

Posicionamento FEMAMA – Inibidores de CDK

Documento de Posição da Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio a Saúde da Mama – FEMAMA – sobre a inclusão dos medicamentos da classe terapêutica inibidores de CDK: abemaciclibe, palbociclibe e ribociclibe.

O câncer de mama é um dos tipos de câncer mais comum em mulheres no mundo inteiro. Mundialmente, estima-se que cerca de 3,9 milhões de mulheres tiveram câncer de mama diagnosticado nos últimos 5 anos. Uma vez que algumas mulheres vivem com o câncer por muitos anos, o risco de desenvolvimento de doença metastática aumenta progressivamente. Estima-se que, entre 6 e 10% das pacientes com câncer de mama apresentem doença metastática ao diagnóstico.

No Brasil, a estimativa de incidência de câncer de mama no Brasil em 2020 é de 66 mil casos, o que corresponde a 33% dos cânceres em mulheres, excetuando-se o câncer de pele não melanoma. Ao longo dos anos, tem-se observado um aumento nas taxas de mortalidade por câncer de mama em todas as regiões do Brasil. Em 2018, o câncer de mama foi responsável por 17.572 mortes, correspondendo a 16,4% das mortes por câncer em mulheres.

O câncer de mama pode ser classificado de acordo com a expressão de receptores hormonais (RH) e do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Estima-se que a maioria das pacientes com câncer de mama sejam classificadas com status RH positivo e HER2 negativo (65-70% de todos os casos). Esta classificação é de extrema importância, pois prediz a resposta ao tratamento e o prognóstico da doença. De maneira geral, tumores de mama RH+/HER2- têm melhor prognóstico e são particularmente sensíveis a terapias endócrinas direcionadas a este eixo.

As cinases dependentes de ciclina (CDK) desempenham papel essencial no controle do ciclo celular, controlando a transição entre as suas fases. A ativação das CDK depende da sua interação com proteínas sintetizadas e degradadas no decorrer do ciclo celular – as ciclinas. A ciclina D1 é um dos principais alvos do receptor de estrogênio. Ao formar um complexo com as CDK4/6, ocorre o estímulo para a progressão do ciclo celular e, um evento-chave na proliferação e sobrevivência das células tumorais. Tumores de mama HR+ podem apresentar resistência (intrínseca ou adquirida) à terapia endócrina, culminando no avanço da doença.

Por este motivo, faz-se necessária a adição de tratamentos que impeçam o avanço dos processos metastáticos que atuam em outros alvos, como os inibidores de CDK4/6. Portanto, esta classe farmacológica se apresenta como a principal alternativa terapêutica no manejo de tumores de mama HR+/HER2- avançados ou metastáticos. Diante de tamanha relevância, a sua incorporação no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) é essencial.

No contexto do câncer de mama HR+/HER2- avançado, três inibidores de CDK4/6 (abemaciclibe, palbociclibe e ribociclibe) estão em avaliação:

Abemaciclibe

1) Associado a fulvestranto no tratamento de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2- negativo como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina.

O estudo envolvendo o uso de abemaciclibe em combinação com fulvestranto, relatou um ganho absoluto de 9,4 meses em sobrevida global e de 7,1 meses em sobrevida livre de progressão em relação àqueles que fizeram uso isolado de fulvestranto. O tempo até a segunda progressão da doença, o tempo até quimioterapia e o tempo de sobrevida livre de quimioterapia também favoreceram o grupo que recebeu abemaciclibe. Da mesma forma, não houve deterioração dos parâmetros de qualidade de vida no grupo que recebeu abemaciclibe + fulvestranto.

2) Associado a inibidor de aromatase como terapia endócrina inicial para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo;

O estudo envolvendo a combinação de abemaciclibe e um inibidor da aromatase como terapia inicial, reportou um ganho absoluto de 13,4 meses de sobrevida livre de progressão em relação ao placebo.

3) Monoterapia para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo, que progrediram após terapia endócrina e quimioterapia prévia no cenário metastático.

O emprego do abemaciclibe em monoterapia resultou em cerca de 20% de taxa de resposta objetiva e duração de resposta mediana de 8,6 meses. A sobrevida global mediana foi de 22,3 meses. Já a sobrevida livre de progressão foi de 6 meses.

Palbociclibe

Estudos sobre câncer de mama receptores hormonais positivos/HER-2 negativo levaram à aprovação do palbociclibe como primeiro inibidor de CDK aprovado no mundo. O palbociclibe associado à hormonioterapia (letrozol ou fulvestranto), em primeira e segunda linha metastática nesses subtipos de tumores, demonstrou excelentes taxas de controle tumoral e mais do que duplicou o tempo de vida livre de doença. O palbociclibe já está aprovado nos EUA desde fevereiro de 2015 e foi aprovado no Brasil pela ANVISA em 2018.

Na terapia de 1ª linha, o medicamento demonstrou um período de mais de 2 anos sem progressão da doença em pacientes nos pacientes com essa indicação, enquanto em diversos estudos, a monoterapia endócrina proporcionou apenas 14–16 meses de sobrevida livre de progressão (SLP). Na primeira linha de tratamento, a adição de palbociclibe ao letrozol proporcionou adiamento significativo de 10,5 meses no tempo até a primeira quimioterapia subsequente. Na segunda linha de tratamento, a adição do medicamento ao fulvestranto proporcionou adiamento de 8,8 meses no tempo até a primeira quimioterapia subsequente.

Ribociclibe

O inibidor de CDK 4/6 ribociclibe é outro representante desta nova classe de medicações. Ele é usado em pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático HR+/HER2-, em mulheres na pré, peri e pós-menopausa, associado a inibidor de aromatase ou fulvestranto, em 1ª e 2ª linhas. No caso da combinação com tratamento endócrino convencional (inibidores de aromatase) melhorou significativamente a sobrevida global de mulheres mais jovens com câncer de mama

avançado positivo para receptor hormonal (HR+) em comparação com o tratamento endócrino isolado, demonstrando uma redução de risco para mortalidade de 29%. O aumento da sobrevida global também foi observado quando ribociclibe foi associado ao fulvestranto quando comparado à monoterapia com fulvestranto, em primeira e segunda linha, com uma redução de risco para mortalidade de 28%. O ribociclibe está aprovado no Brasil desde julho de 2018.

Os estudos em que foram baseados o ribociclibe apresentaram aumento na sobrevida livre de progressão de 9 e 14 meses favorecendo a associação de ribociclibe + letrozol, frente ao uso de placebo + letrozol; já a associação ribociclibe + fulvestranto mostrou ganhos de sobrevida livre de progressão de 14,4 meses em primeira linha e de 8 meses em 2ª linha, comparado ao uso de placebo + fulvestranto. Em relação à qualidade de vida, a introdução de ribociclibe promoveu a manutenção da qualidade de vida na maioria dos cenários, sendo observados benefícios estatisticamente significativos nas pacientes mais jovens.

A incorporação das quimioterapias orais da classe terapêutica dos inibidores de CDK podem reduzir os impactos do câncer de mama HR+/HER2- avançado/metastático, representando uma nova abordagem terapêutica capaz de prolongar a sobrevida sem deterioração da qualidade de vida destas pacientes. Diante dos motivos apresentados e embasados em evidências científicas, a FEMAMA manifesta-se:

- **A FAVOR** da recomendação da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) de incorporação do medicamento antineoplásico oral **abemaciclibe em combinação com fulvestranto** para o tratamento de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH positivo e HER2-negativo como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

- **CONTRÁRIA** à recomendação da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) de não incorporação do medicamento antineoplásico oral **abemaciclibe associado a inibidor de aromatase** como terapia endócrina inicial para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH- positivo e HER2-negativo no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

- **CONTRÁRIA** à recomendação da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) de não incorporação do medicamento antineoplásico oral **abemaciclibe como monoterapia** para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2- negativo, que progrediram após terapia endócrina e quimioterapia prévia no cenário metastático no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

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

- **CONTRÁRIA** à recomendação da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) de não incorporação do medicamento antineoplásico oral **palbociclibe** para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/ HER2-, em combinação com inibidores de aromatase de terceira geração (anastrozol, letrozol ou exemestano) como terapia endócrina inicial em mulheres pós-menopausa; ou com fulvestranto em mulheres que receberam terapia prévia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

A FEMAMA segue firme com o propósito e entendimento de que a incorporação dos medicamentos da classe terapêutica dos inibidores de CDK para tratamento de câncer de mama no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS é de extrema importância para benefício das pacientes, sendo condição precípua para equidade no tratamento oncológico no Brasil.