcial, de acordo com o RECIST) em Turner et al., 2015 foram de 10,4% (IC 95%: 7,4 a 14,1) com palbociclíbe mais fulvestranto e 6,3% (IC 95%: 3,2 a 11,0) com placebo mais fulvestranto ($p=0,16$). No estudo de Cristofanilli et al., 2016, dentre as pacientes com doença mensurável na linha de base, 66 (24,6%; IC 95%: 19,6 a 30,2) do grupo palbociclíbe mais fulvestranto demonstraram uma resposta objetiva (resposta parcial confirmada ou resposta completa) versus 15 (10,9%; 6,2 a 17,3) no grupo placebo mais fulvestranto (odds ratio [OR] 2,69; IC 95%: 1,43 a 5,26; bilateral $p=0,0012$).

A qualidade de vida dos pacientes que tomavam palbociclíbe mais fulvestranto não diminuiu mais do que nos pacientes que tomaram fulvestranto. O palbociclíbe mais fulvestranto foi associado a um número maior de eventos adversos em comparação com a monoterapia com fulvestranto, incluindo eventos adversos de grau 3 e 4, como neutropenia, leucopenia, anemia e trombocitopenia. Uma maior incidência de infecções também foi relatada no grupo palbociclíbe mais fulvestranto.

SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade de (i) palbociclíbe associado a letrozol no tratamento de primeira linha e de (ii) palbociclíbe associado a fulvestranto no tratamento de segunda linha de mulheres com câncer de mama RH+/HER2-. O estudo teve como comparadores a a hormonioterapia isolada, o letrozol para a primeira linha e fulvestranto para a segunda linha de tratamento. Os desfechos clínicos considerados foram sobrevida global (SG, em 1ª linha); sobrevida livre de progressão (SLP, em 1ª e 2ª linhas); anos de vida salvos (LY, do inglês life years) e anos de vida salvos ajustados à qualidade (QALYs). Foram calculados os custos médicos diretos, com base na tabela da CMED e em consulta a especialistas associada às tabelas da CBHPM. Os custos para o manejo dos eventos adversos tiveram como fonte a literatura. O horizonte temporal adotado foi *lifetime*, tendo sido aplicada taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos e a perspectiva foi a da saúde suplementar. A partir de modelo de modelo de sobrevida particionada que incluiu três estados de saúde, os resultados encontrados pelo proponente foram os seguintes:

- RCEI de R\$ 926.930,50/QALY ganho na associação de palbociclíbe com letrozol em primeira linha de tratamento quando comparado ao letrozol em monoterapia;

- RCEI de R\$ 907.615,99/QALY ganho na associação palbociclibe com fulvestranto em segunda linha de tratamento quando comparado ao fulvestranto em monoterapia.

Os pareceristas externos apontaram limitações do modelo econômico apresentado pelo proponente relacionadas às evidências utilizadas no estudo e a algumas fontes utilizadas no mesmo. Além disso, há incerteza quanto aos custos do estado pós-progressão utilizados, não tendo sido informada a fonte dos custos de tomografia computadorizada. Não foi possível verificar fonte dos custos de hospitalização, de acompanhamento e de eventos adversos.

Quanto ao impacto orçamentário da inclusão de palbociclibe associado ao letrozol ou ao fulvestranto no rol da ANS, o proponente considerou horizonte temporal de 5 anos e a perspectiva da saúde suplementar. Na primeira linha de tratamento, letrozol, anastrozol, exemestano e fulvestranto (todos em monoterapia) foram os comparadores utilizados, e na segunda linha de tratamento o fulvestranto em monoterapia foi o comparador utilizado. Considerou um market share inicial para o palbociclibe de 15% em 2019, avançando progressivamente até 35% do mercado em 2023. Os custos foram provenientes de tabela da CMED e ponderados pela mediana de SLP. A estimativa de população elegível de 823 pessoas levou em consideração dados de incidência de câncer de mama RH+ e HER2- avançado ou metastático disponíveis em estudos científicos e em resumos de congresso, bem como a população beneficiária de planos de saúde.

Como resultado, o proponente calculou o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de R\$ 584 milhões (média anual de R\$ 116,8 milhões), sendo de R\$ 334,7 milhões (média anual de R\$ 66,94 milhões) para tratamento do palbociclibe associado ao letrozol em primeira linha e de R\$ 249,3 milhões (média anual de R\$ 49,9 milhões) referente ao tratamento de palbociclibe associado ao fulvestranto em segunda linha.

Os pareceristas externos consideraram que a avaliação dos proponentes apresenta inconsistências que apontam para um impacto orçamentário superestimado. Dentre as fragilidades apontadas estão:

- a cobertura do tratamento com palbociclibe tanto na primeira como na segunda linha, devido ao mix de estudos utilizados com base para o cálculo da população elegível;
- foram considerados apenas dados de incidência no cálculo da população elegível – outros parâmetros como prevalência da condição clínica, mortes, taxa de falha e percentual de abandono do tratamento são relevantes;
- falta de clareza sobre a inclusão de mulheres na pré/ peri menopausa e pós menopausa na população na segunda linha de tratamento;
- não foram considerados os custos de administração do medicamento intramuscular (fulvestranto);
- o *market share* considerado no cenário referência da segunda linha de tratamento não incluiu alternativas de medicamentos disponíveis no mercado - foi presumido que 100% das pessoas em tratamento na segunda linha fazem o uso de fulvestranto, o que não representa a realidade.

Assim, os especialistas apresentaram novo cálculo de impacto orçamentário para contornar as principais incertezas. Foi ajustada a população elegível, tendo sido inseridas as variáveis taxa de prevalência, incidência e mortalidade, o que resultou em 1.688 pessoas elegíveis, em média, a cada ano, sendo 1.197 para uso em primeira linha e 491 em segunda linha. O *market share* também foi ajustado, tendo-se incluído o tamoxifeno em primeira linha (disponível no rol da ANS), mantendo-se a evolução do palbociclibe de 15% no primeiro ano até 35% do mercado no quinto ano, conforme Figura 1. Partiu-se da premissa de que o palbociclibe ocupará na mesma proporção o mercado dos medicamentos comparados. Os custos foram atualizados segundo a tabela CMED de janeiro 2020, e

calculados a quantidade de cada medicamento e o número de ciclos por paciente, de acordo com as posologias preconizadas nas bulas dos referidos medicamentos.

Figura 1 - Market share – Palbociclibe para câncer de mama

Medicamento/ Ano	2019	2020	2021	2022	2023
Primeira linha de tratamento					
Palbociclibe	15%	20%	25%	30%	35%
Letrozol	20%	19%	18%	17%	16%
Anastrozol	20%	19%	18%	17%	16%
Fulvestranto	14%	13%	12%	11%	10%
Exemestano	18%	17%	16%	15%	14%
Tamoxifeno	13%	12%	11%	10%	9%
Total	100%	100%	100%	100%	100%
Segunda linha de tratamento					
Palbociclibe	15%	20%	25%	30%	35%
Fulvestranto	26%	25%	24%	23%	22%
Anastrozol	12%	11%	10%	9%	8%
Letrozol	12%	11%	10%	9%	8%
Exemestano	24%	23%	22%	21%	20%
Tamoxifeno	12%	11%	10%	9%	8%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Fonte: Parecer externo da tecnologia.

Como resultado, os pareceristas apuraram o impacto orçamentário incremental em cinco anos de R\$ 287,7 milhões (média anual de R\$ 57,5 milhões) se a associação palbociclibe mais letrozol for incorporada ao rol da saúde suplementar como 1ª linha para o tratamento de câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- em mulheres na pós-menopausa e um incremento de R\$ 45,4 milhões (média anual de R\$ 9 milhões) se a associação de palbociclibe mais fulvestranto for incorporada como 2ª linha de tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- em mulheres na pré ou peri-menopausa. O impacto orçamentário incremental total das incorporações em primeira e segunda linhas é de R\$ 333,2 milhões em cinco anos (média anual de R\$ 66,6 milhões).

Os especialistas destacaram que a AIO recalculada apresenta fragilidades que devem ser levadas em consideração, tais como a ausência dos custos relacionados aos eventos adversos, custos de administração do fulvestranto, incertezas quanto à distribuição dos medicamentos no mercado e quanto ao total de pacientes elegíveis, devido à limitação deste dado na literatura e às várias suposições adotadas para se chegar a um número mais próximo da realidade.

Trata-se de medicamento com via de administração oral, de uso domiciliar. Nesse sentido, não há questões de capacidade instalada a serem analisadas no âmbito da Saúde Suplementar.

ANÁLISE TÉCNICA

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do palbociclibe associado ao letrozol como terapia endócrina inicial para o tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- de mulheres na pós-menopausa é baseada em dois estudos: PALOMA-1, que é um ECR fase II, aberto (com palbociclibe em associação a letrozol); e o PALOMA-2, que é um ECR fase III, duplo-cego, que compara a associação ao uso do letrozol em monoterapia. A evidência foi graduada como baixa para os desfechos de sobrevida global e qualidade de vida, moderada para eventos adversos e alta para os desfechos de sobrevida livre de progressão. Em ambos os estudos, PALOMA-1 e PALOMA-2, há melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão e taxas de resposta geral mais altas em favor da associação palbociclibe mais letrozol. Quanto a sobrevida global, há incertezas nos resultados apresentados (no estudo PALOMA-2 os dados não estavam maduros suficiente para estimar esta medida, e no PALOMA-1 o estudo não teve poder estatístico para este desfecho e o resultado foi não significativo entre os grupos comparado). Não houve melhora na qualidade de vida dos pacientes que receberam palbociclibe mais letrozol em comparação com aqueles que receberam letrozol mais placebo. Quanto aos eventos adversos, as evidências apontam para toxicidade mais elevada da associação de palbociclibe mais letrozol em comparação à letrozol em monoterapia.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do palbociclibe associado ao fulvestranto como segunda linha de tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, independentemente do status da menopausa, é baseada em um ECR fase III, duplo-cego (PALOMA-3) e compara a associação ao uso do fulvestranto em monoterapia, com evidência graduada como baixa para os desfechos de sobrevida global e qualidade de vida e alta para os desfechos de sobrevida livre de progressão e eventos adversos. O estudo PALOMA-3 relatou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão a favor do palbociclibe mais fulvestranto em comparação com o fulvestranto em monoterapia. No entanto, para o resultado de sobrevida global não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. A qualidade de vida dos pacientes que tomavam palbociclibe mais fulvestranto não diminuiu mais do que nos pacientes que tomaram fulvestranto. O palbociclibe mais fulvestranto foi associado a um número maior de eventos adversos em comparação com a monoterapia com fulvestranto.

Em geral, os benefícios iniciais do palbociclibe associado ao letrozol ou ao fulvestranto podem se traduzir em um controle mais longo da doença, mas os benefícios relacionados a sobrevida global são incertos. Ademais, deve-se atentar para a maior toxicidade associada ao Palbociclibe.

PARTICIPAÇÃO SOCIAL

REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 13

Data: 04/02/2020

URL: <https://www.youtube.com/watch?v=UO537JcfNaQ&list=PLiEVRL51iPY84DBOrXIJDBNmhxA1NdgQg>

O representante da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica apresentou o problema de saúde, ressaltando as incidências de câncer de mama e a distribuição do estadiamento clínico. Informou que o palbociclibe, indicado para mulheres adultas com câncer de mama metastático ou avançado HR+/HER2-, é um inibidor seletivo de fator de crescimento (CDK4/6) que inibe o ciclo celular, sendo as células HR+/HER2- mais sensíveis a tais inibidores. A síntese das evidências mostrou ganhos em torno de 10 a 14 meses na SLP para o tratamento com palbociclibe + letrozol, frente o uso de letrozol isolado; sendo ainda reportada redução de 43% no risco de morte, em 1ª linha de tratamento. Foram observadas incidências importantes de eventos adversos graus III e IV, devido a neutropenia e leucopenia, entretanto a diferença na incidência de infecções entre os grupos não foi significativa. Foram

apresentados resultados também positivos para o tratamento com palbociclibe + fulvestranto, frente o uso de fulvestranto isoladamente tanto em termos de SLP quanto em SG e qualidade de vida. O proponente informou ainda que a tecnologia recebeu recomendação positiva pelos sistemas de saúde australiano, inglês, canadense, escocês e francês. Na análise econômica foram considerados custos de tratamento, acompanhamento e progressão; custos com o manejo de eventos adversos; e incluiu estimativa de paciente em tratamento de 1ª e 2ª. O impacto orçamentário variou de 64 milhões de reais no primeiro ano a 159 milhões de reais no quinto ano.

O representante da FenaSaúde e Abramge argumentou que ainda existem estudos que não encontraram benefícios em termos de SG com a adição de palbociclibe no tratamento, com justificativa de falta de maturidade; entretanto, ressaltou o ganho de SG observado para associação com palbociclibe na 2ª linha de tratamento. Reconheceu a vantagem no uso do palbociclibe, refletiva no desfecho SLP para 1ª e 2ª linha de tratamento. Criticou a elevação no aumento eventos adversos graus III e IV, causados principalmente por neutropenia e leucopenia; sendo esclarecido pelo proponente que tais eventos adversos são de fácil manejo e de custo mínimo. Reconheceu também melhora na qualidade de vida com o uso do palbociclibe, no aspecto emocional e na dor, na 2ª linha de tratamento; mas ressaltou que os ganhos em SLP não alteram a qualidade de vida, na 1ª linha de tratamento. Com relação a análise econômica, houve algumas críticas direcionadas à aspectos metodológicos da análise, incluindo população elegível, *market share*, e ausência de análise de sensibilidade probabilística. Informou que os sistemas de saúde inglês e canadense recomendaram o financiamento para uso em primeira linha, apenas mediante negociação de preço. Por fim, o representante da FenaSaúde e Abramge não recomendou a incorporação no Rol, devido principalmente aos altos ICERs apresentados e ao alto impacto orçamentário acumulado em 5 anos, estimado em 584 milhões de reais para atender cerca de 2000 pacientes; e ressaltou a importância da participação das sociedades médicas numa eventual discussão sobre compartilhamento de risco.

RECOMENDAÇÃO TÉCNICA

NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP

Não recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral Palbociclibe, para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/ HER2-, em combinação 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, na Diretriz de Utilização - DUT do procedimento "TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER".

DOCUMENTOS VINCULADOS

1. Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, Palbociclibe para o tratamento em primeira e segunda linhas de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo, 2020.