

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 :

18.274.290/0001-27

Razão social :

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

E-mail da pessoa jurídica:

renan.clara@sboc.org.br

Telefone da pessoa jurídica :

(11) 3179-0090

Endereço da pessoa jurídica :

Av. Paulista, 2073, Edifício Horsa II – Conjunto Nacional Conj. 1003, 01311-300

Cidade da pessoa jurídica:

Av. Paulista, 2073, Edifício Horsa II – Conjunto Nacional Conj. 1003, 01311-300

Unidade Federativa (UF) da pessoa jurídica:

SP

CEP da pessoa jurídica:

01311-300

Representação no âmbito do COSAÚDE:

Conselho ou Associação de profissionais de saúde

Conselho/Associação profissional:

Medicina

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

31918154813

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

Renan Orsati Clara

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

Renan.Clara@sboc.org.br

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

(11) 9415-72081

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

Farmacêutico-bioquímico

**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:

Ribociclib (Kisqali™)

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 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; neste contexto, os tratamentos atualmente aprovados e reembolsados na Saúde Suplementar se baseiam na terapia de base hormonal (terapia endócrina, TE) ou quimioterapia, esta última é geralmente reservada para pacientes com doença de progressão rápida ou para pacientes cujo CM é resistente à TE. 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 com manutenção da qualidade de vida da paciente; 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 mCM. Nesse sentido, as terapias direcionadas com inibidores de quinase ciclina-dependentes CDK4/6 em combinação com TE (inibidores de aromatase ou fulvestranto), atuam em uma vasta gama de mecanismos de resistência à TE, inibindo vias de sinalização alternativas, que também estão envolvidas na proliferação celular do tumor. Esta nova classe terapêutica traz ganhos de sobrevida livre de progressão (SLP) sem precedentes na literatura do mCM RH+/HER2-, com benefícios substanciais nas taxas de resposta e benefício clínico, aliados a um perfil de segurança bastante favorável e manejável com melhora e/ou manutenção da qualidade de vida da paciente. Importante ressaltar que, diante do benefício clínico estendido (entre 20,5 a 27,5 meses de SLP) a paciente tem a chance de permanecer com mesmo tratamento por mais de 2 anos, evitando múltiplas linhas terapêuticas com períodos curtos de resposta, o que evita o impacto emocional negativo da progressão tumoral na paciente, que também traz sobrecargas financeiras para o sistema, que deve acomodar os custos da progressão da doença em uma bateria de exames e procedimentos de alto custo. Ribociclib (Kisqali™) é um inibidor CDK4/6 aprovado no Brasil para o tratamento de CM HR+/HER2- localmente avançado ou metastático, em combinação com um IA ou fulvestranto, já recomendado por diversas diretrizes clínicas nacionais e internacionais, e positivamente recomendado por criteriosas agências de ATS do mundo; diante do exposto, propomos a inclusão do ribociclib na atualização do Rol do ciclo 2019/2020.

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 (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).

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. Estudos do The Global Burden of Disease estimaram, em 2016, 545.589 mortes por CM em todo o mundo, sendo 17.018 ocorridas no Brasil. 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.

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 entre 18% e 26% quando o CM é metastático. A sobrevida global do mCM é de, aproximadamente, 2 a 3 anos.

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 (1). A expressão de RHs geralmente é uma indicação de melhor prognóstico (2). 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 CM localmente avançado/metastático também impõe uma carga social substancial em termos de produtividade reduzida no trabalho, especialmente em mulheres na fase pré-menopáusia.

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. 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 sobrevivência, mas também acarreta no aumento dos gastos per capita com saúde. Diante do contexto descrito acima, a atual proposta traz dados clínicos relevantes do ribociclibe 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. 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.
2. 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). DOI: 10.1093/jnci/dju055

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 de exame físico (nódulo mamário geralmente único, isolado, endurecido e, muitas vezes, aderido ao tecido adjacente, podendo apresentar assimetria ou retração), 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).

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.

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) (2-6), as opções atuais de tratamento para mCM HR+/HER2- incluem 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 estrógeno (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, ribociclibe, palbociclibe e abemaciclibe são opções terapêuticas emergentes, relevantes e preferenciais, mas ainda são utilizadas de forma esparsa diante da ausência de reembolso pelos planos de saúde.

Os principais fatores que direcionam a seleção dos tratamentos de CM incluem o estágio da doença, o risco de recorrência, o status da menopausa, o status de desempenho do paciente e, na doença avançada, o local das metástases e a resistência à HT. 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) ou ablação ovariana e tamoxifeno ou mesmo um inibidor de aromatase (IA). Em mulheres na pós-menopausa, até 2018, o inibidor da aromatase não esteroide (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, que são metastáticas ao diagnóstico. O uso da QT, embora recomendado pelas diretrizes nacionais e internacionais para casos específicos e agressivos de mCM RH+/HER2-, 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-, os motivadores para o uso excessivo da QT ainda é alvo de intensas discussões entre especialistas. A QT deve ser reservada para pacientes com doença rapidamente progressiva ou resistência endócrina demonstrada. No entanto, as toxicidades relacionadas à QT em pacientes com CM levam a um prejuízo significativo na qualidade de vida dos pacientes, e contribuem 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 combinado 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 de HT ou terapias direcionadas, 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. Em países de alta renda, a sobrevida média após cinco anos está em cerca de 85%, enquanto que, no Brasil, a sobrevida é de cerca de 80% (1); importante ressaltar, porém, que a incidência nos EUA, por exemplo, é quase o dobro da incidência Brasil, e diante das taxas de sobrevida/mortalidade semelhantes nota-se o desafio do acesso a tratamentos eficazes no controle do câncer de mama em países em desenvolvimento.

A taxa de sobrevida de cinco anos em pacientes com CM localmente avançado diminui de 55% para 18% em pacientes com mCM (2).

No caso da doença metastática, o local e número de metástases à distância são fatores prognósticos conhecidos para pacientes com CM (3-5). 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 sobrevida em 5 anos bastante reduzida (6).

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 (7). Um estudo retrospectivo recente comparou padrões metastáticos e prognóstico entre pacientes com mCM, por grupos etários, usando dados populacionais do SEER. O estudo identificou 4.932 pacientes com CM diagnosticadas entre 2010 e 2013. 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). Além disso, os pacientes com mCM com idade <50 anos foram mais propensos a ter metástases múltiplas e linfonodais distantes, mas menos propensos a terem metástases pulmonares em comparação com pacientes com idade ≥50 anos (7).

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. 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.

3. 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.

4. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel 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.

5. 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.

6. 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>].

7. 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. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer também é o primeiro mais frequente nas mulheres das Regiões Sul (73,07/100 mil), Sudeste (69,50/100 mil), Centro-Oeste (51,96/100 mil) e Nordeste (40,36/100 mil). Na Região Norte, é o segundo tumor mais incidente (19,21/100 mil) (1). Referências 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.

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, porém, de acordo com o Global Burden of Disease (GBD), a prevalência do câncer de mama no Brasil é de 387,22 casos a cada 100 mil mulheres (1). Referências 1. GBD. Global Burden of Disease 2018. 2018. Acesso em

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

De acordo com o INCA, taxa de mortalidade por câncer de mama ajustada pela população mundial apresenta uma curva ascendente e representa a primeira causa de morte por câncer na população feminina brasileira, com 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. Na mortalidade proporcional por câncer em mulheres, no período 2011-2015, os óbitos por câncer de mama ocupam o primeiro lugar no país, representando 15,7% do total de óbitos. Esse padrão é semelhante para as regiões brasileiras, com exceção da região Norte, onde os óbitos por câncer de mama ocupam o segundo lugar, com 12,5%. Os maiores percentuais na mortalidade proporcional por câncer de mama foram os do Sudeste (16,5%) e Centro-Oeste (16,1%), seguidos pelos Sul (15,2%) e Nordeste (14,8%) (1). Referências 1. (INCA). MdSINdC. Atlas On-line de Mortalidade. 2018. Acesso em

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:

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). Para a estimativa da população-alvo para os próximos cinco anos foram utilizadas as referências 1 a 8 do item "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)".

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

A porcentagem da população alvo (mCM RH+/HER2, avançado/metastático) é de 3,0708% de todos os casos de câncer de mama estimados no Brasil, considerando como base a população do IBGE 2019 (210.147.125) (1), feminina (107.386.830) (1), com mais de 18 anos (85.709.462) (1) e a prevalência estimada do Global Burden of Disease (2) para o Brasil de 0,4% de casos de câncer de mama (342.838). Referências 1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares: 2008-2009. Análise do Consumo Alimentar Pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2011. 150- p. 2. GBD. Global Burden of Disease 2018. 2018. Acesso em

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:

4195

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. 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). DOI: 10.1093/jnci/dju055
2. GBD GBD. GBD 2018. 2018. Acesso em
3. Suplementar ANdS. ANS TabNet. 2018. Acesso em ;
4. 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(6):809-15.; DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0889
5. GLOBOCAN. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. . 2012.; DOI: 10.1002/jc.29210
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.; DOI: 10.1093/annonc/mds232
7. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. Oncologist. 2005;10 Suppl 3:20-9.; DOI: 10.1634/theoncologist.10-90003-20
8. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thurlimann B, 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(9):927-35.; DOI: 10.1200/JCO.2015.62.3504

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:

Kisqali™ (succinato de ribociclibe) é indicado para o tratamento CM localmente avançado ou metastático, RH positivo e HER2 negativo, em combinação com um IA ou fulvestranto. Em mulheres pré ou peri-menopausadas, a TE deve ser combinada com um agonista do LHRH.

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:

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/perí menopause. O estudo MONALEESA-2 considerou a associação do ribociclib e letrozol, comparada ao letrozol, no tratamento em primeira linha de pacientes com CM HR+/HER2- que foram diagnosticadas com CM metastático (diagnóstico de novo) ou de pacientes que receberam terapia (neo) adjuvante prévia, mas sofreram recidiva tardia [recidiva ocorrida em períodos > 12 meses após o final da (neo) adjuvância]. O estudo MONALEESA-3 e o estudo MONALEESA-7 consideraram a inclusão de pacientes de mesmo perfil que do estudo MONALEESA-2, mas, adicionalmente, incluíram as pacientes que apresentaram recidiva precoce [recidiva ocorrida em períodos ≤ 12 meses após o final da (neo) adjuvância]. O estudo MONALEESA-7 avaliou ribociclib em associação aos IA (anastrozol e letrozol), comparado aos IA, em primeira linha de tratamento e o estudo MONALEESA-3 avaliou a associação ribociclib e fulvestranto, comparada ao fulvestranto, em primeira e segunda linhas de tratamento.

Os desfechos primários avaliados pelos estudos de ribociclib foram sobrevida livre de progressão (SLP) (1-7), sobrevida global (SG) (1-7), taxas de resposta global e benefício clínico (1-7), qualidade de vida (1-7) e eventos relacionados à segurança (1-7). Em relação ao desfecho SLP, ribociclib, tanto em combinação com IA, quanto em combinação com fulvestranto, aumentou significativamente o tempo de SLP em relação aos respectivos tratamentos em monoterapias (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, o tempo de SLP com o uso de ribociclib mais inibidor de aromatase (IA) foi de 25,3 meses (Intervalo de Confiança (IC) 95%: 23,0-30,3) versus 16,0 (IC 95%: 13,4-18,2) com IA em monoterapia. No estudo M-3, o tempo de SLP com o uso de ribociclib mais fulvestranto foi de 20,5 (IC 95%: 18,5-23,5) meses versus 12,8 (IC 95%: 10,9-16,3) com fulvestranto em monoterapia (na população ITT, que inclui primeira e segunda linha de tratamento). No estudo M7, o tempo de SLP com o uso de ribociclib mais inibidor de aromatase (IA) foi de 27,5 (IC 95%: 19,1-não alcançado) versus 13,8 (IC 95%: 12,6-17,4) com IA em monoterapia. Os achados foram consistentes entre os estudos, independentemente do comparador (em combinação com IA ou fulvestranto), da população (em mulheres em pré/perí e pós menopausa) e da linha de tratamento estudada (em primeira ou segunda linhas).

Nenhum dos estudos, na ocasião das publicações dos resultados do desfecho primário, atingiu o número de eventos necessários para alcançar o poder estatístico adequado para testar a hipótese de diferença entre os grupos. Dessa forma, os resultados finais para esse desfecho não estão disponíveis, motivo pelo qual todos os estudos ainda se encontram em andamento.

Proporções significativamente maiores de pacientes atingiram resposta global com a terapia com ribociclib + 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 ribociclib 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% ($p < 0,001$).

Proporções significativamente maiores de pacientes atingiram benefício clínico com a terapia com ribociclib + 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 ribociclib 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% ($p = 0,02$).

Desta forma, a superioridade do ribociclib associada às terapias endócrinas foi demonstrada por evidências científicas de 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.

Em relação ao desfecho de avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), o tratamento com Kisqali demonstrou melhorar ou promover a QVRS da paciente quando comparado ao tratamento com TE. Nos estudos MONALEESA-2 e MONALEESA-3, que incluiu pacientes na pós-menopausa, o tratamento com ribociclib demonstrou promover a manutenção da qualidade de vida da paciente. As pacientes pós-menopáusicas com CM avançado/metastático HR+/HER2- recebendo ribociclib em combinação com letrozol ou fulvestranto tiveram resultados de QVRS semelhante às das pacientes que receberam letrozol ou fulvestranto em monoterapias, mensurados pelo questionário EORTC QLQ-C30. Além disso, não houve diferença entre os grupos no tempo até a deterioração ≥ 10% na pontuação da escala global de qualidade de vida. No estudo M7, por outro lado, a associação ribociclib + IA demonstrou melhorar de forma significativa a QVRS da paciente. O detalhamento desses achados é reportado, conforme:

No estudo MONALEESA-2, uma redução clinicamente significativa (> 5 pontos) na pontuação do domínio dor do questionário aplicado foi precocemente observada no braço do ribociclib + IA, na semana 8, sendo mantida até o ciclo 15 do tratamento. As pontuações para todos os outros domínios EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-BR23 foram mantidas em relação aos valores de base e foram semelhantes entre os braços intervenção e controle. O tempo para deterioração de ≥ 10% na pontuação de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) geral também foi semelhante entre os braços de tratamento (HR: 0,944; IC de 95%: 0,720–1,237). A manutenção da QVRS também foi observada no estudo MONALEESA-3, onde as medidas de QVRS, redução de dor e tempo até deterioração ≥ 10% não diferiram entre o grupo ribociclib + fulvestranto e fulvestranto + placebo, tanto em primeira, quanto em segunda linha.

Os achados de manutenção de qualidade de vida nesse grupo de pacientes em pós-menopausa são altamente importantes e benéficos para a paciente, pois evidenciam que a adição de uma nova terapia ao tratamento que ela, inevitavelmente, já seria submetida não implica em obter benefício clínico incremental às custas de perdas ainda maiores em sua QVRS.

Quando considerada a população do estudo MONALEESA-7, que incluiu mulheres mais jovens, na fase pré/perí-menopausa, a melhora da qualidade de vida das pacientes em uso de ribociclib + IA foi significativamente superior ao

uso de IA em monoterapia (+ placebo). Nesse sentido, a mediana do tempo até a deterioração definitiva ($\geq 10\%$) não foi alcançada no grupo de ribociclibe (IC 95%: 22,2 meses - não atingido) - o que quer dizer que mais da metade das pacientes não tinha experimentado deterioração $\geq 10\%$ na ocasião da análise - 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 ribociclibe + IA, e foi mantida ao longo do estudo, o que não foi observada no grupo controle [alteração média em relação ao valor de base: $-5,1$ (25,2) no grupo ribociclibe + IA e de $-3,5$ (23,8) no grupo placebo + IA].

O CM é uma experiência muito onerosa para a vida da paciente, marcada por desafios físicos, emocionais e psicológicos (8). Além de ser uma experiência traumática, que muda a vida do paciente, está associado a altos níveis de ansiedade, dor física e sofrimento emocional, com prejuízo na auto-imagem e auto-estima, sexualidade e feminilidade da mulher (9-14). Recentemente, uma revisão sistemática e meta-síntese de estudos qualitativos sintetizou décadas de evidências científicas que focaram em como o CM é vivenciado e afeta a vida pessoal das pacientes em todos os estágios da doença, por meio de suas próprias narrativas (15). Cento e oitenta estudos, de 30 países, foram incluídos na revisão, representando 4.066 histórias de pacientes com CM. Dentre os achados, o período do tratamento do CM esteve agudamente associado aos efeitos tóxicos dos tratamentos, fadiga grave e limitações funcionais. As mulheres também experimentaram dificuldades com a perda de cabelo durante a quimioterapia (15). Limitações funcionais pós-tratamento e dor física resultante do tratamento também estiveram frequentemente relatadas em suas narrativas (15). A experiência de ter doença avançada foi associada principalmente à necessidade de monitorar continuamente a condição (no caso das sobreviventes), evitando ou negando a condição como uma estratégia de enfrentamento. Nesta fase de progressão da doença, a morte se tornou uma realidade para as mulheres, assim como o desenvolvimento de resistência contra a doença (15). O momento mais difícil, entretanto, foi a experiência de progressão da doença. Os sentimentos prevalentes descritos incluíram a raiva, o estado de choque, descrença, tristeza, desapontamento, medo, ainda que presente também o sentimento de aceitação (15).

Entender a trajetória da paciente com CM, de acordo com suas próprias narrativas registradas por meio de pesquisa qualitativa, é extremamente importante, pois, cada vez mais, a relação complementar e contínua dos paradigmas qualitativos e quantitativos dentro da investigação científica sistemática tem sido utilizada para apoiar o planejamento e a tomada de decisões nas várias áreas do conhecimento, produzindo conhecimento completo e útil (16). Isto porque os métodos de pesquisa qualitativa foram desenvolvidos como a única maneira de entender a verdade e estudar o assunto holisticamente, ao invés de controlar todos os aspectos do estudo, exceto a intervenção, como no caso das pesquisas quantitativas (16). Ainda que aspectos humanísticos tentam ser capturados por meio de pesquisa quantitativa, utilizando ferramentas validadas para mensurar aspectos de qualidade de vida, tanto genéricas, quanto doença específicas, tais instrumentos apresentam limitações importantes, nem sempre conseguindo capturar a subjetividade dos seres humanos e a estrutura individual de valores (17). A compreensão mais profunda de aspectos humanísticos da condição, nem sempre passível de ser quantitativamente mensurado pelas ferramentas-padrão comumente utilizadas, valoriza ainda mais os resultados de eficácia do ribociclibe porque, por aumentar o tempo em que a paciente fica sem progressão de doença quando comparado às terapias comumente utilizadas, evita que ela vivencie mais frequentemente os sentimentos negativos associados ao que elas definiram como pior momento de sua condição.

A dor, assim como a fadiga, é o sintoma mais frequente e persistente após o tratamento do câncer (18), afetando entre 16 e 73% dos pacientes (19-21), com forte relação com a diminuição da qualidade de vida e maior auto-percepção de incapacidade (20,22). A prevalência cumulativa estimada em 3 anos é de 43% das mulheres (23). Apesar das altas incidências e prevalência relatadas de dor por câncer e seus tratamentos, a capacidade de avaliar esse sintoma no câncer continua sendo um desafio clínico, devido à complexidade da doença e à experiência subjetiva da dor (24). Por consequência, acaba não sendo adequadamente tratada, apesar das recomendações que o controle eficaz da dor seja incluído como parte do plano de tratamento (25). Evidências complementares demonstram que as pacientes com CM e metástases ósseas, sem doença visceral, têm maior probabilidade de ter dor não adequadamente controlada em comparação às mulheres que apresentavam metástases em outras localidades sistêmicas (26). Tais achados poderiam ser explicados porque, diferentemente das mulheres com doença visceral, que são mais frequentemente monitoradas e acompanhadas regularmente por seus médicos assistentes, as pacientes que apresentam apenas metástases ósseas são comumente tratadas com terapias orais, sendo vistas com menor regularidade pela equipe clínica, não apresentando as devidas queixas e não buscando adequadamente o controle de sintomas (26). Desta forma, a melhora inicial na pontuação de dor observada com o tratamento com ribociclibe introduz uma nova consideração para a seleção do tratamento nessa população de pacientes.

Mulheres jovens enfrentam questões específicas da idade que prejudicam ainda mais sua QVRS (27). Com o tratamento sistêmico, muitas mulheres expressam preocupação com a fertilidade, experimentando início súbito da menopausa, por causa da supressão ovariana (28). Os sintomas da menopausa têm graves efeitos na qualidade de vida das mulheres, e a intervenção médica pode ser necessária para aliviá-las (29,30). As mulheres relatam como sintomas de menopausa as ondas de calor, sudorese noturna, fadiga, alterações de humor, alterações cognitivas, secura vaginal, distúrbios do sono, dor nas articulações e dispareunia (31). Além disso, as mulheres apresentam muito estresse, menor auto-estima, diminuição da satisfação sexual e comprometimento de sua saúde física e mental (31,32). Mulheres jovens com mCM têm altos índices de distúrbios psiquiátricos e psicológicos e a QVRS é substancialmente afetada(33), incluindo depressão, transtornos de ansiedade e transtorno fóbico (33). Preocupações específicas das mulheres mais jovens incluem, também, anseios sobre ter filhos e as relações com o seu futuro e criação, convivendo com a possibilidade de não estarem mais presentes no período de crescimento das crianças, por serem confrontadas com uma doença que ameaça à vida (34). Além disso, preocupações sobre como a gravidez alteraria seu risco de recorrência, bem como preocupações com imagem corporal e sexualidade, também são comumente reportadas (35,36).

Além do grave impacto pessoal nas pacientes, a manifestação clínica da doença difere em relação às mulheres mais velhas, sendo que os tumores identificados ao diagnóstico de CM em mulheres mais jovens (com idade <45 anos) são, geralmente, maiores e mais agressivos, exigindo tratamentos mais intensos e custosos em comparação com mulheres com idade mais avançada (37). Como as mulheres jovens estão no mercado de trabalho, a condição clínica ou o tratamento podem interromper a carreira e ter um impacto negativo duradouro em sua renda familiar. Preocupações sobre carreira e trabalho, sentir-se incapaz de mudar de emprego ou temer a perda do emprego por causa de insegurança e da incerteza da recidiva da doença são também peculiaridades evidenciadas em mulheres mais jovens com CM (38,39). Estes fatores sugerem que as mulheres mais jovens, muitas vezes, têm menor QVRS e maior carga financeira do que as mulheres mais velhas com CM (37). Essas questões específicas atribuídas à diferença de idade das

mulheres com CM poderiam justificar as diferenças nos achados de QVRS observadas com o uso do ribociclib nos estudos MONALEESA-2 e 3 e MONALEESA-7, onde os resultados foram mais perceptíveis na população de mulheres mais jovens, mais sensíveis aos benefícios que o tratamento traz ao impacto negativo que a doença causa em suas vidas e anseios. É importante destacar que os achados do estudo MONALEESA-7 são especialmente importantes, pois há mais de 20 anos não há novos tratamentos aprovados para mulheres na pré-menopausa com CM HR + / HER2-avanzado.

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.
8. Howard AF, Bottorff JL, Balneaves LG, Grewal SK. Punjabi immigrant women's breast cancer stories. *J Immigr Minor Health.* 2007;9(4):269-79.
9. Arman M, Rehnsfeldt A. The hidden suffering among breast cancer patients: a qualitative metasynthesis. *Qual Health Res.* 2003;13(4):510-27.
10. Tam Ashing K, Padilla G, Tejero J, Kagawa-Singer M. Understanding the breast cancer experience of Asian American women. *Psychooncology.* 2003;12(1):38-58.
11. Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol.* 1996;23(1 Suppl 2):89-97.
12. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Psychosocial problems among younger women with breast cancer. *Psychooncology.* 2004;13(5):295-308.
13. Wilmoth MC, Sanders LD. Accept me for myself: African American women's issues after breast cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2001;28(5):875-9.
14. Levine EG, Eckhardt J, Targ E. Change in post-traumatic stress symptoms following psychosocial treatment for breast cancer. *Psychooncology.* 2005;14(8):618-35.
15. Smit A, Coetzee BJ, Roomaney R, Bradshaw M, Swartz L. Women's stories of living with breast cancer: A systematic review and meta-synthesis of qualitative evidence. *Soc Sci Med.* 2019;222:231-45.
16. K B. Qualitative and Quantitative Research: A Complementary Balance. *New Directions for Institutional Research.* 2001;112:5-13.
17. Cano SJ, Hobart JC. The problem with health measurement. *Patient Prefer Adherence.* 2011;5:279-90.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Macdonald L, Bruce J, Scott NW, Smith WC, Chambers WA. Long-term follow-up of breast cancer survivors with post-mastectomy pain syndrome. *Br J Cancer.* 2005;92(2):225-30.
24. Harrington S, Gilchrist L, Sander A. Breast Cancer EDGE Task Force Outcomes: Clinical Measures of Pain. *Rehabil Oncol.* 2014;32(1):13-21.
25. 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.
26. Reed E, Simmonds P, Haviland J, Corner J. Quality of life and experience of care in women with metastatic breast cancer: a cross-sectional survey. *Journal of pain and symptom management.* 2011;43(4):747-58.
27. Axelrod D, Smith J, Kornreich D, Grinstead E, Singh B, Cangiarrella J, et al. Breast cancer in young women. *Journal of the American College of Surgeons.* 2008;206(6):1193-203.
28. Baucom DH, Porter LS, Kirby JS, Gremore TM, Keefe FJ. Psychosocial issues confronting young women with breast cancer. *Breast disease.* 2005;23:103-13.
29. Chen Y, Dorjgochoo T, Bao PP, Zheng Y, Cai H, Lu W, et al. Menopausal symptoms among breast cancer patients: a potential indicator of favorable prognosis. *PLoS One.* 2013;8(9):e75926.
30. Nelson HD. Menopause. *Lancet.* 2008;371(9614):760-70.
31. Knopf MT. The influence of endocrine effects of adjuvant therapy on quality of life outcomes in younger breast cancer survivors. *Oncologist.* 2006;11(2):96-110.
32. Brown DS, Trogdon JG, Ekwueme DU, Chamiec-Case L, Guy GP, Jr., Tangka FK, et al. Health State Utility Impact of Breast Cancer in U.S. Women Aged 18-44 Years. *American journal of preventive medicine.* 2016;50(2):255-61.
33. Grabsch B, Clarke DM, Love A, McKenzie DP, Snyder RD, Bloch S, et al. Psychological morbidity and quality of life in women with advanced breast cancer: a cross-sectional survey. *Palliative & supportive care.* 2006;4(1):47-56.
34. E. WSRMJCAN. The Impact of Breast Cancer on Younger Women's Relationships With Their Partner and Children. *Families, Systems, & Health.* 2005;23(1):80-93.

35. Schover LR. Sexuality and body image in younger women with breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr. 1994(16):177-82.
36. Dunn J, Steginga SK. Young women's experience of breast cancer: defining young and identifying concerns. Psychooncology. 2000;9(2):137-46.
37. 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.
38. 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.
39. 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.

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

O ribociclib demonstrou ser um tratamento seguro para as pacientes com CM. Assim, 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 frequentes ($\geq 10\%$ 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. 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 Kisqali 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 evento prolongamento do intervalo QT foi observado nos pacientes alocados para o grupo ribociclib, sendo este um evento que é dependente da concentração. Entretanto, a maioria desses eventos foi classificada como 1 ou 2 em gravidade, 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 de indicação para a associação com tamoxifeno. A descontinuação por causa do prolongamento do intervalo QT ocorreu em um percentual bastante baixo dos pacientes ($<1\%$).

Melhorar a qualidade de vida por meio da gestão dos sintomas do câncer e dos efeitos secundários do tratamento é um objetivo fundamental para os prestadores de cuidados de saúde, devendo satisfazer as necessidades de informações específicas das mulheres e de apoio (8,9).

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.
8. Aranda S, Schofield P, Weih L, Yates P, Milne D, Faulkner R, et al. Mapping the quality of life and unmet needs of urban women with metastatic breast cancer. Eur J Cancer Care (Engl). 2005;14(3):211-22.
9. Lewis S, Yee J, Kilbreath S, Willis K. A qualitative study of women's experiences of healthcare, treatment and support for metastatic breast cancer. Breast. 2015;24(3):242-7.

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 TUSS):

letrozol, anastrozol, fulvestranto

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, nos quais as evidências dos benefícios clínicos são relevantes e consistentes, 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:

Tamoxifeno, fulvestranto, exemestano, everolimo e múltiplos regimes de quimioterapias a base de atraciclicos, taxanos, platinas, etc.

Letrozol e anastrozol também são tecnologias utilizadas, mas que serão utilizadas em adição ao ribociclibe, mas também podem ser consideradas terapias alternativas.

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 ribociclibe, associado a IA ou fulvestranto, demonstrou retardar de forma significativa a progressão da doença, proporcionando mais de 2 anos de sobrevida livre de progressão a pacientes mCM RH+/HER2- em comparação as TE em monoterapia (letrozol, anastrozol e fulvestranto), que ocorreu na magnitude de 13-16 meses com IA e 12,8 meses com fulvestranto, ambos em monoterapia. Essa superioridade clínica está associada à manutenção ou melhora da qualidade de vida, apresentando um perfil de segurança aceitável e gerenciável mediante redução de dose. O CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático é incurável e, por isso, é considerado uma doença grave, cujo tratamento foca na otimização do tempo de sobrevida com qualidade de vida, com perfil aceitável de eventos adversos. Dessa forma, os benefícios obtidos com o uso de ribociclibe em relação às alternativas existentes são altamente relevantes, por cumprir os critérios do objetivo do tratamento da condição.

Embora os estudos não abordem a comparação direta com regimes de quimioterapia, assume-se que o uso de ribociclibe, em combinação com TE, será uma excelente alternativa a esquemas terapêuticos de QT ainda bastante utilizados na prática clínica, já que a SLP de agentes quimioterápicos é bastante reduzida, da ordem de 6 meses na primeira linha, com prejuízos substanciais na qualidade de vida paciente diante do perfil de toxicidade desfavorável. Importante destacar novamente que, de acordo com as diretrizes de tratamento, o uso da QT deveria ser restrito a pacientes com resistência endócrina ou crise visceral, mas na prática clínica, observa-se mais de 50% de uso de QT na população com mCM RH+/HER2-.

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):

Não se aplica

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 ribociclibe)

Definir o Comparador:

IA, 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.

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](#)

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 : 17/04/2019 11:28:41**Atualização :** 24/04/2019 14:54:30**Enviar por Email**

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

Nome:*

Texto:

Email:*

**Enviar Email**