

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

RESUMO EXECUTIVO		
Ciclo	2019/2020	
Nº UAT	226	
Fonte	FormRol	
Tecnologia em Saúde	Ribociclibe	
Indicação de uso	Tratamento de câncer de mama RH+/HER2- localmente avançado ou metastático	
Tipo de Tecnologia em Saúde	Medicamento	
Tipo de PAR*	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
PAR vinculadas		
Nº de protocolo	Unidade	Proponente
43637.23aShFe6emGQs	9642031	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
43637.980OfNplhY/cw	9674158	Novartis Biociências SA

CONTEXTO

Trata-se de proposta de atualização do Rol que tem como objeto a incorporação do medicamento antineoplásico oral Ribociclibe para o tratamento de pacientes, com câncer de mama localmente avançado ou metastático, receptor hormonal (RH) positivo e receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo em combinação com um inibidor de aromatase ou fulvestranto. Em mulheres na pré ou perimenopausa, a terapia endócrina deve ser combinada com um agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH).

O câncer de mama (CM) é hoje um relevante problema de saúde pública. O CM ocorre quando as células da mama crescem fora de controle e formam um crescimento ou tumor. Considera-se CM metastático quando a doença se propagou para além da mama e dos linfonodos ipsilaterais (axilar, mamilares internos, infra e supraclaviculares). 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). Esta classificação é de extrema importância, pois prediz a resposta ao tratamento mais eficaz e ao prognóstico da doença. O CM é considerado um dos tipos de câncer mais comum em mulheres no mundo inteiro. Estima-se que, em termos mundiais, de 6 a 10% das pacientes com CM sejam diagnosticadas já com metástase. Estima-se que no Brasil a incidência de CM em 2019 foi de 59.700 casos, correspondente a 29,5% dos cânceres em mulheres, com exceção ao câncer de pele não melanoma. Observa-se 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 CM no país.

O arsenal terapêutico do CM inclui desde cirurgia do tumor primário, radioterapia (como tratamento local), tratamento sistêmico (seja com quimioterapia e/ou hormonioterapia), até mesmo modalidade combinada. Atualmente, para terapia endócrina inicial de CM avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo consta no Rol da ANS: anastrozol, letrozol, exemestano e tamoxifeno e o fulvestranto.

TECNOLOGIA EM SAÚDE

O Ribociclibe é um inibidor seletivo da quinase dependente de ciclina (CDK) 4 e 6. É indicado para o tratamento de pacientes, com câncer de mama localmente avançado ou metastático, receptor hormonal (RH) positivo e receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo em combinação com um inibidor de aromatase ou fulvestranto. Em mulheres na pré ou perimenopausa, a terapia endócrina deve ser combinada com um agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH).

A dose recomendada é de 600 mg (três comprimidos revestidos de 200 mg) de ribociclibe uma vez por dia durante 21 dias consecutivos, seguido de 7 dias sem tratamento, o que resulta em um ciclo completo de 28 dias. O tratamento com Ribociclibe deve continuar enquanto os pacientes estiverem apresentando benefício clínico do tratamento ou até que ocorra toxicidade inaceitável. Ribociclibe deve ser utilizado em combinação com 2,5 mg de letrozol ou outro inibidor da aromatase ou com 500 mg de fulvestranto. O tratamento de mulheres na pré e perimenopausa com as combinações aprovadas de Ribociclibe devem também incluir um agonista de LHRH de acordo com a prática clínica.

SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Conforme relatório de análise crítica, foram selecionados onze estudos para compor o corpo da evidência, publicações referentes a quatro estudos, sendo três ECR de fase III (MONALEESA-2, MONALEESA-3 e MONALEESA-7) e uma revisão sistemática. Estes estudos diferem entre si em relação à população incluída, medicamento em associação, comparadores e linhas de tratamento; entretanto, são bastante similares em relação ao protocolo de estudo e desfechos avaliados.

Ribociclibe + letrozol comparado à monoterapia com letrozol em primeira linha de tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM localmente avançado/metastático HR+/HER2-

Para a comparação de ribociclibe + letrozol versus à placebo + letrozol em primeira linha de tratamento de mulheres na pós-menopausa, foram incluídas seis publicações do estudo MONALEESA-2 (HORTOBAGYI *et al.*, 2016, HORTOBAGYI *et al.*, 2018; JANNI *et al.*, 2018; O'SHAUGHNESSY *et al.*, 2018; SONKE *et al.*, 2018; VERMA *et al.*, 2018).

Os resultados finais das análises de sobrevida livre de progressão - SLP publicados por Hortobagyi *et al.* 2018 demonstraram redução significativa de risco para progressão com o tratamento com ribociclibe em combinação com letrozol, comparado ao placebo e letrozol, a SLP mediana foi de 25,3 meses (IC 95% 23,0 a 30,3) para ribociclibe mais letrozol e 16,0 meses (IC 95% 13,4 a 18,2) para placebo mais letrozol, com um HR de 0,568 (IC 95% 0,457-0,704; $p < 0,0001$).

Para a sobrevida global (SG) os dados permanecem imaturos até a última análise realizada (HR: 0,746; IC 95%: 0,517 a 1,078).

A taxa de resposta global na população, com mediana de 26,4 meses de seguimento, foi de 42,5% (IC95%: 37,2–47,8) vs 28,7% (IC95%: 23,9–33,6) para todos os pacientes tratados com ribociclibe mais letrozol versus placebo mais letrozol, respectivamente. Nos pacientes com doença mensurável no baseline, a taxa de resposta global foi 54,5% (IC95%: 48,4–60,6) para o braço ribociclibe e 38,8% (IC95%: 32,7–44,9) para o braço placebo + letrozol ($p < 0,001$) (HORTOBAGYI *et al.*, 2018).

Os eventos adversos de grau 3 ou 4 relatados mais frequentemente foram neutropenia (59,3% ribociclibe e 0,9% placebo), leucopenia (21% e 0,6%), hipertensão (9,9% e 10,9%), aumento alanina aminotransferase (9,3% e 1,2%), linfopenia (6,9% e 0,9%), aumento da aspartato aminotransferase (5,7% e 1,2%) e a taxa de descontinuação por evento adverso foi de 7,5% e 2,1%, respectivamente. As interrupções de tratamento, reduções de dose e descontinuações de tratamento devido a EAs foram mais altas no grupo de tratamento com ribociclibe-letrozol (vs. placebo-letrozol) e ocorreram em 68%

(vs. 13,3%); 50,6% (vs. 4,2%) e 7,5% (vs. 2,1%) dos pacientes, respectivamente (HORTOBAGYI *et al.*, 2016). No geral, não foram evidenciadas diferenças clinicamente significativas na Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) entre os pacientes nos dois grupos de tratamento.

Ribociclibe + fulvestranto comparado ao fulvestranto em primeira e segunda linhas de tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM avançado/metastático HR+/HER2-

Para a comparação de ribociclibe + fulvestranto versus placebo + fulvestranto em primeira e segunda linhas de tratamento de mulheres na pós-menopausa foram incluídas duas publicações do estudo MONALEESA-3 ((SLAMON *et al.*, 2018; SLAMON *et al.*, 2019).

Na análise com 39,4 meses de seguimento, os dados de SLP foram consistentes com o da análise primária, com uma mediana de SLP de 20,6 meses no grupo ribociclibe e 12,8 meses no grupo placebo, HR: 0,59 (IC 95%: 0,49 a 0,71). Em pacientes que receberam o tratamento na terapia de primeira linha, a mediana de SLP para ribociclibe mais fulvestranto foi de 33,6 meses e para placebo mais fulvestranto foi de 19,2 meses, HR: 0,55 (IC 95%: 0,42 a 0,72). Para as pacientes com recidiva precoce ou recebendo tratamento de segunda linha, a mediana de SLP foi de 14,6 meses com ribociclibe mais fulvestranto e 9,1 meses com placebo mais fulvestranto, HR: 0,57 (IC 95%: 0,44 a 0,74) (SLAMON *et al.*, 2019).

Na segunda análise interina, considerou-se existir uma redução estatisticamente significativa no risco de morte com ribociclibe versus placebo, o HR da SG foi de 0,72 (IC 95%: 0,57 a 0,92; $p = 0,00455$), essa foi considerada a análise final de SG. A mediana da SG não foi alcançada no grupo do ribociclibe e foi de 40,0 meses (IC 95%: 37,0, não estimável) no grupo placebo (SLAMON *et al.*, 2019).

Na primeira análise a taxa de resposta global foi de 32,4% (IC 95%: 28,3% a 36,6%) versus 21,5% (IC 95%: 16,3% a 26,7%) para o ribociclibe mais fulvestranto versus placebo mais fulvestranto, respectivamente, considerando todos os pacientes ($p < 0,001$); e nos pacientes com doença mensurável de base, as taxas de resposta foram de 40,9% (IC 95%: 35,9% a 45,8%) versus 28,7% (IC 95%: 22,1% a 35,3%) ($p = 0,003$) (SLAMON *et al.*, 2018).

Os eventos adversos de grau 3/4 relatados com mais frequência foram neutropenia e leucopenia, com 53% e 14% para ribociclibe com fulvestranto versus nenhum evento para fulvestranto com placebo. Prolongamento do intervalo QT medido por ECG (qualquer grau) ocorreu em 6,2% dos pacientes que receberam ribociclibe mais fulvestranto e 0,8% dos pacientes que receberam placebo mais fulvestranto. (SLAMON *et al.*, 2018). Para esta comparação, não houve dados de qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS).

Ribociclibe mais IANS comparado ao IANS em primeira linha de tratamento do CM avançado/metastático HR+/HER2-, em mulheres na pré ou perimenopausa

Para a comparação de ribociclibe mais inibidor da aromatase não esteroideal (IANS) ou tamoxifeno versus placebo + IANS ou tamoxifeno em primeira linha de tratamento, em mulheres na pré ou perimenopausa foram incluídas duas referências do estudo MONALEESA-7 (TRIPATHY *et al.*, 2018; IM *et al.*, 2019).

Até a data de corte para a análise interina, houve 318 eventos de progressão no total. Foram menos eventos de progressão no grupo ribociclibe ($n = 131$; 39% dos pacientes) versus o grupo placebo ($n = 187$; 56% dos pacientes) e um HR de 0,55 (IC95%: 0,44 a 0,69; $p < 0,0001$). A mediana da SLP foi de 23,8 meses no grupo ribociclibe (IC 95%: 19,2, não atingido) e 13,0 meses no grupo placebo (IC 95%: 11,0 a 16,4) (TRIPATHY *et al.*, 2018). Na segunda análise, 287 pacientes (126 de 335 pacientes [37,6%] no grupo ribociclibe e 161 de 337 [47,8%] no grupo placebo) tiveram progressão da doença ao receber terapia subsequente ou morreram por qualquer causa. As porcentagens estimadas de pacientes que estavam

vivos aos 42 meses e não tiveram progressão da doença ao receber terapia de segunda linha foram 54,6% (IC 95%, 46,8 a 61,8) no grupo ribociclibe e 37,8% (IC 95%, 28,4 a 47,2) no grupo placebo (HR: 0,69; IC 95%, 0,55 a 0,87) (IM et al., 2019).

Quanto a SG, no momento da segunda análise interina pré-planejada houve um total de 192 mortes, com uma mediana de 34,6 meses de seguimento. Houve uma redução estatisticamente significativa nas mortes no grupo ribociclibe 25% (n = 83) comparado ao grupo placebo 32% (n = 109), HR de 0,71 [IC 95%: 0,54 a 0,95; p = 0,00973] (IM et al., 2019).

Na primeira análise, a proporção de pacientes que tiveram uma taxa de resposta global foi maior no grupo ribociclibe [137 (41%; IC 95%: 36 a 46)] do que no grupo placebo [100 (30%; IC 95%: 25 a 35) p=0,00098] entre os pacientes na população geral. Nos pacientes com doença mensurável de base, a resposta global também foi semelhante, com 137 (51%; IC 95%: 45 a 57) do grupo ribociclibe versus 100 (36%; IC 95%: 31 a 42) do grupo placebo (p = 0,00032) (TRIPATHY et al., 2018).

Uma melhora clinicamente significativa (> 5 pontos) da linha de base no escore de dor do EORTC QLQ-C30 foi observada logo em 8 semanas no grupo do ribociclibe e foi mantida (alteração média da linha de base -5,1 [desvio padrão DP: 25,2] no grupo ribociclibe e -3,5 [DP: 23,8] no grupo placebo) (TRIPATHY et al., 2018).

Os EAs relatados na segunda análise de dados foram consistentes com os da análise primária. Os principais EAs de grau 3 ou 4 de interesse especial foram neutropenia (em 63,5% dos pacientes no grupo ribociclibe e 4,5% no grupo placebo), efeitos tóxicos hepatobiliares (em 11% e 6,8%, respectivamente) e intervalo QT prolongado (1,8% e 1,2%, respectivamente) (IM et al., 2019).

Os ensaios clínicos do MONALEESA foram avaliados quanto ao risco de viés, por meio da ferramenta Rob 2.0, o estudo apresentou baixo risco de viés para o desfecho primário nos três estudos MONALEESA-2, MONALEESA-3 e MONALEESA-7). A avaliação da qualidade da evidência foi realizada de acordo com os Critérios GRADE. A qualidade da evidência foi alta para o desfecho de SLP e SG, para todas as comparações realizadas, exceto para os subgrupos do estudo MONALEESA-7, nos quais a SLP e SG tiveram qualidade moderada. Os desfechos de eventos adversos e qualidade de vida do estudo MONALEESA-2 também tiveram a qualidade moderada; os desfechos de taxa de resposta global e eventos adversos do estudo MONALEESA-3 tiveram a qualidade alta.

Ribociclibe + letrozol comparado à monoterapia com letrozol, ao fulvestranto 500 mg e ao fulvestranto 250 + IANS, em primeira linha de tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM avançado/metastático HR+/HER2-.

A revisão sistemática com metanálise em rede (AYYAGARI et al., 2018), que avaliou as evidências disponíveis sobre a eficácia dos tratamentos de primeira linha do CM metastático RH+/ HER2- em pacientes no período pós-menopausa para o desfecho SLP. Foram incluídos ensaios clínicos que avaliaram o tratamento de base endócrina (letrozol, anastrozol, exemestano, tamoxifeno, fulvestranto) ou terapias direcionadas (ribociclibe, palbociclibe, everolimo ou abemaciclibe) em monoterapia ou terapia combinada. Quando comparado ao inibidor de aromatase - IA como monoterapia, ribociclibe + letrozol reduziu significativamente o risco para progressão ou morte em 43% (hazard ratio – HR, mediano de 0,57; Intervalo de Credibilidade ICr 95%: 0,46 a 0,71). O ribociclibe + IA também se demonstrou significativamente superior ao tratamento com a associação fulvestranto 250mg + IA (HR: 0,70; ICr 95%: 0,53 a 0,94) e em relação à monoterapia com fulvestranto 500 mg (HR: 0,71; ICr 95%: 0,52-0,98). Este estudo foi classificado como de baixa qualidade devido as várias limitações

metodológicas identificadas. Quanto a qualidade da evidência, a SLP relatada na revisão sistemática obteve qualidade muito baixa.

SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

O proponente apresentou 5 modelos de custo-efetividade, de acordo com as populações incluídas nos estudos MONALEESA-2 (M2), MONALEESA-3 (M3) e MONALEESA-7(M7). Também foi desenvolvido um cenário alternativo, que considerou a população M-2 para comparar a custo-efetividade do ribociclibe em relação ao palbociclibe.

Os modelos foram elaborados sob a perspectiva do segmento da saúde suplementar com um horizonte temporal *lifetime* de 40 anos, tendo sido considerados os desfechos anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AVG).

O quadro a seguir foi elaborado visando melhor descrever as populações incluídas no estudos MONALEESA, as associações medicamentosas do Ribociclibe e os comparadores utilizados .

População	Descrição	Comparadores
M-2	CM HR+/HER2- com diagnóstico de novo, recidiva tardia; pacientes na pós-menopausa; ribociclibe associado a IANS; na primeira linha de tratamento.	Quimioterapia (considerada o principal comparador), letrozol e anastrozol
M-7	CM HR+/HER2- com diagnóstico de novo, recidiva precoce e recidiva tardia; pacientes na pre/ pré-menopausa; ribociclibe associado a IANS; na primeira linha de tratamento	Quimioterapia (considerada o principal comparador), letrozol ou anastrozol, e tamoxifeno.
M-3 Grupo A	CM HR+/HER2- com diagnóstico de novo; pacientes na pós-menopausa; ribociclibe associado ao fulvestranto; na primeira linha de tratamento	Quimioterapia, IANS e fulvestranto
M-3 Grupo BI	CM HR+/HER2- com recidiva precoce; pacientes na pós-menopausa; ribociclibe associado ao fulvestranto; na primeira linha de tratamento.	Fulvestranto
M-3 Grupo BII/III	CM HR+/HER2- com falha após terapia endócrina; pacientes na pós-menopausa; ribociclibe associado ao fulvestranto; na segunda linha de tratamento.	Quimioterapia e fulvestranto.

Os custos dos medicamentos foram extraídos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED (agosto de 2018), considerando o preço de fábrica com adição de 18% de ICMS e PF0% para aqueles cuja comercialização está desonerada deste imposto. Foram considerados ainda os custos associados às administrações das medicações por via intramuscular/subcutânea (fulvestranto e goserrelina) e intravascular (quimioterapia). Os procedimentos foram extraídos da Classificação Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 5ª edição.

De acordo com o proponente, usando-se o comparador quimioterapia, o ribociclibe associado à terapia endócrina apresentou RCEI entre R\$ 146.695,00 e R\$ 490.437,00 por AVAQ e um RCUI entre R\$ 126.222,00 e R\$ 494.658,00 nos modelos M-2, M-7, M-3 grupo A e grupo Bii/Biii.

Quando comparado a um IANS, o RCEI variou entre R\$161.808,00 e R\$475.040,00 e o RCUI entre R\$241.048,00 e R\$677.445,00 nos modelos M-2, M-7 e M-3 grupo A.

Quando comparado ao fulvestranto, a RCEI variou entre R\$ 425.809,00 e R\$ 500.122,00 e o RCUI entre R\$ 551.155,00 e R\$ 749.403,00 nos modelos M-3 A, Bi e Bii/Biii.

Na análise de cenário alternativo, para a comparação entre ribociclibe + letrozol e palbociclibe + letrozol, o ribociclibe demonstrou ser uma tecnologia dominante, com um ganho de 0,22 AV e 0,14 AVAQ. Além disso foi associado a uma economia de R\$ 113.618,00 por paciente em relação ao palbociclibe + letrozol.

Os pareceristas apontaram que estes dados devem ser interpretados com cautela, pois os resultados estão sujeitos a importantes limitações, principalmente devido às incertezas quanto à meta-análise em rede realizada pelo demandante e à ausência de dados de RCUI e RCEI desta comparação. Foram ainda apontadas incertezas relacionadas às estimativas de eficácia e à taxa de desconto aplicada aos custos assumidos no modelo M-2 e às estimativas de HR para SLP para os comparadores no modelo M-3, entre outras.

Com relação às análises probabilísticas realizadas pelo proponente, os pareceristas salientaram que os achados do modelo M-7 e M-3 são mais consistentes, resultando em razões incrementais no quadrante de maior efetividade e maior custo de ribociclibe em relação aos diferentes comparadores.

No impacto orçamentário o proponente utilizou o horizonte temporal de 3 anos. O cálculo de pacientes elegíveis foi estratificado considerando: as especificidades dos diferentes padrões de tratamento, primeira (1L) ou segunda linha (2L); as características das populações incluídas nos estudos MONALEESA-2 (M-2), MONALEESA-3 (M-3 1L + M-3 2L) e MONALEESA-7 (M-7) e no status de menopausa das pacientes (peri/pré ou pós-menopausa). O impacto orçamentário da incorporação de ribociclibe foi estimado pela soma dos impactos de cada análise parcial.

Para os custos dos tratamentos, o demandante considerou o preço fábrica (PF18% e PF0% para os medicamentos desonerados de ICMS) da lista de preços da CMED. Foi adotada a posologia utilizada na bula dos medicamentos. As estimativas dos períodos livres de progressão foram extraídas de evidências científicas provenientes dos ensaios clínicos randomizados de comparações diretas entre tratamentos, conduzidos dentro da linha de tratamento específica.

Os pareceristas apontaram limitações no AIO do proponente no que tange à fonte de informação para os dados de prevalência de câncer metastático, de novo e recorrente dos estágios 0-III, quanto à taxa de incidência, quanto ao embasamento utilizado para considerar no primeiro ano da análise de que 60% dos pacientes estariam recebendo o tratamento como 1L e 40% como 2 L.

Aliado a isso foi salientada a não inclusão da referência utilizada para extrair os custos mensais de tratamento com quimioterápicos e os custos dos eventos adversos, entre outros.

Considerando tais limitações, os pareceristas refizeram o impacto orçamentário, contemplando um horizonte temporal de 5 anos.

Para o cálculo da população-alvo foram considerados parâmetros epidemiológicos diferentes, tendo sido incluída a taxa de mortalidade do câncer de mama RH+/HER2- e dados de outros dossiês. Foram

adotados os critérios de estratificação das populações incluídas nos estudos MONALEESA, com crescimento anual projetado de 0,74% ao ano. Dessa forma, a população-alvo alcançou 8.796 pessoas decrescendo para 8.410 pessoas no 5º ano, representando uma população média de 8.603 pessoas.

Com relação aos custos dos medicamentos, os valores foram atualizados de acordo com a lista da CMED de março de 2020, tendo sido adotado o preço de fábrica (PF) 18% de ICMS para todos os medicamentos, exceto para o letrozol, que por não apresentar este valor, foi utilizado PF0%. Também foram considerados os custos com eventos adversos.

Os pareceristas desenvolveram três 3 cenários referência consolidados, onde a participação do tratamento quimioterápico foi estimada em 50%.

Aliado a isso, foram considerados três cenários alternativos consolidados denominados “Sem Eventos Adversos, Eventos Adversos Demandante e Eventos Adversos Ajustados”. O impacto incremental no 1º ano foi de R\$55.129.463, R\$ 55.386.179 e R\$ 55.776.903 nestes cenários respectivamente. O impacto acumulado em 5 anos somou R\$ R\$1.026.137.296, R\$1.031.073.997 e R\$1.034.210.891, respectivamente, correspondendo a um impacto médio anual de R\$ 205.522.749, R\$ 206.214.799, e R\$ 206.842.178 respectivamente.

Finalmente foi destacado pelos pareceristas que a AIO recalculada também apresenta algumas fragilidades que devem ser levadas em consideração. Uma delas são parâmetros utilizados para o cálculo da população elegível: utilização de referências internacionais devido à ausência de dados brasileiros; a adoção de parâmetros definidos por especialistas retirados do dossiê do abemaciclibe (SBOC, 2019), também devido à ausência de dados na literatura.

CAPACIDADE INSTALADA

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 ribociclibe para o tratamento de CM avançado ou metastático RH+/HER2- é baseada, principalmente, em três ECR de fase III (MONALEESA-2, MONALEESA-3 e MONALEESA-7), estudos com baixo risco de viés e qualidade da evidência alta a moderada.

Com base no estudo MONALEESA-2, observa-se um benefício clínico com a combinação de ribociclibe mais letrozol, em comparação com o placebo mais letrozol, no tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM metastático HR+/ HER2 -, com ganho de sobrevida livre de progressão - SLP (25,3 meses (IC 95% 23,0 a 30,3) para ribociclibe mais letrozol e 16,0 meses (IC 95% 13,4 a 18,2). No geral, não foram evidenciadas diferenças clinicamente significativas na Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) entre os pacientes nos dois grupos de tratamento.

Com base no estudo MONALEESA-3, observa-se benefício clínico da combinação ribociclibe com fulvestranto, em comparação com placebo + fulvestranto, para mulheres na pós-menopausa com CM avançado HR+/ HER2-, no cenário de primeira ou segunda linha, com ganho estatisticamente significativo de SLP e sobrevida global - SG. Para esta comparação, não houve dados de qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS).

Com base no estudo MONALEESA-7, o uso de ribociclibe mais IANS (inibidor da aromatase não esteroide) comparado ao placebo mais IANS em primeira linha de tratamento em mulheres na pré ou

perimenopausa, demonstrou um benefício clínico de ribociclibe em combinação com um IANS (mais supressão ovariana) para mulheres na pré e peri menopausa, com um prolongamento significativo na SLP e SG. Uma melhora clinicamente significativa (> 5 pontos) da linha de base no escore de dor do EORTC QLQ-C30 foi observada no grupo do ribociclibe e foi mantida.

É necessário ponderar os efeitos do ribociclibe associado a terapia endócrina no tratamento do CM avançado ou metastático RH+/HER2- em mulheres na pré/peri ou pós-menopausa, entre as vantagens como o benefício clínico no ganho de SLP e SG, e desvantagens como os efeitos colaterais, potencialmente, graves, tais como neutropenia, leucopenia, prolongamento do intervalo QT, efeitos tóxicos hepatobiliares, e descontinuação por eventos adversos (avaliações de segurança mais abrangentes e um monitoramento clínico mais próximo serão necessários).

Por fim, ao final de cinco anos é previsto um incremento de total de 1,03 bilhão com a incorporação do Ribociclibe associado ao IA ou fulvestranto, considerando o cenário mais realista (com a inclusão dos custos de EA).

PARTICIPAÇÃO SOCIAL

REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 13

Data: 04/02/2020

URL: <https://www.youtube.com/watch?v=f7oARVfxqX0&list=PLiEVRl51iPY84DBOrXIJDnMhxA1NdgQg&index=2>

O representante da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica iniciou a apresentação fazendo um panorama do problema de saúde e elencando as tecnologias alternativas disponíveis no Rol para mesma indicação: tratamento de câncer de mama RH+/HER2- localmente avançado ou metastático. Informou que o ribociclibe é um inibidor seletivo de fator de crescimento (CDK4/6) que inibe o ciclo celular. Os estudos apresentados mostraram aumento na SLP de 9 e 13 meses favorecendo a associação de ribociclibe + letrozol, frente ao uso de placebo + letrozol; já a associação ribociclibe + fulvestranto mostrou ganhos de SLP de 8 meses, comparado ao uso de placebo + fulvestranto. Com relação a SG, as evidências mostraram redução do risco de morte em torno de 29%. Um dos estudos avaliou a qualidade de vida mostrando resultados favoráveis a associação ribociclibe + inibidor de aromatase. O representante informou aumento importante na incidência de eventos adversos graus III e IV, principalmente neutropenia e leucopenia, entretanto, a neutropenia febril foi observada em apenas 1,5% dos pacientes em uso de ribociclibe + letrozol. No que diz respeito à análise de custos, foi reportado que o ribociclibe é uma alternativa mais barata e mais efetiva que o palbociclibe. O impacto orçamentário da incorporação de ribociclibe no Rol foi estimado em uma média anual de 47 milhões de reais, em 3 anos.

O representante da Fenasaúde e Abramge argumentou que apesar dos ganhos em termos de SLP, os dados ainda são imaturos, o que gera incertezas com relação a SG. A análise de custo efetividade também foi considerada inconsistente, subestimada; e o impacto orçamentário foi criticado por utilizar doses e marketing share não compatíveis com a realidade da saúde suplementar. Foi informado que o NICE estaria aguardando, até o final de 2020, por mais evidências para decidir sobre a incorporação; entretanto o medicamento está sendo disponibilizado por meio de um fundo específico para pacientes de câncer, mediante acordo comercial. O CADTH recomendou o uso em associação com letrozol, caso o custo-efetividade seja reduzido. Foi discutida a necessidade de criação de mecanismos de compartilhamento de risco, que pudessem facilitar a negociação de preços para compra de medicamentos mais custo efetivos. Por fim, o representante da Fenasaúde e Abramge não foi favorável a incorporação do medicamento.

Durante a discussão, houve a participação de uma paciente que falou sobre os benefícios da medicação na sua perspectiva.

RECOMENDAÇÃO TÉCNICA

NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP

Recomendar a incorporação no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde do medicamento antineoplásico oral Ribociclibe, para o tratamento de pacientes, com câncer de mama localmente avançado ou metastático, receptor hormonal (RH) positivo e receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo em combinação com um inibidor de aromatase ou fulvestranto. Em mulheres na pré ou perimenopausa, a terapia endócrina deve ser combinada com um agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH).

DOCUMENTOS VINCULADOS

1. Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, Ribociclibe para o tratamento de câncer de mama RH+/HER2- localmente avançado ou metastático, 2020.