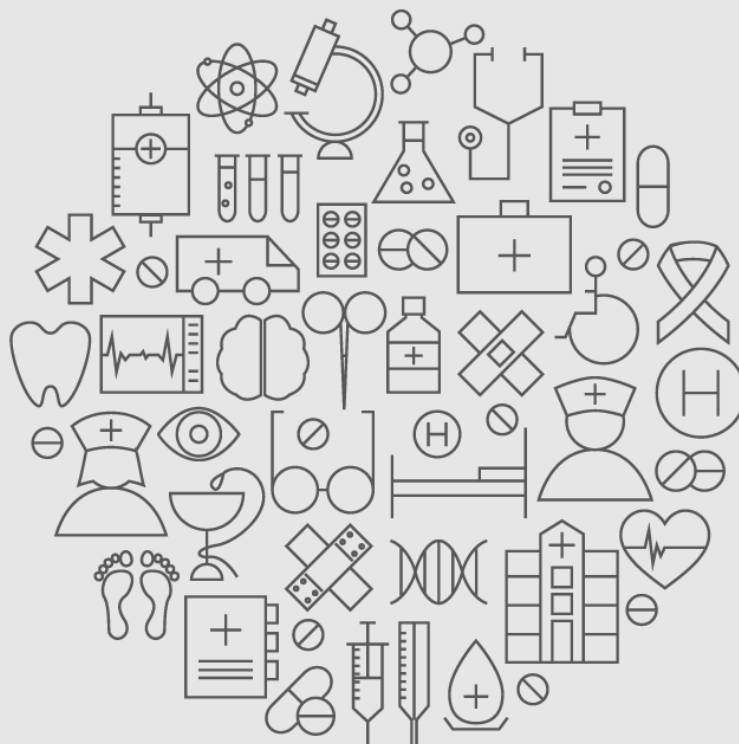


# Relatório de Análise Crítica

# Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Abemaciclib em combinação com terapia endócrina como tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, receptor hormonal (RH) positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo e linfonodo positivo



A versão original deste *template* foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2021-23. Para sua elaboração, foram consideradas as edições mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos<sup>1</sup>, de revisões sistemáticas<sup>2</sup>, de avaliações econômicas<sup>3</sup> e de análises de impacto orçamentário<sup>4</sup>.

Este *template* é um produto dinâmico, que deve estar alinhado aos métodos científicos atuais e às determinações vigentes que regem o processo de atualização do Rol da ANS. Para manter esta característica, a ANS encontra-se no direito de incorporar conteúdo e realizar ajustes relevantes ao longo do tempo. Desta forma, é possível que a versão em uso não seja totalmente consistente com a versão original, mas ainda assim mantenha o rigor metodológico, a sistematização do processo e a transparência do relato.

**AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR**

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Abemaciclibe em combinação com terapia endócrina  
como tratamento adjuvante de pacientes adultos com  
câncer de mama precoce, com alto risco de  
recorrência, receptor hormonal (RH) positivo, receptor  
do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2)  
negativo e linfonodo positivo

São Paulo - SP

Julho/2023

## Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO .....	13
2. RESUMO EXECUTIVO.....	13
3. CONDIÇÃO CLÍNICA .....	19
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	19
3.2. Tratamento recomendado .....	21
4. TECNOLOGIA .....	23
4.1. Descrição .....	23
4.2. Ficha técnica.....	24
5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA.....	27
5.1. Pergunta estruturada .....	28
5.2. Critérios de elegibilidade .....	29
5.3. Busca por evidências .....	30
5.4. Seleção de estudos e extração de dados .....	37
5.5. Resultados .....	42
5.6 Discussão e conclusões .....	53
5.7 Elementos pós-texto .....	55
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	57
6.1 Métodos .....	57
6.2 Resultados .....	60
6.3 Discussão e conclusões .....	61
6.4 Elementos pós-texto .....	62
7. Análise de impacto orçamentário .....	62
7.1 Métodos .....	62
7.2 Resultados .....	67
7.3 Discussão e conclusões .....	70
7.4 Elementos pós-texto .....	71
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	71
8.1 Avaliação por outras agências de ATS.....	71
8.2 Considerações sobre a implementação .....	74
8.3. Conclusões .....	74
9. REFERÊNCIAS.....	76
10. ANEXOS .....	80

## **LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.

**Figura 2.** Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.

**Figura 3.** Risco de viés do estudo incluído, versão dos PARECERISTAS

## **LISTA DE QUADROS**

**Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

**Quadro 2.** Resumo executivo

**Quadro 3.** Ficha técnica da tecnologia

**Quadro 4.** Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 5.** Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 6.** Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 7.** Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 8.** Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 9.** Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 10.** Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 11.** Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 12.** Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

**Quadro 13.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

**Quadro 14.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

**Quadro 15.** Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

**Quadro 16.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

**Quadro 17.** Risco de viés dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

**Quadro 18.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE

**Quadro 19.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise dos PARECERISTAS.

**Quadro 20.** Componentes da discussão e das conclusões.

**Quadro 21.** Componentes dos elementos pós-texto da avaliação de efetividade e segurança

**Quadro 22.** Parâmetros da avaliação econômica.

**Quadro 23.** Principais parâmetros da avaliação econômica apresentados pelo PROPONENTE.

**Quadro 24.** Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

**Quadro 25.** Componentes da discussão e conclusões da avaliação econômica.

**Quadro 26.** Elementos pós-texto da avaliação econômica.

**Quadro 27.** Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

**Quadro 28.** Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 29.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 30.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

**Quadro 31.** Resumo dos resultados da AIO.

**Quadro 32.** Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 33.** Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 34.** Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 35.** Componentes da discussão e das conclusões da AIO.

**Quadro 36.** Elementos pós-texto da AIO

**Quadro 37.** Avaliação de outras agências de ATS.

## **LISTA DE ANEXOS**

**Anexo 1.** *Checklist* de análise crítica. Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

**Anexo 2.** *Checklist* de análise crítica. Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

**Anexo 3.** Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS (anexo externo).

**Anexo 4.** Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).



## 1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, a custo-efetividade e ao impacto orçamentário do ABEMACICLIBE EM COMBINAÇÃO COM TERAPIA ENDÓCRINA COMO TRATAMENTO ADJUVANTE DE ADULTOS COM CÂNCER DE MAMA PRECOCE, COM ALTO RISCO DE RECORRÊNCIA, RECEPTOR HORMONAL (RH) POSITIVO, RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO HUMANO 2 (HER2) NEGATIVO E LINFONODO POSITIVO visando avaliar sua INCORPORAÇÃO NO ROL.

**Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	PROPONENTE
2023.2.000138	108	Eli Lilly

## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Quadro 2.** Resumo executivo

TECNOLOGIA
Abemaciclibe (Verzenios®) associado à terapia endócrina
INDICAÇÃO
Tratamento de câncer de mama inicial, com receptor hormonal (RH) positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, linfonodo-positivo, em alto risco de recorrência.
INTRODUÇÃO
O câncer de mama é a principal causa de morte por câncer em mulheres de todo o mundo. No Brasil, é o segundo tipo de câncer mais incidente e primeira causa de morte por câncer na população feminina. A mortalidade proporcional por câncer em mulheres, no período de 2016 a 2020, indica que óbitos por câncer de mama ocupam o primeiro lugar no país, representando 16,3% do total. Com relação ao subconjunto de pacientes de interesse à esta submissão (RH

positivo, HER2 negativo), cerca de 7 a 11% apresentam recidiva local nos 5 primeiros anos do tratamento e 30% eventualmente vivenciam uma recorrência da doença com metástase após tratamento com intenção curativa, geralmente com metástase distante, o que leva a um pior prognóstico. Após tratamento local definitivo, a terapia sistêmica adjuvante pode ser oferecida baseado nas características do tumor primário. Em 2021, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) publicou recomendações para o tratamento adjuvante do câncer de mama que englobam dois pilares: quimioterapia e hormonioterapia. Abemaciclibe é indicado como terapia adjuvante em combinação à terapia endócrina. No Rol estão incluídos, especificamente para o tratamento adjuvante de câncer de mama, os IAs (anastrozol, letrozol e exemestano) e tamoxifeno. Além desses, quimioterápicos injetáveis também apresentam cobertura obrigatória.

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –2023200138\_PTC - Revisão Sistemática – página 16]

PERGUNTA ESTRUTURADA	
PROPONENTE	PARECERISTAS
<p><b>P (população):</b> Adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo positivo com alto risco de recorrência.</p> <p><b>I (intervenção):</b> Verzenios<sup>®</sup> (abemaciclibe) + terapia endócrina</p> <p><b>C (comparadores):</b> Terapia endócrina isolada</p> <p><b>O (desfechos):</b></p> <p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Sobrevida livre de doença invasiva (SDLI);</li> <li>▫ Sobrevida livre de recidiva distante (SLRD);</li> <li>▫ Sobrevida global (SG).</li> </ul> <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Incidência de eventos adversos (EAs) graves e não graves.</li> </ul> <p>Desfechos relatados pelos pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS)</li> </ul>	<p><b>P (população):</b> Adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo positivo com alto risco de recorrência.</p> <p><b>I (intervenção):</b> abemaciclibe + terapia endócrina</p> <p><b>C (comparadores):</b> terapia endócrina</p> <p><b>O (desfecho):</b></p> <p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Sobrevida global</li> <li>▫ Sobrevida livre de progressão</li> <li>▫ Eventos adversos graves</li> </ul> <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Quaisquer eventos adversos</li> <li>▫ Taxa de resposta completa</li> <li>▫ Qualidade de vida</li> </ul> <p><b>S (desenhos de estudos):</b> revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência deles, foram considerados nesta sequência: ensaios clínicos não</p>

<b>T (tipos de estudos):</b> Ensaios clínicos randomizados (ECRs) e revisões sistemáticas de ECRs.	randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).
EFICÁCIA/SEGURANÇA	
PROPONENTE	PARECERISTAS
<p>Foram identificadas cinco publicações referentes a um ECR (monarchE) multicêntrico, de fase III, com 2808 pacientes randomizados para receber abemaciclibe + terapia endócrina (TE), e 2829 para TE isolada. A primeira análise interina, com mediana de acompanhamento de 15,5 meses, demonstrou resultado favorável ao abemaciclibe, com significância estatística e relevância clínica para sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) (HR: 0,75; IC95%: 0,60 – 0,93) e sobrevida livre de recidiva distante (SLDI) (HR: 0,72; IC95%: 0,56 – 0,92). Em análise mais recente com mediana de 42 meses de acompanhamento, foi observado incremento na magnitude do benefício para SLDI (HR: 0,664; IC95%: 0,578 – 0,762) e SLRD (HR: 0,659; IC95%: 0,567 – 0,767). Os dados para sobrevida global (SG), ainda imaturos, indicam estimativa pontual favorável ao abemaciclibe + TE (hazard ratio: 0,929; IC95%: 0,748 – 1,153), sem significância estatística. Os eventos adversos (EAs) de grau 3 – 4 mais comuns foram neutropenia (19,6% vs. 0,9%), leucopenia (11,4% vs. 0,4%) e diarreia (7,8% vs. 0,2%) nos grupos abemaciclibe + TE e TE isolada, respectivamente. EAs graves ocorreram em 15,5% dos pacientes recebendo abemaciclibe + TE comparado a 9,1% no grupo TE.</p>	<p>Há evidências de certeza baixa a moderada sobre a eficácia do uso de abemaciclibe como um tratamento adjuvante em combinação a terapia endócrina em pacientes com diagnóstico confirmado de câncer de mama precoce em alto risco de recorrência, RH+ e HER2- e linfonodo positivo. Os resultados, originados de um ECR, indicaram que, quando comparado à terapia endócrina isolada, o abemaciclibe associado à terapia endócrina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Provavelmente aumenta a sobrevida global do paciente, reduzindo o risco de morte em 8% (moderada certeza da evidência);</li> <li>▫ Pode resultar em redução do risco de progressão da doença, avaliada através de sobrevida livre de doença invasiva (34%) e livre de metástase à distância (35%) (baixa certeza da evidência);</li> <li>▫ Pode aumentar a incidência de eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos (baixa certeza da evidência);</li> </ul>

<p>Em relação à QVRS, o grupo abemaciclibe apresentou pior pontuação apenas no item relacionado a diarreia; o remanescente das pontuações foi similar entre os grupos, sem evidência de diferença clinicamente relevante no incômodo pelos efeitos colaterais do tratamento, fadiga, artralgia ou sintomas endócrinos. De acordo com o sistema GRADE, a qualidade da evidência relacionada foi julgada como alta para os desfechos SLDI e SLRD e baixa para o desfecho SG. Em relação à segurança, a qualidade da evidência foi julgada como alta. A qualidade da evidência foi julgada como moderada para os desfechos relacionados a qualidade de vida.</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –2023200138_PTC - Revisão Sistemática – página 9]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Pode resultar em <b>piora</b> da qualidade de vida (baixa certeza da evidência).</li> </ul>
Avaliação econômica	
<p>O PROPONENTE apresentou a análise de custo-utility sob a perspectiva da saúde suplementar. O QALY foi considerado o desfecho de interesse, com modelo de sobrevida particionada, com um horizonte de tempo lifetime. A população-alvo constituiu-se de mulheres adultas câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, RH-positivo, HER2-negativo e linfonodo positivo. O abemaciclibe associado à terapia endócrina foi comparado à terapia endócrina isolada. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) apresentada pelo PROPONENTE foi de R\$ 278.232,00 por QALY. As principais limitações estão associadas à imprecisão nos parâmetros de eficácia e segurança. Adicionalmente, o impacto orçamentário também deve ser considerado para a sustentabilidade da saúde suplementar.</p>	
Impacto orçamentário	
PROPONENTE	PARECERISTAS
<p>O PROPONENTE apresentou uma análise de impacto orçamentário (AIO) na perspectiva da saúde suplementar.</p> <p>A estimativa epidemiológica da população teve média anual de 1.434,2 mulheres.</p>	<p>A AIO foi recalculada utilizando a planilha padrão da ANS.</p> <p>A estimativa epidemiológica considerada para a média anual da população em</p>

<p>O impacto orçamentário incremental acumulado considerando a disponibilização do abemaciclibe (5%-25%) em 5 anos foi de R\$ 277.582.469,11.</p>	<p>tratamento no horizonte de 5 anos foi de 1.321 pacientes.</p> <p>A estimativa de impacto orçamentário mostra total acumulado em 5 anos de R\$ 833.997.576,66 (média anual de 166.799.515,33) no cenário projetado com a incorporação do abemaciclibe, em um horizonte temporal de 5 anos e um <i>market share</i> alvo de 90,0% no 5º ano.</p> <p>As principais limitações da análise referem-se às incertezas quanto ao <i>market share</i> projetado.</p>
Experiência internacional	
<i>PROPONENTE</i>	<i>PARECERISTAS</i>
<p>A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do Canadá, recomendou reembolso da tecnologia desde que prescrito por clínicos com expertise em oferecer terapia sistêmica.</p> <p>A Scottish Medicines Consortium (SMC), da Escócia, recomendou uso em combinação com terapia endócrina, com ressalva de que mulheres pré- e peri-menopausa recebendo terapia endócrina com inibidor de aromatase devam receber um agonista da LHRH.</p> <p>O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, emitiu recomendação favorável ao abemaciclibe com terapia endócrina como uma opção para o tratamento adjuvante de adultos com câncer de mama inicial RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo com alto risco</p>	<p>As agências CADTH (Canadá), NICE (Reino Unido) e SMC (Escócia) recomendam o reembolso de abemaciclibe para a população proposta.</p> <p>A PBS (Austrália) não recomendou o uso da tecnologia para a população de interesse. A Conitec ainda não avaliou a tecnologia.</p>

<p>de recorrência, definido por características clínicas e patológicas específicas.</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –2023200138_PTC - Revisão Sistemática – página 10]</i></p>	
Considerações Finais	
PROPONENTE	PARECERISTAS
<p>A adição de abemaciclibe a terapia endócrina é capaz de reduzir o risco de recidiva e eventos invasivos sem prejuízo importante à qualidade de vida e perfil manejável de eventos adversos, com evidência de benefício sustentado e progressivamente incremental mesmo após o término do período de tratamento. A incorporação de abemaciclibe preenche uma importante necessidade atualmente não-atendida no contexto do câncer de mama inicial RH-positivo, HER2-negativo com alto risco de recorrência.</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –2023200138_PTC - Revisão Sistemática – página 10]</i></p>	<p>Com base em evidências de certeza baixa a moderada, a análise da população de pacientes com diagnóstico confirmado de câncer de mama precoce em alto risco de recorrência, RH+ e HER2- e linfonodo positivo mostrou que o abemaciclibe associado à terapia endócrina, quando comparado à terapia endócrina isolada, provavelmente aumenta a sobrevida global do paciente (8%), pode resultar em redução do risco de progressão da doença, avaliada através de sobrevida livre de doença invasiva (34%) e livre de metástase à distância (35%) e pode resultar em piora da qualidade de vida (baixa certeza da evidência). Sobre os desfechos de segurança, o abemaciclibe pode aumentar a incidência de eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos.</p>

## Contextualização

A tecnologia foi avaliada no ano de 2022 em proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde sob título de “Abemaciclibe para câncer de mama precoce (RH+ e HER2-) com linfonodo positivo e alto risco de recorrência”. No momento de sua avaliação, o mesmo estudo (MonarchE) foi considerado, contudo a publicação Johnston et al., 2020 não apresentou desfecho de sobrevida global, visto que os resultados eram imaturos para análise no período de seguimento considerado (mediana de 14 meses de seguimento); nem dados sobre qualidade de vida dos

participantes. Os demais desfechos avaliados em um seguimento de 42 semanas seguiram a mesma direção dos resultados apresentados no presente relatório, não mostrando diferença importante na interpretação dos dados, como pode ser verificado abaixo.

Desfecho	Resultados		Modificação
	UAT 28	UAT 108	
Sobrevida global	Não relatado.	HR 0,92; IC 95% 0,74 a 1,15 ⊕⊕⊕○	Nova informação.
Sobrevida livre de progressão	Sobrevida livre de doença invasiva: HR 0,75; IC 95% 0,60 a 0,93 ⊕⊕○○	Sobrevida livre de doença invasiva: HR 0,66; IC 95% 0,57 a 0,76 ⊕⊕○○	Sem alteração na direção do resultado.
	Sobrevida livre de metástase à distância: HR 0,72; IC 95% 0,56 a 0,92 ⊕⊕○○	Sobrevida livre de metástase à distância: HR 0,65; IC 95% 0,56 a 0,76 ⊕⊕○○	
Eventos adversos graves	Evento adverso grau 3: RR 3,59; IC 95% 3,22 a 4,00 ⊕⊕○○  Evento adverso grau 4: RR 3,70; IC 95% 2,32 a 6,12 ⊕⊕○○	RR 2,96; IC 95% 2,71 a 3,24 ⊕⊕○○	Sem alteração na direção do resultado.
Qualquer evento adverso	RR 1,13; IC 95% 1,12 a 1,15 ⊕⊕○○	RR 1,11; IC 95% 1,09 a 1,12 ⊕⊕○○	Sem alteração na direção do resultado.
Qualidade de vida	Não relatado.	DM -3,33; IC 95% = -4,33 a -2,33 ⊕⊕○○	Nova informação.

### 3. CONDIÇÃO CLÍNICA

#### 3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de mama é a principal causa de morte por câncer em mulheres de todo o mundo. No Brasil, é o segundo tipo de câncer mais incidente e primeira causa de morte por câncer na população feminina. A mortalidade proporcional por câncer em mulheres, no período de 2016 a 2020, indica que óbitos por câncer de mama ocupam o primeiro lugar no país, representando 16,3% do total (2). De acordo com dados do INCA, a taxa de mortalidade em 2020 foi de 11,84 óbitos/100.000 mulheres, sendo levemente maior nas regiões Sudeste e Sul, com 12,64 e 12,79 óbitos a cada 100.000 mulheres, respectivamente. A taxa de mortalidade padronizada pela população brasileira por câncer de mama no ano de 2019 foi de 8,41 mortes a cada 100.000 habitantes (2).

Os casos de câncer podem ser divididos em dois tipos histopatológicos invasivos: o mais comum (observado em mais de 90% dos casos) é o carcinoma ductal infiltrante (CDI), enquanto o remanescente dos casos são carcinoma lobular infiltrantes (CLI). Os CLIs são mais frequentemente doenças multicêntricas, apresentando-se ao diagnóstico em ambas as mamas, em sua maioria acometendo mulheres mais idosas e tipicamente apresenta positividade para receptores hormonais (RH), com prognóstico mais favorável comparado a pacientes com CDI.

O câncer de mama pode, ainda, ser classificado molecularmente por análise genética do material histopatológico ou, mais comumente, por imuno-histoquímica. Os cinco subtipos moleculares são luminal A, luminal B, luminal híbrido, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) e basal-símile, que variam na evolução clínica e prognóstico. Na prática clínica, pacientes com câncer de mama são estratificados e tratados com base na expressão de certos receptores de tumor que foram demonstrados como importantes biomarcadores preditivos e prognósticos, além dos critérios clínico-patológicos. O status dos receptores hormonais de estrogênio (RE) e progesterona (RP) e a avaliação do status do HER2 são os mais principalmente utilizados. Coletivamente, o RE e o RP podem ser referidos como receptores hormonais (RH). O status de RH e HER2 são denotados como positivos ou negativos. Geralmente, o câncer RH-positivo é tratado com sucesso utilizando uma variedade de medicamentos que modulam RE ou reduzem os níveis de estrogênio, conhecidas como hormonioterapia ou terapia endócrina. A hiperexpressão do oncogene HER2 (que pertence à família do EGFR/HER e permite uma ativação constitutiva de fatores de crescimento que sinalizam e ativam a sobrevivência de células do câncer de mama, proliferação e invasão) está associada a um pior prognóstico. Aproximadamente 85% dos pacientes com câncer de mama não apresentam tumores que hiperexpressam HER2 e são, portanto, HER2 negativos. Pacientes com tumores RH-positivo e HER2-negativo são os mais comuns dentro todos os subtipos de câncer de mama, representando 70% dos casos, sendo essa a população de interesse da presente submissão.

A presença de nódulos mamários é a manifestação clínica mais frequentemente observada em pacientes com câncer de mama, sendo estimada em 83% (n = 1922) em um estudo que incluiu 2316 mulheres com câncer de mama sintomático (7). No entanto, 1 a cada 6 mulheres com câncer de mama não apresentam nódulo mamário; nesses casos, é comum que vivenciem uma variedade de sintomas antes de buscar atendimento médico. Sinais e sintomas característicos da doença, embora menos frequentes, incluem anormalidades no mamilo (6,8%), dor mamária (6,4%), ulceração mamária (1,1%), nódulo axilar (1,2%), anormalidades do contorno da mama (0,7%) e dor nas costas (1,0%) (7).



Em relação ao subconjunto de pacientes de interesse à esta submissão (RH-positivo, HER2-negativo), cerca de 7 a 11% apresentam recidiva local nos 5 primeiros anos do tratamento e 30% eventualmente vivenciam uma recorrência da doença com metástase após tratamento com intenção curativa, geralmente com metástase distante, o que leva a um pior prognóstico (22) (REF6). Tumor > 2 cm, maior número de linfonodos afetados e/ou pacientes recebendo terapia endócrina por um período curto após a cirurgia são fatores associados a um maior risco de recidiva tardia (após 5 anos) (23,24)).

*[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000138\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 16 a 21].*

### **3.2. Tratamento recomendado**

O objetivo do tratamento no câncer de mama inicial e localmente avançado é a cura. Estima-se que 30% de todos os casos iniciais (ou doença localmente avançada passível a tratamento cirúrgico) apresentará recidiva após o tratamento primário, resultando em uma doença recorrente invasiva ou distante (39). No subgrupo de pacientes em que a presente submissão se trata (com alto risco de recidiva), esta proporção é substancialmente maior (39,40).

Segundo as Diretrizes do Ministério da Saúde, pacientes com doença em estágio inicial podem ser submetidas a cirurgia do tumor primário (mastectomia ou lumpectomia), com ou sem radioterapia (RT). As cirurgias parciais variam de acordo com volume mamário retirado, e são associados ou não a esvaziamentos axilares de primeiro nível até radical, incluindo os três níveis (41,42).

Após tratamento local definitivo, a terapia sistêmica adjuvante pode ser oferecida baseado nas características do tumor primário como tamanho, grau, número de linfonodos envolvidos, status dos receptores de RE e RP, e expressão do HER2. Em alguns casos, pacientes com doença invasiva em estágio inicial (especialmente HER2 positivo ou triplo-negativo) podem ser tratados com terapia neoadjuvante primeiro, seguido de cirurgia. As DDTs do Ministério da Saúde preconizam que qualquer grau de positividade no resultado do exame de imuno-histoquímica para receptores hormonais deve, salvo casos de contraindicação absoluta, receber hormonioterapia adjuvante ou paliativa; quanto maior o escore de positividade, maior é o benefício deste tratamento. Quando o status do HER2 tumoral é positivo em duas ou três cruzes à imuno-histoquímica, é indicada a terapia direcionada ao receptor HER2, desde que o resultado seja confirmado pelo exame com técnica molecular com resultado maior que 2. Quando o resultado da imuno-histoquímica é de uma cruz, o mesmo é considerado como negativo.

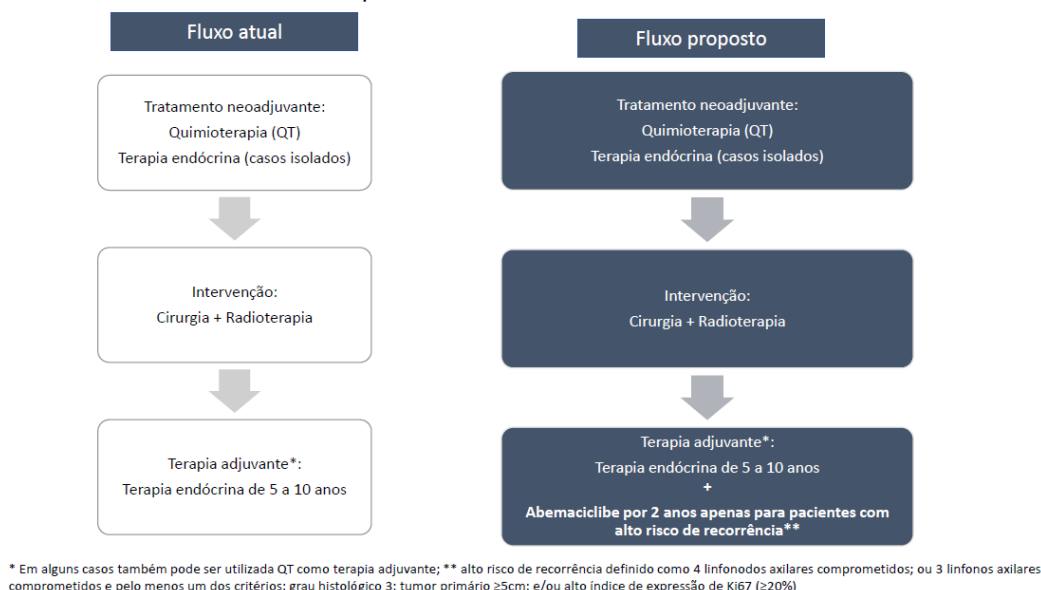
As opções de tratamento hormonal adjuvante são o tamoxifeno (TMX) na dose de 20 mg/dia, indicado nos casos de mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa, ou um inibidor da aromatase (IA), indicado apenas para mulheres na pós-menopausa. Os IA incluem anastrozol (1 mg/dia), letrozol (2,5 mg/dia) e exemestano (25 mg/dia). A supressão ovariana combinada ao uso de TMX no período pré-menopausa não é preconizado pelas DDTs. O uso de TMX é indicado por 5 anos nos casos de mulheres na pré-menopausa; na pós-menopausa, é recomendado o uso de IA por 5 anos ou a modalidade de *switch* (troca de medicamento após 2-3 anos de uso) até completar 5 anos. O uso de TMX estendido por 10 anos pode ser considerado individualmente em pacientes com tumores de alto risco de recidiva. Além disso, as DDTs recomendam que pacientes de risco intermediário e alto devem ser considerados inicialmente para tratamento com quimioterapia adjuvante, desde que não haja contraindicação. Estão incluídos no rol da ANS, especificamente para o tratamento adjuvante de câncer de mama, os IAs (anastrozol, letrozol e exemestano) e tamoxifeno.

Em 2021, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) publicou recomendações para o tratamento adjuvante do câncer de mama que englobam dois pilares: quimioterapia e hormonioterapia.

*[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000138\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 26 a 29].*

O PROPONENTE apresentou o fluxograma atual para o tratamento mulheres com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo positivo com alto risco de recorrência e o fluxograma de tratamento incluindo ABEMACICLIBE como opção terapêutica.

## Fluxo de cuidado da paciente com câncer de mama inicial RH+/HER2-



## 4. TECNOLOGIA

### 4.1. Descrição

Para pacientes com câncer de mama inicial RH-positivo, HER2-negativo com alto risco de recorrência, a NCCN contempla a possibilidade de 2 anos de abemaciclibe como terapia adjuvante em combinação à terapia endócrina. O abemaciclibe é um seletivo inibidor das cinases dependentes da ciclina 4 e 6 (CDK4 e CDK6). O abemaciclibe evita a fosforilação da proteína do retinoblastoma (Rb), bloqueando a progressão do ciclo celular da G1 para a fase-S da divisão celular, levando à supressão do crescimento do tumor.

Em 2022, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) publicou sua diretriz sobre o manejo em adjuvância do câncer de mama em casos de doença localizada. A diretriz recomenda que abemaciclibe (150 mg, via oral, 2x/dia) seja considerado uma alternativa terapêutica, utilizada continuamente por 2 anos, concomitante à terapia endócrina com tamoxifeno ou inibidores da aromatase, para pacientes com doença inicial em alto risco. A diretriz descreve que, até o momento, abemaciclibe é o único inibidor de ciclina com demonstração de benefício adicionado ao tratamento padrão nesta população, evidenciado pelo estudo monarchE (45).

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000138\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 26 a 29].

## 4.2. Ficha técnica

**Quadro 3.** Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	<b>Tipo</b>	MEDICAMENTO
2	<b>Princípio ativo</b>	ABEMACICLIBE
3	<b>Nome comercial</b>	Verzenios®
4	<b>Fabricante</b>	Eli Lilly do Brasil Ltda.
5	<b>Detentor do registro</b>	Eli Lilly do Brasil Ltda.
6	<b>Apresentação</b>	Comprimidos revestidos com 50 ou 100 mg de abemaciclibe, em embalagens contendo 30 comprimidos, ou com 150 ou 200 mg de abemaciclibe, em embalagens contendo 30 ou 60 comprimidos. <a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VERZENIOS">https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VERZENIOS</a>
7	<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	<p><b>Câncer de mama precoce</b></p> <p>Indicado em combinação com terapia endócrina para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, receptor hormonal positivo (RH-positivo), receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (HER2-negativo) e linfonodo positivo.</p> <p><b>Câncer de mama avançado ou metastático</b></p> <p>Indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, receptor hormonal positivo (RH-positivo) e receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (HER2-negativo):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- em combinação com um inibidor da aromatase como terapia endócrina inicial.</li> <li>- em combinação com fulvestranto como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina.</li> </ul>

		<p>- como agente único, após progressão da doença após o uso de terapia endócrina e 1 ou 2 regimes quimioterápicos anteriores para doença metastática.</p> <p>As mulheres tratadas com a combinação de VERZENIOS mais terapia endócrina diferente de tamoxifeno deve estar em um estado de pós-menopausa antes da terapia.</p> <p><a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VERZENIOS">https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VERZENIOS</a></p>
8	<b>Indicação proposta pelo PROPONENTE</b>	Câncer de mama precoce (RH+ e HER2-) com linfonodo positivo e alto risco de recorrência.
9	<b>Posologia e forma de administração</b>	<p>Administrado por via oral, com ou sem alimento. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.</p> <p><b>Posologia</b></p> <p><i>Câncer de mama precoce</i></p> <p>A dose recomendada de VERZENIOS é 150 mg via oral, duas vezes ao dia, em combinação com terapia endócrina. Administrar a dose recomendada da terapia endócrina, conforme a sua bula, quando administrada com VERZENIOS.</p> <p>Recomenda-se que o tratamento com VERZENIOS continue por um período de 2 anos ou até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável.</p> <p><b>Ajustes da dose</b></p> <p>O tratamento de algumas reações adversas pode exigir a interrupção da dose e/ou a redução da dose. Se a redução da dose for necessária, diminua a dose em 50 mg por vez. Descontinue VERZENIOS para os pacientes que não conseguirem tolerar 50 mg duas vezes ao dia.</p>
10	<b>Patente</b>	Não encontrado.
11	<b>Requisitos obrigatórios</b>	Nenhuma informação sobre requisitos obrigatórios.
12	<b>Contraindicações</b>	Contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao produto ou a qualquer um de seus componentes da fórmula.
13	<b>Precauções</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarreia: a incidência de diarreia ocorreu em pacientes que receberam VERZENIOS em estudos de câncer de mama.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia: foi relatada neutropenia Grau <math>\geq 3</math> em pacientes que receberam VERZENIOS em estudos de câncer de mama.</li> <li>• Aumento de ALT: foi relatado aumento de ALT Grau <math>\geq 3</math> em pacientes que receberam VERZENIOS em estudos de câncer de mama.</li> <li>• Tromboembolismo venoso: foram relatados eventos tromboembólicos venosos em pacientes tratados com VERZENIOS combinado com fulvestranto ou inibidores da aromatase em estudos de câncer de mama.</li> <li>• Doença pulmonar intersticial/pneumonite: foi relatada doença pulmonar intersticial e/ou pneumonite em pacientes recebendo VERZENIOS.</li> <li>• Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: em ratos machos tratados por aproximadamente dois anos com VERZENIOS em níveis de exposição menores ou semelhantes aos observados em pacientes tratados com VERZENIOS 150 mg ou 200 mg duas vezes ao dia, VERZENIOS causou hiperplasia das células intersticiais (Leydig) e adenomas benignos nos testículos. Não se sabe se esse efeito ocorrerá em humanos.</li> <li>• Potencial reprodutivo: mulheres com potencial reprodutor devem utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento e por 3 semanas após a última dose de VERZENIOS.</li> <li>• Gravidez (categoria C): com base nos achados em animais, VERZENIOS pode causar dano fetal quando administrado para uma mulher grávida.</li> <li>• Lactação: não existem dados sobre a presença de VERZENIOS no leite materno, os efeitos de VERZENIOS sobre a criança lactente ou os efeitos de VERZENIOS sobre a produção de leite.</li> <li>• Uso pediátrico: A segurança e a eficácia de VERZENIOS em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.</li> </ul>
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso geriátrico: em geral, nenhuma diferença na segurança ou eficácia foi observada entre pacientes <math>\geq 65</math> anos de idade e pacientes mais jovens.</li> <li>• Pacientes com insuficiência hepática: nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado (Child-Pugh A ou B).</li> <li>• Pacientes com insuficiência renal: nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com comprometimento renal leve ou moderado.</li> <li>• Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: não foram realizados estudos para determinar os efeitos de VERZENIOS sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.</li> </ul>
14	<b>Eventos adversos</b>	<p>De modo geral, foram relatados durante a utilização da intervenção pelo menos um evento adverso em frequência maior do que 10% nos seguintes sistemas: distúrbios gastrointestinais, infecções e infestações, distúrbios dos sistemas hematológico e linfático, distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos, distúrbios metabólicos e nutricionais.</p> <p><a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VERZENIOS">https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VERZENIOS</a></p>

<b>Comentários gerais sobre a ficha técnica</b>
Nenhum comentário adicional.

## 5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas<sup>1</sup> ou de parecer técnico-científico (PTC)<sup>2</sup>.

O PROPONENTE apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

( ) Revisão sistemática.

( x ) Parecer técnico-científico (PTC).

( ) Outros.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
Não há comentários adicionais.

### 5.1. Pergunta estruturada

Qual a eficácia e a segurança do abemaciclibe no tratamento do tratamento adjuvante para adultos com câncer de mama inicial, sob alto risco de recorrência, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo, em comparação a terapia endócrina isolada?

**Quadro 4.** Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Componente	PROONENTE	PARECERISTAS
<b>População</b>	Adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo positivo com alto risco de recorrência	Idem
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Verzenios <sup>®</sup> (abemaciclibe) + terapia endócrina	Idem
<b>Comparador</b>	Terapia endócrina isolada	Idem
<b>Desfechos (outcomes)</b>	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Sobrevida livre de doença invasiva (SDLI);</li> <li>▫ Sobrevida livre de recidiva distante (SLRD);</li> <li>▫ Sobrevida global (SG).</li> </ul> <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Incidência de eventos adversos (EAs) graves e não graves.</li> </ul> <p>Desfechos relatados pelos pacientes:</p>	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Sobrevida global;</li> <li>▫ Sobrevida livre de progressão;</li> <li>▫ Eventos adversos graves.</li> </ul> <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Quaisquer eventos adversos;</li> <li>▫ Taxa de resposta completa;</li> <li>▫ Qualidade de vida.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>Qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS)</li> </ul>	
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado (ECRs) e revisões sistemáticas de ECRs	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência deles, foram considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, estudos de caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).

**Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICOS**

Nenhum comentário adicional.

## 5.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o PROPONENTE adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 5**.

**Quadro 5.** Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

<b>Critérios</b>	<b>PROponente</b>	<b>PARECERISTAS</b>
<b>Inclusão (PICOS)</b>	<p><b>População:</b> adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo positivo, sob alto risco de recorrência.</p> <p><b>Intervenção:</b> abemaciclibe em combinação à terapia endócrina usual</p> <p><b>Comparador:</b> terapia endócrina isolada</p> <p><b>Desfechos:</b></p> <p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrevida livre de doença invasiva (SDLI);</li> <li>Sobrevida livre de recidiva distante (SLRD);</li> </ul>	<p><b>P</b> - Adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo positivo com alto risco de recorrência.</p> <p><b>I</b> - Abemaciclibe + terapia endócrina</p> <p><b>C (comparadores):</b> Terapia endócrina isolada</p> <p><b>O (desfecho):</b></p> <p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Sobrevida global</li> <li>-Sobrevida livre de progressão</li> <li>-Eventos adversos graves</li> </ul> <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Quaisquer eventos adversos</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Sobrevida global (SG).</li> </ul> <p>Segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Incidência de eventos adversos (EAs) graves e não graves.</li> </ul> <p>Desfechos relatados pelos pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS)</li> </ul> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000138_PTC - Revisão Sistemática - páginas 36 e 37].</i></p>	<p>-Taxa de resposta completa</p> <p>-Qualidade de vida</p> <p><b>S (desenhos de estudos):</b> revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência deles, foram considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).</p>
<b>Exclusão (PICOS)</b>	<p>Estudos que não demonstram os desfechos de interesse; estudos observacionais, ensaios clínicos de braço único, relatos de caso ou série de casos, estudos em animais, artigos de opinião e/ou comentários, protocolos de pesquisa e/ou estudos piloto com ausência de resultados, editoriais, diretrizes, e estudos de extensão; e estudos com indisponibilidade do artigo completo.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000138_PTC - Revisão Sistemática - página 37].</i></p>	<p>Não foram adotadas restrições (exceto aquelas diretamente opostas aos critérios de inclusão).</p>
<b>Outros critérios</b>	<p>Não foi feita restrição para data de publicação, mas foram incluídas apenas publicações completas em inglês, português ou espanhol.</p>	<p>Idem</p>

<b>Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade</b>	
Nenhum comentário adicional.	

### 5.3. Busca por evidências

**Quadro 6.** Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE via Pubmed	<b>PROPONENTE</b>  1 ((abemaciclib[Title/Abstract]) OR ("abemaciclib" [Supplementary Concept])) OR (verzenio[Title/Abstract] OR verzenios[Title/Abstract]) 2 (breast cancer[Title/Abstract]) OR ("Breast Neoplasms"[Mesh]) 3 (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])) 4 (("endocrine therapy"[Title/Abstract]) OR (tamoxifen[Title/Abstract])) OR ("Aromatase Inhibitors"[Mesh]) 5 #1 AND #2 AND #3 AND #4  <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000138_PTC - Revisão Sistemática - página 83].</i>	74 referências [05/01/2023]
	<b>PARECERISTAS</b>  #1 ("abemaciclib" [Supplementary Concept]) OR (abemaciclib) OR ((LY2835219) OR (LY-2835219) OR (LY2385219) OR (abemaciclib mesylate) OR (LY2835210) OR (Verzenio)) #2 ("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ((Breast Neoplasm) OR (Neoplasm, Breast) OR (Breast Tumors) OR (Breast Tumor) OR (Tumor, Breast) OR (Tumors, Breast) OR (Neoplasms, Breast) OR (Breast Cancer) OR (Cancer, Breast) OR (Mammary Cancer) OR (Cancer, Mammary) OR (Cancers, Mammary) OR (Mammary Cancers) OR (Malignant Neoplasm of Breast) OR (Breast Malignant Neoplasm) OR (Breast Malignant Neoplasms) OR (Malignant Tumor of Breast) OR (Breast Malignant Tumor) OR (Breast Malignant Tumors) OR (Cancer of Breast) OR (Cancer of the Breast) OR (Mammary Carcinoma, Human) OR (Carcinoma, Human Mammary) OR (Carcinomas, Human Mammary) OR (Human Mammary Carcinomas) OR (Mammary Carcinomas, Human) OR (Human Mammary Carcinoma) OR (Mammary Neoplasms, Human) OR (Human Mammary Neoplasm) OR (Human Mammary Neoplasms) OR (Neoplasm, Human Mammary) OR (Neoplasms, Human Mammary) OR (Mammary Neoplasm, Human) OR (Breast Carcinoma) OR (Breast Carcinomas) OR (Carcinoma, Breast) OR (Carcinomas, Breast)) #3 #1 AND #2	585 referências [31/07/2023]
	<b>PROPONENTE</b>	154 referências

<b>Biblioteca Cochrane</b>	1 Abemaciclib 2 "breast cancer" OR "breast tumor" 3 "hormonal therapy" OR "endocrine therapy" OR tamoxifen OR "aromatase inhibitor" 4 #1 AND #2 AND #3 <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000138_PTC - Revisão Sistemática - página 83].</i>	[05/01/2023]
	<b>PARECERISTAS</b>	270 referências
	#1 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees #2 (Human Mammary Carcinoma) OR (Carcinoma, Human Mammary) OR (Carcinomas, Human Mammary) OR (Mammary Carcinomas, Human) OR (Human Mammary Carcinomas) OR (Mammary Carcinoma, Human) OR (Mammary Neoplasm, Human) OR (Neoplasms, Human Mammary) OR (Human Mammary Neoplasm) OR (Human Mammary Neoplasms) OR (Mammary Neoplasms, Human) OR (Neoplasm, Human Mammary) OR (Breast Malignant Tumor) OR (Breast Cancer) OR (Cancer of the Breast) OR (Malignant Tumor of Breast) OR (Breast Malignant Neoplasms) OR (Cancers, Mammary) OR (Cancer of Breast) OR ( Malignant Neoplasm of Breast) OR (Cancer, Mammary) OR (Breast Malignant Tumors) OR (Breast Malignant Neoplasm) OR (Mammary Cancers) OR (Mammary Cancer) OR (Cancer, Breast) OR (Neoplasm, Breast) OR (Breast Tumors) OR (Tumor, Breast) OR (Breast Tumor) OR (Tumors, Breast) OR (Neoplasms, Breast) OR (Breast Neoplasm) OR (Breast Carcinomas) OR (Carcinoma, Breast) OR (Carcinomas, Breast) OR (Breast Carcinoma) #3 #1 OR #2 #4 (abemaciclib) OR (LY2835219) OR (LY-2835219) OR (LY2385219) OR (abemaciclib mesylate) OR (LY2835210) OR (Verzenio) #5 #3 AND #4	[31/07/2023]
<b>Biblioteca Virtual em Saúde</b>	<b>PROponente</b>	0 referências
	Não realizado.	
	<b>PARECERISTAS</b>	0 referências [31/07/2023]
	("Neoplasias da Mama" OR "Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama") AND (abemaciclib OR ly2835219 OR verzenio) AND ( db:("WPRIM" OR "LILACS" OR "IBCS"))	

<b>EMBASE via Elsevier</b>	<b>PROPONENTE</b>	156 referências [05/01/2023]
	<p>1 'abemaciclib'/exp OR 'abemaciclib'</p> <p>2 'breast cancer':ti,ab OR 'breast tumor'</p> <p>3 'hormonal therapy' OR 'endocrine therapy':ti,ab OR tamoxifen:ti,ab OR 'aromatase inhibitor':ti,ab</p> <p>4 ('crossover procedure'/exp OR 'crossover procedure') AND [embase]/lim OR (('prospective study'/exp OR 'prospective study') AND [embase]/lim) OR (('follow up'/exp OR 'follow up') AND [embase]/lim) OR (('placebo'/exp OR 'placebo') AND [embase]/lim) OR (('clinical trial'/exp OR 'clinical trial') AND [embase]/lim) OR (('single blind procedure'/exp OR 'single blind procedure') AND [embase]/lim) OR (('double blind procedure'/exp OR 'double blind procedure') AND [embase]/lim) OR (('randomization'/exp OR 'randomization') AND [embase]/lim) OR (('controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial') AND [embase]/lim) OR (('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial') AND [embase]/lim)</p> <p>5 #1 AND #2 AND #3 AND #4</p> <p>6 'early'</p> <p>7 #5 AND #6</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000138_PTC - Revisão Sistemática - página 83].</i></p>	
	<b>PARECERISTAS</b>	1096 referências [31/07/2023]
	<p>#1 'abemaciclib'/exp OR 'abemaciclib'</p> <p>#2 '[5 (4 ethyl 1 piperazinylmethyl) 2 pyridinyl] [5 fluoro 4 (7 fluoro 3 isopropyl 2 methyl 5 (3h) benzoimidazolyl) 2 pyrimidinyl] amine'/exp OR '[5 (4 ethyl 1 piperazinylmethyl) 2 pyridinyl] [5 fluoro 4 (7 fluoro 3 isopropyl 2 methyl 5 (3h) benzoimidazolyl) 2 pyrimidinyl] amine' OR '[5 (4 ethyl 1 piperazinylmethyl) 2 pyridinyl] [5 fluoro 4 (7 fluoro 3 (1 methylethyl) 2 methyl 5 (3h) benzimidazolyl) 2 pyrimidinyl] amine'/exp OR '[5 (4 ethyl 1 piperazinylmethyl) 2 pyridinyl] [5 fluoro 4 (7 fluoro 3 (1 methylethyl) 2 methyl 5 (3h) benzimidazolyl) 2 pyrimidinyl] amine' OR '[5 (4 ethyl 1 piperazinylmethyl) 2 pyridinyl] [5 fluoro 4 (7 fluoro 3 (1 methylethyl) 2 methyl 5 (3h) benzoimidazolyl) 2 pyrimidinyl] amine'/exp OR '[5 (4 ethyl 1 piperazinylmethyl) 2 pyridinyl] [5 fluoro 4 (7 fluoro 3 (1 methylethyl) 2 methyl 5 (3h) benzoimidazolyl) 2 pyrimidinyl] amine' OR '[5 (4 ethyl 1 piperazinylmethyl) 2 pyridinyl] [5 fluoro 4 (7 fluoro 3 (2 propanyl) 2 methyl 5</p>	

	<p>(3h) benzimidazolyl] 2 pyrimidinyl] amine'/exp OR '[5 (4 ethyl 1 piperazinylmethyl) 2 pyridinyl] [5 fluoro 4 [7 fluoro 3 (2 propanyl) 2 methyl 5 (3h) benzimidazolyl] 2 pyrimidinyl] amine' OR '[5 (4 ethyl 1 piperazinylmethyl) 2 pyridinyl] [5 fluoro 4 [7 fluoro 3 (2 propanyl) 2 methyl 5 (3h) benzoimidazolyl] 2 pyrimidinyl] amine'/exp OR '[5 (4 ethyl 1 piperazinylmethyl) 2 pyridinyl] [5 fluoro 4 [7 fluoro 3 (2 propanyl) 2 methyl 5 (3h) benzimidazolyl] 2 pyrimidinyl] amine' OR '[5 (4 ethyl 1 piperazinylmethyl) 2 pyridinyl] [5 fluoro 4 [7 fluoro 3 isopropyl 2 methyl 5 (3h) benzimidazolyl] 2 pyrimidinyl] amine'/exp OR '[5 (4 ethyl 1 piperazinylmethyl) 2 pyridinyl] [5 fluoro 4 [7 fluoro 3 isopropyl 2 methyl 5 (3h) benzimidazolyl] 2 pyrimidinyl] amine' OR '[5 (4 ethylpiperazin 1 ylmethyl) pyridin 2 yl] [5 fluoro 4 (7 fluoro 3 (1 methylethyl) 2 methyl 3h benzimidazol 5 yl) pyrimidin 2 yl] amine'/exp OR '[5 (4 ethylpiperazin 1 ylmethyl) pyridin 2 yl] [5 fluoro 4 (7 fluoro 3 (1 methylethyl) 2 methyl 3h benzimidazol 5 yl) pyrimidin 2 yl] amine' OR '[5 (4 ethylpiperazin 1 ylmethyl) pyridin 2 yl] [5 fluoro 4 [7 fluoro 3 (1 methylethyl) 2 methyl 3h benzoimidazol 5 yl] pyrimidin 2 yl] amine'/exp OR '[5 (4 ethylpiperazin 1 ylmethyl) pyridin 2 yl] [5 fluoro 4 [7 fluoro 3 (1 methylethyl) 2 methyl 3h benzoimidazol 5 yl] pyrimidin 2 yl] amine' OR '[5 (4 ethylpiperazin 1 ylmethyl) pyridin 2 yl] [5 fluoro 4 [7 fluoro 3 (propan 2 yl) 2 methyl 3h benzimidazol 5 yl] pyrimidin 2 yl] amine'/exp OR '[5 (4 ethylpiperazin 1 ylmethyl) pyridin 2 yl] [5 fluoro 4 [7 fluoro 3 (propan 2 yl) 2 methyl 3h benzimidazol 5 yl] pyrimidin 2 yl] amine' OR '[5 (4 ethylpiperazin 1 ylmethyl) pyridin 2 yl] [5 fluoro 4 [7 fluoro 3 (propan 2 yl) 2 methyl 3h benzoimidazol 5 yl] pyrimidin 2 yl] amine'/exp OR '[5 (4 ethylpiperazin 1 ylmethyl) pyridin 2 yl] [5 fluoro 4 [7 fluoro 3 (propan 2 yl) 2 methyl 3h benzoimidazol 5 yl] pyrimidin 2 yl] amine' OR '[5 (4 ethylpiperazin 1 ylmethyl) pyridin 2 yl] [5 fluoro 4 [7 fluoro 3 isopropyl 2 methyl 3h benzimidazol 5 yl] pyrimidin 2 yl] amine'/exp OR '[5 (4 ethylpiperazin 1 ylmethyl) pyridin 2 yl] [5 fluoro 4 [7 fluoro 3 isopropyl 2 methyl 3h benzimidazol 5 yl] pyrimidin 2 yl] amine' OR '[5 (4 ethylpiperazin 1 ylmethyl) pyridin 2 yl] [5 fluoro 4 [7 fluoro 3 isopropyl 2 methyl 3h benzoimidazol 5 yl] pyrimidin 2 yl] amine'/exp OR '[5 (4 ethylpiperazin 1 ylmethyl) pyridin 2 yl] [5 fluoro 4 [7 fluoro 3 isopropyl 2 methyl 3h benzoimidazol 5 yl] pyrimidin 2 yl] amine' OR 'abemaciclib mesilate'/exp OR 'abemaciclib mesilate' OR 'abemaciclib mesylate'/exp OR 'abemaciclib mesylate' OR 'abemaciclib methanesulfonate'/exp OR 'abemaciclib methanesulfonate' OR 'bemaciclib'/exp OR 'bemaciclib' OR 'ly</p>	
--	--	--

	<p>2835210'/exp OR 'ly 2835210' OR 'ly 2835219'/exp OR 'ly 2835219' OR 'ly2835210'/exp OR 'ly2835210' OR 'ly2835219'/exp OR 'ly2835219' OR 'n [5 [ (4 ethyl 1 piperazinyl) methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 (4 fluoro 1 isopropyl 2 methyl 1h benzimidazol 6 yl) 2 pyrimidinamine'/exp OR 'n [5 [ (4 ethyl 1 piperazinyl) methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 (4 fluoro 1 isopropyl 2 methyl 1h benzimidazol 6 yl) 2 pyrimidinamine' OR 'n [5 [ (4 ethyl 1 piperazinyl) methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 (4 fluoro 1 isopropyl 2 methyl 6 (1h) benzo [d] imidazolyl) 2 pyrimidinamine'/exp OR 'n [5 [ (4 ethyl 1 piperazinyl) methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 (4 fluoro 1 isopropyl 2 methyl 6 (1h) benzo [d] imidazolyl) 2 pyrimidinamine' OR 'n [5 [ (4 ethyl 1 piperazinyl) methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine'/exp OR 'n [5 [ (4 ethyl 1 piperazinyl) methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine' OR 'n [5 [ (4 ethyl 1 piperazinyl) methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (2 propanyl) 6 (1h) benzimidazolyl] 2 pyrimidinamine'/exp OR 'n [5 [ (4 ethyl 1 piperazinyl) methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (2 propanyl) 6 (1h) benzimidazolyl] 2 pyrimidinamine' OR 'n [5 [ (4 ethyl 1 piperazinyl) methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 isopropyl 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine'/exp OR 'n [5 [ (4 ethyl 1 piperazinyl) methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 isopropyl 1h benzimidazol 6 yl] 2 pyrimidinamine' OR 'n [5 [ (4 ethylpiperazin 1 yl) methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 (4 fluoro 1 isopropyl 2 methyl 1h benzimidazol 6 yl) 2 pyrimidinamine'/exp OR 'n [5 [ (4 ethylpiperazin 1 yl) methyl] 2 pyridinyl] 5 fluoro 4 (4 fluoro 1 isopropyl 2 methyl 1h benzimidazol 6 yl) 2 pyrimidinamine' OR 'n [5 [ (4 ethylpiperazin 1 yl) methyl] pyridin 2 yl] 5 fluoro 4 (4 fluoro 1 isopropyl 2 methyl 1h benzo [d] imidazol 6 yl) pyrimidin 2 amine'/exp OR 'n [5 [ (4 ethylpiperazin 1 yl) methyl] pyridin 2 yl] 5 fluoro 4 (4 fluoro 1 isopropyl 2 methyl 1h benzo [d] imidazol 6 yl) pyrimidin 2 amine' OR 'n [5 [ (4 ethylpiperazin 1 yl) methyl] pyridin 2 yl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl] pyrimidin 2 amine'/exp OR 'n [5 [ (4 ethylpiperazin 1 yl) methyl] pyridin 2 yl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (1 methylethyl) 1h benzimidazol 6 yl] pyrimidin 2 amine' OR 'n [5 [ (4 ethylpiperazin 1 yl) methyl] pyridin 2 yl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1 (propan 2 yl) 1h benzimidazol 6 yl] pyrimidin 2 amine'/exp OR 'n [5 [ (4 ethylpiperazin 1 yl) methyl] pyridin 2 yl] 5 fluoro 4 [4 fluoro 2 methyl 1</p>	
--	--	--

	<p>(propan 2 yl) 1h benzimidazol 6 yl] pyrimidin 2 amine' OR 'verzenio'/exp OR 'verzenio' OR 'verzenios'/exp OR 'verzenios'</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 'breast gland cancer'/exp OR 'breast gland cancer' OR 'breast gland neoplasm'/exp OR 'breast gland neoplasm' OR 'breast malignancies'/exp OR 'breast malignancies' OR 'breast malignancy'/exp OR 'breast malignancy' OR 'breast tumor malignant'/exp OR 'breast tumor malignant' OR 'ca breast'/exp OR 'ca breast' OR 'cancer in the mammary gland'/exp OR 'cancer in the mammary gland' OR 'cancer of the breast'/exp OR 'cancer of the breast' OR 'cancer of the mammary gland'/exp OR 'cancer of the mammary gland' OR 'cancer, breast'/exp OR 'cancer, breast' OR 'malignancies of the breast'/exp OR 'malignancies of the breast' OR 'malignancy of the breast'/exp OR 'malignancy of the breast' OR 'malignant breast neoplasm'/exp OR 'malignant breast neoplasm' OR 'malignant breast tumor'/exp OR 'malignant breast tumor' OR 'malignant neoplasm of the breast'/exp OR 'malignant neoplasm of the breast' OR 'malignant tumor of the breast'/exp OR 'malignant tumor of the breast' OR 'mamma cancer'/exp OR 'mamma cancer' OR 'mammary cancer'/exp OR 'mammary cancer' OR 'mammary gland cancer'/exp OR 'mammary gland cancer' OR 'mammary gland malignancy'/exp OR 'mammary gland malignancy' OR 'mammary malignancies'/exp OR 'mammary malignancies' OR 'mammary malignancy'/exp OR 'mammary malignancy' OR 'breast cancer'/exp OR 'breast cancer'</p> <p>#5 #3 AND #4</p> <p>#6 #5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
--	--	--

MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

#### Quadro 7. Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Fonte	PROponente	PARECERISTAS
Busca manual (Lista de referências de estudos relevantes)	Não realizada.	Busca manual. 0 referências. [31/07/2023]
ClinicalTrials.gov	“Não foram identificados estudos em andamento investigando abemaciclibe na	(Breast Cancer Female) OR (Breast Carcinoma) OR (Breast Cancer) OR



	terapia adjuvante para câncer de mama inicial RH-positivo, HER2-negativo".  <i>[Texto transferido do Anexo, tabela S 2 do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000138_PTC - Revisão Sistemática - página 83].</i>	(breast neoplasia) OR (Breast Neoplasm Female) OR (Early Breast Cancer) AND (abemaciclib) OR (Verzenios)  103 referências [31/07/2023]
WHO/ICTRP	Não realizada.	(Breast Cancer Female) OR (Breast Carcinoma) OR (Breast Cancer) OR (breast neoplasia) OR (Breast Neoplasm Female) AND abemaciclib  OR Verzenios  50 referências [31/07/2023]
Literatura cinzenta	Não realizada.	abemaciclib  1 referência [31/07/2023]
Anais de congresso	Não realizada.	Não realizada.

WHO/ICTRP: World Health Organization/ International Clinical Trials Registry Platform.

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca
<p>Considerando a possibilidade de novos estudos sobre o tema, a não realização de buscas em fontes de busca adicionais e as inconsistências entre as estratégias de busca do PROPONENTE e dos PARECERISTAS, os PARECERISTAS refizeram o processo de seleção dos estudos a partir de novas estratégias de busca. Os PARECERISTAS identificaram dois estudos em andamento.</p> <p>O PROPONENTE relata não ter identificado ensaios clínicos em andamento. Os PARECERISTAS sugerem a busca nas bases de registros de ensaios clínicos: ClinicalTrials.gov e WHO/ICTRP.</p>

## 5.4. Seleção de estudos e extração de dados

**Quadro 8.** Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Seleção de estudos			
Critérios	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
<b>Plataforma</b>	A triagem de título e resumo conforme critérios de elegibilidade foi realizada através do website Rayyan® <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000138_PTC - Revisão Sistemática - página 37].</i>	Adequado	Rayyan <a href="https://rayyan.ai/users/sign_in">https://rayyan.ai/users/sign_in</a>
<b>Revisores envolvidos</b>	Todas as etapas de seleção foram realizadas por dois pesquisadores independentes. <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000138_PTC - Revisão Sistemática - página 37].</i>	Adequado	Dois revisores em duplicata.
<b>Resolução divergências</b>	Todas as etapas de seleção foram realizadas por dois pesquisadores independentes e, em caso de divergência, decidida por meio de consenso. <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000138_PTC - Revisão Sistemática - página 37].</i>	Adequado	Dois revisores.
Extração de dados			
Critérios	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
<b>Organização dos dados</b>	Não relatado.	Inadequado	Formulário padronizado em Microsoft Excel®
<b>Revisores envolvidos</b>	Não relatado.	Inadequado	Dois revisores.
<b>Resolução divergências</b>	Não relatado.	Inadequado	Dois revisores.
Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados			
Nenhum comentário adicional.			

**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

Figura 7. Fluxograma de seleção dos estudos

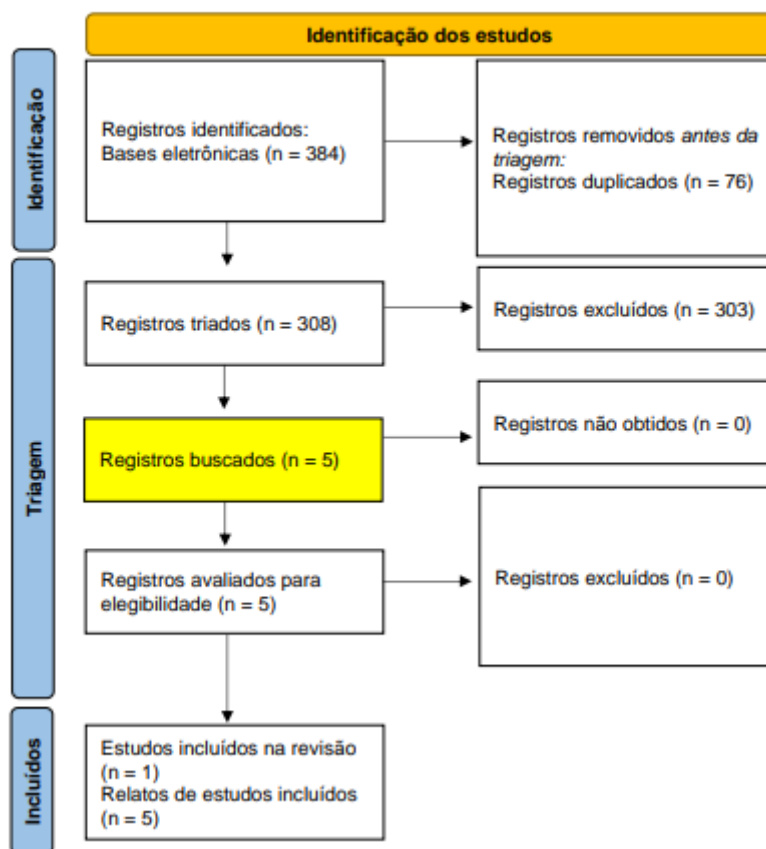
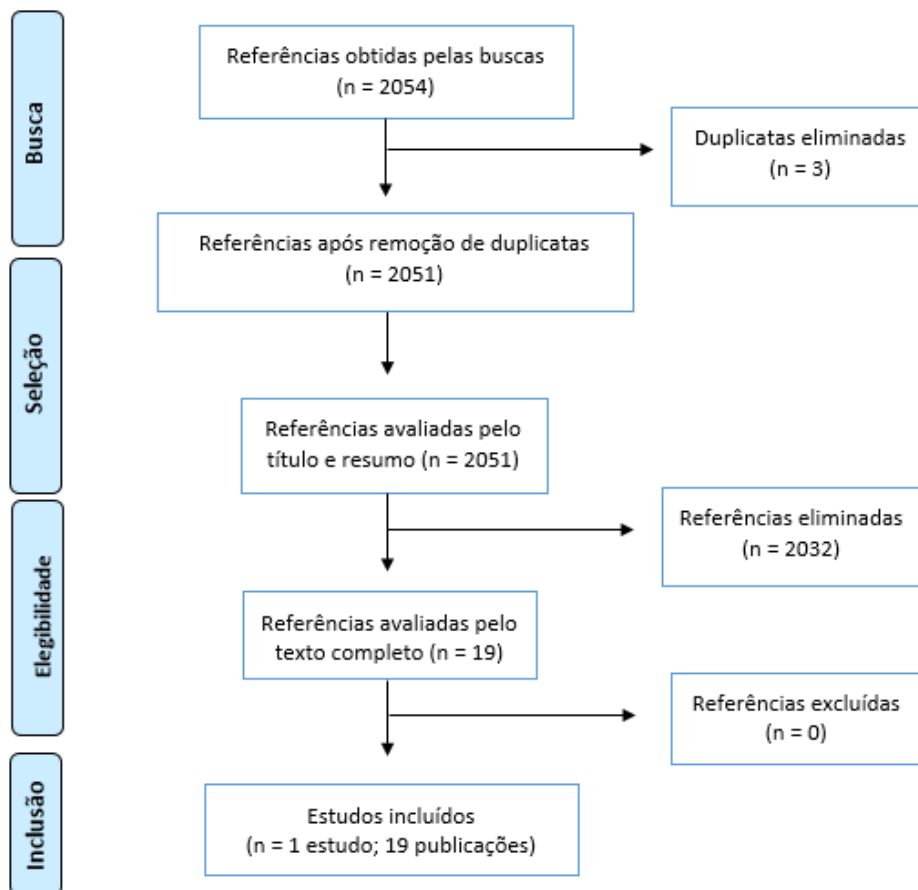


Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA
Nenhum comentário.

**Quadro 9.** Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente	
O PROPONENTE não eliminou nenhum estudo após a leitura de textos completos. [Dado retirado da Figura 7 do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000138_PTC - Revisão Sistemática - páginas 40].	
PARECERISTAS	
Estudo	Razão para exclusão

Os PARECERISTAS não eliminaram nenhum estudo após a leitura de textos completos.

#### Comentário sobre os estudos excluídos

Nenhum comentário adicional.

#### Quadro 10. Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente	
Estudo	PICO
<p>O PROPONENTE não identificou estudos em andamento investigando abemaciclibe na terapia adjuvante para câncer de mama inicial RH-positivo, HER2-negativo.</p> <p><i>[Texto adaptado e transferido do Anexo, tabela S 2 do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000138_PTC - Revisão Sistemática - página 83].</i></p>	
PARECERISTAS	
Estudo	PICO
<a href="#">NCT04565054</a>	Estudo de fase 3, multicêntrico, prospectivo, de dois braços, randomizado, aberto, adjuvante controlado, avaliando a eficácia e segurança de abemaciclibe com terapia endócrina versus terapia endócrina padrão, no tratamento em pacientes com câncer de mama precoce com subtipo molecular RH-positivo e HER2-negativo (ADAPTlate).
<a href="#">ISRCTN89539429</a>	Estudo fase 3, multicêntrico, randomizado, aberto, biomarcador estratificado, avaliando a eficácia e segurança de abemaciclibe associado a terapia endócrina pré-operatória para cuidados individualizados, para o câncer de mama invasivo operável receptor de estrogênio (RE) positivo e HER2-negativo, com alto (20%) risco de recaída em 5 anos com terapia endócrina isolada em mulheres na pós-menopausa.

#### Comentário sobre os estudos em andamento

Nenhum comentário adicional.

## 5.5. Resultados

### 5.5.1 Características dos estudos incluídos

O PROPONENTE relata a inclusão de 5 publicações referentes a um ensaio clínico randomizado (ECR) (estudo monarchE)<sup>6</sup>. O estudo avaliou os efeitos do abemaciclibe comparado à terapia endócrina isolada, no tratamento de pacientes com câncer de mama inicial, linfonodo positivo com RH+, HER2-, em alto risco de recorrência, que já receberam intervenção cirúrgica e, como indicado, radioterapia e/ou quimioterapia adjuvante/neoadjuvante. Os PARECERISTAS incluíram o mesmo ECR, publicado em 19 referências (disponibilizadas nas referências bibliográficas).

**Quadro 11.** Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE

**Tabela 9. Publicações identificadas na revisão sistemática**

Autor, ano	Revista	Ponto de corte da análise	Mediana de acompanhamento	% que completou 2 anos de tratamento	Desfechos
Johnston, 2020 (47)	Journal of Clinical Oncology	16/Março/2020	15,5 meses	Abemaciclibe + TE: 12,10% TE: 12,97%	SLDI SLRD Eventos adversos
Harbeck, 2021 (48)	Annals of Oncology	01/Abril/2021	27 meses	Geral: 72,2%	SLDI SLRD Segurança
Rugo, 2022 (49)	Annals of Oncology	PROs: 08/Julho/2020 Segurança: 01/Abril/2020	PROs: 19 meses (IQR: 15,6 – 23,9) Segurança: 27 meses (IQR: NR)	Geral: 72,2%	Eventos adversos QVRS
Martin M, 2022 (50)	JAMA Oncology	08/Julho/2020	19 meses (IQR: 15,6 – 23,9)	Abemaciclibe + TE: 25% TE: 26%	SLDI SLRD Segurança
Johnston, 2022 (51)	The Lancet Oncology	01/Julho/2022	42 meses (IQR: 37 – 47)	Abemaciclibe + TE: 81,3% TE: 81,7%	SLDI SLRD SG Eventos adversos

*Legenda: PROs, desfechos relatados pelos pacientes; QVRS, qualidade de vida relacionada a saúde; SLDI, sobrevida livre de doença invasiva; SLRD, sobrevida livre de recidiva distante; SG, sobrevida global.*

[Quadro apresentado no documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000138\_PTC - Revisão Sistemática, página 46].

**Quadro 12.** Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Estudo (Autor, ano)	Johnston 2020 / Johnston 2022 (Estudo monarchE)
País	38 países
População de interesse (n)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adultos (<math>\geq 18</math> anos) com diagnóstico confirmado de câncer de mama precoce em alto risco de recorrência, RH positivo e HER2 negativo e linfonodo positivo</li> <li>Alto risco definido como: pelo menos 4 linfonodos axilares patológicos, ou 1 a 3 linfonodos axilares positivos e pelo menos um dos seguintes critérios: tamanho do tumor <math>\geq 5</math> cm, histologia grau 3, ou 3) Ki-67 <math>\geq 20\%</math>.</li> <li>5637 participantes.</li> <li>No momento do corte dos dados, 707 (12,5%) pacientes completaram o período de tratamento de 2 anos, e 4.101 (72,8%) pacientes ainda estavam em tratamento de 2 anos período. O tempo médio de acompanhamento foi de aproximadamente 15,5 meses em ambos os braços.</li> </ul>
Intervenção (n)	Abemaciclibe (150mg 2x/dia oral, contínuo por 2 anos ou até critérios de descontinuação) + terapia endócrina (n=2808)
Comparadores (n)	Terapia endócrina (n=2829)
Desfechos e <i>time point</i> de avaliação (conforme relatado pelo estudo)	<p>Primários</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrevida livre de doença invasiva (definição do desfecho: recorrência de tumor de mama invasivo ipsilateral, recorrência local/regional, morte por qualquer causa, câncer de mama invasivo contralateral, ou segundo câncer primário não invasivo de mama)</li> </ul> <p>Secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sobrevida livre de recidiva à distância (ou morte por qualquer causa)</li> <li>Sobrevida global</li> <li>Eventos adversos graves</li> <li>Quaisquer eventos adversos</li> <li>Qualidade de vida</li> </ul> <p>Os participantes foram avaliados a cada 2 semanas nos primeiros 2 meses, e a cada 30 dias nos meses 3 a 6. Após, foram avaliados a cada 3 meses até no final do ano 2. Depois disso, as visitas eram realizadas a cada 6 meses até o 5º ano e anualmente a partir do 6º ao 10º ano.</p>
Financiamento	Eli Lilly and Company.

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ki-67 é um teste imuno histoquímico que detecta a expressão de Ki-67 em amostras de tecido de câncer de mama (medida em % e reflete a velocidade de proliferação do tumor).</li> </ul>

### 5.5.2 Resultados dos estudos incluídos

**Quadro 13.** Resultados, por desfecho, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

O PROPONENTE descreveu os resultados do estudo incluído de forma narrativa. O texto está disponível no documento submetido pelo PROPONENTE [20232000138\_PTC - Revisão Sistemática – páginas 42 a 62].

**Quadro 14.** Resultados, por desfecho, na análise do PARECERISTAS.

Desfechos	Resultados
<b>Sobrevida global</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A mediana não foi atingida no seguimento de 2 anos, com 39 (1,4%) mortes observadas no grupo abemaciclibe e 37 (1,3%) no controle. (Johnston 2020)</li> <li>Seguimento - mediana de acompanhamento 42 meses: 157/2808 (5,6%) pacientes no grupo de abemaciclibe morreram em comparação com 173/2829 (6,1%) no grupo de terapia endócrina isolada, sendo que a mediana não foi atingida. HR 0,92; IC 95% 0,74 a 1,15; n = 5637; 1 ECR. (Johnston 2022) IC 95% compatível com redução de 16% e aumento de 15% no risco de morte com o uso de abemaciclibe comparado à terapia endócrina isolada.</li> </ul>
<b>Sobrevida livre de progressão</b>	<p><i>Sobrevida livre de doença invasiva</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Após 2 anos de tratamento: HR 0,75; IC 95% 0,60 a 0,93; n = 5637; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 7% a 40% do risco de progressão da doença invasiva com o uso de abemaciclibe comparado à terapia endócrina. (Johnston 2020)</li> <li>Seguimento - mediana 42 meses: HR 0,66; IC 95% 0,57 a 0,76; n = 5637; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 14% a 43% do risco de progressão da doença invasiva com o uso de abemaciclibe comparado à terapia endócrina. (Johnston 2022)</li> </ul> <p><i>Sobrevida livre de metástase à distância</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Após 2 anos de tratamento: HR 0,72; IC 95% 0,56 a 0,92; n = 5637; 1 ECR IC 95% compatível com redução de 8% a 44% do risco de metástase à distância com o uso de abemaciclibe comparado à terapia endócrina. (Johnston 2020)</li> <li>Seguimento - mediana 42 meses: HR 0,65; IC 95% 0,56 a 0,76; n = 5637; 1 ECR</li> </ul>



	IC 95% compatível com redução de 14% a 44% do risco de progressão da doença invasiva com o uso de abemaciclibe comparado à terapia endócrina. (Johnston 2022)
<b>Eventos adversos graves</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimento - mediana 42 meses: RR 2,96; 95% CI 2,71 a 3,24; n=5591; 1 ECR (1393/2791 [49,7%] eventos no grupo abemaciclibe e 472/2800 [16,3%] no controle)</li> </ul> <p>IC 95% compatível com aumento de 2,7 a 3,2 vezes no risco de eventos adversos graves com o uso de abemaciclibe comparado à terapia endócrina. (Johnston 2022)</p>
<b>Quaisquer eventos adversos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimento - mediana 42 meses: RR 1,11; 95% CI 1,09 a 1,12; n=5591; 1 ECR (2745/2791 [98,4%] eventos no grupo abemaciclibe e 2486/2800 [88,8%] no controle).</li> </ul> <p>IC 95% compatível com aumento de 9% a 12% no risco de quaisquer eventos adversos com o uso de abemaciclibe comparado à terapia endócrina. (Johnston 2022)</p>
<b>Taxa de resposta completa</b>	Não avaliado.
<b>Qualidade de vida</b> Functional Assessment of Cancer Therapy- Breast Cancer (FACT-B), escore de 0 a 148*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimento - mediana 18 meses: FACT-B, diferença de média (mudança da média) = - 3,33; IC 95% -4,33 a -2,33; n = 2737; 1 ECR (Rugo 2022)</li> </ul> <p>IC 95% compatível com piora de 4,33 a 2,33 na subescala de qualidade de vida.</p>

ECR: ensaio clínico randomizado; HR: hazard ratio; IC95% = Intervalo de confiança de 95%; RR: risco relativo.  
\*FACT-B: é um questionário multidimensional composto por 37 questões divididas em cinco domínios que avaliam dimensões distintas do bem-estar da entrevistada: bem-estar físico, social, emocional, funcional e subescala câncer de mama. Uma mudança positiva nas pontuações da escala representa uma melhora na qualidade de vida.

<b>Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• O número de pacientes avaliados no desfecho qualidade de vida foi menor que dos demais desfechos devido a diferença no tempo de seguimento (18 meses) e perdas ao longo do seguimento.</li> <li>• O estudo não relata a diferença clínica minimamente importante (MID, <i>minimal important difference</i>) em relação à escala de qualidade de vida utilizada (FACT-B).</li> </ul>

### 5.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

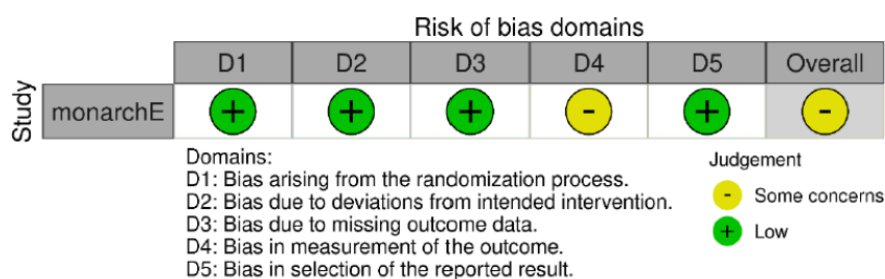
**Quadro 15.** Características do processo de avaliação do risco de viés ou da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
<b>Ferramenta</b>	A avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados foi avaliado pelo instrumento Risk of bias of randomized trials (RoB 2.0). <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000138_PTC - Revisão Sistemática - página 38].</i>	Adequado.	Tabela de Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1).
<b>Revisores envolvidos</b>	Não relatado.	Inadequado	Dois revisores
<b>Resolução divergências</b>	Não relatado.	Inadequado	Dois revisores

**Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos**

PROPONENTE utilizou a ferramenta RoB 2.0 da Cochrane, enquanto os PARECERISTAS utilizaram a primeira versão da ferramenta RoB da Cochrane. A escolha dos PARECERISTAS se justifica pela ausência do domínio “relato seletivo dos desfechos” na versão 2 (RoB 2.0). A versão 2.0 da ferramenta RoB foi desenvolvida para ser utilizada em conjunto com a ferramenta RoB-ME (Risk Of Bias due to Missing Evidence in a synthesis), que aborda em separado alguns aspectos do viés de relato. Contudo, essa ferramenta se encontra em versão preliminar e seu uso ainda não está em vigor. Assim, o uso da ferramenta RoB 2.0 sozinha pode denotar incompletude desta avaliação.

**Quadro 16.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.



A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo PROPONENTE está apresentada no documento submetido – 20232000138\_PTC - Revisão Sistemática - páginas 64 a 65].

**Quadro 17.** Risco de viés dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Estudo / domínio		Johnston 2022 (Estudo monarchE)
Geração da sequência de alocação		<b>BAIXO RISCO</b> Citação: “An interactive Web response system was used to randomly assign patients (1:1) to receive either abemaciclib (150 mg twice daily on a continuous dosing schedule) plus ET or ET alone.” Justificativa: Adequado. Utilizou-se um software de computador para gerar a sequência randômica.
Sigilo de alocação		<b>BAIXO RISCO</b> Citação: “An interactive Web response system was used to randomly assign patients (1:1) to receive either abemaciclib (150 mg twice daily on a continuous dosing schedule) plus ET or ET alone.” Justificativa: Adequado. Utilizou-se um método de alocação centralizada que garante o sigilo de alocação.
Mascaramento (participantes e equipe)	Sobrevida global	<b>BAIXO RISCO</b> Justificativa: apesar de estudo <i>open label</i> , o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento da equipe e participante.
	Sobrevida livre de progressão	<b>ALTO RISCO</b> Justificativa: participantes e equipe não eram mascarados, sendo que este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
	Eventos adversos graves	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
	Qualquer evento adverso	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
	Taxa de resposta completa	Não avaliado.
	Qualidade de vida	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Sobrevida global	<b>BAIXO RISCO</b> Justificativa: apesar de estudo <i>open label</i> , o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento dos avaliadores.
	Sobrevida livre de progressão	<b>ALTO RISCO</b> Justificativa: estudo aberto. Este desfecho pode ser afetado pela falta de mascaramento dos avaliadores dos desfechos.
	Eventos adversos graves	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
	Qualquer evento adverso	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima

	Taxa de resposta completa	Não avaliado.
	Qualidade de vida	<b>ALTO RISCO</b> Idem acima
<i>Dados incompletos dos desfechos</i>	Sobrevida global	<b>ALTO RISCO</b> Justificativa: a taxa de perdas foi de 27,4% (767/2794) no grupo abemaciclibe e 25,8% (723/2797) no grupo controle. No grupo intervenção as perdas foram mais frequentemente associadas a progressão da doença invasiva (116/767 versus 164/723), eventos adversos (162/767 versus 16/723) e retirada de consentimento no grupo controle (124/767 versus 158/723).
	Tempo para progressão	<b>ALTO RISCO</b> Justificativa: a taxa de perdas foi de 27,4% (767/2794) no grupo abemaciclibe e 25,8% (723/2797) no grupo controle. No grupo intervenção as perdas foram mais frequentemente associadas a progressão da doença invasiva (116/767 versus 164/723), eventos adversos (162/767 versus 16/723) e retirada de consentimento no grupo controle (124/767 versus 158/723).
	Eventos adversos graves	<b>ALTO RISCO</b> Justificativa: a taxa de perdas foi de 27,4% (767/2791) no grupo abemaciclibe e 25,8% (723/2800) no grupo controle. No grupo intervenção as perdas foram mais frequentemente associadas a progressão da doença invasiva (116/767 versus 164/723), eventos adversos (162/767 versus 16/723) e retirada de consentimento no grupo controle (124/767 versus 158/723).
	Qualquer evento adverso	<b>ALTO RISCO</b> Justificativa: a taxa de perdas foi de 27,4% (767/2791) no grupo abemaciclibe e 25,8% (723/2800) no grupo controle. No grupo intervenção as perdas foram mais frequentemente associadas a progressão da doença invasiva (116/767 versus 164/723), eventos adversos (162/767 versus 16/723) e retirada de consentimento no grupo controle (124/767 versus 158/723).
	Taxa de resposta completa	Não avaliado.
	Qualidade de vida	<b>ALTO RISCO</b> Justificativa: a taxa de perdas foi de 50,6% (1414/2794) no grupo abemaciclibe e 50,7% (1419/2797) no grupo controle. As razões para exclusão não foram apresentadas.
<i>Relato seletivo dos desfechos</i>		<b>BAIXO RISCO</b> Justificativa: o protocolo do estudo foi registrado (NCT03155997) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.
<i>Outros vieses</i>		<b>BAIXO RISCO</b> Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés.

**Figura 3.** Risco de viés do estudo incluído, versão dos PARECERISTAS.

Random sequence generation (selection bias)	+
Allocation concealment (selection bias)	+
Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida global	+
Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida livre de progressão	-
Blinding of participants and personnel (performance bias): Eventos adversos graves	-
Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualquer evento adverso	-
Blinding of participants and personnel (performance bias): Taxa de resposta completa	
Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualidade de vida	-
Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida global	+
Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida livre de progressão	-
Blinding of outcome assessment (detection bias): Eventos adversos graves	-
Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualquer evento adverso	-
Blinding of outcome assessment (detection bias): Taxa de resposta completa	
Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualidade de vida	-
Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida global	-
Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida livre de progressão	-
Incomplete outcome data (attrition bias): Eventos adversos graves	-
Incomplete outcome data (attrition bias): Qualquer evento adverso	+
Incomplete outcome data (attrition bias): Taxa de resposta completa	
Incomplete outcome data (attrition bias): Qualidade de vida	-
Selective reporting (reporting bias)	+
Other bias	+

Johnston 2020

## 5.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

**Quadro 18.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

<p>Quadro: Abemaciclibe + TE comparado a TE para câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo, com alto risco de recorrência.</p> <p>População: adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo, com alto risco de recorrência</p> <p>Contexto: ambulatorial</p> <p>Intervenção: Verzenio® (abemaciclibe) + terapia endócrina</p> <p>Comparação: terapia endócrina</p>						
Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Efeitos absolutos (IC95%)		Efeito relativo (IC95%)*	Qualidade da evidência (GRADE)	Interpretação
		Taxa de sobrevida sem abemaciclibe	Taxa de sobrevida com abemaciclibe	Efeito absoluto (IC95%)		
Mediana de acompanhamento: 42 meses (IQR: 37 – 47) <sup>a</sup>						
<b>Eficácia</b>						
Sobrevida livre de doença invasiva	5.591 (1)	79,4% (77,5% - 81,1%)	85,8% (84,2% - 87,3%)	HR: 0,66 (0,58 – 0,76) RA: 6,4% (NR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA <sup>a</sup>	Abemaciclibe combinado a TE resulta em grande aumento no tempo livre de doença invasiva comparado a TE isolada
Sobrevida livre de recidiva distante	5.591 (1)	82,5% (80,7% - 84,1%)	88,4% (86,9% - 89,7%)	HR: 0,66 (0,57 – 0,76) RA: 5,9% (NR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA <sup>a</sup>	Abemaciclibe combinado a TE resulta em grande aumento no tempo livre de recidiva distante comparado a TE isolada
Sobrevida global	5.591 (1)	173/2829 (6,1%)	157/2808 (5,6%)	HR: 0,93 (0,75 – 1,1) RA: NR	⊕⊕○○ BAIXA <sup>a</sup>	Abemaciclibe combinado a TE pode resultar em aumento na sobrevida global comparado a TE isolada
<b>Segurança</b>						
Eventos adversos grau 3	5.591 (1)	1289/2791 (46,2%)	439/2800 (15,7%)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA <sup>c</sup>	Abemaciclibe combinado a TE resulta em aumento na taxa de eventos adversos grau 3 comparado a TE isolada
<p>Abreviações: HR, hazard ratio; IC, intervalo de confiança; NR, não relatado</p> <p>*Valores de HR inferiores a 1 são favoráveis a abemaciclibe + TE, enquanto valores superiores a 1 são favoráveis ao tratamento usual com TE isolado</p> <p>Classificação da certeza na evidência de acordo com GRADE Working Group</p> <p>Alta: estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito esteja próximo ao da estimativa pontual apresentada</p> <p>Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa pontual do efeito: é provável que o verdadeiro efeito seja próximo da estimativa apresentada, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente</p> <p>Baixa: nossa confiança na estimativa pontual do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa apresentada</p> <p>Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa pontual de efeito apresentada e o resultado é considerado incerto: o verdadeiro valor provavelmente é substancialmente diferente da estimativa apresentada</p> <p>Justificativa para rebaixamento da evidência:</p> <p><sup>a</sup> Imprecisão não reduz a confiança na evidência, pois limite superior do IC95% é consistente com redução no risco clinicamente importante (HR: 0,78 – redução de 24% no risco)</p> <p><sup>b</sup> Graduado para baixo em dois níveis por imprecisão grave, pois os limites do intervalo de confiança são compatíveis com efeitos diametricamente opostos que levariam a decisões clínicas distintas</p> <p><sup>c</sup> Não há razão para graduar o nível da evidência para baixo.</p>						
<p>Referências:</p> <p><sup>a</sup> Johnston, 2022</p>						

Tabela 14. Sumário dos achados para qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)

Quadro: Abemaciclib + TE comparado a TE para câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo, com alto risco de recorrência.						
População: adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo, com alto risco de recorrência						
Contexto: ambulatorial						
Intervenção: Verzenio® (abemaciclib) + terapia endócrina						
Comparação: terapia endócrina						
Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Efeitos absolutos (IC95%)		Efeito relativo (IC95%)* Efeito absoluto (IC95%)	Qualidade da evidência (GRADE)	Interpretação
		Média (±DP) sem abemaciclibe	Média (±DP) com abemaciclibe			
Mediana de acompanhamento: 27 meses (IQR: NR) <sup>‡</sup>						
Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em 18 meses						
Incômodo pelos efeitos colaterais do tratamento (FACT-B GP5)	1 (5.591)	0,82 (0,97)	1,02 (1,01)	NR	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>‡</sup>	Foi observada pequena ou trivial diferença no incômodo por efeitos colaterais entre abemaciclibe combinado a TE comparado a TE isolada
Sentimento de falta de energia	1 (5.591)	1,04 (0,99)	1,19 (1,06)	NR	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>‡</sup>	Foi observada pequena ou trivial diferença no sentimento de falta de energia entre abemaciclibe combinado a TE comparado a TE isolada
Fadiga (FACIT-Fatigue)	1 (5.591)	1,16 (1,07)	1,26 (1,08)	NR	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>‡</sup>	Foi observada pequena ou trivial diferença no relato de fadiga entre abemaciclibe combinado a TE comparado a TE isolada
Relato de diarreia (FACT-ES C5)	1 (5.591)	0,21 (0,61)	1,10 (1,20)	NR	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>‡</sup>	Foi observada diferença apreciável no relato de diarreia entre abemaciclibe combinado a TE comparado a TE isolada
Abreviações: DP, desvio padrão; IC, intervalo de confiança; NR, não relatado; FACT-B, ; FACIT-Fatigue, ; FACT-ES, .						
Classificação da certeza na evidência de acordo com GRADE Working Group						
Alta: estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito esteja próximo ao da estimativa pontual apresentada						
Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa pontual do efeito: é provável que o verdadeiro efeito seja próximo da estimativa apresentada, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente						
Baixa: nossa confiança na estimativa pontual do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa apresentada						
Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa pontual de efeito apresentada e o resultado é considerado incerto: o verdadeiro valor provavelmente é substancialmente diferente da estimativa apresentada						
Justificativa para rebaixamento da evidência:						
<sup>‡</sup> Graduado para baixo em 1 nível por risco de viés devido à natureza open-label do estudo, que abre margem para viés de aferição com provável pequena magnitude, considerando cenário de desfechos subjetivos e ausência de cegamento a nível de aferição						
Referências:						
<sup>§</sup> Rugo, 2022						

[Tabelas transferidas do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000138\_PTC - Revisão Sistemática - página 66 e 67].

**Quadro 19.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise dos PARECERISTAS.

<b>Abemaciclib associado à terapia endócrina comparado a terapia endócrina isolada em pacientes com diagnóstico confirmado de câncer de mama precoce em alto risco de recorrência, RH positivo e HER2 negativo e linfonodo positivo</b>						
<b>População: pacientes com diagnóstico confirmado de câncer de mama precoce em alto risco de recorrência, RH positivo e HER2 negativo e linfonodo positivo</b>						
<b>Contexto: ambulatorial</b>						
<b>Intervenção: abemaciclib associado à terapia endócrina</b>						
<b>Comparação: terapia endócrina isolada</b>						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participa- ntes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com terapia endócrina	Risco com abemaciclibe				
<b>Sobrevida global</b> (Seguimento: mediana 42 meses)	817 por 1.000	<b>791 por 1,000 (716 para 858)</b>	<b>HR 0,92 (0,74 para 1,15)</b>	5637 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	Abemaciclibe + terapia endócrina provavelmente aumenta a sobrevida global (redução do risco de morte de 8%)
<b>Sobrevida livre de progressão</b> (Avaliado com: Sobrevida livre de doença invasiva; seguimento: mediana 42 meses)	176 por 1.000	120 por 1000 (105 para 137)	<b>HR 0,66 (0,57 para 0,76)</b>	5637 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa <sup>b</sup>	Abemaciclibe + terapia endócrina pode aumentar a sobrevida livre de doença invasiva (redução do risco de progressão em 34%).
<b>Sobrevida livre de progressão</b> (Avaliado com: Sobrevida livre de metástase à distância; seguimento: mediana 42 meses)	149 por 1.000	99 por 1.000 (86 para 115)	<b>HR 0,65 (0,56 para 0,76)</b>	5637 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa <sup>b</sup>	Abemaciclibe + terapia endócrina pode aumentar a sobrevida livre de metástase à distância (redução do risco de progressão em 35%).
<b>Eventos adversos graves</b>	88 por 1.000	261 por 1000 (239 para 286) <sup>1</sup>	<b>RR 2,96 (2,71 para 3,24)</b>	5637 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa <sup>b</sup>	Abemaciclibe + terapia endócrina pode aumentar a incidência de eventos adversos graves.
<b>Quaisquer eventos adversos</b>	861 por 1.000	955 por 1000 (938 para 964)	<b>RR 1,11 (1,09 para 1,12)</b>	5637 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa <sup>c</sup>	Abemaciclibe + terapia endócrina pode aumentar a incidência de quaisquer eventos adversos.

**Taxa de resposta completa** - não mensurado

<b>Qualidade de vida</b> (Avaliado com: FACT-B)	A mudança de média qualidade de vida foi 1,22	MD 3,33 mais baixo (4,33 mais baixo para 2,33 mais baixo)	-	2737 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa <sup>b</sup>	Abemaciclibe + terapia endócrina pode resultar em <b>piora</b> da qualidade de vida.
--	---	--	---	-----------------	----------------------------	--

\*O risco no grupo intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). IC: Intervalo de confiança. FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer

**Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group**

**Alta:** há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

**Moderada:** há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

**Baixa:** a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

**Muito baixa:** há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada

**Explicações:**

- Imprecisão: intervalo de confiança compreende redução importante ou não alteração do risco de morte (redução de um nível).
- Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito, performance e detecção (redução de dois níveis).
- Limitações metodológicas: alto risco de viés de **atrito, performance e detecção** (redução de **dois** níveis).



## 5.6 Discussão e conclusões

**Quadro 20.** Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	PROPONENTE	Análise da proposta
<b>Sumário da evidência</b>	<p>“Abemaciclibe como um tratamento adjuvante em combinação a terapia endócrina promove melhora em SLDI e SLRD comparado ao tratamento usual baseado em terapia endócrina apenas. As magnitudes dos efeitos absolutos e relativos em relação aos desfechos SLDI e SLRD são estatisticamente e clinicamente relevantes, demonstrados em um grande ensaio clínico randomizado de fase III, multicêntrico, de satisfatório rigor metodológico. Sua efetividade persistiu ao longo do tempo, e se manteve consistente em todos os subgrupos pré-especificados. Em análises piecwise, os dados indicam que o efeito de abemaciclibe aumentou a cada ano de acompanhamento, se prolongando e intensificando mesmo após o término de sua administração. O tratamento está associado a um perfil manejável de eventos adversos, sendo considerado tolerável e aceitável, consistente com o perfil de segurança deste mesmo tratamento, já incorporado para câncer de mama avançado.”</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000138_PTC - Revisão Sistemática – página 75]</i></p>	<p>Há evidências de certeza baixa a moderada sobre a eficácia do uso de abemaciclibe como um tratamento adjuvante em combinação à terapia endócrina em pacientes com diagnóstico confirmado de câncer de mama precoce em alto risco de recorrência, RH+ e HER2- e linfonodo positivo. Os resultados, originados de um ECR, indicaram que, quando comparado à terapia endócrina isolada, o abemaciclibe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Provavelmente aumenta a sobrevida global do paciente, reduzindo o risco de morte em 8% (moderada certeza da evidência);</li> <li>▫ Pode resultar em redução do risco de progressão da doença, avaliada através de sobrevida livre de doença invasiva (34%) e livre de metástase à distância (35%) (baixa certeza da evidência);</li> <li>▫ Pode aumentar a incidência de eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos. (baixa certeza da evidência);</li> <li>▫ Pode resultar em piora da qualidade de vida (baixa certeza da evidência).</li> </ul>

<b>Limitações</b>	<p>" É razoável sugerir que melhoras em SDLI e SLRD se traduzam em melhoras em SG no longo prazo, mas é impossível determinar, garantidamente, o impacto de abemaciclibe em SG, uma vez que os dados ainda são imaturos. É importante notar que ausência de dados maduros para SG é recorrente na avaliação de estudos nessa população, o que não inviabilizou aprovações em situações similares, inclusive de abemaciclibe para câncer de mama inicial nas experiências internacionais. A natureza aberta do estudo representa uma limitação necessária do monarchE, devido ao perfil de eventos adversos relacionados ao abemaciclibe (incluindo diarreia, neutropenia e aumento da creatinina), o que levaria a uma inevitável quebra de cegamento. No entanto, como discutido previamente, a avaliação de risco de viés, interpretada à luz das considerações de estudos metaepidemiológicos, sugerem baixa probabilidade para existência de um viés de aferição sistemático de magnitude relevante a favor do grupo abemaciclibe. Além disso, o patrocinador do estudo permaneceu mascarado à alocação dos grupos de tratamento e aos resultados do estudo durante a duração do estudo, o, e um comitê independente de monitoramento de dados foi responsável por revisar as análises de eficácia e segurança, minimizando o impacto da natureza aberta do estudo"</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000138_PTC - Revisão Sistemática – páginas 73 e 74]</i></p>	<p>Há incertezas relacionadas às limitações metodológicas e imprecisão das estimativas de efeito.</p>
<b>Conclusões</b>	<p>"A incorporação de um novo tratamento eficaz e seguro como o abemaciclibe no</p>	<p>Com base em evidências de certeza baixa a moderada, a análise da população de</p>

	<p>cuidado do paciente com câncer de mama inicial representa um avanço importante à Saúde Suplementar no Brasil. A grande margem de benefício é uma adição valiosa às opções limitadas de terapias adjuvantes para redução do risco de recidiva ou doença invasiva, atendendo a uma necessidade não-atendida por tratamentos que sejam capazes de proteger os pacientes de um câncer de mama avançado ou metastático incurável, reduzindo assim o substancial impacto humanístico e econômico causado pela doença. Os autores do presente dossiê recomendam a favor da incorporação de abemaciclibe, decisão que representa uma mudança de paradigma no manejo usual do câncer de mama inicial de alto risco, RH+, HER2-, permitindo acesso a uma terapia direcionada já no início da jornada de tratamento destes pacientes.”</p> <p><i>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000138_PTC - Revisão Sistemática – página 75]</i></p>	<p>pacientes com diagnóstico confirmado de câncer de mama precoce em alto risco de recorrência, RH+ e HER2- e linfonodo positivo mostrou que o abemaciclibe, quando comparado à terapia endócrina isolada, provavelmente aumenta a sobrevida global do paciente (8%), pode resultar em redução do risco de progressão da doença, avaliada através de sobrevida livre de doença invasiva (34%) e livre de metástase à distância (35%). Sobre os desfechos de segurança, o abemaciclibe pode aumentar a incidência de eventos adversos graves e provavelmente aumenta a incidência de quaisquer eventos adversos. Pode resultar em piora da qualidade de vida (baixa certeza da evidência).</p>
--	---	---

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões	
Nenhum comentário adicional.	

## 5.7 Elementos pós-texto

**Quadro 21.** Componentes dos elementos pós-texto da avaliação de efetividade e segurança.

Critério	PROPONENTE	Análise da proposta
----------	------------	---------------------

<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas	Todas as referências utilizadas foram citadas.

<b>Comentários gerais sobre os elementos pós-texto</b>
Nenhum comentário adicional.

## 6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas<sup>3</sup> e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- ( ) Custos (análise parcial)
- ( ) Custo-efetividade
- ( x ) Custo-*utility*
- ( ) Custo-benefício
- ( ) Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
A avaliação econômica apresentada pelo proponente é adequada para a questão avaliada.

### 6.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 22**.

**Quadro 22.** Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	PROponente	Análise da proposta
<b>Perspectiva</b>	Saúde suplementar.	Adequada.
<b>Horizonte temporal</b>	<i>Life-time</i>	Adequado
<b>População-alvo</b>	Mulheres adultas com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, receptor hormonal (RH) positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo e linfonodo positivo	População-alvo está alinhada ao PICOS do PTC e AIO.

	<i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000138_Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i>	
<b>Tecnologia</b>	Abemaciclibe + terapia endócrina	Tecnologia alinhada com o PICOS do RAC e da AIO.
<b>Comparador</b>	Terapia endócrina	Comparador alinhado com o PICOS do PTC e as tecnologias constantes no rol da ANS.
<b>Taxa de desconto anual</b>	5%	Adequada.
<b>Desfechos de saúde</b>	O desfecho de efetividade primário da análise foi o de AVAQ (anos de vida ajustados por qualidade), caracterizando, assim, uma análise de custo-utilidade. Também foi considerado o desfecho anos de vida (AV). <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000138_Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i>	Desfecho clinicamente relevante.
<b>Mensuração da efetividade</b>	Baseada nos dados do ensaio clínico randomizado (MonarchE) incluído no PTC apresentado pelo proponente.	Adequado.
<b>Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utility)</b>	Baseada nos dados do ensaio clínico randomizado (MonarchE) incluído no PTC apresentado pelo proponente.	Adequado.
<b>Estimativa de recursos e custos</b>	O custo mensal com aquisição de abemaciclibe, bem como os custos com aquisição dos medicamentos utilizados como TE foram definidos com base no Preço Fábrica – PF, com aplicação de 18% de imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços (ICMS). <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000138_Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i>	Adequada.
<b>Unidade monetária</b>	Real	Adequada.

<b>Modelagem</b>	Modelo de sobrevida particionado (Markov).	Adequado.
<b>Pressupostos do modelo</b>	<p>O modelo de transição de estado inclui os cinco estados de saúde a seguir:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. sobrevida livre de doença invasiva (SLDI),</li> <li>2. recorrência não metastática (RNM),</li> <li>3. remissão (REM),</li> <li>4. configuração de recorrência metastática (RM - com uma população do ensaio MONARCH2 endócrina-resistente e uma população do ensaio MONARCH3 endócrino-sensível)</li> <li>5. morte.</li> </ol> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000138_ Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i></p>	Adequado.
<b>Métodos analíticos</b>	Análise de sensibilidade probabilística.	Adequado.
<b>Planilha (transparência e reprodutibilidade)</b>	Apresentada em planilha de Microsoft Excel®.	A planilha está disponível e todas as análises são reprodutíveis.

AES: análise econômica em saúde; AIO: análise de impacto orçamentário; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PICOS: População, intervenção, comparador, desfechos (outcomes) e desenho de estudo (study design); QALY: quality adjusted life years (ano de vida ganho ajustado pela qualidade).

#### Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE

Nenhum comentário adicional.

## 6.2 Resultados

**Quadro 23.** Principais parâmetros da avaliação econômica apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	PROPONENTE	Análise da proposta
<b>Parâmetros do estudo</b>	Os parâmetros clínicos foram baseados no ensaio clínico randomizado incluído na análise do proponente (estudo monarchE).	Adequado.
<b>Estimativa do custo e da efetividade incrementais</b>	Derivados do único ensaio clínico disponível.	Adequado.
<b>Análise de sensibilidade</b>	Os autores analisaram as incertezas em análise de sensibilidade probabilística.	Adequada.
<b>Caracterização da heterogeneidade</b>	Não realizado.	Não aplicável.

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE
Nenhum comentário adicional.

**Quadro 24.** Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Item	Custo	Diferença de custo	Efetividade (QALY)	Diferença de efetividade	RCEI
Abemaciclibe + Terapia endócrina	R\$ 619.897	-	9,619	-	-
Terapia endócrina	R\$ 289.783	R\$ 230.113	8,792	0,827	R\$ 278.232 por QALY



Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo PROPONENTE
Nenhum comentário adicional.

## 6.3 Discussão e conclusões

**Quadro 25.** Componentes da discussão e conclusões da avaliação econômica.

	PROponente	Análise da proposta
<b>Principais achados</b>	Verzenios® (abemaciclibe) + Terapia Endócrina apresentou maior custo, com maior efetividade, quando comparado a TE em monoterapia.  <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000138_ Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i>	O modelo adotado pelo PROPONENTE é adequado para a situação clínica em questão.
<b>Limitações</b>	Não relatado.	Há limitações associadas à imprecisão nos parâmetros de eficácia e segurança da tecnologia.
<b>Generalização dos achados e implicações para a prática</b>	A análise de custo-utilidade realizada para a perspectiva do sistema de saúde suplementar, estimou uma maior eficácia de Verzenios® (abemaciclibe) em combinação com Terapia Endócrina (medida por meio dos dados de eficácia para cada estado de saúde do modelo) em pacientes com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, HR positivo, HER2 negativo e linfonodo positivo, demonstrando um maior custo, com maior efetividade, quando comparado com o tratamento com apenas Terapia Endócrina.  <i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000138_ Estudo de Avaliação Econômica - AES].</i>	Apesar do RCEI identificado, a análise de impacto orçamentário deve ser considerada para uma eventual inclusão de novas opções terapêuticas que irão concorrer pelo <i>market share</i> com as tecnologias já incorporadas.

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE
Nenhum comentário adicional.

## 6.4 Elementos pós-texto

**Quadro 26.** Elementos pós-texto da avaliação econômica.

Critério	PROponente	Análise da proposta
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas.	-

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo PROPONENTE
Nenhum comentário adicional.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 1**.

## 7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário<sup>3</sup> e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

### 7.1 Métodos

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo

Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário<sup>3</sup> e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

**Quadro 27.** Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Parâmetros	PROponente	Análise da proposta	PARECERISTAS
<i>Informações Gerais</i>			
<b>Software utilizado</b>	Microsoft Excel (planilha própria)	Adequado	Microsoft Excel (padrão ANS)
<b>Modelo</b>	Dinâmico	Adequado	Estático
<b>Perspectiva</b>	Saúde suplementar	Adequada	Saúde suplementar
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos	Adequado	5 anos
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
<b>Tecnologia</b>	Abemaciclib	Tecnologia de acordo com formRol e PTC	Idem
<b>Comparador</b>	Terapia endócrina.	Adequado	Como a indicação proposta para o abemaciclib é em adicionar à terapia endócrina (já oferecida), desenhou-se um modelo sem considerar custos de comparadores incluídos. A inclusão da terapia endócrina nos cenários referência e projetado não alterariam o impacto incremental projetado.
<b>Cenários</b>	▫ Cenário atual: sem abemaciclib.	Adequado.	▫ Cenário atual: sem abemaciclib.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Cenário alternativo: incorporação progressiva do abemaciclibe.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Cenário alternativo: incorporação progressiva do abemaciclibe.</li> </ul>
<b>Participação no mercado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Cenário atual: 0% em terapia com abemaciclibe.</li> <li>▫ Cenário alternativo: 25% em terapia com abemaciclibe.</li> </ul>	Os pareceristas adotaram maior taxa de difusão devido à ausência de comparador direto para a indicação proposta (abemaciclibe foi proposto em associação à terapia endócrina).	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Cenário atual: 0% em terapia com abemaciclibe.</li> <li>▫ Cenário alternativo com incorporação progressiva de abemaciclibe com 90% de participação no 5º ano.</li> </ul>
<b>População</b>			
<b>População</b>	A população considerada nesta análise é de mulheres adultas com câncer de mama inicial, com alto risco de recorrência, RH-positivo, HER2-negativo e nodo-positivo	Adequada.	Idem
<b>Cálculo da população elegível</b>	<p>O PROPONENTE realizou uma abordagem epidemiológica, utilizando como parâmetros:</p> <p>(1) Incidência de câncer de mama no Brasil: 74.433 no primeiro ano.</p> <p>(2) Prevalência de HR+/HER2-: 60,1%.</p> <p>(3) Prevalência de câncer de mama precoce: 95%.</p> <p>(4) Prevalência de casos de alto risco: 12.8%.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE 20232000138_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO]</i></p>	Adequada.	<p>Os PARECERISTAS atualizaram a incidência de câncer de mama com base nos dados de 2023 do INCA.</p> <p>(1) Incidência de câncer de mama no Brasil: 0,06654%.<sup>7</sup></p> <p>(2) Prevalência de HR+/HER2: 60,1%.<sup>8</sup></p> <p>(3) Prevalência de câncer de mama precoce: 95%.<sup>8</sup></p> <p>(4) Prevalência de casos de alto risco: 12.8%.<sup>9</sup></p>

<b>Subgrupos</b>	Análise não realizada.	-	Análise não realizada.
<i>Custos</i>			
<b>Componentes e fontes (tecnologia)</b>	Custo da tecnologia (CMED PF 18% ICMS).	Adequado	Custo da tecnologia (CMED PF 18% ICMS).
<b>Componentes e fontes (comparadores)</b>	Custo da tecnologia (CMED PF 18% ICMS).	Adequado	Não incluído.
<b>Custos associados</b>	O PROPONENTE considerou custos associados à eventos adversos.	Adequado.	Não incluídos. OS PARECERISTAS não incluíram parâmetros referentes à ocorrência de eventos adversos devido às incertezas dos parâmetros.
<b>Custos não incluídos</b>	Não relatado.	Adequado.	Custos associado à ocorrência de eventos adversos.
<b>Ajustes</b>	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; ICMS: Imposto sobre Operações relativas à Circulação de Mercadorias e sobre Prestações de Serviços de Transporte Interestadual e Intermunicipal e de Comunicação; PF: preço fábrica.

<b>Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo PROPONENTE</b>
Nenhum comentário adicional.

**Quadro 28.** Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

ANO	POPULAÇÃO	
	PROponente (incidência)	PARECERISTAS (incidência)
<b>Ano 1</b>	1.405	1.304
<b>Ano 2</b>	1.420	1.313
<b>Ano 3</b>	1.435	1.321
<b>Ano 4</b>	1.449	1.329
<b>Ano 5</b>	1.462	1.337
<b>Total</b>	7.171	6.605

<b>Média anual</b>	1.434,2	1.321
--------------------	---------	-------

\*Considerada mediana de tratamento de 12 meses para o grupo abemaciclibe.

<b>Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo PROPONENTE</b>
A divergência na população deve-se as premissas adotadas para a estimativa de população elegível.

**Quadro 29.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com abemaciclibe	0%	0%	0%	0%	0%
Sem abemaciclibe	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Cenário B – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com abemaciclibe	5%	10%	15%	20%	25%
Sem abemaciclibe	95%	90%	85%	80%	75%

**Quadro 30.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com abemaciclibe	0%	0%	0%	0%	0%
Sem abemaciclibe	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Cenário B – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Com abemaciclibe	10%	30%	50%	70%	90%
Sem abemaciclibe	90%	70%	50%	30%	10%

<b>Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE</b>
Os PARECERISTAS adotaram um <i>market share</i> mais agressivo do que o PROPONENTE pelo fato de alternativas específicas para a condição em questão. Como a terapia com abemaciclibe irá ser adicionada à terapia

atualmente contemplada, não há justificativa para crer que o *market share* projetado será limitado a apenas 25% da população estimada.

## 7.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo PROPONENTE foi considerada:

( ) Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

( x ) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo PROPONENTE	
Foi realizada nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, utilizando os parâmetros e fontes de dados disponíveis no <b>Quadro 27</b> (quarta coluna). A principal alteração é em relação à taxa de difusão adotada no <i>market share</i> .	

**Quadro 31.** Resumo dos resultados da AIO

Critério	AIO PROPONENTE	Comentário sobre a AIO PROPONENTE	AIO do presente relatório
<b>Impacto por cenário</b>	Acumulado em 5 anos Atual: R\$ 85.011.461,94  Alternativo: R\$ 362.593.931,05	O PROPONENTE apresentou o impacto por cenário anual e acumulado durante o horizonte temporal.	Acumulado em 5 anos Atual: R\$ 00,00  Alternativo: R\$ 833.997.576,66
<b>Impacto incremental</b>	Acumulado em 5 anos Alternativo – Atual: R\$ 277.582.469,11	O PROPONENTE apresentou o cenário acumulado incremental por ano e	Acumulado em 5 anos Alternativo – Atual: R\$ 833.997.576,66

		acumulado durante o horizonte temporal.	
<b>Caracterização da incerteza</b>	O PROPONENTE apresentou análises de sensibilidade determinística.	Adequada	Não realizada.

**Quadro 32.** Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

<b>PROponente</b>
As estimativas estão disponíveis na planilha apresentada pelo PROPONENTE (20232000138_Planilha Modelo Econômico), na aba “Dados de custo”.
<b>PARECERISTAS</b>
Os PARECERISTAS adotaram o custo da tabela CMED (julho 2023), considerando o preço de fábrica e ICMS de 18%. A análise está detalhada no Anexo 3 – Planilha auxiliar custos.

<b>Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados</b>
Nenhum comentário adicional.

**Quadro 33.** Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

<b>PROponente</b>		
<b>Período</b>	<b>Cenário de Referência</b>	<b>Cenário B</b>
2024	R\$ 16.655.147,92	R\$ 34.662.503,35
2025	R\$ 16.832.960,89	R\$ 53.232.170,43
2026	R\$ 17.010.773,86	R\$ 72.186.336,21
2027	R\$ 17.178.028,44	R\$ 91.468.779,87
2028	R\$ 17.334.550,83	R\$ 111.044.141,20
<b>Total</b>	<b>R\$ 85.011.461,94</b>	<b>R\$ 362.593.931,05</b>
<b>PARECERISTAS</b>		
<b>Período</b>	<b>Cenário de Referência</b>	<b>Cenário B</b>



2024	R\$ 00,00	R\$ 32.766.932,53
2025	R\$ 00,00	R\$ 98.978.468,95
2026	R\$ 00,00	R\$ 166.037.982,92
2027	R\$ 00,00	R\$ 233.855.546,54
2028	R\$ 00,00	R\$ 302.358.645,71
<b>Total</b>	<b>R\$ 00,00</b>	<b>R\$ 833.997.576,66</b>

<b>Comentários sobre o impacto orçamentário total</b>
Nenhum comentário adicional.

**Quadro 34.** Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

<b>PROponente</b>	
<b>Período</b>	<b>Cenário B - Referência</b>
2024	R\$ 18.007.355,42
2025	R\$ 36.399.209,54
2026	R\$ 55.175.562,35
2027	R\$ 74.290.751,43
2028	R\$ 93.709.590,37
<b>Total</b>	<b>R\$ 277.582.469,11</b>
<b>Médio</b>	<b>R\$ 55.516.493,822</b>
<b>PARECERISTAS</b>	
<b>Período</b>	<b>Cenário B - Referência</b>
2024	R\$ 32.766.932,53
2025	R\$ 98.978.468,95
2026	R\$ 166.037.982,92

2027	R\$ 233.855.546,54
2028	R\$ 302.358.645,71
<b>Total</b>	<b>R\$ 833.997.576,66</b>
<b>Médio</b>	<b>R\$ 166.799.515,33</b>

<b>Comentários sobre o impacto orçamentário incremental</b>
<p>O impacto orçamentário incremental apresentado pelo PROPONENTE na submissão realizada em 2022 foi de R\$ <b>202.596.496,04</b> em 5 anos (média anual de 1.226 pacientes); para os PARECERISTAS o valor seria de <b>R\$ 495.035.395,90</b> (média anual de 827 pacientes) em 5 anos. O impacto orçamentário incremental apresentado pelo PROPONENTE na presente submissão é de R\$277.582.469,11. em 5 anos (média anual de 1.434,2 pacientes); para os PARECERISTAS o valor seria de <b>R\$ 833.997.576,66</b> (média anual de 1.321 pacientes) em 5 anos. A diferença se dá pelo uso da tabela de custos CMED atualizada, aumento na base populacional com cobertura da saúde suplementar e utilização de dados de prevalência atualizados.</p>

## 7.3 Discussão e conclusões

**Quadro 35.** Componentes da discussão e das conclusões da AIO.

<b>Componente</b>	<b>PROPONENTE</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Principais achados</b>	<p><i>“A adição de abemaciclibe em todos os pacientes com câncer de mama precoce ER+HER2- de alto risco na SS acarretaria um custo de R\$ 18 milhões a R\$ 93,7 milhões em cinco anos”</i></p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - [20232000138_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO]</i></p>	<p>A estimativa de impacto orçamentário elaborada neste RAC mostra um total acumulado em 5 anos de R\$ 833.997.576,66 no cenário projetado com a incorporação do abemaciclibe.</p>

<b>Limitações</b>	<i>Não apresentado.</i>	As principais limitações da análise referem-se às incertezas quanto ao <i>market share</i> projetado.
<b>Generalização dos achados e implicações para a prática</b>	Não relatado.	O impacto incremental estimado neste RAC foi maior do que o apresentado pelo PROPONENTE, devido ao maior <i>market share</i> adotado.

<b>Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo PROPONENTE</b>
Nenhum comentário adicional.

## 7.4 Elementos pós-texto

**Quadro 36.** Elementos pós-texto da AIO

<b>Critério</b>	<b>PROponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas.	Todas as referências utilizadas foram citadas.

O *checklist* de análise crítica da AIO da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 2**. A planilha de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS está disponível no **Anexo 3**.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 8.1 Avaliação por outras agências de ATS

**Quadro 37.** Avaliação de outras agências de ATS.

<b>Agência</b>	<b>PROponente</b>	<b>PARECERISTAS</b>
----------------	-------------------	---------------------

<p><b>CADTH, Canadá</b> <a href="http://www.cadth.ca">http://www.cadth.ca</a></p>	<p>“No Canadá, Verzenios® passou a ser recomendado em Dezembro de 2022 pelo CADTH em combinação com terapia endócrina e deve ser reembolsado para tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial RH+, HER2-, nodo-positivo, com alto risco de recorrência (definido por características clínico-patológicas e um escore Ki-67 de pelo menos 20% desde que certas condições forem atendidas”.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000138_PTC - Revisão Sistemática – página 68]</i></p>	<p>A agência CADTH recomenda o reembolso de VERZENIO® (abemaciclibe), em combinação com terapia endócrina para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial com receptor RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo com alto risco de recorrência da doença com base em características clínico-patológicas e uma pontuação de Ki-67 de 20%. A recomendação foi realizada mediante critérios clínicos e/ou as seguintes condições: redução da custo-efetividade para um nível aceitável; os pacientes apresentarem boa performance com o tratamento e este deve ser continuado até a progressão da doença ou até um nível inaceitável de toxicidade.</p> <p><a href="https://www.cadth.ca/abemaciclib">https://www.cadth.ca/abemaciclib</a></p>
<p><b>Conitec, Brasil</b> <a href="http://conitec.gov.br">http://conitec.gov.br</a></p>	<p>Não apresentado.</p>	<p>Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.</p>
<p><b>NICE, Inglaterra</b> <a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a></p>	<p>“Em 2022, a agência passou a recomendar Verzenios® (abemaciclibe) como uma opção para tratamento adjuvante de câncer de mama inicial (RH+, HER2-), linfonodo-positivo, com alto risco de recorrência. Apesar da estimativa de custo-efetividade ser incerta, as estimativas mais prováveis estão dentro da faixa a qual o NICE considera um uso aceitável de recursos do serviço nacional de saúde do Reino Unido (National Health Service, NHS)”.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000138_PTC - Revisão Sistemática – página 68]</i></p>	<p>A agência NICE recomenda abemaciclibe em conjunto a terapia endócrina, dentro de sua autorização de comercialização, como uma opção para o tratamento adjuvante de câncer de mama inicial RH-positivo, HER2-negativo e linfonodo-positivo em adultos cuja doença apresenta alto risco de recorrência.</p> <p><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta810">https://www.nice.org.uk/guidance/ta810</a></p>

<p><b>PBS, Austrália</b> <a href="http://www.pbs.gov.au/pbs/home">http://www.pbs.gov.au/pbs/home</a></p>	<p>“A agência Australiana emitiu parecer desfavorável ao abemaciclibe em combinação a terapia endócrina para tratamento de pacientes com câncer de mama inicial invasivo, pós-ressecção cirúrgica, RH-positivo e HER2-negativo, linfonodo-positivo, com alto risco de recorrência”.</p> <p><i>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000138_PTC - Revisão Sistemática – página 69]</i></p>	<p>A recomendação feita pelo Comitê Consultivo de Benefícios Farmacêuticos (PBAC), em março de 2022, foi desfavorável a incorporação do abemaciclibe na PBS.</p> <p>O PBAC não recomendou abemaciclibe em combinação com terapia endócrina (TE) para o tratamento de pacientes com câncer de mama precoce com alto risco de recorrência, RH-positivo e HER2-negativo, linfonodo positivo, invasivo, ressecado. O PBAC considerou que era provável que o abemaciclibe em combinação com TE tenha proporcionado benefício clínico em relação ao comparador, mas a magnitude do benefício após o período observado era incerta. O PBAC considerou que o modelo de custo-efetividade não era uma boa base para a tomada de decisão, principalmente devido à extrapolação incerta do benefício clínico associado ao abemaciclibe em relação ao comparador.</p> <p><a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/abemaciclib-psd-march-2022.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/abemaciclib-psd-march-2022.pdf</a></p>
<p><b>SMC, Escócia</b> <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/Home">https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</a></p>	<p>“O Scottish Medicines Consortium (SMC), em Dezembro de 2022, manifestou parecer favorável à incorporação do Verzenios® para uso no sistema de saúde de Escócia, considerando que o tratamento representa um avanço terapêutico importante oferecendo benefício na sobrevida livre de doença invasiva. A agência emitiu parecer favorável à incorporação de abemaciclibe em</p>	<p>A SMC, possui indicação em revisão para abemaciclibe em combinação com terapia endócrina para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo com alto risco de recorrência. Em mulheres na pré ou perimenopausa, a terapia endócrina inibidora da aromatase deve ser combinada com um agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH).</p>

	<p>combinação com terapia endócrina para tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo com alto risco de recorrência”.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE –20232000138_PTC - Revisão Sistemática – página 68]</p>	<p><a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/abemaciclib-verzenios-full-smc2494/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/abemaciclib-verzenios-full-smc2494/</a></p>
--	---	--

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium.

## 8.2 Considerações sobre a implementação

Não foram identificadas considerações especiais sobre a implementação do abemaciclibe para a população proposta.

## 8.3. Conclusões

### Eficácia e segurança

Há evidências de certeza baixa a moderada sobre a eficácia do uso de abemaciclibe como um tratamento adjuvante em combinação a terapia endócrina em pacientes com diagnóstico confirmado de câncer de mama precoce em alto risco de recorrência, RH+ e HER2- e linfonodo positivo. Os resultados, originados de um ECR, indicaram que, quando comparado à terapia endócrina isolada, o abemaciclibe:

- Provavelmente aumenta a sobrevida global do paciente, reduzindo o risco de morte em 8% (moderada certeza da evidência);
- Pode resultar em redução do risco de progressão da doença, avaliada através de sobrevida livre de doença invasiva (34%) e livre de metástase à distância (35%) (baixa certeza da evidência);
- Pode aumentar a incidência de eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos. (baixa certeza da evidência);

- Pode resultar em piora da qualidade de vida (baixa certeza da evidência).

### **Custo-efetividade**

O PROPONENTE apresentou a análise de *custo-utility* sob a perspectiva da saúde suplementar. O QALY foi considerado o desfecho de interesse, com modelo de sobrevivência particionado, com um horizonte de tempo *lifetime*. A população-alvo constituiu-se de mulheres adultas com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, HR positivo, HER2 negativo e linfonodo positivo. O abemaciclib associado à terapia endócrina foi comparado à terapia endócrina isolada. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) apresentada pelo PROPONENTE foi de R\$ 278.232 por QALY. As principais limitações estão associadas à imprecisão nos parâmetros de eficácia e segurança. Adicionalmente, o impacto orçamentário também deve ser considerado para a sustentabilidade da saúde suplementar.

### **Impacto orçamentário**

O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do abemaciclib foi de R\$ 833.997.576,66 (média anual de R\$ 166.799.515,33) em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 anos e um *market share* alvo de 90% no quinto ano.

## 9. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
5. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Disponível em: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).

### Estudos incluídos

6. Estudo MonarchE
  - Gluz O, Scheffen I, Degenhardt T, Marschner NW, Christgen M, Kreipe HH, Nitz U, Kates RE, Schinkoethe T, Graeser MK, Wuerstlein R. ADAPTlate: A randomized, controlled, open-label, phase III trial on adjuvant dynamic marker—Adjusted personalized therapy comparing



abemaciclib combined with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy in (clinical or genomic) high-risk, HR+/HER2-early breast cancer.

- Harbeck N, Guarneri V, Seo JH, Jurado JC, Abreu MH, Takahashi M, Barrios CH, McIntyre K, Wei RJ, San Antonio B, Liepa AM. 93MO Long-term patient-reported outcomes from monarchE: Abemaciclib plus endocrine therapy for adjuvant HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (EBC). *ESMO Open*. 2023 May 1;8(1).
- Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney SM, Shao ZM, Fasching PA, Huang CS, Jaliffe GG, Tryakin A, Goetz MP, Rugo HS. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Annals of Oncology*. 2021 Dec 1;32(12):1571-81.
- Johnston SR, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao Z, Campone M, Hamilton EP, Sohn J, Guarneri V, Cortes J. LBA5\_PR Abemaciclib in high risk early breast cancer. *Annals of Oncology*. 2020 Sep 1;31:S1143-4.
- Johnston S, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, Huang CS, Huober J, Jaliffe GG, Cicin I, Tolaney S. P017 Abemaciclib+ endocrine therapy (ET) for HR+, HER2-, node-positive, high-risk EBC: results from a pre-planned monarchE overall survival (OS) interim analysis (IA), including 4-year efficacy outcomes. *The Breast*. 2023 Apr 1;68:S22-3.
- Johnston SR, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, Zhang QY, Rodriguez JL, Campone M, Hamilton E, Sohn J. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Dec 12;38(34):3987.
- Johnston SR, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, Huang CS, Huober J, Jaliffe GG, Cicin I, Tolaney SM. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2023 Jan 1;24(1):77-90.
- Lorenz J. monarchE: Abemaciclib plus endokrine Therapie beim Hochrisiko-Mammakarzinom. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2022 Mar 3;82(03):254-.
- Martin M, Hegg R, Kim SB, Schenker M, Grecea D, Garcia-Saenz JA, Papazisis K, Ouyang Q, Lacko A, Oksuzoglu B, Reeves J. Treatment with adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy in patients with high-risk early breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy: a prespecified analysis of the monarchE randomized clinical trial. *JAMA oncology*. 2022 Aug 1;8(8):1190-4.

- O'Shaughnessy JA, Johnston S, Harbeck N, Toi M, Im YH, Reinisch M, Shao ZM, Lehtinen PL, Huang CS, Tryakin A, Goetz M. Primary outcome analysis of invasive disease-free survival for monarchE: abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy for high risk early breast cancer. *CANCER RESEARCH*. 2021;81(4).
- Park-Simon, T.-W.; Martin, M.; Hegg, R.; Kim, S.-B.; Schenker, M.; Grecea, D.; Garcia-Saenz, J.A.; Papazisis, K.; Ouyang, Q.; Lacko, A.; Oksuzoglu, B.; Reeves, J.; Okera, M.; Testa, L.; Shimizu, C.; Wei, R.; Forrester, T.; Munoz, M.; Zimmermann, A.; Headley, D.; Johnston, S. Abstract 35. Deutscher Krebsskongress, Krebsmedizin: Schnittstellen zwischen Innovation und Versorgung, 13.–16. November 2022, Berlin. *Oncol Res Treat* 7 November 2022; 45 (Suppl. 3): 6–285. <https://doi.org/10.1159/000521004>
- Rastogi P, Toi M, Harbeck N, Bourayou N, Frenzel M, Johnston S. MonarchE: A randomized, open-label, phase 3 study of abemaciclib combined with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy alone in patients with high risk, node positive, early stage, HR+, HER2-breast cancer. In *CANCER RESEARCH* 2018 Feb 1 (Vol. 78, No. 4). 615 CHESTNUT ST, 17TH FLOOR, PHILADELPHIA, PA 19106-4404 USA: AMER ASSOC CANCER RESEARCH.
- Rastogi, P.; Toi, M.; Martin, M.; O'Shaughnessy, J.; Headley, D.; Wei, J.; Cox, J.; Harbeck, N.; Johnston, S.; Moscetti, L.P. AIOM abstracts. *Tumori Journal*. 2020;106(2\_suppl):1-215. doi:10.1177/0300891620953388
- Rugo H, O'Shaughnessy J, Song C, Broom R, Gumus M, Yamashita T, San Antonio B, Shahir A, Zimmermann A, Zagouri F, Reinisch M. Safety outcomes from monarchE: Phase 3 study of abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER-2-, node-positive, high risk, early breast cancer. *The Breast*. 2021 Apr 1;56:S23-4.
- Rugo HS, O'Shaughnessy J, Boyle F, Toi M, Broom R, Blancas I, Gumus M, Yamashita T, Im YH, Rastogi P, Zagouri F. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. *Annals of Oncology*. 2022 Jun 1;33(6):616-27.
- Toi M, Boyle F, Im YH, Reinisch M, Molthrop D, Jiang Z, Wei R, Sapunar F, Grimes BR, Nabinger SC, Johnston SR. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy: efficacy results in monarchE cohort 1. *The Oncologist*. 2023 Jan 1;28(1):e77-81.
- Tolane S, Blancas I, Im YH, Rastogi P, Brown J, Shahir A, Zimmermann A, Boyle F. Patients' quality of life and side effect perceptions in monarchE, a study of abemaciclib plus endocrine

therapy in adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer. *Breast*. 2021;56:S20-1.

- Zhimin S, Zhang Q, Song CG, Ouyang Q, Liu Z, Liu Q, Feng J, Chiu JW, Tseng LM, Qian C. Efficacy and safety analysis of Chinese patients in monarchE: Abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy for high risk HR+, HER2-early breast cancer.
  - No authors listed. Abemaciclib Improves Disease-Free Survival in High-Risk HR+/HER2- Early Breast Cancer. *Oncologist*. 2021 Feb;26 Suppl 2(Suppl 2):S5-S6. doi: 10.1002/onco.13665. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33399254; PMCID: PMC7869338.
7. Instituto Nacional de Câncer. Incidência de Câncer no Brasil. 2023. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>. Acessado em 01 de agosto de 2023.
  8. Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, et al. Advanced Stage at Diagnosis and Worse Clinicopathologic Features in Young Women with Breast Cancer in Brazil: A Subanalysis of the AMAZONA III Study (GBECAM 0115). *J Glob Oncol*. 2019 Nov;5:1-10. doi: 10.1200/JGO.19.00263. PMID: 31730380; PMCID: PMC6882517.
  9. Song F, Zhang J, Li S, et al. ER-positive breast cancer patients with more than three positive nodes or grade 3 tumors are at high risk of late recurrence after 5-year adjuvant endocrine therapy. *Onco Targets Ther*. 2017 Oct 3;10:4859-4867. doi: 10.2147/OTT.S142698. PMID: 29042797; PMCID: PMC5633314.

## 10. ANEXOS

**Anexo 1.** Checklist de análise crítica. Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições</b>							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	x				7
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	x				7
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	x				7-8
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.	x				7-8
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				7-8
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.	x				7-8
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.	x				7-8

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições (cont.)</b>							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.	x				12
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.	x				12
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.				x	-
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	x				Anexo
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	x				Anexo
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	x				Anexo

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Custos (cont.)</b>							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.	x				Anexo
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.	x				Anexo
<b>Modelagem</b>							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.	x			-	11
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).	x				Anexo
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.		x			-

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Resultados</b>							
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.	x				17
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	x				17
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.	x				17
<b>Considerações finais</b>							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.			x		19
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	x				19

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
------------	---------	---------------------------	-----	-----	---------	----	--------

Outros							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				x	
Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				20
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.	x				Anexo

*Fontes:*

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:**

Item	Julgamento	Justificativas e observações
22	Parcial	As considerações sobre as limitações do estudo não foram relatadas.
24	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.



**Anexo 2.** Checklist de análise crítica. Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições</b>							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	x				7
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	x				7
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	x				7
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.	x				7
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				7
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.	x				7
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº

Cenários							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.			x		10
Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	x				10
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.	x				10
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				x	
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				x	
População-alvo							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.	x				9
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	x				11-12/ Anexo
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	x				11-12/ Anexo
Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	x				11-12/ Anexo

Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.				x	
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.				x	
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Impacto orçamentário</b>							
Método	18	O método adotado para estimativa do impacto orçamentário é apresentado de forma clara ( <i>software</i> , modelo estático ou dinâmico etc.) e a justificativa para sua utilização é adequada.	x				Anexo
Impacto por cenário	19	O impacto orçamentário é apresentado por cenário de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	x				12
Impacto incremental	20	O impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos em relação ao cenário de referência é apresentado de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	x				12
Análise de sensibilidade	21	A análise de sensibilidade (se houver) é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).				x	-
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Considerações finais</b>							

Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.		x			-
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.		x			-
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.				x	
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.	x				13
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.	x				Anexo

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:**

Item	Julgamento	Justificativas e observações
7	Parcial	A quota de mercado adotada foi baixa considerando a indicação proposta.
22 e 23	Não	Não foi apresentada uma discussão e contextualização dos resultados.
24	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.



**Anexo 3.** Planilhas de impacto orçamentário elaborada pelos PARECERISTAS (anexos externos).

**Anexo 4.** Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).