

DECLARAÇÃO

Declara estar ciente que o preenchimento dos campos obrigatórios do FormRol, bem como o envio dos documentos obrigatórios, são requisitos para análise de elegibilidade da proposta de atualização do Rol?

Sim

Declara estar ciente que o preenchimento do FormRol com conteúdo inespecífico, pouco abrangente ou incompatível com as perguntas formuladas poderá trazer prejuízo para análise de elegibilidade da proposta de atualização do Rol?

Sim

Declara estar ciente que os documentos de envio obrigatório deverão ser elaborados em conformidade com o disposto nos incisos XII a XIV do art. 9º da RN nº 439/2018?

Sim

Declara estar ciente que é obrigatório o envio dos textos completos das evidências científicas referenciadas no parecer técnico-científico - PTC/revisão sistemática?

Sim

Declara que as informações prestadas neste formulário eletrônico são verdadeiras?

Sim

BLOCO I - IDENTIFICAÇÃO DO PROPONENTE**Proponente:**

Pessoa Jurídica

CNPJ :

56.994.502/0001-30

Razão social :

Novartis Biociencias SA

E-mail da pessoa jurídica:

fabiof.guimaraes@novartis.com

Telefone da pessoa jurídica :

(11) 9896-73058

Endereço da pessoa jurídica :

Av. Professor Vicente Rao, 90

Cidade da pessoa jurídica:

São Paulo

Unidade Federativa (UF) da pessoa jurídica:

SP

CEP da pessoa jurídica:

04636-000

Representação no âmbito do COSAÚDE:

Outra

Especificar representação no âmbito do COSAÚDE:

INTERFARMA

CPF do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:

31969174870

Nome completo do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol :

Gabriela Castilho

E-mail para contato com o responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:

gabriela.castilho@novartis.com

Telefone para contato com o responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:

(11) 9456-38433

Formação profissional do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol :

Bióloga, Ph.D

**Declaro que me foram outorgados poderes para
submeter a presente proposta em nome do
proponente pessoa jurídica:** Sim

BLOCO II - PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO DO ROL**Nome da tecnologia em saúde objeto da proposta de atualização do Rol:**

Kisqali™ (ribociclib)

Tipo de proposta de atualização do Rol:

Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol

Justifique o porquê da proposta de atualização do Rol:

O câncer de mama (CM) do subtipo histológico RH+/HER2- (receptor hormonal positivo e receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 negativo) é o mais prevalente na população, representando >70% dos casos. No cenário avançado/metastático, onde não há perspectiva de cura, o CM RH+/HER2- demanda maior controle da doença, com o objetivo de aumentar a sobrevida do paciente, com manutenção da sua qualidade de vida.

Os tratamentos atualmente aprovados e reembolsados na Saúde Suplementar se baseiam na terapia de base hormonal (terapia endócrina, TE) ou quimioterapia (QT). A resistência endócrina, e a consequente recorrência da doença, consistem nas principais limitação dos benefícios da terapia endócrina em pacientes com CM avançado RH+ e, quando ocorrem, linhas adicionais de TE fornecem benefícios clínicos marginais.

A quimioterapia, geralmente reservada para pacientes com doença de progressão rápida ou para pacientes cujo CM é resistente à TE, é a opção com perfil de eventos adversos que mais prejudica a qualidade de vida (QVRS) da paciente dentre os tratamentos disponíveis, sendo a perda de cabelo, cicatrizes, alterações corporais, de peso, limitações funcionais e fadiga os eventos adversos mais frequentemente reportados. Diante do desafio da resistência endócrina e do prejuízo da qualidade de vida com agentes quimioterápicos, os tratamentos disponíveis tornam-se subótimos no controle e manutenção do câncer de mama metastático (mCM).

O padrão de tratamento para a histologia RH+/HER2- é mantido desde a década de 70, com alguma inovação nos esquemas quimioterápicos mais eficazes para controlar a doença quando se torna mais agressiva, porém às custas de muita toxicidade e prejuízo na qualidade de vida. Por outro lado, inovações de tratamento para o CM subtipo HER2+ (~15-20% dos mCM), que demonstraram aumentos substanciais na sobrevida da paciente, tais como trastuzumabe e pertuzumabe, já foram reconhecidas e estão hoje disponíveis na saúde suplementar e, mais recentemente, incorporadas também pela CONITEC no sistema público de saúde.

O ribociclib traz uma nova perspectiva de tratamento e resultados sem precedentes na literatura para as mulheres na pré/perí e pós menopausa com mCM RH+/HER2-, já que, em combinação com TE (inibidores de aromatase ou fulvestranto), atua em mecanismos que visam vencer a resistência à TE, por meio da inibição das vias de sinalização alternativas. Esta nova classe terapêutica, investigada no maior programa já conduzido para avaliar essa classe de medicamento, representado por 3 ensaios clínicos randomizados fase III, evidenciou superioridade estatística e clínica da associação de ribociclib e TE nos desfechos sobrevida livre de progressão (SLP), taxas de resposta e benefício clínico, aliados a um perfil de segurança bastante favorável e manejável. Em relação à QVRS, o programa demonstrou melhora no tratamento das mulheres em pré/perí-menopausa e manutenção da qualidade de vida na mulher em pós-menopausa. Especificamente para as mulheres em pré/perí-menopausa, o ribociclib é o único inibidor CDK4/6 que demonstrou, com significância estatística, aumentar a sobrevida global (SG). Para o tratamento da mulheres pós-menopáusicas, em primeira e segunda linhas, os resultados para SG ainda permanecem imaturos, e, portanto, inconclusivos.

Em adição, os achados clínicos foram particularmente relevantes na visão do paciente, principal interessado na incorporação da inovação tecnológica, que tem sua representação na figura das associações de pacientes, que endossam o pleito da incorporação de ribociclib, conforme anexo 1 do arquivo de revisão sistemática, que contempla cartas de endosso da AMUCC, IVOC e FEMAMA.

Apresente a proposta de atualização do Rol, especificando a indicação de uso da tecnologia em saúde no âmbito da Saúde Suplementar:

Incorporação do succinato de ribociclib 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 ribociclib foi extensamente estudado em um robusto programa de desenvolvimento clínico de estudos fase I, II e III, com pacientes com câncer de mama avançado/metastático que progrediram do cenário adjuvante ou que foram diagnosticadas já em estágio metastático (pacientes de novo).

BLOCO III - PROBLEMA DE SAÚDE**Descrição da doença/condição de saúde relacionada a proposta de atualização do Rol:**

O câncer da mama (CM) é o tipo de câncer mais frequente e incidente entre as mulheres em todo o mundo (após o câncer de pele não-melanoma). Análises da base de dados do Global Burden of Disease estimaram, em 2016, 545.589 mortes por CM em todo o mundo, sendo 17.018 ocorridas no Brasil (1). O CM corresponde a 25,2% de todos os tumores malignos femininos, sendo a principal causa de morte por câncer em mulheres entre 20 e 59 anos, evidenciando um problema de saúde pública relevante (2).

A incidência do CM aumenta de acordo com a idade, sendo maior em mulheres acima de 50 anos do que em mulheres jovens; importante ressaltar, porém, que o CM em mulheres jovens é geralmente mais agressivo e, por estarem fora da idade de rastreamento periódico, acabam sendo detectados em estágios mais avançados. O tratamento do CM em mulheres jovens é semelhante ao tratamento das mulheres com CM na pós-menopausa, com a diferença de que haverá a necessidade de castração bioquímica ou cirúrgica, para que haja supressão da função ovariana, visto que o hormônio induz vias de sinalização tumorais (3). Portanto, é consenso na prática clínica que a paciente jovem deve ser induzida à menopausa, para então selecionar o melhor tratamento antineoplásico e individualizar o tratamento.

Apesar dos avanços no tratamento do CM, aproximadamente 30% das mulheres irão desenvolver CM localmente avançado ou metastático (mCM) ao longo de suas vidas, condições que são incuráveis e apresentam mau prognóstico; dados americanos e europeus demonstram que a taxa média de sobrevida em 5 anos de mulheres com CM localmente avançado é de 55%, diminuindo para ~20% quando o CM é metastático (4). A sobrevida global do mCM é, aproximadamente, 2 a 3 anos (5).

Para a classificação histológica da doença, avalia-se o status dos receptores hormonais (RH) e do receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2). Com relação à expressão do primeiro, observa-se que aproximadamente 55% dos carcinomas de mama apresentam status de receptores de progesterona (RP) positivos e 75% apresentam status de receptores de estrogênio (RE) positivos, indicando sua grande importância para a determinação do tratamento e prognóstico dos pacientes (6). A expressão de RHs geralmente é uma indicação de melhor prognóstico (7).

A progressão do CM está associada à alta carga de sintomas, principalmente relacionados à mobilidade limitada, fraturas, estresse psicológico e dor crônica, levando ao comprometimento significativo da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), que geralmente piora com linhas posteriores de terapia. O mCM também impõe uma carga social substancial em termos de produtividade reduzida no trabalho, especialmente em mulheres na fase pré-menopáusia (8,9).

O CM localmente avançado ou metastático representa também um impacto econômico bastante significativo para os sistemas de saúde. Dados provenientes de estudos conduzidos no Brasil estimaram, em 2010, gastos diretos da ordem de 151,8 milhões de dólares com o tratamento do CM (10). Os custos indiretos, apesar de não estimados nacionalmente, devem ser ainda mais significativos, visto que muitas mulheres, ao diagnóstico, acabam comprometendo sua produtividade, deixando de contribuir como força de trabalho. Cabe ressaltar que, na América Latina, a tendência de diagnosticar pacientes nos estágios mais avançados de doença afeta negativamente não apenas a taxa de sobrevida, mas também acarreta no aumento dos gastos per capita com saúde.

Diante do contexto descrito acima, a atual proposta traz dados clínicos relevantes do ribociclib para mulheres com câncer de mama avançado/metastático RH+/HER2-, na pré/perimenopausa e pós-menopausa, em combinação à terapia endócrina (inibidor de aromatase ou fulvestranto – ambos reembolsados atualmente no Rol de procedimentos da ANS).

Referências:

1. Global Burden of Disease (GBD) 2018. Acesso em <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
2. World Health O. Globocan 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012.
3. Day R, Ganz PA, Costantino JP, Cronin WM, Wickerham DL, Fisher B. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2659-69.
4. Sant M, Allemani C, Capocaccia R, Hakulinen T, Aareleid T, Coebergh JW, et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer*. 2003;106(3):416-22.
5. Yücel B, Bahar S, Kaçan T, Şeker M, Celasun M. Importance of Metastasis Site in Survival of Patients with Breast Cancer. *Austin J Med Oncol*. 2014;1(2): 7. 2014 [Available from: <http://austinpublishinggroup.com/medical-oncology/download.php?file=fulltext/ajmo-v1-id1008.pdf>.
6. Nadji M G-FC, Ganjei-Azar P, Morales AR. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. *Am J Clin Pathol*. 2005;123(1):21-7.
7. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5).
8. Ecclestons C, Chow R, Pulezans N, Zhang L, Leahey A, Hamer J, et al. Quality of life and symptom burden in patients with metastatic breast cancer. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2016;24(9):4035-43.
9. Mor V, Malin M, Allen S. Age differences in the psychosocial problems encountered by breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1994(16):191-7.
10. Teich N, Pepe C, Vieira F, et al. Retrospective cost analysis of breast cancer patients treated in a Brazilian outpatient cancer center. . *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28 (suppl 15):11026.

Diagnóstico - Padrão ouro para o diagnóstico da doença/condição de saúde:

Segundo os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) em Oncologia do Ministério da Saúde (1), quando há suspeita de CM por métodos de detecção precoce, como a mamografia ou exame físico (nódulo mamário palpável), deve ser realizada biópsia. Após o diagnóstico confirmado por exame histopatológico, deve ser feita anamnese focada na história familiar, comorbidades, fatores de risco e evolução cronológica da doença (1). A classificação molecular do CM pode ser realizada no material histopatológico por análise genética e, mais comumente, por imuno-histoquímica, permitindo a determinação dos status dos RHs de estrogênio e progesterona e a avaliação do status do HER2(1). Vale ressaltar que a complementação do diagnóstico molecular (como Mamaprint e Oncotype) no CM, assim como em diversos outros tumores, tem se estabelecido como importante critério definidor de conduta na prática clínica, devido à implicação prognóstica dos mesmos.

Referências:

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à S. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 356- p.

Tratamento - Conjunto de intervenções em saúde atualmente utilizado no manejo da doença/condição de saúde:

De acordo com as principais diretrizes nacionais e internacionais (1-6), antes do advento dos iCDK4/6, as opções de tratamento para mCM HR+/HER2- incluíam hormonioterapia (HT) [inibidores da aromatase (IA): letrozol, anastrozol e exemestano; degradador ou regulador descendente seletivo do receptor de estrogênio (fulvestranto); moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (tamoxifeno)], quimioterapia (QT) e agentes direcionados, como o inibidor da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) everolimo (reservado para segunda linha em diante) – estes compostos são atualmente reembolsados na Saúde Suplementar; os inibidores de CDK4/6, ribociclib, palbociclib e abemaciclib são opções terapêuticas emergentes, relevantes e preferenciais, mas ainda são utilizadas de forma esparsa diante da ausência de reembolso.

Os principais fatores que direcionam a seleção dos tratamentos de CM incluem o perfil do paciente (idade, comorbidades, performance status), tipo do tumor (subtipo histológico, expressão de receptores hormonais/HER2), característica da doença (sítio de metástases, carga tumoral, sintomatologia, terapias prévias) e agente terapêutico (mecanismo de ação, toxicidade, interação medicamentosa, custo, disponibilidade, via de administração). No geral, uma abordagem multidisciplinar é usada no tratamento do CM, que inclui cirurgia e radioterapia, e o tratamento medicamentoso sistêmico, dependendo do estágio do tratamento do paciente e do histórico da doença.

Na pré-menopausa, é comum tratar a paciente com um inibidor da função ovariana (como goserrelina) e tamoxifeno ou inibidor de aromatase (IA). Em mulheres na pós-menopausa, até 2018, o inibidor da aromatase não esteroidal (IANS, letrozol ou anastrozol), era considerado como tratamento preferencial de primeira linha recomendado no mCM HR+/HER2- sensíveis à TE, e fulvestranto (em monoterapia ou em combinação a IA) considerado para pacientes com doença de novo (metastáticas ao diagnóstico) ou ainda para pacientes com resistência endócrina secundária.

O uso da QT, embora recomendado pelas diretrizes nacionais e internacionais para casos específicos e agressivos de mCM RH+/HER2- (no caso de crise visceral, por exemplo), é amplamente utilizado na prática clínica do Brasil; um levantamento recente do Latin America Cooperative Oncology Group (LACOG) descreve que a QT é administrada em mais de 50% dos casos de mCM RH+/HER2-, sendo os motivadores para o uso excessivo da QT ainda alvos de intensas discussões entre especialistas. Em suma, a QT deveria ser reservada para pacientes com doença rapidamente progressiva ou resistência endócrina demonstrada, em face da toxicidade intrínseca do seu mecanismo de ação, que causa prejuízo significativo na qualidade de vida dos pacientes e contribui substancialmente para o aumento dos custos gerais com a saúde e a utilização de recursos.

Atualmente, os IANS ainda são considerados padrão de tratamento, sendo utilizados, mais recentemente, em associação aos inibidores de CDK4/6, que podem ainda ser combinados com fulvestranto, a depender do perfil da paciente e da preferência do oncologista.

Opções posteriores de linhas de tratamento (segunda linha em diante) incluem ciclos alternativos de HT ou terapias alvo-dirigidas, como everolimo mais exemestano, ou inibidores de CDK4/6 mais fulvestranto ou ainda fulvestranto em monoterapia.

Referências:

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Portaria Conjunta Nº 19 de 3 de Julho de 2018. 2018.
2. Diretrizes SBOC. Carcinoma de Mama 2017 11/01/2018. Available from: https://www.sbo.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/Carcinoma_de_Mama.pdf.
3. Manual de Oncologia Clínica do Brasil (MOC). Câncer de mama metastático RH positivo, HER-2 negativo: Primeira linha de tratamento. . 2018.
4. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines. Breast Cancer. 2016.
5. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, Andre F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) dagger. Ann Oncol. 2018;29(8):1634-57.
6. Rugo HS, Vidula N, Ma C. Improving Response to Hormone Therapy in Breast Cancer: New Targets, New Therapeutic Options. American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO American Society of Clinical Oncology Meeting. 2016;35:e40-54.

Prognóstico da doença/condição de saúde:

De uma forma geral, a neoplasia de mama é considerada de bom prognóstico quando diagnosticada e tratada precocemente. Entretanto, o diagnóstico em estágio avançado dificulta ou inviabiliza a cura dos pacientes. A incidência de CM nos EUA é quase o dobro da incidência no Brasil; as taxas de mortalidade, entretanto, são semelhantes em ambos contextos, o que demonstra desafio do acesso ao diagnóstico precoce e tratamentos eficazes no controle do câncer de mama em países em desenvolvimento. Além disso, no contexto do estadiamento, a taxa de sobrevida em cinco anos em pacientes com CM localmente avançado iniciais diminui de 55% para 18% em pacientes com CM metastático (1). Ainda no cenário metastático, o local e número de metástases à distância são fatores prognósticos conhecidos para pacientes com CM (2-4); enquanto os pacientes com metástases ósseas apresentaram mediana mais longa de SG, os pacientes com metástases viscerais e cerebrais apresentaram menor mediana de SG, com uma taxa média de sobrevida global de ~20% em 5 anos.

As metástases de câncer representam uma carga enorme de doença em mulheres jovens com CM, mas poucos estudos focaram no efeito da idade em pacientes metastáticas (6). Um estudo retrospectivo recente comparou padrões metastáticos e prognóstico entre pacientes com mCM, por grupos etários, usando dados populacionais do SEER; uma proporção maior de pacientes com idade <50 anos (34,9%) apresentou múltiplos locais metastáticos quando comparada à proporção de pacientes com idade ≥ 50 anos (28,3%) (p<0,001). Em coletivo, estes dados reforçam o pior prognóstico identificado nas pacientes jovens com CM.

Referências:

1. Sant M, Allemani C, Capocaccia R, Hakulinen T, Aareleid T, Coebergh JW, et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. Int J Cancer. 2003;106(3):416-22.
2. Largillier R, Ferrero JM, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari V, et al. Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2008;19(12):2012-9.
3. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmoortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? Br J Cancer. 2015;112(9):1445-51.
4. Yamamoto N, Watanabe T, Katsumata N, Omuro Y, Ando M, Fukuda H, et al. Construction and validation of a

practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 1998;16(7):2401-8.

5. Yücel B, Bahar S, Kaçan T, Şeker M, Celasun M. Importance of Metastasis Site in Survival of Patients with Breast Cancer. Austin J Med Oncol. 2014;1(2):

6. Chen MT, Sun HF, Zhao Y, Fu WY, Yang LP, Gao SP, et al. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis. Scientific reports. 2017;7(1):9254.

Qual a incidência da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estimam-se 59.700 casos novos de câncer de mama, para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 56,33 casos a cada 100 mil mulheres (1).

Qual a prevalência da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) não descreve dados de prevalência em suas estimativas, no entanto, de acordo com o Global Burden of Disease (GBD), a prevalência estimada do câncer de mama no Brasil é de 387,22 casos a cada 100 mil mulheres (2).

Qual a taxa de mortalidade da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a taxa de mortalidade por câncer de mama é 13,68 óbitos/100.000 mulheres em 2015. As regiões Sul e Sudeste são as que apresentam as maiores taxas, com 15,26 e 14,56 óbitos/100.000 mulheres em 2015, respectivamente (1).

População-alvo

Delimitar a população-alvo para a tecnologia em saúde em proposição.

A população-alvo para a utilização da tecnologia em proposição é composta por um grupo específico da população de pacientes com a doença/condição de saúde?

Sim, a população alvo é formada por um grupo específico de pacientes com a doença/condição de saúde.

Defina a população-alvo para utilização da tecnologia em saúde:

A população alvo para tratamento com a associação de ribociclibe + TE é representada pela população 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 negativo (HER-2).

O racional utilizado para as estimativas anuais da população alvo está detalhadamente descrito no documento de Análise de Impacto Orçamentário (item 3.1). De maneira geral, o cálculo é condicionado às premissas do ano 1 e à dinâmica do tratamento assumida de 1L e 2L dos anos subsequentes do modelo.

A população-alvo representa que percentual da população com a doença/condição de saúde?

A população alvo representa 3,08% de todos os casos de câncer de mama estimados no Brasil (referências 2,3,4,5,6,8)

População-alvo - Estimativas anuais

Considerando a população-alvo e na perspectiva da Saúde Suplementar, fornecer uma estimativa anual quanto ao número de indivíduos que poderá utilizar a tecnologia nos primeiros cinco anos.

1º ano:

10528

2º ano:

7280

3º ano:

4915

4º ano:

5085

5º ano:

5602

Referências Bibliográficas

Referências bibliográficas completas utilizadas para citação dos dados epidemiológicos da doença/condição de saúde, bem como para delimitação da população-alvo (quando possível, incluir identificador de objeto digital - DOI/link para acesso web):

1. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da S. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2018.
2. Global Burden of Disease (GBD) 2018. Acesso em <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
3. Mariotto AB, Etzioni R, Hurlbert M, Penberthy L, Mayer M. Estimation of the Number of Women Living with Metastatic Breast Cancer in the United States. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2017;26:809-15.
4. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. J Natl Cancer Inst 2014;106.
5. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. Oncologist 2005;10 Suppl 3:20-9.
6. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23 Suppl 7:vii11-9.
7. Colleoni M, Sun Z, Price KN, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2016;34:927-35.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística: IBGE. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>.

BLOCO IV - TECNOLOGIA EM SAÚDE

Categorização da tecnologia em saúde:

Inovação tecnológica

Caracterização da tecnologia em relação à(s) existente(s) no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde vigente:

Alternativa: a tecnologia proposta é uma opção à(s) já existente(s) no Rol

Complementar: a tecnologia proposta deve ser utilizada associada à(s) já existente(s) no Rol

Número de registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

100681157

Princípio ativo do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Succinato de ribociclibe

Classe terapêutica do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Agentes antineoplásicos e imunomoduladores

Indicação de uso do medicamento, conforme bula profissional registrada na ANVISA :

Kisqali (succinato de ribociclibe) 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).

Nome comercial do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Kisqali™

Nome da empresa detentora do registro, conforme informações de registro na ANVISA:

NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A

Data do registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

30/07/2018

Vencimento do registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

07/2023

Apresentação do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

200 MG/DOSE COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 21; 200 MG/DOSE COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 42; 200 MG/DOSE COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 63.

Forma farmacêutica do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Comprimido Revestido

Via de administração do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

ORAL

Posologia do medicamento, conforme bula profissional registrada na ANVISA:

A dose recomendada de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) é de 600 mg, uma vez por dia, durante 21 dias consecutivos. Em seguida, as pacientes devem se manter por 7 dias sem tratamento, o que resulta em um ciclo completo de 28 dias. O medicamento deve ser utilizado em combinação com 2,5 mg de letrozol, ou outro IA, que deve ser tomado por via oral, diariamente, ao longo do ciclo de 28 dias, ou em combinação com 500 mg de fulvestranto administrado intramuscularmente nos dias 1, 15 e 29, e uma vez por mês subsequentemente.

A administração do medicamento é permitida apenas em ambiente hospitalar?

Não

A administração do medicamento poderá ocorrer em ambiente:

Hospitalar
Ambulatorial
Domiciliar

Descrever os impactos da tecnologia, em termos de benefícios clínicos, para a morbimortalidade e para qualidade de vida associada a doença/condição de saúde:

O ribociclibe foi avaliado em um extenso programa de desenvolvimento clínico para tratamento de câncer de mama chamado MONALEESA, composto de 3 estudos pivotais, Monaleesa 2, 3 e 7, todos de fase III, randomizados, duplo-cegos, multicêntricos e internacionais. Os estudos MONALEESA-2 (M2) e MONALEESA-3 (M3) incluíram pacientes na condição de pós-menopausa e o estudo MONALEESA-7 (M7) incluiu pacientes na pré/perimenopausa. O ribociclibe foi avaliado em associação aos inibidores de aromatase em primeira linha nos estudos M2 e M7 e em associação ao fulvestranto no estudo M3, em primeira e segunda linhas de tratamento.

Os desfechos avaliados pelos estudos de ribociclibe foram sobrevida livre de progressão (SLP)(1-7), sobrevida global (SG) (1-7), taxas de resposta global e taxa de benefício clínico (1-7), qualidade de vida (1-7) e eventos relacionados à segurança (1-7). Em relação ao desfecho SLP, o ribociclibe, tanto em combinação com IA, quanto em combinação com fulvestranto, demonstrou aumento significativo na mediana de SLP em relação aos respectivos tratamentos em monoterapia (IA ou fulvestranto). As magnitudes dos efeitos foram clinicamente relevantes, variando as reduções relativas para o risco de progressão entre 41% a 45%. Assim, no M2, a mediana de SLP com o uso de ribociclibe mais inibidor de aromatase (IA) foi de 25,3 meses (IC 95%: 23,0-30,3 meses) versus 16,0 meses (IC 95%: 13,4-18,2 meses) com IA em monoterapia. No estudo M7, a mediana de SLP com o uso de ribociclibe mais inibidor de aromatase (IA) foi de 27,5 meses (IC 95%: 19,1-não alcançado) versus 13,8 meses (IC 95%: 12,6-17,4 meses). Em relação ao M3, a mediana de SLP com o uso de ribociclibe mais fulvestranto foi de 20,5 meses (IC 95%: 18,5-23,5 meses) versus 12,8 meses (IC 95%: 10,9-16,3 meses) com fulvestranto em monoterapia na população geral, que inclui primeira e segunda linha de tratamento. Quando analisados os dados apenas em primeira linha, o grupo de pacientes tratadas com ribociclibe mais fulvestranto não atingiu a mediana de SLP enquanto que o grupo tratado com fulvestranto em monoterapia apresentou mediana de SLP de 18,3 meses [IC 95% HR 0,58 (0,42-0,80)] (8). Tais achados demonstram ser consistentes entre os estudos, independentemente do comparador (em combinação com IA ou fulvestranto), da população (em mulheres em pré/perimenopausa e pós-menopausa) e da linha de tratamento estudada (em primeira ou segunda linhas).

Em relação à sobrevida global (SG), as análises finais somente estão disponíveis para a população de mulheres na pré/perimenopausa, incluídas no estudo MONALEESA-7. Trata-se da segunda análise interina do M7 (ainda não-publicados, portanto, confidenciais), que evidenciou que ribociclibe associado a um IA, quando comparado a um IA em monoterapia, aumentou, com significância clínica e estatística, a sobrevida global da paciente. Assim, a mediana de SG no grupo ribociclibe mais IA ainda não foi atingida, enquanto que a mediana de SG do grupo IA em monoterapia foi de 40,7 meses. Este é o primeiro e único dado de aumento de SG estatisticamente significativo e clinicamente relevante observado em pacientes tratadas com iCDK4/6. Dados de SG já publicados demonstraram que o ribociclibe em associação ao fulvestranto não aumentou de forma significativa a SG de pacientes pré e pós-menopáusicas quando comparado à monoterapia com fulvestranto, apesar de evidenciar ganho de 6,9 meses no tempo de sobrevida global (9). Em relação aos demais estudos (M2 e M3), os resultados finais para SG ainda não estão maduros, motivo pelo qual os estudos ainda se encontram em andamento.

Proporções significativamente maiores de pacientes atingiram resposta global com a terapia com ribociclibe mais IA ou fulvestranto quando comparadas aos respectivos grupos controles em monoterapia, independentemente da população estudada (pré e pós-menopausa) e linhas de tratamento (primeira e segunda linha). Assim, no estudo M2, 42,5% dos pacientes em uso de ribociclibe mais IA atingiram taxa de resposta global versus 28,7% com o IA em monoterapia ($p<0,001$). As respectivas taxas nos estudos M3 foram de 32,4% e 21,5% ($p<0,001$) e, no estudo M7, foram de 41% e 30% ($p<0,001$).

Ainda, proporções significativamente maiores de pacientes atingiram benefício clínico com a terapia com ribociclibe mais IA ou fulvestranto quando comparadas aos respectivos grupos controles em monoterapia, independentemente da população estudada (pré e pós-menopausa) e linhas de tratamento (primeira e segunda linha). Assim, no estudo M2, 79,3% dos pacientes em uso de ribociclibe mais IA atingiram taxa de benefício clínico versus 72,8% com o IA em monoterapia ($p=0,02$). As respectivas taxas nos estudos M3 foram de 70,2% e 62,8% ($p=0,02$) e, no estudo M7, foram de 79% e 70% ($p=0,02$). O desfecho benefício clínico reflete a porção de pacientes com respostas completas (desaparecimento do tumor por RECIST), respostas parciais (redução do tumor por RECIST) e doença estável por ≥ 24 meses (manutenção do tamanho inicial do tumor por RECIST), enquanto que as taxas de resposta global refletem apenas a porção de pacientes com respostas objetivas (completas ou parciais), não incluindo doença estável. Em relação ao desfecho de avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), o tratamento com ribociclibe demonstrou melhorar ou manter a QVRS da paciente quando comparado ao tratamento com TE. As pacientes pós-menopáusicas (M2 e M3) com mCM HR+/HER2- que receberam ribociclibe em combinação com letrozol ou fulvestranto tiveram resultados de QVRS semelhante às das pacientes que receberam letrozol ou fulvestranto em monoterapia, dados mensurados pelo questionário EORTC QLQ-C30 ou por deterioração $\geq 10\%$ na pontuação da escala global de qualidade de vida. Em especial, no estudo M2, houve redução clinicamente significativa (> 5 pontos) no domínio da dor,

precocemente observada no braço do ribociclib + IA sendo mantida até o ciclo 15 do tratamento. A dor, assim como a fadiga, é o sintoma mais frequente e persistente após o tratamento do câncer (10-13), com forte relação com a diminuição da qualidade de vida e maior auto-percepção de incapacidade (12-14). Apesar das altas incidências e prevalência, a capacidade de avaliar esse sintoma no câncer continua sendo um desafio clínico, devido à complexidade da doença e à experiência subjetiva da dor (15), não sendo adequadamente tratada, apesar das recomendações que o controle eficaz da dor seja incluído como parte do plano de tratamento (16).

No estudo M7 (7), por outro lado, a associação ribociclib + IA demonstrou melhorar de forma significativa a QVRS da paciente em pré/peri-menopausa: a mediana do tempo até a deterioração definitiva ($\geq 10\%$) não foi alcançada no grupo de ribociclib (IC 95%: 22,2 meses - não atingido) em comparação com 21,2 meses (IC 95%: 15,4–23,0 meses) no grupo placebo (HR: 0,70, IC 95%: 0,53–0,92; $p = 0,004$). Uma melhora clinicamente significativa (> 5 pontos) em relação ao valor basal no escore EORTC QLQ-C30, incluindo também o domínio "dor", foi observada logo na semana 8 no grupo do grupo ribociclib + IA, e foi mantida ao longo do estudo, o que não foi observada no grupo controle. A QVRS é especialmente relevante para pacientes pré-menopáusicas com mCM considerando que são pacientes jovens e ativas, que não sentiram o peso das comorbidades crônicas associadas à idade avançada. Além disso, como as mulheres jovens estão no mercado de trabalho, a condição clínica ou o tratamento podem interromper a carreira e ter um impacto negativo e duradouro em sua renda familiar. Preocupações sobre carreira e trabalho, e incertezas sobre a recidiva da doença são também peculiaridades evidenciadas em mulheres mais jovens com CM (17,18). Estes fatores sugerem que as mulheres mais jovens, muitas vezes, têm menor QVRS e maior carga financeira do que as mulheres com mais idade com CM (19).

A superioridade do ribociclib, associada às terapias endócrinas, foi demonstrada por evidências científicas com alta validade interna, uma vez que os estudos do programa MONALEESA são todos ensaios clínicos randomizados que apresentaram baixo risco de viés (de acordo com a ferramenta de risco de viés da Cochrane), demonstrando benefícios de magnitude clinicamente relevantes, estatisticamente significantes e consistentes entre todos os estudos. Além disso, ser uma medicação de administração oral e de uso domiciliar, com um perfil de toxicidade favorável, de fácil manejo, só tem a contribuir com a adesão ao tratamento e manutenção da qualidade de vida da paciente com mCM, representando um tratamento de impacto altamente relevante no tratamento dessa condição grave, considerada incurável.

Outro benefício atrelado ao uso do ribociclib advém da sua estrutura de precificação aliada à posologia: todas as caixas de ribociclib (63, 42 e 21 cp) contêm comprimidos de potência única (200 mg), assim, caso a paciente necessite reduzir a dose diária, ela apenas tomará um comprimido a menos, esgotando toda medicação da caixa sem desperdício de comprimidos não tomados (o que no caso dos demais iCDK4/6 traria um prejuízo financeiro ao sistema de saúde, pois a paciente, necessariamente, deve comprar outra caixa para ajustar à redução da dose). Em adição, o preço registrado na CMED é proporcional à quantidade de medicação na caixa, sendo linearmente reduzida da apresentação de 63 à caixa de 21 comprimidos (o que não ocorre nos demais iCDK4/6 que tem o esquema de precificação fixo independente da apresentação). Levando em consideração estes dois parâmetros (potencial redução de dose e preço linear) o preço do tratamento com ribociclib é, em média, 20% mais barato que o tratamento com palbociclib no contexto da paciente com mCM RH+/HER2- na pós-menopausa.

Em conclusão, dentre os iCDK4/6 o ribociclib é a opção mais viável do ponto de vista financeiro e a única que dispõe de dados de SG estatisticamente significativos e clinicamente relevantes até o momento.

Referências:

1. Ayyagari R, Tang D, Patterson-Lomba O, Zhou Z, Xie J, Chandiwana D, et al. Progression-free Survival With First-line Endocrine-based Therapies Among Postmenopausal Women With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer:: A Network Meta-analysis. *Clin Ther.* 2018;40(4):628-39 e3.
2. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738-48.
3. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(7):1541-7.
4. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(1):127-34.
5. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentis M, Im SA, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465-72.
6. Sonke GS, Hart LL, Campone M, Erdkamp F, Janni W, Verma S, et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(3):659-69.
7. Tripathy D, Sohn J, et al. First-line ribociclib or placebo combined with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized Phase III MONALEESA-7 trial. *Oral presentation - SABSC 2017.* 2017.
8. Slamon DJ et al. ASCO 2018;abst 1000 (oral presentation).
9. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1926-36.
10. Nijs J, Leysen L, Pas R, Adriaenssens N, Meeus M, Hoelen W, et al. Treatment of pain following cancer: applying neuro-immunology in rehabilitation practice. *Disabil Rehabil.* 2018;40(6):714-21.
11. Tasmuth T, von Smitten K, Hietanen P, Kataja M, Kalso E. Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. *Ann Oncol.* 1995;6(5):453-9.
12. Rietman JS, Dijkstra PU, Debreczeni R, Geertzen JH, Robinson DP, De Vries J. Impairments, disabilities and health related quality of life after treatment for breast cancer: a follow-up study 2.7 years after surgery. *Disabil Rehabil.* 2004;26(2):78-84.
13. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(1):143-9.
14. Satija A, Ahmed SM, Gupta R, Ahmed A, Rana SP, Singh SP, et al. Breast cancer pain management - a review of current & novel therapies. *The Indian journal of medical research.* 2014;139(2):216-25.
15. Harrington S, Gilchrist L, Sander A. Breast Cancer EDGE Task Force Outcomes: Clinical Measures of Pain. *Rehabil Oncol.* 2014;32(1):13-21.
16. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 2017;28(12):3111.
17. Eccleston C, Chow R, Pulezas N, Zhang L, Leahey A, Hamer J, et al. Quality of life and symptom burden in patients with metastatic breast cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of*

Supportive Care in Cancer. 2016;24(9):4035-43.

18. Mor V, Malin M, Allen S. Age differences in the psychosocial problems encountered by breast cancer patients. J Natl Cancer Inst Monogr. 1994(16):191-7.

19. Ekwueme DU, Trogon JG. The Economics of Breast Cancer in Younger Women in the U.S.: The Present and Future. American journal of preventive medicine. 2016;50(2):249-54.

Descrever os eventos adversos associados a utilização do medicamento, a gravidade destes eventos e a frequência com que ocorrem:

O perfil de segurança do tratamento com ribociclib nos estudos do programa MONALEESA foi aceitável e altamente manejável. A duração mediana da exposição ao tratamento foi longa o suficiente para ser considerada apropriada para uma avaliação adequada da segurança das pacientes, representativas da população-alvo pretendida. Os eventos adversos notificados foram, de modo geral, consistentes com o perfil conhecido de segurança e tolerabilidade dos inibidores de CDK4/6 e nenhum sinal de alerta de segurança novo ou inesperado, além dos investigados, foi evidenciado.

Os eventos adversos relatados em uma maior proporção de pacientes no grupo de ribociclib (com uma diferença $\geq 10\%$ em relação ao grupo de placebo) foram neutropenia, leucopenia, náusea e elevação de enzimas hepáticas. Apesar da maior proporção de pacientes no grupo de ribociclib apresentar eventos graus 3/4, esses eventos foram manejáveis e reversíveis por meio de interrupção e/ou redução da dose do ribociclib. A neutropenia foi o EA grau 3/4 mais frequente ($\geq 10\%$ das pacientes) notificados no grupo de ribociclib, porém a neutropenia febril (que é de fato, clinicamente significativa) foi rara em todos os estudos com ribociclib ($<2\%$). Cabe ressaltar que a neutropenia é um efeito adverso comum associado à inibição de CDK4/6, que é dependente da concentração, transitório e reversível, podendo ser manejada clinicamente por meio de modificação e interrupção da dose. A tolerabilidade altamente aceitável de ribociclib é comprovada pelas baixas taxas de descontinuação do tratamento por causa de eventos adversos, observadas entre todos os estudos do programa MONALEESA (8,1% no estudo M-2, 8,5% no M-3 e 4% no estudo M-7) (1-7).

Ainda em relação à segurança do ribociclib, o prolongamento do intervalo QT foi observado nos pacientes alocados para o grupo ribociclib, sendo também um evento dependente da concentração. Entretanto, a maioria desses eventos foi classificada como grau 1 ou 2, sendo todos resolvidos com ajustes ou interrupções de dose. Uma maior frequência do evento ocorreu com o ribociclib em associação com tamoxifeno, motivo pelo qual não foi pleiteada a aprovação regulatória de indicação para a associação com tamoxifeno. A descontinuação por causa do prolongamento do intervalo QT ocorreu em um percentual bastante baixo dos pacientes ($<1\%$).

Referências:

1. Ayyagari R, Tang D, Patterson-Lomba O, Zhou Z, Xie J, Chandiwana D, et al. Progression-free Survival With First-line Endocrine-based Therapies Among Postmenopausal Women With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer:: A Network Meta-analysis. Clin Ther. 2018;40(4):628-39 e3.

2. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016;375(18):1738-48.

3. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol. 2018;29(7):1541-7.

4. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res Treat. 2018;168(1):127-34.

5. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018;36(24):2465-72.

6. Sonke GS, Hart LL, Campone M, Erdkamp F, Janni W, Verma S, et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res Treat. 2018;167(3):659-69.

7. Tripathy D, Sohn J, et al. First-line ribociclib or placebo combined with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized Phase III MONALEESA-7 trial. Oral presentation - SABSC 2017. 2017.

Existe a necessidade de outras tecnologias de apoio (diagnóstico ou terapêutico) para execução da tecnologia proposta?

Sim

Especifique as tecnologias de apoio (quando possível, fazer referência ao nome e código da tecnologia em tabela profissional ou na TUS):

(códigos extraídos da tabela da SulAmérica, consultada em Abril.

[https://portal.sulamericaseguros.com.br/lumis/portal/file/fileDownload.jsp?](https://portal.sulamericaseguros.com.br/lumis/portal/file/fileDownload.jsp?fileId=8A61648D53D49A970153E333FB246B48&inline=1)

fileId=8A61648D53D49A970153E333FB246B48&inline=1)

Letrozol

90069129 LETROZOL

90069137 LETROZOL

90170555 FEMARA

Anastrozol

90015363 ARIMIDEX

90066227 ANASTROZOL

90066235 ANASTROZOL

90143809 ANASTROLIBBS

90215516 TROZOLET

Fulvestranto

Cobertura obrigatória de acordo com a Resolução Normativa – RN nº428, de 7 de novembro de 2017, que dispõe

“cobertura de quimioterapia oncológica ambulatorial, entendida como aquela baseada na administração de medicamentos para tratamento do câncer, incluindo medicamentos para o controle de efeitos adversos relacionados ao tratamento e adjuvante (medicamentos empregados de forma associada aos quimioterápicos citostáticos com a

finalidade de intensificar seu desempenho ou de atuar de forma sinérgica ao tratamento) que, independentemente da via de administração e da classe terapêutica, necessitem, conforme prescrição do médico assistente, ser administrados sob intervenção ou supervisão direta de profissionais de saúde dentro de estabelecimento de Saúde.”

As tecnologias de apoio estão contempladas no Rol?

Sim

Considerando a indicação proposta para a tecnologia, quanto a avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC:

A tecnologia não foi submetida a avaliação da CONITEC

A tecnologia em proposição está contemplada em um PCDT do Ministério da Saúde?

Não

No âmbito da Saúde Suplementar, a tecnologia em proposição demanda o estabelecimento de uma DUT ou a alteração de uma DUT já existente (caso o procedimento já esteja contemplado no Rol)?

Sim

Apresente, de forma clara e objetiva, a proposta de DUT para tecnologia em saúde em proposição:

Pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático, receptor hormonal (RH) positivo e receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2) 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).

Justifique a proposta de DUT para a tecnologia em saúde em proposição:

A diretriz de utilização proposta contempla as populações estudadas nos três estudos pivotais, sendo baseada nas evidências relevantes e consistentes de benefício clínico do programa de desenvolvimento clínico, de modo a estarem contempladas no documento de registro de bula da ANVISA.

Anexar bula profissional do medicamento registrada na ANVISA - ENVIO OBRIGATÓRIO:

[Download](#)

BLOCO V - TECNOLOGIA ALTERNATIVA (COMPARADOR)

O Rol de Procedimentos possui uma ou mais tecnologias alternativas a tecnologia em saúde em proposição?

Sim

Especificar a(s) tecnologia(s) alternativa(s) existente(s) no Rol de Procedimentos, conforme RN nº 428/2017 e anexos:

Letrozol
LETROZOL
LETROZOL
FEMARA
Anastrozol
ARIMIDEX
ANASTROZOL
ANASTROZOL
ANASTROLIBBS
TROZOLET
Fulvestranto

Cobertura obrigatória de acordo com a Resolução Normativa – RN nº428, de 7 de novembro de 2017, que dispõe “cobertura de quimioterapia oncológica ambulatorial, entendida como aquela baseada na administração de medicamentos para tratamento do câncer, incluindo medicamentos para o controle de efeitos adversos relacionados ao tratamento e adjuvante (medicamentos empregados de forma associada aos quimioterápicos citostáticos com a finalidade de intensificar seu desempenho ou de atuar de forma sinérgica ao tratamento) que, independentemente da via de administração e da classe terapêutica, necessitem, conforme prescrição do médico assistente, ser administrados sob intervenção ou supervisão direta de profissionais de saúde dentro de estabelecimento de Saúde.”

Quais são os ganhos/benefícios esperados da utilização da tecnologia em proposição em comparação com as tecnologias alternativas já existentes no Rol de Procedimentos?

O ribociclib promove uma resposta antitumoral precoce, já observada na avaliação de oito semanas de tratamento, o que demonstra rapidez de resposta. Usualmente, quando os oncologistas buscam velocidade de resposta eles recorrem à quimioterapia (monoterapia ou combinação, a depender do perfil da paciente), no entanto, sabem que a duração das respostas dos agentes quimioterápicos é curta, atingindo apenas 7-9 meses de mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) em primeira linha, o que faz com que o oncologista busque estratégias de sequenciamento alternativas. Ademais, o perfil de eventos adversos dos regimes de quimioterapia é conhecidamente tóxico, prejudicando a adesão ao tratamento e a qualidade de vida da paciente.

Em relação à hormonioterapia, embora sua resposta antineoplásica demore mais a ser evidenciada por RECIST, ela oferece ganhos de SLP da ordem de 12-16 meses, o que, combinado ao perfil de segurança favorável, fez com que esta classe ocupasse o papel de opção padrão ouro para o tratamento do câncer de mama avançado/metastático em

diversas diretrizes de tratamento nacionais e internacionais, até a chegada dos inibidores de CDK4/6. Neste contexto, o ribociclib reune as vantagens terapêuticas da quimioterapia (resposta rápida) e da hormonioterapia (resposta duradoura, com perfil de segurança favorável). Os três estudos apresentados no dossiê (MonaLEESA-2, -7 e -3) demonstram respostas precoces, evidenciadas já em 8 semanas (com taxas de resposta acima de 40%), com SLP superiores a 20 meses (atingindo 27,5 meses no M7) e com um perfil de segurança favorável, de fácil manejo. Estes dados, somados aos dados recentes de sobrevida global (SG) do MONALEESA-7 (ainda não publicados, portanto confidenciais), que demonstram ganhos de SG clinicamente e estatisticamente significativos (não-atingido vs 40,7 meses [HR 0,699, IC 95%: (0,501, 0,976)], para ribociclib + IA versus IA em monoterapia, respectivamente), reforçam a importância da incorporação desta relevante classe terapêutica para pacientes com câncer de mama RH+/HER2- avançado/metastático na saúde suplementar.

Listar, caso existentes, tecnologias alternativas que não estão contempladas no Rol (quando pertinente, fazer referência ao nome e código da tecnologia em tabela profissional e/ou na TUSS):

Palbociclib
Abemaciclib

BLOCO VI - EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Anexar parecer técnico-científico - PTC/revisão sistemática - ENVIO OBRIGATÓRIO:

[Download](#)

Pergunta de Pesquisa

Apresentação da estratégia PICO formulada para busca das evidências científicas incluídas no parecer técnico-científico – PTC/revisão sistemática.

Definir a População:

Mulheres com CM localmente avançado ou metastático, RH positivo e HER2 negativo

Definir a Intervenção:

Kisqali™ (succinato de ribociclib)

Definir o Comparador:

Inibidor de aromate, tamoxifeno, fulvestranto, quimioterapia

Definir o Desfecho (Outcome):

Avaliação clínica: SLP, SG, taxa de resposta global, taxa de benefício clínico, eventos adversos, eventos adversos graves e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental; impacto orçamentário incremental

Textos completos

Anexar somente um documento em cada caixa de seleção. Tamanho máximo do arquivo em cada caixa: 1 mb.

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

[Download](#)

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

[Download](#)

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

[Download](#)

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

[Download](#)

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

[Download](#)

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

[Download](#)

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

Download

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

Download

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

Download

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

Download

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

Download

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

Download**BLOCO VII - DADOS ECONÔMICOS**

Qual tipo de estudo de avaliação econômica em saúde (AES) foi realizado?

Custo-efetividade
Custo-utilidade

Anexar estudo de avaliação econômica em saúde (AES) - ENVIO OBRIGATÓRIO:

Download

Anexar análise de impacto orçamentário (AIO) - ENVIO OBRIGATÓRIO:

Download

Planilha - Modelo econômico (OPCIONAL):

Download**BLOCO VIII - CAPACIDADE INSTALADA**

A administração do medicamento requer recursos físicos ou humanos especializados?

Não

Criação : 23/04/2019 15:09:19

Atualização : 02/05/2019 16:30:07

Enviar por Email

Caso queira enviar essa ficha por email preencha o nome e email do destinatário.

Nome:* Texto:

Email:*



Enviar Email