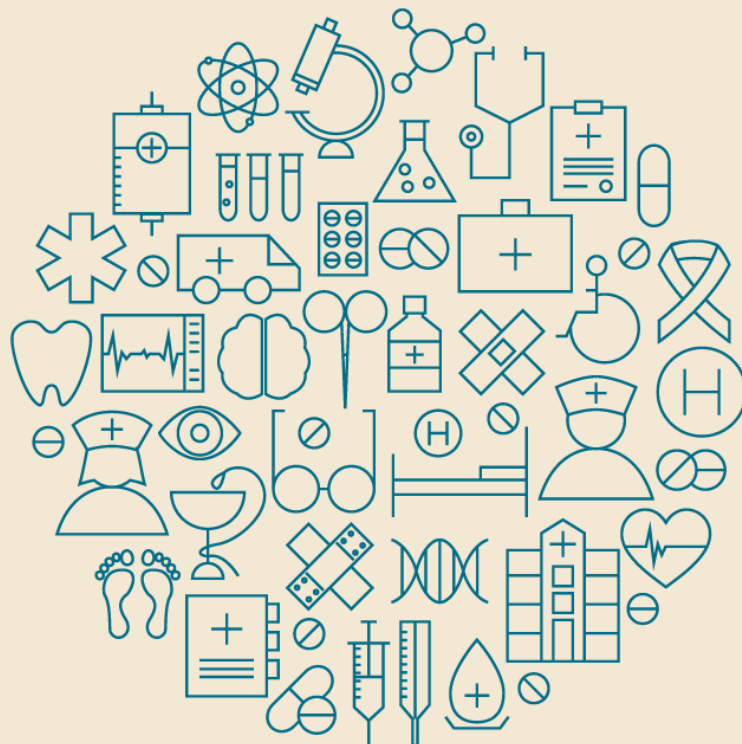


Verzenios® (abemaciclib) associado a fulvestranto no tratamento de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina



AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

**Abemaciclibe (Verzenios®) associado a fulvestranto no
tratamento de pacientes com câncer de mama
avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo
como terapia endócrina inicial ou após terapia
endócrina**

Elaborado por:

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde – Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro - RJ

02/2020

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

SUMÁRIO

1. Apresentação	7
2. Resumo Executivo	8
3. Condição clínica	11
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	11
3.2. Tratamento recomendado.....	13
3.2.1 Tratamentos recomendados por diretrizes clínicas nacionais.....	14
3.2.2 Tratamentos recomendados por diretrizes internacionais	17
3.3 Tecnologias disponíveis no Rol da ANS.....	21
4 A Tecnologia	23
4.1. Descrição	23
4.2. Ficha técnica	24
5. Análise da evidência	26
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente	26
5.2. Avaliação crítica da demanda	30
5.3. Resultados	36
5.3.1. Características dos estudos incluídos.....	36
5.3.2. Resultados dos principais desfechos dos estudos adicionais incluídos.....	42
5.3.3. Avaliação da Qualidade da evidência.....	47
5.3.4. Avaliação da revisão sistemática submetida pelo proponente	47
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES).....	48
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO).....	52
5.5.1. Avaliação crítica da demanda	53
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	63
5.7. Implementação	64
5.8. Considerações finais	64
6. Referências	67

LISTA DE TABELAS

<i>Tabela 1. Parâmetros imputados no modelo de AIO.....</i>	<i>55</i>
<i>Tabela 2. População de mulheres com câncer de mama RH+/HER2-, com base em estimativas de população geral, câncer de mama geral e prevalências, incidências e mortalidade específicas.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabela 3. Market share para tecnologias avaliadas e população para o cenário base.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabela 4. Composição total e estratificada dos custos.....</i>	<i>57</i>
<i>Tabela 5. Custos dos tratamentos do cenário base.....</i>	<i>57</i>
<i>Tabela 6. Impacto orçamentário do cenário base.....</i>	<i>58</i>
<i>Tabela 7. População elegível por ano, conforme market share definido pelo proponente.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabela 8. Valor total de acordo com o número de ciclos utilizado.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabela 9. Resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário 1.....</i>	<i>60</i>
<i>Tabela 10. Valores de custo total de acordo com o número de ciclos.....</i>	<i>62</i>
<i>Tabela 11. Resultados da AIO para o cenário alternativo 2.....</i>	<i>63</i>

LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1: Tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de mama metastático rh-positivo her2-negativo. MOC, 2018.....</i>	16
<i>Figura 2: Tratamento de pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo HER2-negativo que apresentaram recorrência da doença após terapia adjuvante com inibidor de aromatase. MOC, 2018.....</i>	17
<i>Figura 3: Tratamento sistêmico do câncer de mama recorrente ou de estágio IV: RE e/ou RP positivo, HER2-negativo. NCCN, 2018.....</i>	18
<i>Figura 4: Recomendação da ASCO para o tratamento para mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático RH-positivo. Rugo, 2016.....</i>	21
<i>Figura 5: Fluxograma de seleção apresentado pelos proponentes.....</i>	36
<i>Figura 6 – Fluxograma da seleção das evidências.....</i>	40
<i>Figura 6: Diagrama de tornado com a análise de sensibilidade univariada.....</i>	59

LISTA DE QUADROS

<i>Quadro 1: Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.....</i>	7
<i>Quadro 2: Opções de tratamento para câncer de mama avançado, considerando o status menopausal das pacientes. Ministério da Saúde, 2018.....</i>	14
<i>Quadro 3: Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).....</i>	26
<i>Quadro 4: Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.....</i>	28
<i>Quadro 5: Estudo incluído para análise do proponente.....</i>	37
<i>Quadro 6: Estudos excluídos e motivos.....</i>	41
<i>Quadro 7: Razões de custo-efetividade incrementais (R\$/QALY) obtidas pelo proponente.....</i>	48
<i>Quadro 8: Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente.....</i>	52

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 – Risco de viés (realizado pelo parecerista) sobre o estudo incluído pelo proponente. The RoB 2.0 tool (individually randomized, parallel group trials).....	74
ANEXO 2 – Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.....	79
ANEXO 3 - Termos utilizados nas estratégias de busca COMPLETA DO PROPONENTE.....	88
ANEXO 4 - Estratégias das buscas SIMPLIFICADAS DO PROPONENTE.....	90
ANEXO 5 - Características dos ensaios clínicos elegíveis, de seus participantes e principais resultados de eficácia e segurança.....	93
ANEXO 6 – Principais características das revisões sistemáticas incluídas para avaliação, bem como a população nos estudos avaliados e principais resultados de eficácia e segurança.....	97
ANEXO 7 – Qualidade Geral da Evidência para a comparação Abemaciclibe + fulvestranto versus placebo + fulvestranto.....	102
ANEXO 8 – Avaliação da qualidade geral da evidência para comparação entre os diferentes CDKi.....	105
ANEXO 9 - Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.....	107
ANEXO 10 - Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol – Ciclo 2019/2020.....	113
ANEXO 11– Declaração de potenciais conflitos de interesses.....	118

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do Abemaciclibe (Verzenios®), para tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, com RH-positivo e HER2-negativo, em combinação com fulvestranto como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina, 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
43637.15bp3xtw/nyVY	9564832	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Abemaciclibe (Verzenios®)

Indicação: Pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, com RH-positivo e HER2-negativo, em combinação com fulvestranto como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina.

Introdução: As taxas de incidência e mortalidade do câncer de mama são consideradas importantes a nível mundial. Dentre as classificações do câncer de mama o status positivo de RH e negativo de HER2 é o mais prevalente, porém com prognóstico favorável dentre aqueles que possui status RH e HER2. A principal indicação de tratamento para a maioria dessas pacientes são as terapias hormonais. Os medicamentos disponíveis atualmente no Rol da ANS para estas indicações são: Anastrozol; Everolimus; Exemestano; Letrozol; Tamoxifeno; e Fulvestranto. No entanto, há pacientes que desenvolvem resistência endócrina e isso têm sido um problema frequente. Neste contexto, abemaciclibe (Verzenios®) age como inibidor seletivo de CDK4/6, representando uma opção de terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo.

Pergunta: Qual é a eficácia, segurança e custo efetividade do abemaciclibe (Verzenios®) quando associado ao fulvestranto no tratamento de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo?

Evidências científicas: Este é um relatório de avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica do abemaciclibe. Um único ECR foi apresentado pelo proponente para relatar a evidência e mostrou que pacientes tratados com abemaciclibe associado a fulvestranto apresentam, em média, 5 meses a mais de sobrevida livre de progressão quando comparado a pacientes que receberam o tratamento placebo associado a fulvestranto. Porém 22,8% dos pacientes do grupo placebo apresentaram efeitos adversos graves (grau 3 ou 4), comparado a 60,5% do grupo intervenção. A busca foi atualizada e adaptada pelos pareceristas, identificando outras 7 publicações para a sumarização da evidência. Destas, 2 Ensaios Controlados Randomizados (1 estudo e 2 publicações) e 5 Revisões sistemáticas (2 revisões com comparações diretas e 3 com comparações indiretas). Pacientes tratados com abemaciclibe + fulvestranto apresentaram, ganho mediano de 9,4 meses de sobrevida global (HR = 0,757; IC 95% 0,606 a 0,945) e ganho de 7,1 meses de sobrevida livre de progressão (HR = 0,553; IC 95% 0,449 a 0,681), quando comparado a pacientes tratados com placebo associado ao fulvestranto. De acordo com a estimativa indireta por meta-análise em rede, as terapias combinadas de inibidores de CDK4/6 com fulvestranto foram todas superiores à terapia hormonal ou à quimioterapia. Quando

comparados entre si, os regimes de abemaciclibe, palbociclibe e ribociclibe, associados ao fulvestranto, não mostraram resposta diferente em termos de sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta global quando comparados a quimioterapia ou terapia endócrina. Os eventos adversos mais relatados foram: Diarreia (abemaciclibe: 86,4% *versus* placebo: 24,7%) e Neutropenia (abemaciclibe: 46,0% *versus* placebo: 4,0%). Já os eventos adversos graves foram relatados em 22,4% dos pacientes no grupo abemaciclibe + fulvestranto e 10,8% dos pacientes do grupo placebo + fulvestranto. Em análises descritivas de estimativas indiretas qualquer um dos inibidores de CDK4/6 estão associados com maior presença de eventos adversos hematológicos do que a terapia hormonal. Entre os CDKi, o palbociclibe e abemaciclibe foram mais associados com eventos de graus 3 e 4. Utilizando a ferramenta GRADE, a qualidade da evidência desses resultados foi avaliada pelos pareceristas e variou de moderada (para os desfechos de qualidade de vida e funcionalidade) a alta (sobrevida global e sobrevida livre de progressão). Para os estudos que avaliaram um CDKi *versus* o outro, quando combinados ao fulvestranto, a evidência foi muito baixa para qualquer desfecho avaliado.

Avaliação econômica: Diante da perspectiva da saúde suplementar e considerando 20 anos de horizonte temporal, o proponente realizou uma análise de custo-efetividade por análise particionada comparando o abemaciclibe associado ao fulvestranto aos medicamentos já disponíveis no rol de procedimentos da saúde suplementar. Baseado na análise incremental total e desfecho de custos/QALY apresentada pelo proponente, abemaciclibe associado a fulvestranto apresentou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$812.665 em comparação com o exemestano e de R\$1.590.247 em comparação com tamoxifeno. Na avaliação dos pareceristas foram identificadas diversas incertezas referentes ao modo de obtenção dos parâmetros de efetividade e dos custos devido, primordialmente, à falta de transparência dos autores. O RCEI foi recalculado pelos pareceristas e as estimativas de custos e razões de custo efetividade incrementais apresentadas pelo proponente divergiram das obtidas pelos pareceristas, sendo os resultados encontrados pelo proponente mais baixo.

Avaliação de impacto orçamentário: Foi apresentado pelo proponente uma análise de impacto orçamentário do abemaciclibe associado a fulvestranto, com horizonte temporal de cinco anos e na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde. Segundo o proponente, e considerando uma população extrapolada do estudo MONARCH-2, haverá um impacto orçamentário no primeiro ano após a incorporação de R\$120 milhões e de R\$1,8 bilhões ao longo dos 5 anos após a incorporação. Porém, os pareceristas consideram que há falhas metodológicas, falta clareza nas análises apresentadas e provavelmente o modelo foi superestimado. Dessa forma, reproduzimos a AIO em dois cenários,

assumindo algumas premissas dos proponentes e alterando outras. Foi encontrado um impacto orçamentário em 5 anos de R\$ 499.512.840,51 para todos os fármacos disponíveis e de R\$ 230.179.045,79 considerando apenas a associação abemaciclibe + fulvestranto na população brasileira com acesso à saúde suplementar.

Experiência internacional: De maneira geral, as agências que recomendaram a associação abemaciclibe e fulvestranto são: NICE, CADTH e SMC. No entanto, a recomendação é feita em um contexto de uso restrito, monitorado e atrelado à prática de preço adequado pelos fabricantes. Além disso, apesar das agências apresentarem as recomendações da tecnologia avaliada, consideraram-na não custo-efetiva.

Considerações Finais: O tratamento do câncer de mama avançado, metastático utilizando abemaciclibe associado a fulvestranto foi superior a terapias endócrinas para desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão e resposta global, porém com maiores taxas de eventos adversos e maior gravidade. Quando comparamos a eficácia de abemaciclibe associado a fulvestranto com outros CDKi em combinação com terapia endócrina não há diferença em relação a eficácia e segurança. Neste relatório a tecnologia não foi considerada custo-efetiva em relação à associação de exemestano e everolimo ou palbociclibe associado ao fulvestranto. Os relatórios avaliados apresentam diversas inconsistências que limitam a interpretação dos resultados e agregam incertezas quanto aos parâmetros utilizados.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente em mulheres na maior parte do mundo. De acordo com estimativas globais recentes, foram estimados 2,1 milhões de casos novos de câncer em 2018 e cerca de 627 mil óbitos decorrentes da doença (BRAY; FERLAY; SOERJOMATARAM; SIEGEL *et al.*, 2018). No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer – José de Alencar (INCA), as estimativas de incidência de câncer de mama para o ano de 2019 são de 59.700 casos novos, o que representa 29,5% dos cânceres em mulheres. Em 2016, ocorreram 16.069 mortes de mulheres por câncer de mama no país (BRASIL, 2019a).

O câncer de mama pode ser classificado de acordo com a expressão de receptores hormonais (RHs) e receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Com relação à expressão positiva de RH, 55% dos carcinomas de mama apresentam status de receptores de progesterona (RP) positivos, e 75% são receptores de estrogênio (RE) positivos. Esta classificação é de grande importância para a determinação do prognóstico e na escolha do tratamento mais eficaz (NADJI; GOMEZ-FERNANDEZ; GANJEI-AZAR; MORALES, 2005).

O prognóstico do câncer de mama é considerado favorável quando diagnosticado e tratado precocemente (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2014). Um estudo acompanhou 1381 casos de câncer de mama e identificou que as taxas de sobrevida global (SG) após um ano, três anos, cinco anos e dez anos são de 94,91%, 88,64%, 80,64% e 56,17%, respectivamente, com um período médio de sobrevivência de 154,87 meses (DONG; WANG; LIANG; GAO *et al.*, 2014). Já nos casos de câncer de mama avançado (ABC) que compreende tanto o câncer de mama avançado local (LABC) quanto o câncer de mama metastático (MBC), a taxa de sobrevida em cinco anos foi de 55% para LABC e de 18% para MBC (SANT; ALLEMANI; CAPOCACCIA; HAKULINEN *et al.*, 2003). Apesar disso, grande parte das pacientes, incluindo estas com doença metastática, apresentam status HER2-negativo. O status positivo de RH e negativo de HER2 estão tipicamente associados a um melhor prognóstico (NERSESYAN; ROBINSON; POMERANTZ, 2014).

Alguns fatores de risco, como os hereditários, hormonais e reprodutivos, certos tipos de doença benigna da mama, idade e raça, não podem ser alterados (APOSTOLOU; FOSTIRA, 2013; LEVY-LAHAD; FRIEDMAN, 2007; LORI JARDINES, 2015; SINGLETARY, 2003; WORSHAM; RAJU; LU; KAPKE *et al.*, 2007). Outros fatores ambientais ou comportamentais, tais como reposição hormonal, ingestão de bebidas alcoólicas, excesso de gordura corporal, radiação ionizante em tórax e uso de tabaco podem

ser reduzidos (AL-DELAIMY; CHO; CHEN; COLDITZ *et al.*, 2004; LORI JARDINES, 2015; LUO; MARGOLIS; WACTAWSKI-WENDE; HORN *et al.*, 2011; SINGLETARY, 2003; VAN DEN BRANDT; SPIEGELMAN; YAUN; ADAMI *et al.*, 2000). A prática regular de atividade física e a amamentação também são formas de se proteger do câncer de mama (KYU; BACHMAN; ALEXANDER; MUMFORD *et al.*, 2016; SINGLETARY, 2003).

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do câncer de mama do Ministério da Saúde, após suspeita de carcinoma por métodos de detecção precoce ou de exame físico, uma biópsia deve ser realizada a partir da lesão. Alterações observáveis ao exame físico incluem a presença de nódulo mamário geralmente único, isolado, endurecido e, frequentemente, aderido ao tecido adjacente, podendo apresentar assimetria ou retração (BRASIL, 2019b).

Após a confirmação do diagnóstico por histopatologia, deve ser realizada uma nova anamnese voltada ao histórico familiar, comorbidades e fatores de risco, além da evolução cronológica da doença. Indica-se a realização de novo exame físico completo, a fim de procurar outros potenciais sítios de doença, incluindo o exame das axilas, da região cervical e das fossas supraclaviculares (BRASIL, 2019b).

As diretrizes destacam que a classificação molecular do câncer de mama pode ser realizada por análise genética e, mais comumente, por imuno-histoquímica. Atualmente, além dos critérios clínico-patológicos, destacam-se o status de RH e HER2 como elementos importantes no diagnóstico para a determinação do tratamento a ser realizado (BRASIL, 2019b).

O tratamento do câncer de mama classifica-se como sistêmico, quando se utilizam quimioterapia, hormonioterapia e/ou terapia-alvo molecular e local; cirúrgico, radical ou conservador; e radioterápico (NCCN, 2017). Quando realizado antes da cirurgia curativa, o tratamento sistêmico é chamado de neoadjuvante e tem por objetivo eliminar possíveis micrometástases, que são células que escapam da mama para outros lugares do corpo, reduzir o tamanho do tumor para facilitar a realização da cirurgia da mama, aumentar as possibilidades de tratamento cirúrgico conservador da mama e avaliar *in vivo* a sensibilidade do tumor ao tratamento sistêmico. As cirurgias podem ser conservadoras, quando apenas uma parte da mama é retirada, ou radicais, quando toda a mama é retirada, sendo possível realizar, posteriormente, a reconstrução mamária. Após a cirurgia curativa, o tratamento adjuvante sistêmico e/ou local também tem por objetivo eliminar possíveis micrometástases. A radioterapia, quando indicada, é realizada após o procedimento cirúrgico. Por último, o tratamento paliativo é realizado em pacientes com metástases, visando à melhoria da qualidade de vida (BRASIL, 2019a).

No contexto brasileiro, o gasto público total por ano com o tratamento do câncer de mama foi estimado em US\$ 151.861.847 no ano de 2010 (JUSTO; WILKING; JONSSON; LUCIANI *et al.*, 2013). No sistema privado, estimou-se que os custos relacionados ao câncer de mama metastático foram, em média, R\$ 39.367 (duração média de 5,12 meses) por paciente para a primeira linha de tratamento, e de R\$ 52.040 para a segunda linha de tratamento (duração média de 5,08 meses). Considerando a utilização de recursos em saúde, o estudo estimou um custo médio total para o sistema de saúde privado brasileiro de R\$ 110.512 por cada paciente com câncer de mama metastático (TEICH; TEICH; NITA; DONATO *et al.*, 2009). Nos países de baixa e média renda, observa-se aumento da morbidade relacionada ao tratamento e redução da sobrevida dos pacientes, gerando grande impacto na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Provavelmente, isso ocorre devido ao diagnóstico do câncer de mama ocorrer em estágios mais avançados da doença nestes países (RCB LOTTI; AA BARRA; RC DIAS; MAKLUF, 2008).

3.2. Tratamento recomendado

De acordo com o nosso julgamento, o texto de caracterização do tratamento submetido pelo proponente se apresenta completo, detalhado e possui as estratificações necessárias para o propósito deste relatório. O proponente explicita adequadamente detalhes relativos a:

- *Caracterização da condição;*
- *Dados epidemiológicos nacionais e internacionais;*
- *Classificação;*
- *Diagnóstico;*
- *Estadiamento;*
- *Prognóstico;*
- *Principais diretrizes nacionais e internacionais; e*
- *Impacto econômico.*

*Por este motivo, a partir do parágrafo a seguir, segue o texto – *ipsis litteris* – submetido pelo proponente com referências atualizadas de modo a acompanhar a ordem deste presente relatório:*

De acordo com os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e DDTs do Ministério da Saúde, o tratamento do câncer de mama pode ser realizado através de cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia (tratamento local) ou com tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia e hormonioterapia). As modalidades terapêuticas combinadas podem ser utilizadas com objetivo curativo ou paliativo, de forma que todas podem ser

usadas isoladamente como paliativas. Para a escolha do tratamento, devem ser avaliadas as opções terapêuticas de acordo com as características do tumor, como o estágio e a expressão de biomarcadores importantes como RHs e HER2 (BRASIL, 2019b).

3.2.1 *Tratamentos recomendados por diretrizes clínicas nacionais*

Ministério da Saúde (Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama):

De acordo com as DDTs para câncer de mama do Ministério da Saúde, no caso de pacientes com positividade no resultado do exame de imuno-histoquímica para RHs, deve ser realizada hormonioterapia com abordagem adjuvante ou paliativa, a menos que haja contraindicação a esta modalidade terapêutica (BRASIL, 2019b).

Para o câncer de mama metastático, a DDT destaca a inexistência de um consenso acerca da melhor conduta de tratamento. Entretanto, embora não existam diretrizes que direcionam a um tratamento específico, a terapia pode ser selecionada com base em fatores que incluem as características dos pacientes e do tumor, a agressividade do câncer de mama e sua resposta a terapias anteriores, bem como a localização das metástases apresentadas. Outras características importantes incluem o tempo desde a última exposição a um agente quimioterápico, os agentes antineoplásicos que foram previamente utilizados e doses cumulativas (BRASIL, 2019b).

As diretrizes destacam que os medicamentos, atualmente utilizados, incluem o tamoxifeno; os inibidores da aromatase não esteroidais, como anastrozol e letrozol (em caso de falha, pode-se utilizar um inibidor esteroide, como exemestano); os análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) e o fulvestranto. A realização de hormonioterapia deve ser realizada de acordo com o *status* menopausal das pacientes (**Quadro 2** *Erro! Fonte de referência não encontrada.*) (BRASIL, 2019b)(16).

Quadro 2: Opções de tratamento para câncer de mama avançado, considerando o status menopausal das pacientes. Ministério da Saúde, 2018.

	Pacientes na pré-menopausa	Pacientes na pós-menopausa
Primeira linha	Para pacientes nunca submetidas a tratamento com tamoxifeno, há benefício com o uso deste medicamento (monoterapia).	Os inibidores de aromatase <i>versus</i> tamoxifeno, no tratamento de primeira linha, apresentam melhor eficácia em SG.

Falha à primeira linha	Em pacientes previamente tratadas com tamoxifeno (adjuvante) ou que já apresentaram falha com o uso de tamoxifeno em primeira linha, preconiza-se o uso de inibidor de aromatase + goserrelina em segunda linha.	Tamoxifeno para pacientes previamente submetidas a inibidor de aromatase e que não experimentaram falha ao tamoxifeno no tratamento adjuvante ou inibidor de aromatase nas pacientes submetidas a tamoxifeno na primeira linha. Fulvestranto (250 mg mensais via intramuscular)* também é uma opção para tratamento em segunda ou terceira linha.
-------------------------------	--	--

*SG: sobrevida global. *A bula atualizada de fulvestranto contém a indicação da dose de 500 mg, visto ter demonstrado superioridade nos desfechos de sobrevida livre de progressão (62% dos pacientes com eventos de progressão no grupo fulvestranto versus 72% no grupo anastrozol; HR: 0,797 [IC 95%: 0,637 a 0,999]), de acordo com Robertson et al., 2016 (ROBERTSON; BONDARENKO; TRISHKINA; DVORKIN et al., 2016).*

Caso ocorra progressão na vigência de terapia hormonal, a quimioterapia paliativa pode ser indicada, uma vez que a paciente apresente condições clínicas para realizar tal tratamento. Destaca-se que a quimioterapia pode ser empregada em regime monoterápico ou em combinação. A poliquimioterapia é destinada a pacientes com doença de rápida progressão e que necessitam de resposta objetiva rápida. Os fármacos antracíclicos (doxorrubicina ou epirubicina), taxanos (como paclitaxel e docetaxel) e outros quimioterápicos apresentam atividade contra doença metastática (BRASIL, 2019b).

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica:

De acordo com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), a hormonioterapia é indicada como tratamento de primeira linha do câncer de mama RH-positivo e HER2 negativo, mesmo em casos de metástase visceral, exceto em caso de crise visceral ou resistência endócrina comprovada (SBOC, 2017).

Para pacientes com câncer de mama metastático RH positivo, HER2 negativo, as opções terapêuticas incluem os inibidores de aromatase não esteroidais (anastrozol e letrozol) e esteroidais (exemestano), além de agentes que atuam sob o receptor de estrogênio, como tamoxifeno e fulvestranto (SBOC, 2017). Destaca-se ainda, a recomendação para o uso da combinação de hormonioterapia com terapias dirigidas aos mecanismos de resistência à terapia endócrina, dentre os quais se destacam, os inibidores da proteína alvo da rapamicina em mamíferos [mTOR] e os inibidores de quinases dependentes de ciclinas (CDK) 4/6, devido aos resultados satisfatórios observados na prática clínica (SBOC, 2017).

Para pacientes refratárias a inibidores de aromatase não-esteroidais utilizados em adjuvância ou primeira linha, no tratamento de doença avançada, as opções terapêuticas incluem fulvestranto, tamoxifeno e exemestano + everolimo. Já o tratamento de terceira linha ou superior, de acordo com a SBOC, deve ser definido de acordo com as linhas anteriores (SBOC, 2017).

Manual de Oncologia Clínica:

De acordo com o Manual de Oncologia Clínica (MOC), pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo HER2 negativo, o tratamento deve ser realizado com inibidor de aromatase associado a inibidor de CDK4/6 (palbociclibe, ribociclibe ou abemaciclibe), caso o paciente não tenha recebido hormonioterapia prévia e não apresente crise visceral. O tratamento também pode ser realizado com fulvestranto isolado ou associado a um inibidor de aromatase. Na presença de crise visceral, apenas o tratamento quimioterápico é indicado (**Figura 1**) ((MOC), 2018).

Figura 1: Tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de mama metastático rh-positivo her2-negativo. MOC, 2018.

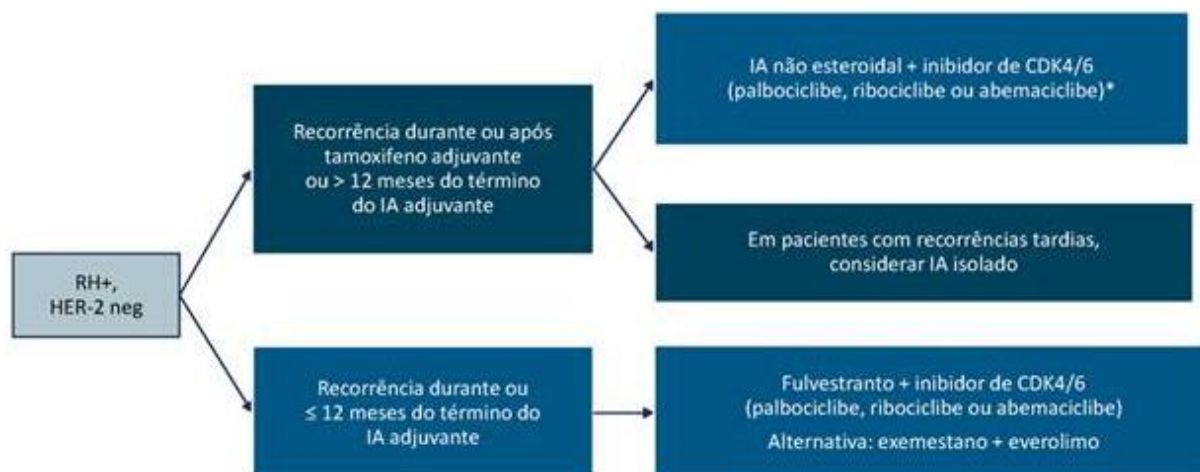


RH: receptor hormonal; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; CDK: quinase dependente de ciclina; MOC: Manual de Oncologia Clínica. *Pacientes na pré-menopausa devem ser submetidas à ablação ovariana (química ou cirúrgica) e ser tratadas como pacientes pós-menopáusicas.

Caso o paciente apresente recorrência durante ou após tratamento com tamoxifeno adjuvante ou após >12 meses do término do tratamento com inibidor de aromatase adjuvante, recomenda-se o uso de um inibidor de aromatase isolado ou em combinação com inibidor de CDK4/6. Se a recorrência ocorrer durante ou em período ≤12 meses do término do tratamento com inibidor de aromatase

adjuvante, o MOC indica o uso de inibidor de CDK4/6 combinado com fulvestranto, ou a combinação de exemestano com everolimo (**Figura 2**) ((MOC), 2018).

Figura 2: Tratamento de pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo HER2-negativo que apresentaram recorrência da doença após terapia adjuvante com inibidor de aromatase. MOC, 2018



RH: receptor hormonal; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; IA: inibidor de aromatase; CDK: quinase dependente de ciclina; MOC: Manual de Oncologia Clínica. * Pacientes na pré-menopausa devem ser submetidas à ablação ovariana (química ou cirúrgica) e ser tratadas como pacientes pós-menopáusicas.

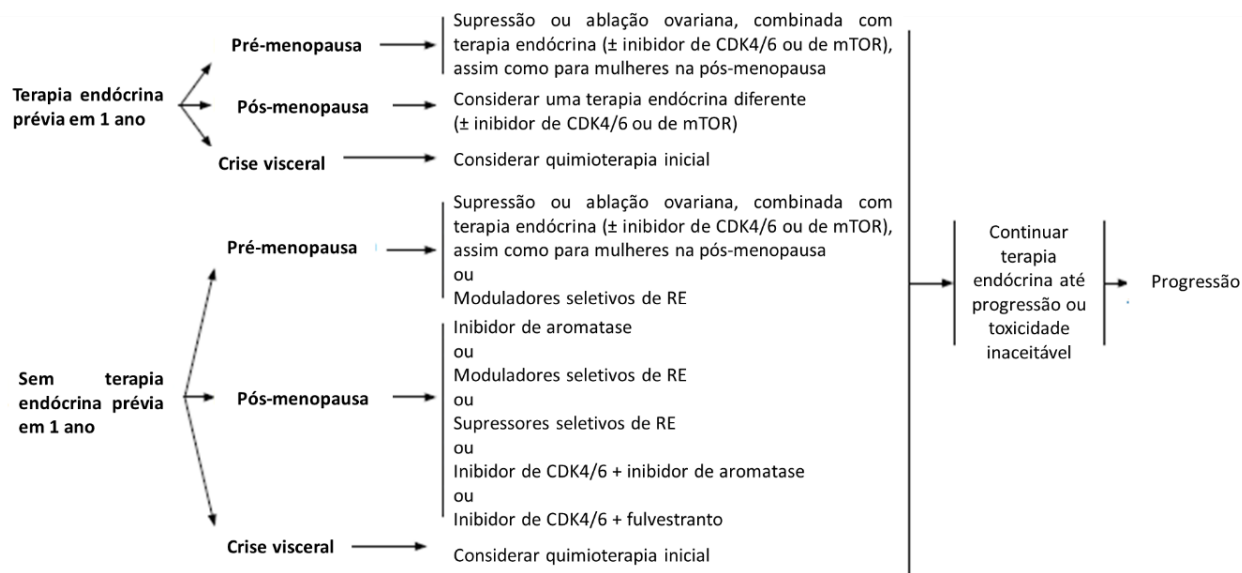
3.2.2 Tratamentos recomendados por diretrizes internacionais

National Comprehensive Cancer Network:

De acordo com o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), o tratamento do câncer de mama recorrente ou metastático RH-positivo e HER2 negativo deve ser realizado de acordo a exposição prévia à terapia endócrina em um período de um ano (**Figura 3**) ((NCCN), 2018).

Para pacientes na pós-menopausa, que não foram submetidas a terapia endócrina dentro de um ano, são indicados inibidores de aromatase, moduladores ou supressores seletivos de RE, inibidor de CDK4/6 + inibidor de aromatase (categoria 1) ou inibidor de CDK4/6 + fulvestranto. A terapia endócrina é indicada até a progressão ou toxicidade inaceitável ((NCCN), 2018).

Figura 3: Tratamento sistêmico do câncer de mama recorrente ou de estágio IV: RE e/ou RP positivo, HER2-negativo. NCCN, 2018.



CDK4/6: ciclinas dependentes de quinases 4 e 6; mTOR: proteína alvo da rapamicina em mamíferos; RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona; NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

Os regimes preferenciais para pacientes com *status* HER2-negativo na pós-menopausa incluem inibidores de aromatase não-esteroidais (anastrozol e letrozol); supressores seletivos de RE (fulvestranto, categoria 1); tamoxifeno ou toremifeno; inativador de aromatase esteroideal (exemestano); inibidor de CDK4/6 (abemaciclibe, palbociclibe ou ribociclibe) + inibidor de aromatase (categoria 1); inibidor de CDK4/6 (abemaciclibe, palbociclibe ou ribociclibe) + fulvestranto (categoria 1); exemestano + everolimo; fulvestranto + everolimo; e tamoxifeno + everolimo ((NCCN), 2018).

ESO–ESMO International Consensus Guidelines:

De acordo com diretrizes da *European School of Oncology* e *European Society for Medical Oncology* (ESO-ESMO), a terapia endócrina é preferida para a maioria dos casos de câncer de mama com *status* RH-positivo e HER2-negativo, exceto nos casos em que há crise visceral e resistência endócrina (CARDOSO; SENKUS; COSTA; PAPADOPOULOS *et al.*, 2018).

Para pacientes na pós-menopausa, o tratamento de primeira linha preferencial depende do tipo e da duração do tratamento endócrino adjuvante, bem como do tempo decorrido desde o fim do mesmo. Podem ser empregados inibidores de aromatase, tamoxifeno ou fulvestranto. (31) Destaca-

se que a utilização de inibidores CDK4/6 com inibidores de aromatase em pacientes virgens ou previamente expostos à terapia endócrina na pós-menopausa (exceto pacientes com recidiva em < 12 meses desde o final do uso do inibidor de aromatase adjuvante) é tido como uma das alternativas terapêuticas preferíveis (CARDOSO; SENKUS; COSTA; PAPADOPOULOS *et al.*, 2018).

Destaca-se, ainda, que a adição de inibidor de CDK 4/6 ao fulvestranto em pacientes na pós-menopausa previamente expostos à terapia endócrina também apresentou resultados satisfatórios, sendo considerada uma das opções preferíveis caso não tenha sido previamente utilizado (CARDOSO; SENKUS; COSTA; PAPADOPOULOS *et al.*, 2018).

As diretrizes também destacam que a adição de everolimo a um inibidor de aromatase também é uma opção válida para alguns pacientes previamente expostos à terapia endócrina (CARDOSO; SENKUS; COSTA; PAPADOPOULOS *et al.*, 2018). (31) A ESMO também determina que tamoxifeno ou fulvestranto podem ser utilizados em combinação com everolimo, no tratamento de câncer de mama avançado RE positivo HER2-negativo (CARDOSO; SENKUS; COSTA; PAPADOPOULOS *et al.*, 2018).

A sequência preferencial de terapia endócrina é incerta. Ela depende dos agentes previamente utilizados (cenário neoadjuvante ou para doença avançada), do impacto da doença, das preferências do paciente, dos custos e da disponibilidade. As opções disponíveis, considerando também pacientes na pós-menopausa incluem: inibidores de aromatase, tamoxifeno, fulvestranto, inibidores de aromatase/fulvestranto + inibidor CDK4/6 ou inibidores de aromatase/tamoxifeno/fulvestranto + everolimo. Destaca-se que, em linhas posteriores, também pode-se utilizar o acetato de megestrol e o estradiol, ou repetir agentes utilizados anteriormente (CARDOSO; SENKUS; COSTA; PAPADOPOULOS *et al.*, 2018).

Com relação aos inibidores de CDK4/6, a ESMO destaca que abemaciclibe, palbociclibe e ribociclibe já haviam sido aprovados pelo *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) até o momento de elaboração das diretrizes. A organização demonstrou confiança com relação à iminente aprovação de abemaciclibe pelo *European Medicines Agency* (EMA) (CARDOSO; SENKUS; COSTA; PAPADOPOULOS *et al.*, 2018), aprovado posteriormente à publicação do *guideline* (EMA, 2019).

American Society of Clinical Oncology:

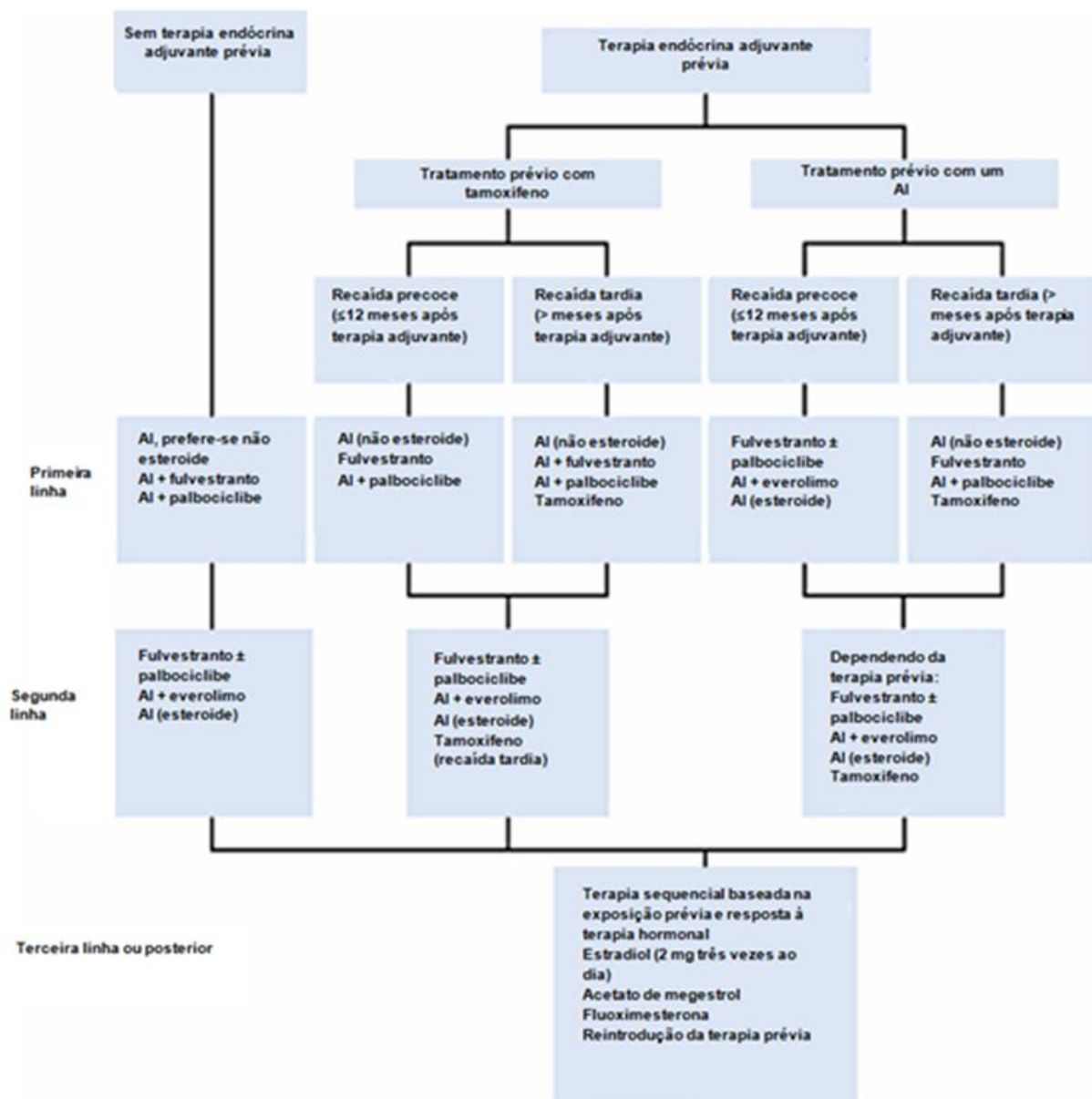
De acordo com a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), a primeira linha de terapia endócrina recomendada para mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático RH-

positivo inclui os inibidores de aromatase. No caso de pacientes que não foram expostos previamente a terapia endócrina adjuvante, a combinação da terapia hormonal com inibidor de aromatase não-esteroidal e fulvestranto pode ser uma opção (RUGO; RUMBLE; MACRAE; BARTON *et al.*, 2016).

A terapia de segunda linha compreende a terapia hormonal sequencial, no caso de pacientes com doença endócrina responsiva que não apresentam casos de rápida progressão com disfunção dos órgãos. Entretanto, não há recomendação de sequências específicas de agentes (RUGO; RUMBLE; MACRAE; BARTON *et al.*, 2016).

Destaca-se que inibidores de CDK4/6 + inibidores de aromatase não-esteroidais podem ser oferecidos para pacientes na pós-menopausa com doença metastática, que são virgens de tratamento e RH positivas (**Figura 4**) (RUGO; RUMBLE; MACRAE; BARTON *et al.*, 2016).

Figura 4: Recomendação da ASCO para o tratamento para mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático RH-positivo. Rugo, 2016.



O uso do palbociclibe deve ser reservado para pacientes sem exposição prévia a inibidores de CDK4/6. O fulvestranto deve ser administrado a 500 mg a cada duas semanas por três ciclos, depois uma vez por mês como injeção intramuscular. Esteroide indica exemestano; não esteroide indica anastrozol ou letrozol. AI: inibidor da aromatase. ASCO: American Society of Clinical Oncology.

3.3 Tecnologias disponíveis no Rol da ANS

Em nossa análise e, conforme recomendação da ANS, entendemos que as opções atualmente disponíveis no rol da agência para o tratamento de câncer de mama metastático deveriam ter sido descritas pelo proponente, bem como o seu procedimento adscrito e a linha inserida nos protocolos

de atendimento do rol, haja vista que as terapias hormonais são indicadas, geralmente, como primeira linha.

Conforme a DDT de câncer de mama do Ministério da Saúde, os medicamentos utilizados são o tamoxifeno, os inibidores da aromatase (exemestano, anastrozol ou letrozol), os análogos do LHRH (buserelina, goserelina, leuprorelina e triptorelina) e o fulvestranto. Todas essas opções se encontram disponíveis no Rol ANS – 2018:

Procedimento: TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER (ANS, 2018):

- Citrato de tamoxifeno: Neoadjuvante, adjuvante ou metastático em carcinoma de mama com tumores receptor hormonal positivo;
- Anastrozol: Primeira linha de tratamento em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático receptor hormonal positivo;
- Anastrozol: Câncer de mama metastático em mulheres na pós menopausa com progressão da doença em uso de tamoxifeno;
- Letrozol: Neoadjuvante, adjuvante ou metastático em mulheres na pós-menopausa com tumor receptor hormonal positivo;
- Exemestano: Câncer de mama metastático em mulheres na menopausa, com tumor receptor hormonal positivo, seja em primeira linha, seja após falha de moduladores de receptor de estrógeno;
- Exemestano: Terapia pré-operatória em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localmente avançado receptor hormonal positivo, com a intenção de permitir cirurgia conservadora da mama.

De acordo com a Resolução Normativa 428/2017, em seu artigo 21 (ANS, 2017):

“O Plano Ambulatorial compreende os atendimentos realizados em consultório ou em ambulatório, definidos e listados no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, não incluindo internação hospitalar ou procedimentos para fins de diagnóstico ou terapia que, embora prescindam de internação, demandem o apoio de estrutura hospitalar por período superior a 12 (doze) horas, ou serviços como unidade de terapia intensiva e unidades similares, observadas as seguintes exigências:

X – cobertura de quimioterapia oncológica ambulatorial, entendida como aquela baseada na administração de medicamentos para tratamento do câncer, incluindo medicamentos para o controle de efeitos adversos relacionados ao tratamento e adjuvantes (medicamentos empregados de forma

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

Esse procedimento compreende o fulvestranto e os inibidores de LHRH.

Atualmente os medicamentos disponíveis no Rol da ANS para as pacientes com câncer de mama avançado RH positivo, HER-2 negativo estão de acordo com a indicação da literatura. No entanto, há pacientes que desenvolvem resistência endócrina e isso têm sido um problema frequente. Neste contexto, abemaciclibe (Verzenios®) age com inibidor seletivo de CDK4/6, representando uma opção de terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo.

4 A TECNOLOGIA

Para fins de descrição das tecnologias sob avaliação, as informações abaixo descritas foram retiradas da bula do medicamento referência (Verzenios® - abemaciclibe), registrada na Agência Nacional de vigilância Sanitária – ANVISA (VERNEZIOS, 2019. última atualização em 27/06/2019).

O texto informado pelo proponente continha apenas a descrição da tecnologia, seu mecanismo de ação e informações de registro no Brasil e em outros países (*Food and Drug Administration* – EUA e *European Medicines Agency* – Europa). As demais informações de patente, contraindicações e eventos adversos não foram descritas.

4.1. Descrição

Verzenios® (abemaciclibe) é um inibidor das quinases 4 e 6 dependentes da ciclina D (CDK4 e CDK6). Essas quinases tem finalidade de proliferação celular e de crescimento tumoral. Porém, sua inibição garante que células tumorais de mama RH-positivas não entrem em divisão celular e não se proliferem, quebrando um ciclo de crescimento tumoral. Logo, abemaciclibe previne a fosforilação da Rb, bloqueando a progressão de G1 para a fase S do ciclo celular, levando à supressão do crescimento tumoral em modelos pré-clínicos após a curta inibição do alvo (VERNEZIOS, 2019. última atualização em 27/06/2019).

4.2. Ficha técnica

Tipo: Medicamento (VERNEZIOS, 2019. última atualização em 27/06/2019)

Princípio ativo: Abemaciclibe

Nome comercial: Verzenios® - ELI LILLY do Brasil

Apresentação: Comprimidos de 50mg, 100mg (em embalagens contendo 30 comprimidos), 150mg e 200mg (em embalagens contendo 30 ou 60 comprimidos).

Detentor do registro: ELI LILLY do Brasil

Fabricante: LILLY DEL CARIBE, INC. – Carolina – Porto Rico.

Indicação aprovada na Anvisa: Abemaciclibe é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, com receptor hormonal positivo (HR positivo) e receptor do fator de crescimento humano epidérmico 2 negativo (HER2 negativo):

- em combinação com um inibidor da aromatase como terapia endócrina inicial;
- em combinação com fulvestranto como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina;
- como agente único, após progressão da doença após o uso de terapia endócrina e 1 ou 2 regimes quimioterápicos anteriores para doença metastática.

Indicação proposta pelo proponente: Tratamento para câncer de mama avançado ou metastático, com receptor hormonal positivo (HR positivo) e receptor do fator de crescimento humano epidérmico 2 negativo (HER2 negativo), em combinação com fulvestranto como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina; *A indicação do proponente está de acordo com a indicação contida em bula (ANVISA).*

Posologia e forma de administração: A dose recomendada de abemaciclibe é de 150 mg via oral, duas vezes ao dia, em combinação com terapia endócrina. A dose recomendada da terapia endócrina deve ser administrada. As mulheres tratadas com a combinação de VERZENIOS e terapia endócrina devem estar na pós-menopausa. É recomendado que o tratamento seja continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, com exceção em casos de reações adversas e o tratamento exigir a interrupção da dose e/ou a redução da dose. Assim, 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.

Patente: BRPI0924183A2 - Válida. Publicação em 05/07/2016¹².

Contraindicações: Abemaciclibe é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao produto ou a qualquer um de seus componentes da fórmula.

Precauções:

Diarreia: Evento adverso comum em estudos para câncer de mama. Ao primeiro sinal de intestino solto os pacientes devem iniciar terapia com loperamida, aumentar os fluidos orais e notificar seu médico ou profissional de saúde para instruções adicionais e acompanhamento apropriado. Pacientes com diarreia graus 3 ou 4 devem descontinuar o uso;

Neutropenia: Foi relatada neutropenia Grau ≥ 3 em pacientes que receberam abemaciclibe em estudos de câncer de mama. Hemogramas completos devem ser realizados antes do início da terapia com abemaciclibe, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses, mensalmente durante os próximos 2 meses e conforme clinicamente indicado. A modificação da dose é recomendada para os pacientes que desenvolvem neutropenia Graus 3 ou 4;

Aumento de alanina aminotransferase (ALT): Foi relatado aumento de ALT Grau ≥ 3 nos estudos em câncer de mama. ALT deve ser monitorada antes do início da terapia com abemaciclibe, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses, mensalmente durante os próximos 2 meses e conforme clinicamente indicado;

Tromboembolismo venoso: Foram relatados eventos tromboembólicos venosos em pacientes tratados com abemaciclibe combinado com fulvestranto. Monitorar os pacientes para sinais e sintomas de trombose venosa profunda e embolismo pulmonar e tratar conforme clinicamente apropriado;

Potencial reprodutivo: Mulheres com potencial reprodutor devem utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento e por 3 semanas após a última dose;

¹ US7855211B2 – Patente americana. Disponível em: <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/042267022/publication/BRPI0924183A2?q=US7855211B2>. Acesso em 13/01/2020

² BRPI0924183A2 – Patente Brasileira. Disponível em: <https://patents.google.com/patent/BRPI0924183A2/un>. Acesso em 13/01/2020.

Gravidez (categoria C): Com base nos achados em animais, abemaciclibe pode causar dano fetal quando administrado para uma mulher grávida. Não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista;

Lactação: É aconselhável à mulher lactante descontinuar a amamentação durante o tratamento com abemaciclibe.

Eventos adversos: Conforme a bula, os eventos adversos mais comuns, para a combinação abemaciclibe + fulvestranto, foram:

- Diarreia (84,6% geral e 13,4% grau 3);
- Neutropenia (46,0% geral; 23,6% grau 3; 2,9% grau 4);
- Náusea (45,1% geral; 2,7% grau 3);
- Infecções (42,6% geral; 5,0% grau 3; 0,7% grau 4);
- Fadiga (39,9% geral; 2,7% grau 3);
- Anemia (29,0% geral; 7,0% grau 3; 0,2% grau 4);
- Leucopenia (28,3% geral; 8,6% grau 3; 0,2% grau 4).

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do abemaciclibe associado ao fulvestranto, para pessoas com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 3**.

Quadro 3: Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo com progressão da doença após terapia endócrina ou para tratamento com terapia endócrina inicial.
Intervenção (tecnologia)	Abemaciclibe (Vernezios®) associado ao fulvestranto.

Comparação	Sem restrição.
Desfechos (outcomes)	Avaliação clínica: Eficácia e segurança. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental e utilização de recursos em saúde.
Tipo de estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas.

Pergunta: O uso do abemaciclibe associado ao fulvestranto é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo com progressão da doença após terapia endócrina ou para tratamento com terapia endócrina inicial?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foram construídas estratégias de buscas eletrônicas e realizadas até novembro de 2018, nas seguintes bases de dados: *Medline* (via *Pubmed*), *The Cochrane library*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas das publicações selecionadas. O proponente selecionou uma referência (SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2017) a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- **Critérios de inclusão dos artigos:**

- Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais ou econômicos;
- Envolvendo pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo realizassem uso de Verzenio® (abemaciclibe) associado a fulvestranto como terapia endócrina inicial ou após progressão com terapia endócrina;
- Estudos que realizassem avaliações de eficácia e segurança ou avaliações econômicas.;

- **Critério de exclusão dos artigos:**

- Meta-análises com comparações indiretas de estudos que não utilizaram abemaciclibe, revisões sistemáticas de estudos descritos individualmente, registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos,

estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), ensaios clínicos de fase I e estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

De acordo com o proponente, a avaliação do rigor metodológico do estudo incluído na revisão (SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2017) foi realizada por meio de uma adaptação da ferramenta *Methodology checklist 2: randomised controlled trials* do *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN, 2020). Não foi apresentada uma classificação final do rigor metodológico do estudo. Mais detalhes sobre a avaliação proposta pelo proponente estão apresentados no **Quadro 4**.

Quadro 4: Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

Parâmetros	Estudo Monarch 2 (SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN <i>et al.</i> , 2017)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação

Parâmetros	Estudo Monarch 2 (SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN <i>et al.</i> , 2017)
	(X) Sim
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	() Não () Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Grupo abemaciclibe: n=271 (descontinuação) + 6 (perda no acompanhamento); Grupo placebo: n=178 (descontinuação) + 4 (perda no acompanhamento).
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica

Cabe aqui uma análise mais aprofundada sobre o julgamento feito pelo proponente, quanto aos componentes do viés no estudo MONARCH-2 (SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2017).

A randomização aparenta ter sido adequada dada que foi feita por sistema computadorizado. Normalmente, os sistemas computadorizados de randomização já informam para a farmácia ou centro

de dispensação qual será o próximo tratamento. Entretanto, nesse estudo, após uma etapa inicial em que os pacientes receberam abemaciclibe em 200 mg, houve uma mudança no protocolo e redução para 150 mg. Análise de subgrupo mostrou não haver diferença no desfecho primário entre a população ITT e a população após a alteração de dose. O sigilo na análise dos dados foi mantido. O estudo considerou uma população por intenção de tratar (todos aqueles randomizados para os tratamentos) para a análise de eficácia. Ademais, considerou apenas os que receberam alguma dose para o resultado de segurança. Dessa forma, não existe evidência consistente de que a perda de seguimento possa ter favorecido mais um grupo em detrimento ao outro.

Um outro fator importante é a definição de desfechos primários. Independentemente do tumor avaliado, já é consenso em oncologia que o desfecho primordial é a sobrevida global (SG). Este estudo coloca a SG como desfecho adicional, definindo a sobrevida livre de progressão (SLP) e as taxas de resposta como desfechos primários. De acordo com os autores, a sobrevida global, medida em proporção de indivíduos vivos, foi superior no grupo abemaciclibe, em relação ao placebo, no entanto, nenhum teste estatístico foi feito (o que é estranho considerando a superioridade do desfecho no grupo intervenção). De acordo com os autores, os dados ainda não eram maduros para serem analisados. No entanto, os autores não descrevem, a priori, quais os parâmetros de tempo ou evento para a avaliação da sobrevida global, assim como fizeram para sobrevida livre de progressão. Eles apenas fazem isso no estudo dois, publicado em 2019. No registro do protocolo do estudo (NCT02107703) no clinicaltrials.gov apenas consta que a análise seria feita em torno dos 80 meses, sem nenhuma definição adicional, inclusive sem relação ao período mediano de seguimento do estudo 2. Ou seja, os autores podem ter definido a posteriori uma taxa de mortalidade ou tempo de análise que os conviesse. Esse tipo de conduta leva à suspeita de viés de relato seletivo. Além disso, o número de ciclos de tratamento nos pacientes que receberam abemaciclibe foi superior aos que receberam placebo e os autores não fazem análises adicionais ou discussões sobre o quanto essa diferença poderia influenciar nos desfechos. Sendo assim, se considerarmos a ferramenta *Cochrane Risk of Bias 2.0 (ROB 2.0)* (HIGGINS; ALTMAN; GØTZSCHE; JÜNI et al., 2011; STERNE; SAVOVIĆ; PAGE; ELBERS et al., 2019), poderíamos dizer que esse estudo tem risco de viés incerto (**ANEXO 1**).

5.2. Avaliação crítica da demanda

O parecerista realizou a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponível no **ANEXO 2**, e considerou os seguintes tópicos como inadequados ou parcialmente adequados: Pergunta PICO; Estratégia de Busca; Estudo incluído; e Avaliação do risco de viés. A seguir será discutida a análise crítica para cada item metodológico.

Pergunta PICO proposta:

A estratégia PICO apresentada pelo proponente no **Quadro 3** está parcialmente adequada. Os itens que poderiam ser melhor reportados são:

1) Desfecho: O proponente poderia ter substituído o termo “eficácia” por todos os desfechos que são clinicamente relevantes em oncologia, como por exemplo: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxas de resposta, etc.

2) Comparador: O proponente não definiu um comparador fixo, o que de certa forma aumenta a sensibilidade da estratégia de busca. Isso deixa margem para comparação com quimioterapia, por exemplo, comparação que não foi incluída no documento avaliado. Assim, dada a disponibilidade, seria interessante citar como comparador a terapia hormonal, haja vista que, até então, ela é a primeira alternativa para esse tipo de carcinoma.

3) Tipo de estudo: O proponente alocou “meta-análise” como um desenho de estudo, porém este é um método estatístico capaz de agrupar dados em estudos em revisões sistemáticas e não deve ser considerada como desenho de estudo (BAKER; WHITE; CAPPELLERI; KLUGER *et al.*, 2009). Adicionalmente, consideramos que, partindo do pressuposto de que há a necessidade de uma análise econômica que respalde a ampliação ao rol da ANS, não seria necessária a realização de uma revisão sobre análises econômicas previamente publicadas. Isso se justifica, pois os estudos econômicos têm baixa validade externa, ou seja, são planejados para serem executados em cenários específicos e que não é adequado extrapolar dados de análises econômicas realizadas em contextos diferentes. Os autores não justificam o porquê da inserção de termos para desenho de estudo econômico na estratégia de busca.

Estratégia de busca:

De acordo com o proponente, as buscas foram realizadas em novembro de 2018, dois meses antes da abertura do período de submissão pela ANS. Portanto, a temporalidade da busca está adequada. Para a estruturação de termos, o proponente concatenou os descritores médicos (*MeSH*) e as palavras chaves adicionais (*entry terms*) na busca realizada na base *Medline*. Porém, nas demais bases de dados não foram utilizados descritores médicos, apenas variações de palavras.

Um ponto que chamou atenção foi que o proponente apresentou mais de um formato de estratégia de busca para a mesma base de dados. No documento avaliado, foi apresentada uma estratégia de busca completa (**ANEXO 3**) e duas estratégias de busca simplificadas (**ANEXO 4**), para

cada base de dados, porém, pelo nosso conhecimento, só foi utilizada para a seleção dos estudos a estratégia de busca simplificada. As questões metodológicas específicas para cada estratégia (completa ou simplificada) estão apresentadas abaixo:

- 1) A estratégia de busca completa, realizada pelo proponente está detalhada, baseada em *Mesh Terms* e especificada para cada base de dados (**ANEXO 3**). Nessa estratégia, o proponente criou três blocos de termos: bloco 1 - patologia ou população; bloco 2 – intervenção; e bloco 3 – filtro econômico. Quando estes três blocos foram combinados com AND, o proponente perdeu todos os artigos que avaliaram apenas eficácia e/ou segurança dos pacientes. Portanto, consideramos a utilização deste filtro com inadequada. Porém, se o proponente identificar a necessidade de acrescentar mais um bloco de “desfechos” na estratégia de busca, sugere-se incluir também os *Mesh Terms* sobre os desfechos de eficácia e segurança para que a estratégia de busca se adeque à pergunta de pesquisa.
- 2) As estratégias de busca simplificadas foram construídas apenas com os termos principais de cada bloco, no entanto, foram construídas duas estratégias de busca para cada base de dados (**ANEXO 4**). Na primeira estratégia, o proponente criou dois blocos de termos: bloco 1 - patologia ou população; bloco 2 – intervenção. Para a segunda estratégia o proponente colocou os mesmos dois blocos acrescentando o bloco 3 – filtro econômico. Para a seleção dos estudos o proponente somou os estudos encontrados na estratégia 1 com os estudos encontrados na estratégia 2. Isso não é necessário e até redundante, visto que os artigos identificados na segunda estratégia estavam contidos na primeira. Por fim, consideramos a estratégia 1 simplificada como sendo a mais adequada.

Para não haver confusão durante a leitura ou replicação da busca, a seguir será replicada apenas a estratégia de busca utilizada pelo proponente para realizar a seleção dos estudos. Essa busca possui filtro de data até 31/11/2018, para cada base de dado:

PUBMED

((("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" [Supplementary Concept] OR "abemaciclib" OR "LY2835210" OR "LY2385219" OR "Verzenio")) AND ("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 Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR

"Carcinomas, Breast" 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 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")

Resultado do proponente: 103 títulos.

Resultado da reprodução pelo parecerista: 121 títulos.

LILACS

("Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama") AND ("abemaciclib" OR "Verzenio")

Resultado do proponente: 0 títulos.

Resultado da reprodução pelo parecerista: 0 títulos.

CRD

("Breast Neoplasms") AND ("abemaciclib" OR "Verzenio")

Resultado do proponente: 2 títulos.

Resultado da reprodução pelo parecerista: 2 títulos.

COCHRANE

(Breast Neoplasms) AND (abemaciclib OR Verzenio)

Resultado do proponente: 0 títulos (revisão completa).

Resultado da reprodução pelo parecerista: 0 títulos (revisão completa).

Nota do parecerista após reprodução da busca:

- 1) Houve conflito entre os números de referências encontradas pelo proponente e quando a busca foi reproduzida para este relatório no PubMed. Porém, os termos da busca estão adequados e as diferenças observadas não impactaram no resultado final. Essa diferença pode ser explicada devido ao dia da realização da busca, porque o proponente não menciona o dia em que a busca foi realizada. Por exemplo, uma busca feita no dia 01/11/2018 apresenta número de referências diferentes do que uma busca realizada no dia 31/11/2018.

Além dos estudos apresentados pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências atualizadas sobre o tema, visto que se trata de uma tecnologia extremamente nova. Para esta atualização, utilizamos um filtro de data a partir de 2017 (data da publicação do estudo MONARCH-2). A atualização da busca foi realizada no dia 13/01/2020, otimizando os termos da estratégia do proponente.

MEDLINE (Via PUBMED) – 13/01/2020

(((((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR breast neoplasm OR breast cancer OR breast tumor)))) AND ("abemaciclib" [Supplementary Concept] OR abemaciclib)) Filters: Publication date from 2017/01/01

Resultado: 152 títulos.

LILACS – 13/01/2020

(Breast neoplasms OR Neoplasias de la Mama OR neoplasias da mama OR EX C04.588.180\$ OR EX C17.800.090.500\$) AND (Abemaciclib OR abemaciclib OR verzenio OR verzenios)

Resultado: 0 títulos.

CRD – 13/01/2020

((MeSH DESCRIPTOR Breast Neoplasms) OR breast neoplasm OR breast neoplasms) AND (abemaciclib)

Resultado: 2 títulos.

Biblioteca Cochrane – 13/01/2020

#1 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees 12044

- #2 Breast neoplasm OR breast neoplasms (Word variations have been searched) 15444
- #3 abemaciclib (Word variations have been searched) 99
- #4 #1 OR #2 15454
- #5 #3 AND #4 23 (22 trials e um protocolo de revisão).

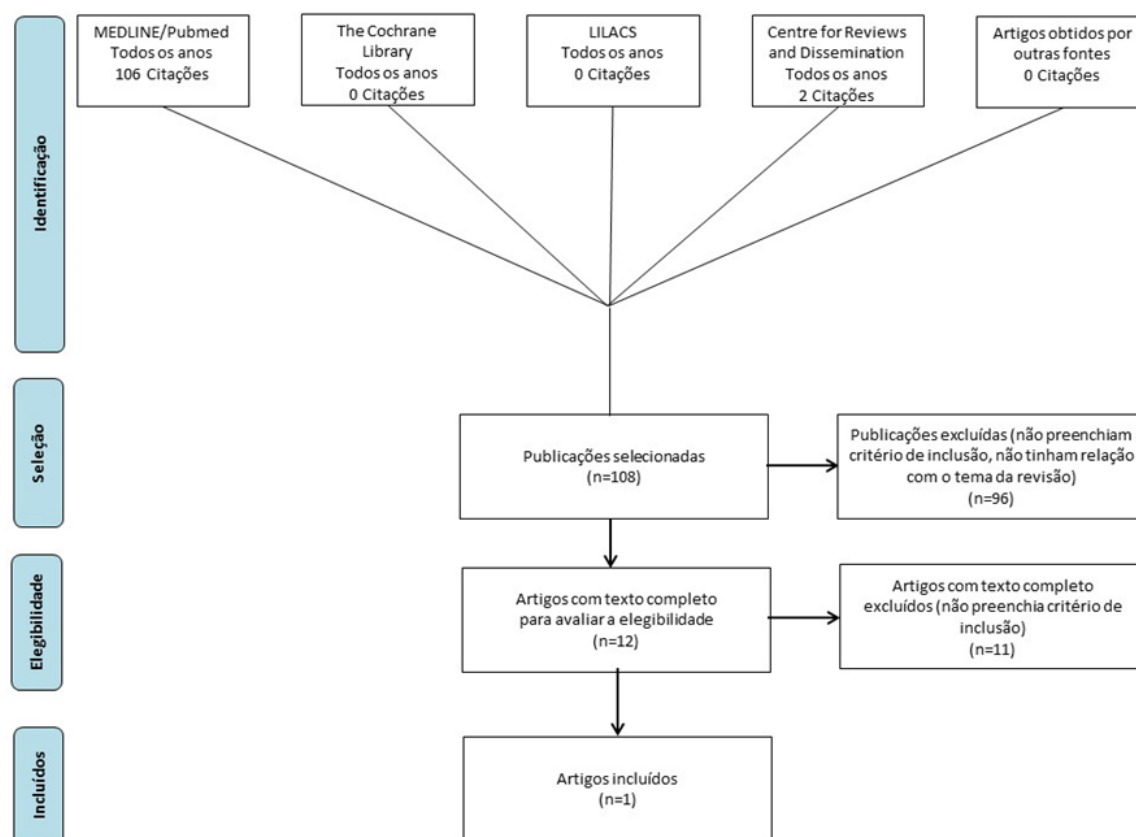
Nota do parecerista após atualização da busca: A reestruturação e reprodução das buscas nesse presente relatório altera o resultado de seleção dos estudos, com o acréscimo de novas referências publicadas após o período de submissão dos proponentes. Dessa forma, não é uma penalização ao relatório feito pelo proponente, no entanto, existem novas evidências provenientes da continuação do estudo MONARCH-2 (Sobrevida Global – SG e Qualidade de vida) (KAUFMAN; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019; SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019) e revisões sistemáticas que trazem informações adicionais, as quais respaldam a tomada de decisão.

Além do estudo MONARCH-2, outras 13 referências apresentaram potencial elegibilidade para este relatório. Existem novas publicações relativas ao estudo MONARCH-2 (KAUFMAN; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019; SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019) e revisões sistemáticas. Essas referências foram triadas, quanto a elegibilidade e serão descritas na seção de resultados a seguir. Alguns pontos merecem atenção aqui: como os autores não restringiram a seleção por comparadores e nem por desenho de estudo, os autores poderiam ter selecionado revisões sistemáticas, algumas delas com meta-análise (inclusive em rede). Essas revisões mostram a avaliação da eficácia e da segurança dos inibidores de CDK4 e CDK6, inclusive algumas até comparam, indiretamente, os regimes combinados de inibidores de CDK4 e CDK6 com fulvestranto. Essas revisões serão abordadas mais adiante.

Estudo incluído pelo proponente:

O fluxograma de seleção dos estudos apresentado pelo proponente mostrou uma inconsistência, se comparado com o resultado atrelado à base *PubMed*. No texto, os autores relatam a recuperação de 103 títulos. No entanto, no fluxograma estão relatados 108 títulos. Não é possível saber se houve uma omissão por parte do autor ou se foi apenas um erro de digitação. Aparentemente, esse resultado contempla a soma dos resultados com filtro econômico, conforme mencionado pelos autores. A seguir, reproduzimos o fluxograma anexado pelo proponente (**Figura 5**).

Figura 5: Fluxograma de seleção apresentado pelos proponentes.



5.3. Resultados

5.3.1. Características dos estudos incluídos

O proponente apresentou um texto amplo e bem completo sobre os resultados apresentados no estudo MONARCH-2 (SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2017). De forma geral, foram relatados o desenho do estudo, o perfil das pacientes e os principais desfechos de eficácia e segurança. De uma forma comparativa, aquilo de mais relevante abordado no estudo MONARCH-2 está presente no resumo dos resultados feito pelos autores. A seguir reproduzimos o quadro de sumarização dos resultados apresentado pelo proponente (**Quadro 5**).

Quadro 5: Estudo incluído para análise do proponente.

Autor, data	MONARCH 2 – Sledge, 2017
País onde estudo foi realizado	Alemanha, Austrália, Bélgica, Canadá, Coreia do Sul, Dinamarca, Espanha, Estados Unidos, Finlândia, França, Grécia, Itália, Japão, México, Polônia, Porto Rico, România, Rússia, Suíça e Taiwan.
Desenho	Ensaio clínico randomizado de fase II, internacional, multicêntrico, duplo-cego e placebo-controlado.
População	Mulheres adultas (≥ 18 anos) com câncer de mama localmente avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo, que progrediram após terapia endócrina prévia.
Intervenção e comparadores	Abemaciclibe + fulvestranto (n=446) <i>versus</i> placebo + fulvestranto (n=223).
Desfechos	Primário: SLP. Secundários: taxa de resposta objetiva, duração da resposta, taxa de benefício clínico e segurança.
Resultados	<p><u>SLP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SLP mediana no grupo abemaciclibe foi de 16,4 meses <i>versus</i> 9,3 meses no grupo placebo (HR: 0,553; IC 95%: 0,449 a 0,681; $p < 0,001$); <p><u>Taxas de resposta e duração da resposta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de resposta objetiva: 157 (35,2%) no grupo abemaciclibe <i>versus</i> 36 (16,1%) no grupo placebo (OR: 2,82; $p < 0,001$); • Taxa de controle da doença: 370 (83,0%) no grupo abemaciclibe <i>versus</i> 169 (75,8%) no grupo placebo (OR: 1,56; $p = 0,025$); • Taxa de benefício clínico: 322 (72,2%) no grupo abemaciclibe <i>versus</i> 125 (56,1%) no grupo placebo (OR: 2,04; $p < 0,001$); • Duração mediana da resposta: em 12 meses, a duração foi de 67,8% no grupo abemaciclibe <i>versus</i> 66,9% no grupo placebo. <p><u>Segurança e tolerabilidade:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 70 participantes (15,9%) descontinuaram o tratamento com abemaciclibe devido a EAs <i>versus</i> 7 pacientes (3,1%) no grupo placebo; • Houve redução da dose de abemaciclibe decorrente de EAs em 189 indivíduos (42,9%) <i>versus</i> 3 (1,3%) no grupo placebo;

Autor, data	MONARCH 2 – Sledge, 2017
	<ul style="list-style-type: none"> • EAs mais frequentes de qualquer grau foram diarreia, neutropenia, náusea, fadiga e dor abdominal, predominantemente de grau 1 ou 2; • EAs sérios foram relatados por 22,4% das pacientes no grupo abemaciclibe <i>versus</i> 10,8% no grupo placebo; • Foram registrados 14 óbitos (3,2%) no grupo abemaciclibe e 10 óbitos (4,5%) no grupo placebo.
Limitações	-
Nível de evidência/	1B/A
Grau de recomendação	

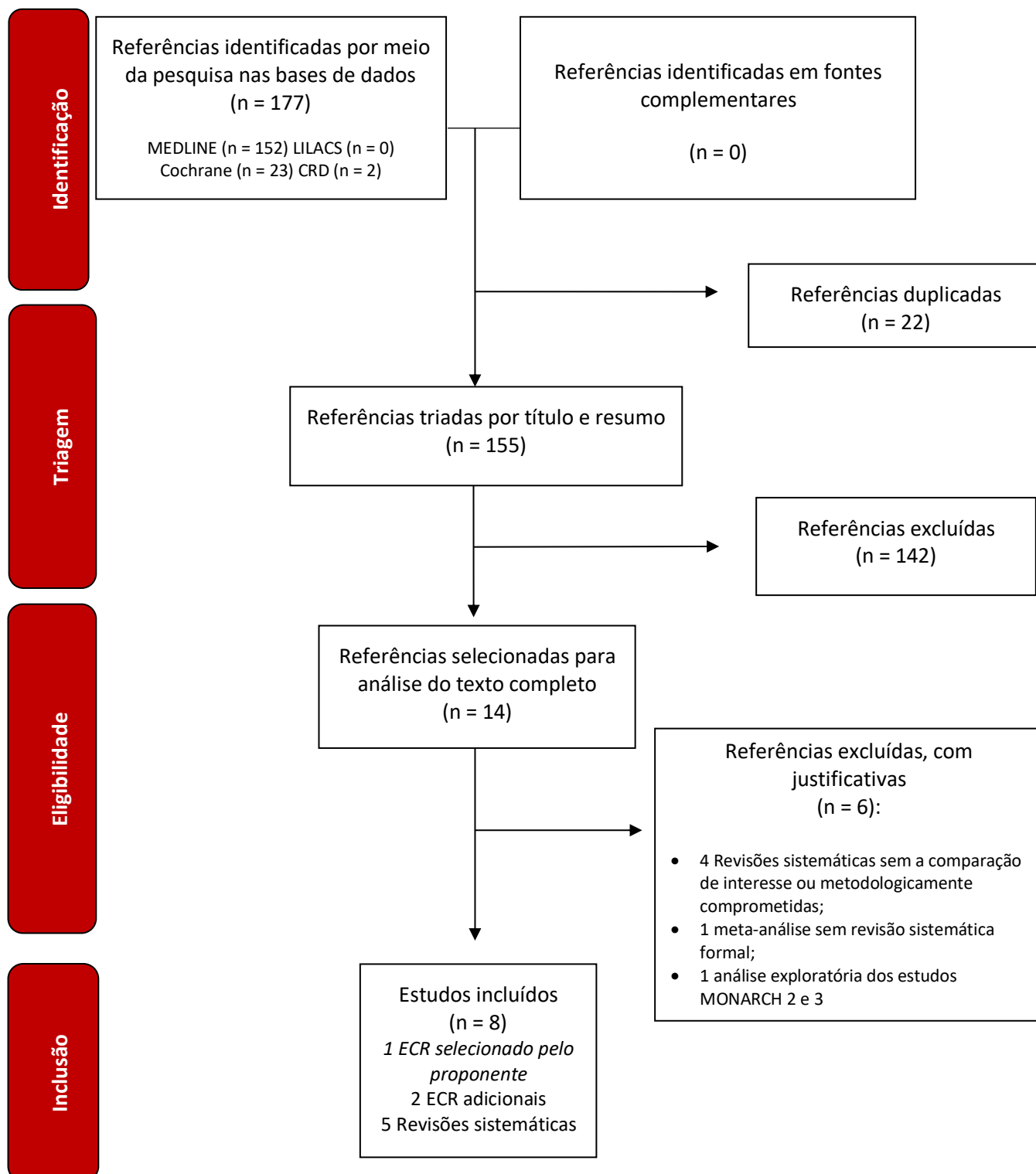
RH: receptor hormonal; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; IC: intervalo de confiança; SLP: sobrevida livre de progressão; EA: evento adverso; HR: hazard ratio; OR: odds ratio.

Além das evidências advindas das estratégias de buscas realizadas, os autores inseriram uma seção intitulada “4.6. Outras evidências científicas”. Nessa seção os autores anexaram duas publicações (KASSEM; SHOHDY; LASHEEN; ABDEL-RAHMAN *et al.*, 2018; MESSINA; CATTRINI; BUZZATTI; CERBONE *et al.*, 2018), as quais identificamos por meio da reprodução das buscas, e que consideramos necessárias à discussão a qual se pretende esse relatório técnico. Dessa maneira, entendemos que elas deveriam vir na seção principal de evidências e não como anexo, haja vista que os autores não restringiram a seleção por desenho de estudo.

Ademais, além dessas duas referências, por meio da reprodução da busca dos autores, identificamos que outras cinco referências (GIULIANO; SCHETTINI; ROGNONI; MILANI *et al.*, 2019; KAUFMAN; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019; PETRELLI; GHIDINI; PEDERSINI; CABIDDU *et al.*, 2019; SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019; ZHANG; FENG; ZHAO; YAO *et al.*, 2018) também deveriam ser inseridas no corpo da evidência disponível. Dentre essas referências adicionais, duas são extensões do Ensaio Clínico Randomizado (ECR) MONARCH-2 (KAUFMAN; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019; SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019), uma delas avaliando sobrevida global (SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019) e outra a qualidade de vida (KAUFMAN; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019). As demais três referências são revisões sistemáticas com comparações indiretas (meta-análise em rede ou método de Burch) entre os três inibidores de CDK4/6 (GIULIANO; SCHETTINI; ROGNONI; MILANI *et al.*, 2019; PETRELLI; GHIDINI; PEDERSINI; CABIDDU *et al.*, 2019; ZHANG; FENG; ZHAO; YAO *et al.*, 2018), as quais consideramos necessárias ao processo de tomada de decisão por parte da ANS.

Sendo assim, considerando os mesmos critérios de elegibilidade empregados pelo autor, temos como elegíveis, além do estudo pivotal MONARCH-2 (SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2017), outras sete publicações (GIULIANO; SCHETTINI; ROGNONI; MILANI *et al.*, 2019; KASSEM; SHOHDY; LASHEEN; ABDEL-RAHMAN *et al.*, 2018; KAUFMAN; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019; MESSINA; CATTRINI; BUZZATTI; CERBONE *et al.*, 2018; PETRELLI; GHIDINI; PEDERSINI; CABIDDU *et al.*, 2019; SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019; ZHANG; FENG; ZHAO; YAO *et al.*, 2018), sendo duas delas ECR (KAUFMAN; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019; SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019), três revisões sistemáticas com meta-análise de comparações indiretas (GIULIANO; SCHETTINI; ROGNONI; MILANI *et al.*, 2019; PETRELLI; GHIDINI; PEDERSINI; CABIDDU *et al.*, 2019; ZHANG; FENG; ZHAO; YAO *et al.*, 2018) e duas revisões sistemáticas com meta-análise por pares (comparação direta) (KASSEM; SHOHDY; LASHEEN; ABDEL-RAHMAN *et al.*, 2018; MESSINA; CATTRINI; BUZZATTI; CERBONE *et al.*, 2018). O fluxograma da seleção das evidências atualizado pelo parecerista encontra-se na **Figura 6**.

Figura 6 – Fluxograma da seleção das evidências.



Durante o novo processo de seleção, seis estudos foram excluídos por meio da etapa de leitura completa. Quatro eram revisões sistemáticas que não incluíam resultados para a comparação de interesse (PATTERSON-LOMBA; DALAL; AYYAGARI; LIU *et al.*, 2019; ROSSI; BERCHIALLA; GIANNARELLI; NISTICO *et al.*, 2019; ZHANG; FENG; YAO; QI *et al.*, 2019) ou eram metodologicamente insatisfatórias (HUANG; HUANG; XU; WANG *et al.*, 2019). Uma referência era de uma meta-análise sem processo formal de revisão sistemática (WANG; GAO; LI; RAN *et al.*, 2019) e outra tratava-se de uma análise exploratória dos estudos MONARCH 2 e 3 (DI LEO; O'SHAUGHNESSY; SLEDGE; MARTIN *et al.*, 2018). A seguir, no **Quadro 6**, inserimos os estudos excluídos bem como o motivo da exclusão.

Quadro 6: Estudos excluídos e motivos.

Estudo	Status	Motivo
Huang et al., 2019 (HUANG; HUANG; XU; WANG <i>et al.</i> , 2019)	Excluído	Revisão sistemática com menor rigor metodológico, menor número de estudos que a de Giuliano et al., 2019. Não apresenta comparações de interesse para o propósito deste relatório. Aparentemente violou algumas premissas básicas de transitividade e consistência para meta-análise em rede.
Patterson-Lomba et al., 2019 (PATTERSON-LOMBA; DALAL; AYYAGARI; LIU <i>et al.</i> , 2019)	Excluído	Revisão sistemática com proposta de meta-análise em rede que não inclui a comparação de interesse (abemaciclib + fulvestranto).
Rossi et al., 2019 (ROSSI; BERCHIALLA; GIANNARELLI; NISTICO <i>et al.</i> , 2019)	Excluído	Estudo não incluiu a comparação de interesse: abemaciclib + fulvestranto.
Wang 2019 (WANG; GAO; LI; RAN <i>et al.</i> , 2019)	Excluído	Estudo mostra apenas meta-análise de ECR e não uma revisão sistemática. Dessa forma, não é possível saber os critérios de elegibilidade, o modelo de seleção, como os dados foram extraídos e se têm qualidade.
Zhang et al., 2019 (ZHANG; FENG; YAO; QI <i>et al.</i> , 2019)	Excluído	Estudo avalia cenário neoadjuvante e não incluiu estudos para a comparação de interesse (abemaciclib + fulvestranto) ou mesmo estima os efeitos para ela de forma indireta.
Di leo et al., 2018 (DI LEO; O'SHAUGHNESSY; SLEDGE; MARTIN <i>et al.</i> , 2018)	Excluído	Estudo de análise exploratória dos ECR MONARCH-2 e 3. É uma análise de subgrupo, com metodologia pouco explorada.

5.3.2. Resultados dos principais desfechos dos estudos adicionais incluídos

Os **ANEXOS 5 e 6** descrevem as principais características dos estudos incluídos na análise, considerando-se os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) População avaliada, número da amostra e duração do estudo; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados; (4) desfechos avaliados; (5) resultados da intervenção; (6) qualidade metodológica; e (7) Limitações. O **ANEXO 5** exibe as principais características para os dois novos ECR incluídos. Esses foram avaliados, quanto ao rigor metodológico, por meio da ferramenta *Risk of Bias Tool 2.0* da Cochrane (STERNE; SAVOVIĆ; PAGE; ELBERS *et al.*, 2019). O **ANEXO 6** exibe as principais características das cinco revisões sistemáticas incluídas. Essas revisões foram avaliadas, quanto ao rigor metodológico, por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews – AMSTAR-2* (SHEA; REEVES; WELLS; THUKU *et al.*, 2017). Justificamos a inclusão de mais de uma revisão sistemática neste relatório pelos seguintes motivos: 1) duas revisões são comparações diretas entre regimes combinados de CDKis + terapia endócrina versus terapia endócrina pura ou associada ao placebo; 2) três delas são comparações indiretas entre os CDKi; 3) as revisões apresentam número diferenciado de estudos incluídos e modelos de análise distintos.

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: Sobrevida Global (SG), Sobrevida livre de Progressão (SLP), Taxa de resposta/resposta global (RG), Qualidade de vida (QV) e Eventos adversos (EA).

Sobrevida Global: A sobrevida Global foi definida como o tempo desde a randomização até a morte (por qualquer causa). O único estudo a avaliar este desfecho descreve uma medida para a população geral e também de acordo com subgrupos de localização metastática, idade, região, status menopausal, etc).

O estudo de **Sledge et al., 2019** se trata da continuação do ECR fase 3 e multicêntrico MONARCH-2. O número de participantes randomizados e as características da população foram previamente descritas no **ANEXO 5**. Esse estudo teve 47,7 meses de mediana de seguimento. Esse estudo mostrou um ganho mediano de sobrevida de 9,4 meses no grupo que recebeu abemaciclibe + fulvestranto, em relação ao placebo associado ao fulvestranto. Essa diferença foi significativa e favoreceu o grupo abemaciclibe. Alguns grupos apresentaram melhores resultados de sobrevida, como aquelas mulheres pós-menopausa, com doença localizada visceral e resistência endócrina primária (**ANEXO 5**).

Sobrevida Livre de Progressão: Nos estudos avaliados, a Sobrevida Livre de Progressão (SLP) foi considerada desfecho primário e representa o tempo desde a randomização até a morte ou progressão da doença; o que ocorrer primeiro.

No estudo de **Giuliano et al., 2019** foram incluídos 140 ECR, dos quais 114 foram avaliados para o desfecho SLP. De acordo com a estimativa indireta por meta-análise em rede, as terapias combinadas de inibidores de CDK4/6 com fulvestranto foram todas superiores à terapia hormonal ou à quimioterapia. Quando comparados entre si, os regimes de abemaciclibe, palbociclibe e ribociclibe, associados ao fulvestranto, não mostraram resposta diferente em termos de SLP (**ANEXO 6**).

A revisão sistemática de **Petrelli et al., 2019** comparou, entre si, as associações de inibidores de CDK4/6 com terapia endócrina versus a terapia endócrina sozinha ou associada ao placebo. Para a comparação de interesse, aquela que inclui os CDKi associados ao fulvestranto, foram avaliadas 1916 mulheres, as quais eram HR+, HER2- em segunda linha de tratamento. Por meio de meta-análise indireta (Método de Burch) essa revisão mostrou que não houve diferença significativa para a SLP entre os três CDKi, mesmo se considerarmos os subgrupos por tipo de metástase. (**ANEXO 6**).

O estudo de **Sledge et al., 2019** exibe os valores atualizados de SLP previamente avaliados pelo mesmo autor em 2017 (SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2017). A SLP, a sobrevida até a segunda progressão, o tempo até quimioterapia e a sobrevida livre de quimioterapia favoreceram o grupo que recebeu abemaciclibe (**ANEXO 5**).

Messina et al., 2018 foi uma revisão sistemática com meta-análise em pares, a qual visou avaliar a eficácia (SLP e RG) e a segurança de todas as associações entre CDKi + terapia endócrina (TE) (em primeira ou segunda linha) versus a monoterapia de TE ou a sua associação com placebo. Esse estudo incluiu oito ECR, representando 4578 mulheres com Ca de mama avançado RH+ e HER2-. Esse estudo não visou diferenciar os três CDKi (abemaciclibe, ribociclibe e palbociclibe), mas sim prover estimativas dos seus efeitos combinados. Incluímos em carácter informativo e complementar essa evidência. Para as comparações de interesse, independentemente dos subgrupos de metástase, os CDKi ofereceram mais SLP que seus comparadores (**ANEXO 6**).

Zhang et al., 2018 avaliaram a eficácia de várias terapias alvo combinadas ao fulvestranto, quando comparadas entre si e ao fulvestranto (ou fulvestranto + placebo). Essa revisão, assim como a de **Giuliano et al., 2019**, utilizou, como método de síntese quantitativa, uma meta-análise em rede bayesiana. Esta revisão evidenciou maior ganho de SLP com a associação entre abemaciclibe e fulvestranto em relação ao placebo associado ao fulvestranto. Esse estudo mostrou que não há

diferença em ganho de SLP entre os três inibidores de CDK4/6. Ademais, por meio de uma análise de ranqueamento por SUCRA, o estudo mostrou que o Palbociclibe + fulvestranto obteve a maior probabilidade de ser o melhor tratamento, para o desfecho SLP. Em seguida vieram abemaciclibe e ribociclibe associados ao fulvestranto (**ANEXO 6**).

Resposta global (*Overall Response*): Proporção de pacientes que obtiveram uma resposta global, definida de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST).

No estudo de **Giuliano et al., 2019** foram avaliados 140 ECR, dos quais 135 foram avaliados para o desfecho resposta global (RG). De acordo com a estimativa indireta por meta-análise em rede, as terapias combinadas de inibidores de CDK4/6 com fulvestranto foram todas superiores à terapia hormonal ou à quimioterapia. Quando comparados entre si, os regimes de abemaciclibe, palbociclibe e ribociclibe, associados ao fulvestranto, não mostraram resposta diferente em termos de RG (**ANEXO 6**).

A revisão de **Petrelli et al., 2019**, acima descrita, por meio de meta-análise indireta (Método de Burch), mostrou que não houve diferença significativa para a RG entre os três CDKi (**ANEXO 6**).

Na revisão de **Messina et al., 2018**, os CDKi apresentaram maior taxa de resposta global em relação aos seus comparadores (**ANEXO 6**).

A meta-análise em rede de **Zhang et al., 2018** não considerou a comparação entre os três inibidores de CDK4/6. Em relação ao placebo + fulvestranto, a associação entre abemaciclibe e fulvestranto proporcionou maior taxa de resposta. Abemaciclibe + fulvestranto não foi diferente de palbociclibe + fulvestranto (**ANEXO 6**).

Qualidade de vida e funcionalidade: Qualidade de vida e funcionalidade foram avaliadas em apenas um ECR. Os autores utilizaram escores de avaliação da dor, como *The modified Brief Pain Inventory, Short Form* (mBPI-sf); o aumento do nível de analgesia; e a pergunta sobre dor (Escala gradual com quatro opções) inserida no questionário European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QoL Core 30 (QLQ-C30). Além disso, os autores avaliaram a qualidade de vida para cada um dos escores European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QoL Core 30 e Breast Cancer Questionnaire (QLQ-BR23). Com isso os autores definiram dois escores compostos: Tempo até a deterioração (TTD) e Tempo até a deterioração sustentado (TTSD). Estes dois escores estão mais bem detalhados no parágrafo a seguir. Ressalta-se que, em momento algum, os autores

forneceram os escores finais para qualidade de vida; apenas avaliaram cada componente dos questionários de forma isolada.

O estudo de **Kaufman et al., 2019** representa uma continuação dos resultados do ensaio clínico randomizado MONARCH-2. Este estudo avaliou, especificamente, resultados de qualidade de vida e funcionalidade relacionados à comparação entre abemaciclibe + fulvestranto vs. placebo + fulvestranto. Os autores utilizaram parâmetros de dor, os quais foram avaliados pelo uso de analgésicos, pela medida do escore *The modified Brief Pain Inventory, Short Form* (mBPI-sf) e da escala de dor do escore *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QoL Core 30* (QLQ-C30). Além da avaliação da dor, os autores relataram a qualidade de vida por meio da divulgação de cada um dos domínios das ferramentas *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QoL Core 30* e *Breast Cancer Questionnaire* (QLQ-BR23). De acordo com os autores, tanto os índices utilizados para dor, quanto aqueles de qualidade de vida, não foram diferentes entre os grupos sob comparação, seja na linha de base ou após o seguimento. No entanto, os autores criaram índices de avaliação do alcance e manutenção da resposta, os quais eram Tempo até a deterioração (TTD) e Tempo até a deterioração sustentado (TTSD).

TTD, para a dor, foi definido como um aumento ≥ 2 na escala mBPI-sf ou aumento ≥ 1 no nível de analgesia. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para TTD. TTSD, para a dor, foi definido como um aumento ≥ 2 na escala mBPI-sf, pós baseline, e as medidas subsequentes que atingissem esse limiar de significância clínica. TTSD, para qualidade de vida, foi definido como uma deterioração ≥ 10 em qualquer uma das escalas EORTC (QLQ-BR23 e QLQ-C30), e as medidas subsequentes que atingissem esse limiar de significância clínica. De acordo com os autores, TTSD para dor foi significante em todas as comparações e favoreceu abemaciclibe + fulvestranto. TTSD, avaliado por meio da escala QLQ-C30, foi favorável ao abemaciclibe + fulvestranto para os domínios: físico; funcional; emocional; cognitivo; social; fadiga; náusea e vômito; insônia; constipação; e dificuldades financeiras.

Os domínios status global de saúde, dispneia e perda de apetite não apresentaram diferenças entre os grupos. O domínio diarreia favoreceu o comparador. É importante ressaltar que, no estudo pivotal (SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2017), a maioria destes domínios era favorável ao comparador (em termos de proporção), no entanto, sem testes estatísticos que comprovassem a diferença. TTSD, para a ferramenta QLQ-BR23, favoreceu abemaciclibe + fulvestranto para os domínios: sintomas nos braços e sintomas na mama. Os domínios eventos adversos sistêmicos, perspectiva futura, função sexual e imagem corporal não apresentaram diferenças significantes entre

os grupos (**ANEXO 5**). É importante ressaltar que os autores não forneceram os valores finais para os escores EORTC, apesar de esses possuírem escore final. Ademais, não relataram quais variáveis foram utilizadas no modelo de efeitos mixos, para a comparação entre os grupos. Aparentemente foram criados escores substitutos (TTD e TTSD), a partir de escores primários, que tinham o objetivo de mostrar que havia benefício com o uso do abemaciclibe. De acordo com a aplicação da ferramenta *ROB 2.0 da Cochrane*, este estudo está propenso a um viés de relato seletivo e os seus resultados devem ser interpretados com cautela.

Eventos adversos: Foram avaliadas as reações adversas em termos de frequência, sendo essas estratificadas, também, de acordo com a severidade da reação, em reações graus 3 ou 4. As reações graves (graus 3 ou 4) exigem a suspensão do tratamento.

Na revisão sistemática de **Giuliano et al., 2019**, não foram realizadas estimativas sumarizadas para eventos adversos por meio de meta-análise. De acordo com os autores, os estudos não analisaram esses eventos de forma similar, de modo que uma medida sumarizada foi inviável. No entanto, os autores relataram, de forma narrativa, que a quimioterapia com agente único resultou, em geral, em menos eventos adversos do que a quimioterapia combinada. As terapias combinadas com inibidores de CDK4/6 estiveram associadas à diarreia, observados principalmente com abemaciclibe mais anastrozol, abemaciclibe mais letrozol, *abemaciclibe mais fulvestranto* e alpelisibe mais fulvestranto; erupção cutânea e fadiga, observadas principalmente com alpelisibe mais fulvestranto; estomatite e pneumonia, observadas principalmente com everolimus mais exemestano; e altas frequências de neutropenia e leucopenia foram observadas com as combinações de ribociclibe e palbociclibe mais letrozol ou fulvestranto. Aumentos grau 3–5 nas concentrações de AST e ALT foram observados com ribociclibe mais letrozol, *abemaciclibe mais fulvestranto*, palbociclibe mais fulvestranto e everolimus mais exemestano (**ANEXO 6**).

Na revisão sistemática de **Petrelli et al., 2019** a frequência de alguns eventos adversos de graus 3 ou 4, como anemia e diarreia, foi maior naqueles indivíduos que receberam o abemaciclibe, em relação ao demais CDKi (**ANEXO 6**).

A revisão sistemática de **Messina et al., 2018** evidenciou maior taxa de eventos adversos graus 3-4 no grupo de pacientes que recebeu os CDKi em relação aos seus comparadores (**ANEXO 6**).

A revisão sistemática de **Kassem et al., 2017** mostrou que qualquer um dos inibidores de CDK4/6 estão associados com maior presença de eventos adversos hematológicos do que seus braços comparadores. Ademais, as análises de subgrupo evidenciaram que palbociclibe e abemaciclibe são os

únicos associados com eventos de graus 3 e 4, em relação aos seus comparadores. Ribociclibe não apresentou diferença, em relação ao seu comparador, para a presença de eventos hematológicos graves. Cabe ressaltar que os dados devem ser interpretados com cautela, dado o alto risco de viés dessa revisão sistemática (**ANEXO 6**).

5.3.3. Avaliação da Qualidade da evidência

Para a comparação entre abemaciclibe + fulvestranto versus placebo + fulvestranto, a qualidade da evidência variou de moderada (para os desfechos de qualidade de vida e funcionalidade) a alta (sobrevida global e sobrevida livre de progressão). No **ANEXO 7** está disposta a graduação da qualidade da evidência, de acordo com os Critérios GRADE (*Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*) (GUYATT; OXMAN; VIST; KUNZ *et al.*, 2008), para essa comparação.

Para os estudos que avaliaram um CDKi versus o outro, quando combinados ao fulvestranto, a evidência foi muito baixa para qualquer um dos desfechos avaliados. No **ANEXO 8** está disposta a graduação da qualidade geral da evidência, de acordo com os critérios GRADE (GUYATT; OXMAN; VIST; KUNZ *et al.*, 2008).

5.3.4. Avaliação da revisão sistemática submetida pelo proponente

Conforme recomendação da ANS, avaliamos a qualidade do relato da revisão sistemática submetida pelo proponente. De acordo com a ferramenta de avaliação para pareceres técnico-científicos (BRASIL, 2017), identificamos alguns pontos com algum tipo de inconsistência (**ANEXO 2**):

- Não foram mencionados ou justificados os conflitos de interesse;
- Não apresenta resumo executivo;
- Relata o período da busca por mês, mas não por dia (pouca reprodutibilidade);
- Não incluiu todos os estudos relevantes;
- Classificação parcial do risco de viés e julgamento inadequado da qualidade da evidência;
- Falta de análise crítica dos resultados (ênfase nos eventos adversos e na metodologia do estudo MONARCH-2);
- Não existe recomendação clara no relatório;
- Não avalia criticamente a classificação de SLP como desfecho primário e a ausência de um relato mais minucioso da sobrevida global;
- Nem indica ações futuras; e
- Não atrela a evidência a sua utilização na prática clínica.

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade por análise particionada, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS, com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **ANEXO 9** do presente documento.

O proponente realizou uma análise de custo-efetividade por análise particionada de abemaciclibe associado ao fulvestranto no tratamento inicial de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, com RH-positivo e HER2-negativo, como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina. O proponente utilizou a perspectiva da saúde suplementar.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou razões de custo efetividade incremental (RCEI) para abemaciclibe + fulvestranto em relação a outras alternativas da mesma linha, conforme **Quadro 7 (reproduzido do proponente)**.

Quadro 7: Razões de custo-efetividade incrementais (R\$/QALY) obtidas pelo proponente

Comparador	Custos	LYs	QALYs	RCEI de ABE-FUL vs. comparador (por QALY)
EXE	R\$310.267	3,20	1,79	R\$821.665
TMX	R\$360.477	3,57	2,05	R\$1.590.247
FUL	R\$382.322	3,36	1,96	R\$1.045.192
EXE-EVE	R\$486.424	3,31	2,09	R\$1.249.826
ABE-FUL	R\$701.236	3,50	2,26	-----

Abreviações: EXE – Exemestano; TMX – Tamoxifeno; FUL – Fulvestranto; EXE-EVE – Exemestano + everolimus; ABE-FUL – Abemaciclibe + Fulvestranto.

Os proponentes apresentaram uma análise de custo-efetividade por sobrevida particionada, considerando 20 anos de horizonte temporal e a perspectiva da saúde suplementar. A seguir discutiremos algumas particularidades desse modelo de análise. Ademais, identificamos várias inconsistências devido, primordialmente, à falta de transparência dos autores.

Quanto ao modelo de análise empregado, a custo-efetividade por análise particionada já é a mais utilizada para submissões de ATS em oncologia no Reino Unido (NICE, 2017). Esse modelo apresenta vantagens e desvantagens quanto aos modelos probabilísticos transicionais, como as

coortes simuladas de Markov e as simulações a nível do paciente (microsimulações) (BRIGGS; BAKER; GILLOTEAU; ORSINI *et al.*, 2015; GOEREE; VILLENEUVE; GOEREE; PENROD *et al.*, 2016; WILLIAMS; LEWSEY; MACKAY; BRIGGS, 2017). Particularmente, alguns itens quanto ao desenho do modelo de sobrevida particionada precisam ser destacados. Nesse modelo, as medidas clínicas são modeladas de forma independente. Ou seja, ao invés de se ter uma estimativa ajustada por fatores prognósticos ou outras variáveis clínicas, os valores de sobrevida (SLP ou SG) são estimados com base na variação da resposta do próprio índice ao longo do tempo (NICE, 2017).

Nos modelos particionados, a sobrevida pós-progressão (PPS) é calculada como a diferença entre as curvas OS e PFS. A natureza das curvas extrapoladas de PFS e OS para cada tratamento, portanto, determina a diferença entre os tratamentos em PPS (Ou seja, o que acontece pós-progressão até a morte). Nesses modelos, a estrutura implementada não usa um modelo explícito de doença e as probabilidades de transição não são estimadas para cada transição possível entre estados de saúde (NICE, 2017).

A suposição de que os resultados de sobrevida modelados são estruturalmente independentes é potencialmente problemática, pois há várias dependências entre eles (NICE, 2017):

- Eles incluem alguns dos mesmos eventos (por exemplo, as curvas SLP e SG incluem as mesmas mortes pré-progressão);
- Os eventos são estruturalmente dependentes (por exemplo, a morte não pode ser seguida por progressão e tempo gasto sem progressão contribui para o tempo gasto vivo); e
- Eventos intermediários geralmente são prognósticos para eventos posteriores (por exemplo, a progressão é geralmente considerada prognóstica para mortalidade).

Sendo assim, para o período de avaliação do estudo (Ex. MONARCH-2 máx. 47.7 meses de mediana de seguimento (SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019)), essas dependências são refletidas nos dados e, portanto, devem ser refletidas nos resultados do modelo particionado. No entanto, para análises além do período de avaliação do ECR (que foi o que aconteceu neste modelo – 20 anos), as dependências entre os resultados são ignoradas com possíveis implicações importantes para a extrapolação. Além disso, nenhuma discussão acerca disso foi feita e nem mesmo foram identificadas as variáveis inseridas no modelo de análise de sensibilidade probabilístico.

Quando os modelos de decisão são sustentados por uma estrutura que reflete processos biológicos ou clínicos, é possível considerar cuidadosamente os mecanismos subjacentes às extrapolações e sujeitá-los a análises de sensibilidade. A independência estrutural dos desfechos

modelados dificulta isso no contexto do modelo particionado. É possível revisar o tempo médio gasto em cada estado de saúde, permitindo avaliar se as extensões à sobrevivência são acumuladas no estado de saúde livre de progressão e / ou progressivo, por exemplo. No entanto, não é possível revisar transições individuais, o que pode dificultar a avaliação da plausibilidade das extrapolações.

Dessa forma, algumas alternativas envolvem uma atualização deste modelo, no qual fique mais claro as formas de extrapolação, variáveis clínicas modeladas e análise de sensibilidade ou realizar um modelo transicional probabilístico. A aplicação de um modelo de transição de estado permite o uso mais completo e explícito de informações sobre resultados intermediários prognósticos, como progressão, para informar extrapolações de mortalidade.

Além das questões relativas apenas ao modelo em si, outras definições realizadas nesta análise geram preocupação. Os autores disseram que foram feitas “adaptações nos critérios de inclusão do estudo MONARCH”, para poder considerar os pacientes elegíveis à TE isolada ou quimioterapia. Essas alterações não foram delimitadas e parecem estar relacionadas com o grupo de pacientes selecionados, haja vista que a proporção de eventos adversos relatados como input do modelo, difere bastante dos valores originais divulgados (SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2017). Ademais, foram extrapolados valores tanto para SG quanto para SLP. O estudo MONARCH2, de Sledge et al., 2017, ainda não apresentava dados maduros e o estudo de Sledge et al., 2019 ainda não havia sido publicado. Dessa forma, a sobrevida global pode ter sido ajustada a partir dos dados de SLP, gerando ainda mais incerteza no modelo. Os autores divulgam as curvas de sobrevida global encontradas, mas não informam os valores de sobrevida mediana e nem os Hazard Ratios. Além disso, a extrapolação dos dados de SLP, a partir de evidências indiretas, fez com que o intervalo de confiança aumentasse, em relação ao estudo MONARCH-2 original, com maior aumento para o limite superior do intervalo de confiança. Isso pode ter ocasionado um aumento artificial da área sobre a curva e, consequentemente, aumento das estimativas de sobrevida para a intervenção.

Os autores incluíram as comparações com exemestano, everolimo + exemestano, fulvestranto e tamoxifeno, obtendo as estimativas de evidências indiretas. De acordo com os proponentes, letrozol e anastrozol não foram comparados, pois não existe evidência direta. Uma revisão sistemática com NMA recente comparou todos os regimes, inclusive aqueles com inibidores de aromatase, e poderia ser utilizada para uma atualização desta ACE (GIULIANO; SCHETTINI; ROGNONI; MILANI *et al.*, 2019). Ademais, poderiam ser comparados os três inibidores de CDK4/6 por meio de estimativas indiretas, como uma análise complementar. Do ponto de vista da tomada de decisão, é importante saber se há efeito de classe. Duas revisões sistemáticas com NMA mostraram não haver diferença entre os regimes

combinados de abemaciclibe, ribociclibe e palbociclibe com fulvestranto (GIULIANO; SCHETTINI; ROGNONI; MILANI *et al.*, 2019; ZHANG; FENG; ZHAO; YAO *et al.*, 2018).

Um outro ponto preocupante é a medida da utilidade. Nenhuma das três publicações do estudo MONARCH2 (KAUFMAN; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019; SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2017; WANG; GAO; LI; RAN *et al.*, 2019), nem mesmo a que avaliou qualidade de vida e funcionalidade (KAUFMAN; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019), relatou ter utilizado o questionário genérico *EuroQoL – five dimensions – five level* EQ-5D-5L. No protocolo do estudo disponível no site clinicaltrials.gov (trial nº NCT02107703) está relatado o emprego da ferramenta, com valores de resultado em escala analógica (mm), os quais não correspondem aos valores relatados pelos proponentes. Seria muito importante que houvesse a divulgação destas estimativas, para garantir validade ao modelo.

Os autores, aparentemente, realizaram uma análise indireta de vários ensaios clínicos, sem descrever um processo sistemático para a seleção das evidências, coleta de dados e modelo de análise (rede e resultados). De acordo com os autores, essa análise foi necessária, dada a ausência de evidência direta. No entanto, será preciso detalhar o processo de seleção e análise indireta realizado.

Além disso, a fonte de custo com o tratamento terminal não foi divulgada, bem como o modelo de cálculo para a intensidade da dose. De acordo com Sledge *et al.*, 2017: “*Dose intensities were 273.1 mg/d in the abemaciclib arm compared with 298.2 mg/d in the placebo arm*”. O número de dias com diarreia também não corresponde com aquilo que foi informado no artigo original. De acordo com o estudo MONARCH2, a diarreia iniciou-se em média nos seis primeiros dias do mês. Seis dias correspondem ao tempo para início e não à duração. Até porque os autores do estudo relataram, inclusive, episódios de recorrência de diarreia.

A avaliação adicional, por meio de comparação indireta com o palbociclibe, é completamente não informativa e sem transparência. A Sugestão é que essa seja refeita utilizando estimativa indireta recente, que não mostra diferenças entre os três CDKi (GIULIANO; SCHETTINI; ROGNONI; MILANI *et al.*, 2019). Ademais, uma meta-análise em rede ranqueou o palbociclibe como aquele com maior probabilidade de ser o melhor tratamento (*Surface Under the Cumulative Rank Curve – SUCRA*) (ZHANG; FENG; ZHAO; YAO *et al.*, 2018).

Por fim, a análise de sensibilidade é pouco informativa, haja vista a ausência da descrição do modelo de ajuste probabilístico utilizado e quais variáveis foram empregadas. Também, os valores de RCEI informados pelos proponentes não condizem com os valores de efetividade e custo incrementais (são menores). Dessa forma, reproduzimos a seguir, no **Quadro 8**, os valores atualizados.

Quadro 8: Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente

Item	Efetividade e (QALYs)	Diferença de efetividade e (QALY)	Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)	RCEI (Abemaciclibe vs comparadores) (R\$/QALY)
Abemaciclibe/fulvestranto	2,26	NA	701.236,00	NA	NA
Exemestano	1,79	0,47	310.267,00	390.969,00	831.848,94
Tamoxifeno	2,05	0,21	360.477,00	340.759,00	1.622.664,90
Fulvestranto	1,96	0,3	382.322,00	318.914,00	1.063.046,67
Everolimo/exemestano	2,09	0,17	486.424,00	214.812,00	1.263.600,00

No **ANEXO 9** encontra-se o formulário de avaliação da ACE, conforme recomendação da ANS.

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **ANEXO 10** do presente documento.

Os autores realizaram uma análise de impacto orçamentário, considerando uma população extrapolada do estudo MONARCH-2. Segundo os autores, isso era necessário, devido às restrições impostas pelo estudo, de modo a poder considerar outras terapias como comparadoras.

O estudo adotou a perspectiva da saúde suplementar, considerando como fonte de custos:

- Medicamentos: Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED, PF 18% de ICMS;
- Procedimentos: CBHPM e revista SIMPRO hospitalar.

O horizonte temporal foi de cinco anos, no entanto, os autores não citam o ano de início e nem mesmo os valores de correção necessários.

As tecnologias alternativas foram fulvestranto, letrozol, anastrozol, exemestano, exemestano + everolimo e tamoxifeno. Os autores consideraram um valor arbitrário de Market share, no qual a porcentagem de mercado da combinação abemaciclibe + fulvestranto aumentasse a uma taxa de 5% ao ano, reduzindo-se a mesma proporção das demais tecnologias.

Os componentes de custo compreenderam:

- O valor das intervenções, multiplicado pelo número de ciclos;
- O custo de eventos adversos; e
- O custo da aplicação para injetáveis (fulvestranto).

5.5.1. Avaliação crítica da demanda

Uma série de limitações agrega incertezas à análise submetida pelos proponentes. Essas limitações envolvem:

- Definição de parâmetros de probabilidade baseada, majoritariamente, em opinião de especialistas, sem a devida clareza metodológica de como foram obtidas as proporções (consenso, prática clínica, banco de dados institucional, intuição, etc);
- População advinda exclusivamente de parâmetro de incidência, sendo que, num modelo dinâmico, era importante considerar as saídas (mortes, falhas, abandonos), sob risco de superestimar a população adotada;
- Valor de incidência de Ca de mama Rh+/HER2- é inflacionado. A evidência utilizada como respaldo coloca que a incidência de Ca de mama RH+/HER2- em mulheres com cânceres RH/HER é de 72,7%. O autor utilizou essa proporção como sendo a de Rh+/HER2- em qualquer Ca de mama, superestimando a população.
- Os valores adotados de Market-share e número médio de ciclos não são referenciados. Para o abemaciclibe + fulvestranto, o número médio de ciclos é superior ao possível de ser executado em um ano e não existe uma explicação para isso;
- As proporções de eventos adversos foram retiradas de mais de um estudo. Aquelas para o abemaciclibe + fulvestranto estão abaixo das proporções divulgadas pelo estudo MONARCH-2. No entanto, proporcionalmente, há uma redução da porcentagem para quem recebe fulvestranto. Entretanto, não é possível saber como o autor considerou a sua população, baseada na frequência de eventos adversos;
- Os autores apresentam os valores incrementais de todos os anos em relação ao ano atual. No entanto, se a população do ano seguinte considera a dos anos anteriores (não é possível saber

por falta de clareza), a soma dos incrementos dos anos seguintes menos o ano base está considerando, mais de uma vez, os valores dos anos anteriores. Isso inflou a estimativa orçamentária.

De acordo com os autores, ao final de cinco anos de estudo, haveria um incremento de R\$1.805.929.075, em relação ao ano base. Não existe uma discussão acerca do significado desse valor. Considerando que as demais alternativas terapêuticas já estão inclusas no Rol da ANS, seria interessante saber se esse incremento se deve ao total dos gastos com todas as tecnologias (o que aparenta ser) ou só ao abemaciclibe associado ao fulvestranto.

Nós consideramos que o modelo é pouco claro e provavelmente superestimado. Dessa forma, reproduzimos a AIO em três cenários (base, cenário com número de ciclos elevado, cenário com número de ciclos médio), assumindo algumas premissas dos proponentes e alterando outras.

Independente do cenário, o valor da população elegível para cada tratamento não levou em conta os parâmetros utilizados pelo proponente. Ademais, consideramos a prevalência, a incidência e a mortalidade em mulheres com câncer de mama RH+/HER2-.

Os parâmetros utilizados no modelo de AIO e a população inicial com câncer de mama RH+/HER2- elegível podem ser visualizados nas **Tabelas 1 e 2** a seguir.

Tabela 1. Parâmetros imputados no modelo de AIO.

Característica	Valor	Ref.
Prevalência de ca mama	66477	IARC. Brazil/OMS (OMS, 2018)
Prevalência de RH+HER2-	67%	SEER (NIH, 2018)
taxa de crescimento	2,6%	IBGE
Prevalência ajustada (taxa de crescimento) 2021	68205	Calculada
Incidência de RH+ HER2-	0,085%	SEER (NIH, 2018)
Mortalidade	1,20%	SEER (NIH, 2018)
CA de mama avançado HR+ HER2-	20,00%	Proponente
Ca de mama precoce RH+ HER2-	80,00%	Proponente
Ca mama precoce recorrente RH+ HER2-	30,00%	Proponente
CMPR sensível	76,00%	Proponente
CMPR resistente	24,00%	Proponente
Ca mama avançado 1 linha sem crise visceral	90,00%	Proponente
Ca mama avançado 1 linha com crise visceral	10,00%	Proponente
Ca mama avançado ou CMPR sem crise visceral 2 linha (recebeu TE em 1 linha)	30,00%	Proponente
Ca mama avançado ou CMPR sem crise visceral 2 linha (que progride para segunda linha)	90,00%	Proponente

Característica	Valor	Ref.
Ca mama crise visceral que progride para outra linha	90,00%	Proponente
População ANS	24,30%	ANS

Tabela 2. População de mulheres com câncer de mama RH+/HER2-, com base em estimativas de população geral, câncer de mama geral e prevalências, incidências e mortalidade específicas.

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
População mulheres ca mama RH+ HER2-	45698	45188	44684	44186	43693
Ca de mama avançado recorrente (sensível à TE) sem crise visceral	15727	15552	15379	15207	15037
Ca de mama precoce recorrente (resistente a TE)	2369	2343	2316	2291	2265
Ca mama avançado ou precoce recorrente sensível a TE que receberam 1 linha e progrediram para segunda	4246	4199	4152	4106	4060
Ca de mama com crise visceral de progredirem para outra linha de tratamento	1484	1468	1451	1435	1419
Elegível ABE+FUL	6615	6542	6469	6397	6325

Cenário Base

No cenário base consideramos o quantitativo de mulheres de acordo com a **Tabela 2** acima, estratificado de acordo com o Market share definido pelo proponente, excluindo-se o abemaciclibe. A intenção era criar um cenário com o qual se pudesse averiguar o atual status de impacto orçamentário com as alternativas disponíveis (**Tabela 3**).

Tabela 3. Market share para tecnologias avaliadas e população para o cenário base.

Medicamento	porcentagem inicial	2021	2022	2023	2024	2025	Fonte
Fulvestranto	29,00%	1918	1897	1876	1855	1834	Proponente
Anastrozol	14,50%	959	949	938	927	917	Proponente
Letrozol	14,50%	959	949	938	927	917	Proponente
Exemestano	27,00%	1786	1766	1747	1727	1708	Proponente
Exemestano + Everolimo	0,00%	0	0	0	0	0	Proponente
Tamoxifeno	15,00%	992	981	970	959	949	Proponente
Abe_ful	5%	NA	NA	NA	NA	NA	
N_total_ano	105%	6615	6542	6469	6397	6325	

Como forma de esclarecer a composição dos custos, na **Tabela 4** abaixo exibimos a composição estratificada e total dos custos associados. Os valores de medicamentos vieram da tabela mais atualizada da CMED (Jan/2020). Os valores para eventos adversos são os fornecidos pelo proponente. Cabe ressaltar que consideramos o valor diferenciado para o primeiro ciclo de abemaciclibe +

fulvestranto e para o fulvestranto, devido à quantidade maior de doses no primeiro ciclo. Essa valorização unitária é a mesma adotada em todos os cenários a seguir.

Tabela 4. Composição total e estratificada dos custos.

Medicamento	Valor (R\$)	Apresentação	Valor unitário	Custo ciclo 1	Custo demais ciclos	Fonte
Abemaciclibe	R\$ 16.225,65	150 mg_60cp	R\$ 270,43	-	-	CMED PF 18% (jan 2020)
Fulvestranto	R\$ 3.590,49	250mg/5mL	R\$ 3.590,49	R\$ 21.542,94	R\$ 7.180,98	CMED PF 18% (jan 2020)
Abemaciclibe associado ao fulvestranto	R\$ 19.816,14	NA	R\$ 3.860,92	R\$ 23.165,51	R\$ 7.721,84	CMED PF 18% (jan 2020)
Anastrozol	R\$ 743,73	1mg/28cp	R\$ 26,56	-	R\$ 743,73	CMED PF 18% (jan 2020)
Letrozol*	R\$ 658,15	2,5 mg/28	R\$ 23,51	-	R\$ 658,15	CMED PF 18% (jan 2020)
Exemestano	R\$ 760,18	25mg/30cp	R\$ 25,34	-	R\$ 709,50	CMED PF 18% (jan 2020)
Everolimo	R\$ 13.023,97	10mg/30cp	R\$ 434,13	-	R\$ 12.155,71	CMED PF 18% (jan 2020)
Exemestano + Everolimo	R\$ 13.784,15	NA	R\$ 459,47	-	R\$ 12.865,21	CMED PF 18% (jan 2020)
Tamoxifeno	R\$ 226,23	20mg/30cp	R\$ 7,54	-	R\$ 422,30	CMED PF 18% (jan 2020)
Aplicação fulvestranto	R\$ 155,39			R\$ 932,34	R\$ 310,78	Proponente

*Femara® não apresenta PF18% na tabela CMED. Utilizamos valor de 0% disponível.

Consideramos um número médio de ciclos possíveis em um ano conforme posologia de cada medicamento. Os valores finais de custo com medicamentos, considerando a extensão do ciclo, estão detalhados na tabela abaixo (**Tabela 5**).

Tabela 5. Custos dos tratamentos do cenário base.

Tratamento	Ciclos de 28 dias	custo_ciclo_ano	custo_adm	Custo_ea	custo_total_ano
ABE-FUL	13,04	R\$ 116.136,40	R\$ 4.674,13	R\$ 1.099,08	R\$ 121.909,61
FUL	13,04	R\$ 108.001,94	R\$ 4.674,13	R\$ 89,76	R\$ 112.765,83
ANS	13,04	R\$ 9.698,24	0	R\$ 24,69	R\$ 9.722,93
LET	13,04	R\$ 8.582,28	0	R\$ 24,69	R\$ 8.606,96
EXE	13,04	R\$ 9.251,90	0	R\$ 16,66	R\$ 9.268,55
EXE-EVE	13,04	R\$ 167.762,29	0	R\$ 548,12	R\$ 168.310,41
TAM	13,04	R\$ 5.506,74	0	R\$ 104,40	R\$ 5.611,14

Abreviações: ABE-FUL – Abemaciclibe + Fulvestranto; FUL - Fulvestranto; ANS – Anastrozol; LET -Letrozol; EXE – Exemestano; EXE-EVE – Exemestano + Everolimus; TAM – Tamoxifeno.

Sendo assim, em cinco anos, o impacto orçamentário total, sem o abemaciclibe, seria de R\$ 304.228.919,47. Esse valor de impacto considera apenas a população elegível à saúde suplementar (**Tabela 6**).

Tabela 6. Impacto orçamentário do cenário base.

Medicamento	Custo_total_ano	2021	2022	2023	2024	2025	5 anos
Fulvestranto	R\$ 112.765,83	R\$ 216.335.237,22	R\$ 213.923.099,33	R\$ 211.537.856,77	R\$ 209.179.209,67	R\$ 206.846.861,48	R\$ 1.057.822.264,48
Anastrozol	R\$ 9.722,93	R\$ 9.326.459,64	R\$ 9.222.469,61	R\$ 9.119.639,08	R\$ 9.017.955,10	R\$ 8.917.404,90	R\$ 45.603.928,34
Letrozol	R\$ 8.606,96	R\$ 8.256.001,65	R\$ 8.163.947,24	R\$ 8.072.919,22	R\$ 7.982.906,18	R\$ 7.893.896,77	R\$ 40.369.671,06
Exemestano	R\$ 9.268,55	R\$ 16.554.936,67	R\$ 16.370.349,13	R\$ 16.187.819,73	R\$ 16.007.325,54	R\$ 15.828.843,86	R\$ 80.949.274,94
Exemestano + Everolimo	R\$ 168.310,41	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Tamoxifeno	R\$ 5.611,14	R\$ 5.567.932,81	R\$ 5.505.850,36	R\$ 5.444.460,12	R\$ 5.383.754,39	R\$ 5.323.725,53	R\$ 27.225.723,21
Total	NA	R\$ 256.040.567,99	R\$ 253.185.715,66	R\$ 250.362.694,93	R\$ 247.571.150,88	R\$ 244.810.732,55	R\$ 1.251.970.862,02
Total ANS	NA	R\$ 62.217.858,02	R\$ 61.524.128,91	R\$ 60.838.134,87	R\$ 60.159.789,66	R\$ 59.489.008,01	R\$ 304.228.919,47
Incremento anual_Total	NA	R\$ 256.040.567,99	-R\$ 2.854.852,33	-R\$ 2.823.020,73	-R\$ 2.791.544,05	-R\$ 2.760.418,33	R\$ 244.810.732,55
Incremento anual_ANS	NA	R\$ 62.217.858,02	-R\$ 693.729,12	-R\$ 685.994,04	-R\$ 678.345,20	-R\$ 670.781,65	R\$ 59.489.008,01

Cenário 1 – número de ciclo definido pelo proponente

No cenário 1 consideramos o quantitativo de mulheres de acordo com a **Tabela 2**, estratificado de acordo com o Market share definido pelo proponente (**Tabela 7**).

Tabela 7. População elegível por ano, conforme market share definido pelo proponente.

Medicamento	Porcentagem inicial	2021	2022	2023	2024	2025
Fulvestranto	29,00%	1823	1707	1595	1484	1376
Anastrozol	14,50%	911	854	797	742	688
Letrozol	14,50%	911	854	797	742	688
Exemestano	27,00%	1697	1590	1485	1382	1281
Exemestano + Everolimo	0,00%	0	0	0	0	0
Tamoxifeno	15,00%	943	883	825	768	712
Abe_ful	5%	331	654	970	1279	1581
N_total_ano	105%	6615	6542	6469	6397	6325

Ademais, o valor total para cada alternativa, considerando o número de ciclos definido pelo proponente, é exibido na **Tabela 8** a seguir.

Tabela 8. Valor total de acordo com o número de ciclos utilizado.

Tratamento	Ciclos de 28 dias	custo_ciclo_ano	custo_adm	Custo_ea	custo_total_ano
ABE-FUL	22,35	R\$ 188.026,68	R\$ 7.567,49	R\$ 1.099,08	R\$ 196.693,25
FUL	14,15	R\$ 115.972,83	R\$ 7.567,49	R\$ 89,76	R\$ 123.630,08
ANS	10,48	R\$ 7.794,29	0	R\$ 24,69	R\$ 7.818,98
LET	6,46	R\$ 4.251,65	0	R\$ 24,69	R\$ 4.276,34
EXE	9,72	R\$ 6.896,35	0	R\$ 16,66	R\$ 6.913,01
EXE-EVE	16,5	R\$ 212.275,91	0	R\$ 548,12	R\$ 212.824,03
TAM	12,15	R\$ 5.130,90	0	R\$ 104,40	R\$ 5.235,29

Abreviações: ABE-FUL – Abemaciclibe + Fulvestranto; FUL - Fulvestranto; ANS – Anastrozol; LET -Letrozol; EXE – Exemestano; EXE-EVE – Exemestano + Everolimus; TAM – Tamoxifeno.

Sendo assim, a nova AIO resultou em um impacto total em cinco anos (todos os fármacos) de R\$ 499.512.840,51. Isso corresponde a 27,7% do valor de incremento total fornecido pelos proponentes. Ademais, considerando apenas a associação abemaciclibe + fulvestranto, o impacto foi de R\$ 230.179.045,79, ao final de cinco anos. Esses valores correspondem à parcela da população Brasileira que possui cobertura pela saúde suplementar (**Tabela 9**).

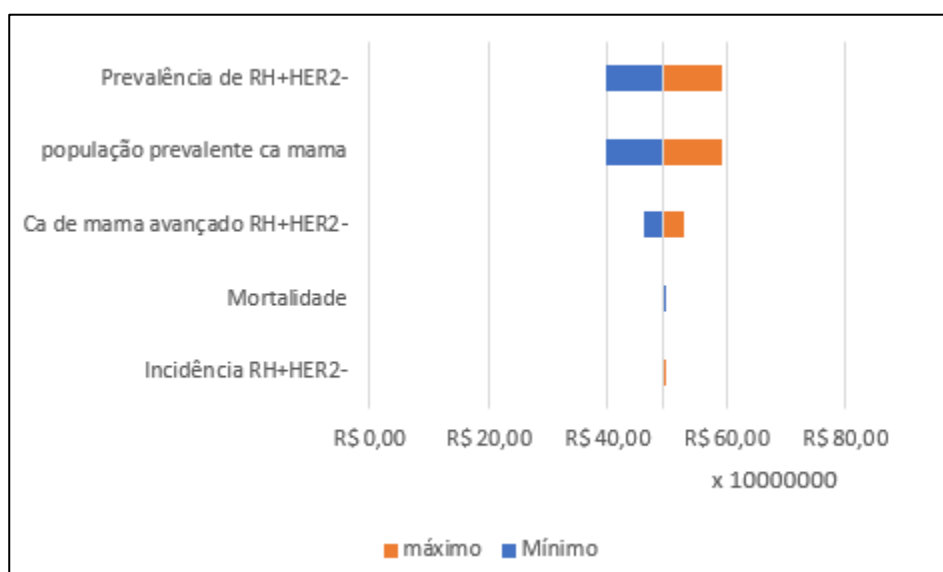
Tabela 9. Resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário

Medicamento	Custo total/ano (R\$)	2021	2022	2023	2024	2025	5 anos
Fulvestranto	R\$ 123.630,08	R\$ 225.318.835,44	R\$ 211.079.870,93	R\$ 197.130.423,13	R\$ 183.465.806,03	R\$ 170.081.402,15	R\$ 987.076.337,70
Anastrozol	R\$ 7.818,98	R\$ 7.125.140,08	R\$ 6.674.868,72	R\$ 6.233.752,61	R\$ 5.801.643,55	R\$ 5.378.395,52	R\$ 31.213.800,47
Letrozol	R\$ 4.276,34	R\$ 3.896.864,87	R\$ 3.650.603,52	R\$ 3.409.349,33	R\$ 3.173.021,25	R\$ 2.941.539,44	R\$ 17.071.378,40
Exemestano	R\$ 6.913,01	R\$ 11.730.224,15	R\$ 10.988.935,73	R\$ 10.262.719,70	R\$ 9.551.332,12	R\$ 8.854.532,59	R\$ 51.387.744,28
Exemestano + Everolimo	R\$ 212.824,03	R\$ -	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ -
Tamoxifeno	R\$ 5.235,29	R\$ 4.935.234,18	R\$ 4.623.353,35	R\$ 4.317.813,91	R\$ 4.018.513,21	R\$ 3.725.350,11	R\$ 21.620.264,76
Abe_ful	R\$ 196.693,25	R\$ 65.059.574,99	R\$ 128.668.321,45	R\$ 190.850.504,50	R\$ 251.630.028,50	R\$ 311.030.442,11	R\$ 947.238.871,55
Total	NA	R\$ 318.065.873,71	R\$ 365.685.953,70	R\$ 412.204.563,17	R\$ 457.640.344,66	R\$ 502.011.661,92	R\$ 2.055.608.397,16
Total ANS	NA	R\$ 77.290.007,31	R\$ 88.861.686,75	R\$ 100.165.708,85	R\$ 111.206.603,75	R\$ 121.988.833,85	R\$ 499.512.840,51
incremento abe_ful	NA	R\$ 65.059.574,99	R\$ 128.668.321,45	R\$ 190.850.504,50	R\$ 251.630.028,50	R\$ 311.030.442,11	R\$ 947.238.871,55
incremento abe_ful_ANS	NA	R\$ 15.809.476,72	R\$ 31.266.402,11	R\$ 46.376.672,59	R\$ 61.146.096,93	R\$ 75.580.397,43	R\$ 230.179.045,79
incremento anual_abe_ful	NA		R\$ 63.608.746,47	R\$ 62.182.183,05	R\$ 60.779.524,00	R\$ 59.400.413,60	R\$ 245.970.867,12
incremento anual_abe_ful_ans	NA		R\$ 15.456.925,39	R\$ 15.110.270,48	R\$ 14.769.424,33	R\$ 14.434.300,51	R\$ 59.770.920,71
Incremento anual_Total	NA	NA	R\$ 47.620.080,00	R\$ 46.518.609,47	R\$ 45.435.781,49	R\$ 44.371.317,26	R\$ 183.945.788,21
Incremento anual_ANS	NA	NA	R\$ 11.571.679,44	R\$ 11.304.022,10	R\$ 11.040.894,90	R\$ 10.782.230,09	R\$ 44.698.826,54

Considerando como referência o cenário base (sem o abemaciclib), esse cenário agregaria um incremento R\$ 195.283.921,04, tendo como base a população elegível à saúde suplementar.

Como forma de avaliar a influência das variáveis imputadas, realizamos uma análise de sensibilidade determinística, por diagrama de tornado. De acordo com essa análise as prevalências de câncer de mama e de câncer de mama RH+/HER2- são as que mais influenciam na composição do impacto orçamentário (**Figura 7**). Não utilizamos as demais variáveis apresentadas pelo proponente, pois influenciam pouco no modelo. Reproduzimos as variáveis alteradas durante a reprodução da AIO.

Figura 6: Diagrama de tornado com a análise de sensibilidade univariada.



Cenário 2

Fizemos um cenário 2 de modo a contemplar um número de ciclos fixo, que pudesse ser executado no prazo de um ano. No cenário 1 acima, o proponente utilizou cerca de 22 ciclos anuais para abemaciclibe + fulvestranto. No entanto, considerando a periodicidade dos ciclos, em um ano seriam possíveis, em média, 13,04 ciclos (**Tabela 10**). Dessa forma, adotamos o mesmo número máximo de ciclos anuais para todas as alternativas.

Com isso, o impacto orçamentário total em cinco anos foi de R\$ 401.599.637,83, sendo de R\$ 142.663.954,32 o impacto em 5 anos apenas com abemaciclibe associado ao fulvestranto, considerando apenas os 24% que têm acesso à saúde suplementar (**Tabela 11**).

Tabela 10. Valores de custo total de acordo com o número de ciclos

Tratamento	Ciclos de 28 dias	custo_ciclo_ano	custo_adm	Custo_ea	custo_total_ano
ABE-FUL	13,04	R\$ 116.136,40	R\$ 4.674,13	R\$ 1.099,08	R\$ 121.909,61
FUL	13,04	R\$ 108.001,94	R\$ 4.674,13	R\$ 89,76	R\$ 112.765,83
ANS	13,04	R\$ 9.698,24	0	R\$ 24,69	R\$ 9.722,93
LET	13,04	R\$ 8.582,28	0	R\$ 24,69	R\$ 8.606,96
EXE	13,04	R\$ 9.251,90	0	R\$ 16,66	R\$ 9.268,55
EXE-EVE	13,04	R\$ 167.762,29	0	R\$ 548,12	R\$ 168.310,41
TAM	13,04	R\$ 5.506,74	0	R\$ 104,40	R\$ 5.611,14

Abreviações: ABE-FUL – Abemaciclibe + Fulvestranto; FUL - Fulvestranto; ANS – Anastrozol; LET -Letrozol; EXE – Exemestano; EXE-EVE – Exemestano + Everolimus; TAM – Tamoxifeno.

Tabela 11. Resultados da AIO para o cenário alternativo 2

Medicamento	Custo total/ano (R\$)	2021	2022	2023	2024	2025	5 anos
Fulvestranto	R\$ 112.765,83	R\$ 205.518.475,36	R\$ 192.530.789,40	R\$ 179.807.178,26	R\$ 167.343.367,74	R\$ 155.135.146,11	R\$ 900.334.956,86
Anastrozol	R\$ 9.722,93	R\$ 8.860.136,66	R\$ 8.300.222,65	R\$ 7.751.693,22	R\$ 7.214.364,08	R\$ 6.688.053,68	R\$ 38.814.470,29
Letrozol	R\$ 8.606,96	R\$ 7.843.201,57	R\$ 7.347.552,51	R\$ 6.861.981,34	R\$ 6.386.324,94	R\$ 5.920.422,58	R\$ 34.359.482,94
Exemestano	R\$ 9.268,55	R\$ 15.727.189,84	R\$ 14.733.314,21	R\$ 13.759.646,77	R\$ 12.805.860,43	R\$ 11.871.632,90	R\$ 68.897.644,15
Exemestano + Everolimo	R\$ 168.310,41	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Tamoxifeno	R\$ 5.611,14	R\$ 5.289.536,17	R\$ 4.955.265,32	R\$ 4.627.791,11	R\$ 4.307.003,51	R\$ 3.992.794,15	R\$ 23.172.390,25
Abe_ful	R\$ 121.909,61	R\$ 40.323.636,77	R\$ 79.748.056,43	R\$ 118.288.298,41	R\$ 155.959.178,51	R\$ 192.775.292,08	R\$ 587.094.462,20
Total	NA	R\$ 283.562.176,36	R\$ 307.615.200,53	R\$ 331.096.589,10	R\$ 354.016.099,21	R\$ 376.383.341,50	R\$ 1.652.673.406,71
Total ANS	NA	R\$ 68.905.608,86	R\$ 74.750.493,73	R\$ 80.456.471,15	R\$ 86.025.912,11	R\$ 91.461.151,98	R\$ 401.599.637,83
incremento abe_ful	NA	R\$ 40.323.636,77	R\$ 79.748.056,43	R\$ 118.288.298,41	R\$ 155.959.178,51	R\$ 192.775.292,08	R\$ 587.094.462,20
incremento abe_ful_ANS	NA	R\$ 9.798.643,73	R\$ 19.378.777,71	R\$ 28.744.056,51	R\$ 37.898.080,38	R\$ 46.844.395,98	R\$ 142.663.954,32
Incremento anual_Total	NA	R\$ 283.562.176,36	R\$ 24.053.024,17	R\$ 23.481.388,57	R\$ 22.919.510,11	R\$ 22.367.242,28	R\$ 376.383.341,50
Incremento anual_ANS	NA	R\$ 68.905.608,86	R\$ 5.844.884,87	R\$ 5.705.977,42	R\$ 5.569.440,96	R\$ 5.435.239,87	R\$ 91.461.151,98

Considerando como referência o cenário base (sem o abemaciclib), esse cenário agregaria um incremento R\$ 97.370.718,36, tendo como base a população elegível à saúde suplementar.

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

Foram avaliados os sítios eletrônicos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec); *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) da Inglaterra; *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), do Canadá; *Scottish Medicine Consortium* (SMC), da Escócia; e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), da Austrália.

O NICE, em seu *Technical Appraisal 579*³, recomenda o abemaciclibe associado ao fulvestranto, no contexto do Fundo para financiamento de medicamentos oncológicos (*Cancer Drugs Fund*), se:

- Exemestano associado a everolimus fosse a alternativa mais adequada (substituição); e
- Forem seguidas as condições do contrato de acesso gerenciado para abemaciclibe com fulvestranto.

De acordo com esse relatório, a associação do abemaciclibe ao fulvestranto não é recomendada rotineiramente para uso no NHS (Sistema de Saúde Inglês). O *Cancer Drugs Fund*^{4 5} é uma iniciativa que visa fornecer precocemente acesso aos medicamentos oncológicos e propicia um cenário de uso atrelado a coleta de resultados para avaliar a droga, em parceria com o NICE, até a publicação de relatório final conclusivo.

O CADTH, por meio do *Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)*, recomenda o reembolso do abemaciclibe associado ao fulvestranto, apenas para pacientes endócrino-resistentes (doença progressiva após terapia endócrina prévia, num contexto metastático) se:

- A custo-efetividade for levada a um patamar aceitável^{6 7}.

De acordo com o relatório, a análise feita mostra que a combinação de abemaciclibe e fulvestranto é não custo efetiva em relação à associação de exemestano e everolimo ou palbociclibe associado ao fulvestranto.

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta579>

⁴ <https://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/>

⁵ https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/01/NationalCDF_List_ver1.158_-15012020_MASTER.pdf

⁶ https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10161AbemaciclibMBC_fnRec_ApprovedbyChair_v01_2019-07-04_Post_05Jul2019_final.pdf

⁷ <https://www.cadth.ca/abemaciclib-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details>

O SMC decidiu que abemaciclibe associado ao fulvestranto é recomendado apenas para o para uso em mulheres que progrediram na ou após a terapia endócrina (neo) adjuvante ou progrediram durante a terapia endócrina de primeira linha para câncer de mama avançado^{8 9}. Essa recomendação depende da disponibilidade contínua desses esquemas de acesso para o paciente no *NHSScotland* (extensão do NHS na Escócia) ou de preços de tabela equivalentes ou inferiores.

O PBAC tem apenas um relatório que avaliou a eficácia e a custo-efetividade do abemaciclibe associado aos inibidores de aromatase versus ribociclibe¹⁰. Essa agência não avaliou a associação abemaciclibe e fulvestranto.

A CONITEC não avaliou essa opção terapêutica.

De maneira geral, as agências que recomendaram a associação abemaciclibe e fulvestranto consideraram-na não custo-efetiva. A recomendação é feita num contexto de uso restrito, monitorado e atrelado à prática.

5.7. Implementação

Verzenios® (abemaciclibe) é um medicamento administrado por via oral e, portanto, após devida orientação sobre como o medicamento deve ser utilizado a administração pode ser feita pelo próprio paciente. Por outro lado, a administração do fulvestranto é realizada por injeção intramuscular, sendo necessário o auxílio de uma enfermeira, local e materiais adequados. No entanto, o fulvestranto já está incorporado no Rol da ANS e não será necessária readequação dos serviços de saúde para administração dos medicamentos. Entretanto, caso ocorra algum evento adverso grave, poderão ser necessária diárias hospitalares, com administração de medicamentos para controle de sintomas, variando de medicamentos por via oral a transfusões sanguíneas.

5.8. Considerações finais

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do Abemaciclibe associado a Fulvestranto para tratamento pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo com progressão da doença após terapia endócrina ou para tratamento com terapia

⁸ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/abemaciclib-verzenios-fullsubmission-smc2179/>

⁹ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4378/abemaciclib-verzenios-final-april-2019-2-for-website.pdf>

¹⁰ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/abemaciclib-psd-march-2019.pdf>

endócrina inicial é baseada em oito publicações. Destas, três publicações são ensaios clínicos randomizados de fase III (publicações consistentes do mesmo banco de dados, ou seja, apenas um estudo) (SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2017); (KAUFMAN; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019; SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019). A qualidade metodológica desse estudo é incerta, avaliada por intermédio da ferramenta ROB 2.0 e com qualidade da evidência entre alta (para os desfechos sobrevida global e sobrevida livre de progressão) à moderado (para qualidade de vida), avaliados pelo GRADE.

As demais cinco referências incluídas nesse relatório tratam-se de revisões sistemáticas, sendo duas revisões com comparações diretas que comparam os inibidores de CDK4/6 associados a terapia endócrina com outros tratamentos (KASSEM; SHOHDY; LASHEEN; ABDEL-RAHMAN *et al.*, 2018; MESSINA; CATTRINI; BUZZATTI; CERBONE *et al.*, 2018) e outras três revisões sistemáticas com comparações indiretas que comparam os resultados entre os inibidores de CDK4/6 associados a terapia endócrina (GIULIANO; SCHETTINI; ROGNONI; MILANI *et al.*, 2019; PETRELLI; GHIDINI; PEDERSINI; CABIDDU *et al.*, 2019; ZHANG; FENG; ZHAO; YAO *et al.*, 2018). Essas revisões foram avaliadas quanto à qualidade metodológica utilizando a AMSTAR 2.0 e apresentam entre muito baixa a moderada qualidade metodológica. Por fim, a qualidade da evidência advinda destas revisões é muito baixa para todos os desfechos avaliados.

Pacientes tratados com abemaciclibe + fulvestranto tiveram em torno de 9 meses a mais de sobrevida global e de 7 meses a mais de sobrevida livre de progressão, quando comparado a pacientes tratados com placebo associado ao fulvestranto. A sobrevida até a segunda progressão, o tempo até quimioterapia e a sobrevida livre de quimioterapia também favoreceram o grupo que recebeu abemaciclibe (SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2017); (SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019). Assim como, o tempo sustentado para dor, avaliado por meio da escala QLQ-C30, de qualidade de vida, que foi favorável ao abemaciclibe + fulvestranto para os domínios: físico; funcional; emocional; cognitivo; social; fadiga; náusea e vômito; insônia; constipação; e dificuldades financeiras (KAUFMAN; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019).

De acordo com a estimativa indireta por meta-análise em rede, as terapias de inibidores de CDK4/6 (abemaciclibe, palbociclibe e ribociclibe) associadas com fulvestranto foram todas superiores à terapia hormonal ou à quimioterapia, para todos os desfechos sobre eficácia analisados (GIULIANO; SCHETTINI; ROGNONI; MILANI *et al.*, 2019; KASSEM; SHOHDY; LASHEEN; ABDEL-RAHMAN *et al.*, 2018; MESSINA; CATTRINI; BUZZATTI; CERBONE *et al.*, 2018; PETRELLI; GHIDINI; PEDERSINI; CABIDDU *et al.*, 2019; ZHANG; FENG; ZHAO; YAO *et al.*, 2018). Porém, quando comparados entre si, os regimes de abemaciclibe, palbociclibe e ribociclibe, associados ao fulvestranto, não mostraram resposta diferente em termos de

sobrevida livre de progressão e taxa de resposta global (contra quimioterapia e terapia endócrina) (GIULIANO; SCHETTINI; ROGNONI; MILANI *et al.*, 2019; PETRELLI; GHIDINI; PEDERSINI; CABIDDU *et al.*, 2019). Segundo Zhang e colaboradores, o palbociclibe + fulvestranto obteve a maior probabilidade de ser o melhor tratamento para o desfecho SLP, por meio de uma análise de ranqueamento por SUCRA. Em seguida vieram abemaciclibe associado ao fulvestranto e por último o ribociclibe associado ao fulvestranto (ZHANG; FENG; ZHAO; YAO *et al.*, 2018).

Quanto á segurança da tecnologia, os eventos adversos mais relatados foram: diarreia e neutropenia, principalmente no início do tratamento. Os eventos adversos graves foram relatados em 22,4% dos pacientes no grupo abemaciclibe + fulvestranto e 10,8% dos pacientes do grupo placebo + fulvestranto (SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2017); (KAUFMAN; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019; SLEDGE; TOI; NEVEN; SOHN *et al.*, 2019). As análises de estimativas indiretas apontam que qualquer um dos inibidores de CDK4/6 estão associados com maior presença de eventos adversos hematológicos do que terapia hormonal (KASSEM; SHOHDY; LASHEEN; ABDEL-RAHMAN *et al.*, 2018; MESSINA; CATTRINI; BUZZATTI; CERBONE *et al.*, 2018; PETRELLI; GHIDINI; PEDERSINI; CABIDDU *et al.*, 2019). Porém, entre os inibidores de CDK4/6, o palbociclibe e o abemaciclibe foram mais associados com eventos de graus 3 e 4 do que o ribociclibe (KASSEM; SHOHDY; LASHEEN; ABDEL-RAHMAN *et al.*, 2018).

A avaliação econômica e impacto orçamentário apresentaram limitações importantes. Baseado na análise incremental total e desfecho de custos/QALY apresentados pelos pareceristas, abemaciclibe associado a fulvestranto apresentou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$831.848,94 em comparação com o exemestano e de R\$1.622.664,90 em comparação com o tamoxifeno, diante da perspectiva da saúde suplementar e considerando 20 anos de horizonte temporal. Sobre o impacto orçamentário, este foi analisado pelos pareceristas em dois cenários: 1) O incremento em 5 anos de aproximadamente de R\$ 185 milhões de reais para todos os fármacos disponíveis e incremento foi de R\$ 44.981.820,25 considerando apenas a associação abemaciclibe + fulvestranto na população brasileira. 2) Considerando apenas o percentual de pessoas que têm acesso a saúde suplementar (24%), o impacto orçamentário total em cinco anos foi de R\$ 2.265.722.297,45, sendo de R\$ 94.904.867,34 o incremento em 5 anos apenas com abemaciclibe associado ao fulvestranto. Por fim, as agências internacionais do Reino Unido (NICE), a canadense (CADTH) e a escocesa (SMC), apesar de recomendarem a associação abemaciclibe e fulvestranto, consideraram-na não custo-efetiva. Além disso, a recomendação realizada por estas agências é feita num contexto de uso restrito, monitorado e atrelado à prática. Neste relatório a tecnologia (abemaciclibe + fulvestranto) não foi considerada custo eficaz em relação à associação de exemestano e everolimo ou palbociclibe associados ao fulvestranto.

6. REFERÊNCIAS

(MOC), M. d. O. C. d. B. Câncer de mama metastático RH positivo, HER-2 negativo: Primeira linha de tratamento. 2018.

(NCCN), N. C. C. N. NCCN Guidelines: Breast Cancer. Version 2.2018 2018.

AL-DELAIFY, W. K.; CHO, E.; CHEN, W. Y.; COLDITZ, G. *et al.* A Prospective Study of Smoking and Risk of Breast Cancer in Young Adult Women. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, 13, n. 3, p. 398, 2004.

ANS. **RESOLUÇÃO NORMATIVA - RN Nº 428, DE 7 DE NOVEMBRO DE 2017.** 2017. Disponível em: <https://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=MzUwMg==>. Acesso em: 22 jan.

ANS. **Agência Nacional de Saúde Suplementar. ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE - 2018. ANEXO II - DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR.** 2018. Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/stories/Plano_de_saude_e_Operadoras/Area_do_consumidor/rol/b_rol_2018_064.pdf. Acesso em: 13 jan.

APOSTOLOU, P.; FOSTIRA, F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. **Biomed Res Int**, 2013, p. 747318, 2013.

BAKER, W. L.; WHITE, C. M.; CAPPELLERI, J. C.; KLUGER, J. *et al.* Understanding heterogeneity in meta-analysis: the role of meta-regression. **Int J Clin Pract**, 63, n. 10, p. 1426-1434, Oct 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (adaptado). SECRETARIA DE CIÊNCIA, T. e. I. E. D. m. Brasília: Ministério da Saúde 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer - José Alencar Gomes da Silva (INCA). : Ministério da Saúde 2019a.

BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 5, DE 18 DE ABRIL DE 2019. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. : Ministério da Saúde 2019b.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**, 68, n. 6, p. 394-424, Nov 2018.

BRIGGS, A.; BAKER, T. M.; GILLOTEAU, I.; ORSINI, L. *et al.* Partitioned Survival Versus State Transition Modeling in Oncology: a Case Study with Nivolumab in Advanced Melanoma. **Value in Health**, 18, n. 7, p. A338, 2015.

CARDOSO, F.; SENKUS, E.; COSTA, A.; PAPADOPOULOS, E. *et al.* 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)dagger. **Ann Oncol**, 29, n. 8, p. 1634-1657, Aug 1 2018.

DILEO, A.; O'SHAUGHNESSY, J.; SLEDGE, G. W., Jr.; MARTIN, M. *et al.* Prognostic characteristics in hormone receptor-positive advanced breast cancer and characterization of abemaciclib efficacy. **NPJ Breast Cancer**, 4, p. 41, 2018.

DONG, G.; WANG, D.; LIANG, X.; GAO, H. *et al.* Factors related to survival rates for breast cancer patients. **Int J Clin Exp Med**, 7, n. 10, p. 3719-3724, 2014.

EMA. **European Medicines Agency. Verzenios (abemaciclib)**. 18/11/2019 2019. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verzenios>. Acesso em: 10 jan.

GIULIANO, M.; SCHETTINI, F.; ROGNONI, C.; MILANI, M. *et al.* Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. **Lancet Oncol**, 20, n. 10, p. 1360-1369, Oct 2019.

GOEREE, R.; VILLENEUVE, J.; GOEREE, J.; PENROD, J. R. *et al.* Economic evaluation of nivolumab for the treatment of second-line advanced squamous NSCLC in Canada: a comparison of modeling approaches to estimate and extrapolate survival outcomes. **J Med Econ**, 19, n. 6, p. 630-644, Jun 2016.

GUYATT, G. H.; OXMAN, A. D.; VIST, G. E.; KUNZ, R. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, 336, n. 7650, p. 924-926, Apr 26 2008.

HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G.; GØTZSCHE, P. C.; JÜNI, P. *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, 343, p. d5928, 2011.

HUANG, H. W.; HUANG, L. S.; XU, Q. N.; WANG, H. B. *et al.* CDK4/6 inhibition versus mTOR blockade as second-line strategy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: A network meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, 98, n. 1, p. e13909, Jan 2019.

JUSTO, N.; WILKING, N.; JONSSON, B.; LUCIANI, S. *et al.* A review of breast cancer care and outcomes in Latin America. **Oncologist**, 18, n. 3, p. 248-256, 2013.

KASSEM, L.; SHOHDY, K. S.; LASHEEN, S.; ABDEL-RAHMAN, O. *et al.* Hematological adverse effects in breast cancer patients treated with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. **Breast Cancer**, 25, n. 1, p. 17-27, Jan 2018.

KAUFMAN, P. A.; TOI, M.; NEVEN, P.; SOHN, J. *et al.* Health-Related Quality of Life in MONARCH 2: Abemaciclib plus Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer After Endocrine Therapy. **Oncologist**, Oct 24 2019.

KYU, H. H.; BACHMAN, V. F.; ALEXANDER, L. T.; MUMFORD, J. E. *et al.* Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **BMJ**, 354, p. i3857, Aug 9 2016.

LEVY-LAHAD, E.; FRIEDMAN, E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. **Br J Cancer**, 96, n. 1, p. 11-15, Jan 15 2007.

LORI JARDINES, M. G., MDPaul Fisher, MDJeffrey Weitzel, MDMelanie Royce, MD, PhDShari B. Goldfarb, MD, on behalf of Cancer Network. **Breast Cancer Overview: Risk Factors, Screening, Genetic Testing, and Prevention**. 2015. Disponível em: <https://www.cancernetwork.com/cancer-management/breast-cancer-overview-risk-factors-screening-genetic-testing-and-prevention>. Acesso em: 10 jan.

LUO, J.; MARGOLIS, K. L.; WACTAWSKI-WENDE, J.; HORN, K. *et al.* Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. **BMJ**, 342, p. d1016, Mar 1 2011.

MESSINA, C.; CATTRINI, C.; BUZZATTI, G.; CERBONE, L. *et al.* CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. **Breast Cancer Res Treat**, 172, n. 1, p. 9-21, Nov 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia**. Brasília: Ministério da Saúde: Secretaria de Atenção à Saúde, 2014.

NADJI, M.; GOMEZ-FERNANDEZ, C.; GANJEI-AZAR, P.; MORALES, A. R. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. **Am J Clin Pathol**, 123, n. 1, p. 21-27, Jan 2005.

NCCN, N. C. C. N. **Clinical Practice Guidelines (NCCN Guidelines). Breast Cancer**. 2017. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Acesso em: 10 jan.

NERSESYAN, K.; ROBINSON, D.; POMERANTZ, D. Comparison of Epidemiology and Drug Treatment in HER2 Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) in EU5. **Value Health**, 17, n. 7, p. A619, Nov 2014.

NICE. **National Institute For Health and Care Excellence. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 19: PARTITIONED SURVIVAL ANALYSIS FOR DECISION MODELLING IN HEALTH CARE: A CRITICAL REVIEW**. 2017. Disponível em: <http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/partitioned-survival-analysis-tsd/>. Acesso em: jan 23.

NIH. **Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) - Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes**. 2018. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>. Acesso em: 3 fev.

OMS. **International Agency for Research on Cancer - IARC - Globocan. breast cancer prevalence for Brazil (Estimated number of prevalent cases (1-year))**. 2018. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=20&type=2&statistic=1&prevalence=1&population_group=0&ages_group%5B%5D=

[0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&projection=globe&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&rotate=%255B10%252C0%255D](#). Acesso em: 03 fev.

PATTERSON-LOMBA, O.; DALAL, A. A.; AYYAGARI, R.; LIU, O. *et al.* Systematic literature review of clinical trials of endocrine therapies for premenopausal women with metastatic HR+ HER2- breast cancer. **Breast J**, 25, n. 5, p. 880-888, Sep 2019.

PETRELLI, F.; GHIDINI, A.; PEDERSINI, R.; CABIDDU, M. *et al.* Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. **Breast Cancer Res Treat**, 174, n. 3, p. 597-604, Apr 2019.

RCB LOTTI; AA BARRA; RC DIAS; MAKLUF, A. Impacto do tratamento de câncer de mama na qualidade de vida. **Rev Bras Cancerol**, 54, n. 4, p. 367-371, 2008.

ROBERTSON, J. F. R.; BONDARENKO, I. M.; TRISHKINA, E.; DVORKIN, M. *et al.* Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. **Lancet**, 388, n. 10063, p. 2997-3005, Dec 17 2016.

ROSSI, V.; BERCHIALLA, P.; GIANNARELLI, D.; NISTICO, C. *et al.* Should All Patients With HR-Positive HER2-Negative Metastatic Breast Cancer Receive CDK 4/6 Inhibitor As First-Line Based Therapy? A Network Meta-Analysis of Data from the PALOMA 2, MONALEESA 2, MONALEESA 7, MONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT Trials. **Cancers (Basel)**, 11, n. 11, Oct 26 2019.

RUGO, H. S.; RUMBLE, R. B.; MACRAE, E.; BARTON, D. L. *et al.* Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. **Journal of Clinical Oncology**, 34, n. 25, p. 3069-3103, 2016/09/01 2016.

SANT, M.; ALLEMANI, C.; CAPOCACCIA, R.; HAKULINEN, T. *et al.* Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. **Int J Cancer**, 106, n. 3, p. 416-422, Sep 1 2003.

SBOC. **Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. CARCINOMA DE MAMA**. 2017. Disponível em: https://www.s boc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/Carcinoma_de_Mama.pdf. Acesso em: 10 jan.

SHEA, B. J.; REEVES, B. C.; WELLS, G.; THUKU, M. *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ**, 358, p. j4008, Sep 21 2017.

SIGN. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Methodology checklist 2: randomised controlled trials.** SIGN site, 2020. Disponível em: <https://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>. Acesso em: 13 jan.

SINGLETARY, S. E. Rating the risk factors for breast cancer. **Ann Surg**, 237, n. 4, p. 474-482, Apr 2003.

SLEDGE, G. W., Jr.; TOI, M.; NEVEN, P.; SOHN, J. *et al.* The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Oncol**, Sep 29 2019.

SLEDGE, G. W., Jr.; TOI, M.; NEVEN, P.; SOHN, J. *et al.* MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. **J Clin Oncol**, 35, n. 25, p. 2875-2884, Sep 1 2017.

STERNE, J. A. C.; SAVOVIĆ, J.; PAGE, M. J.; ELBERS, R. G. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, 366, p. l4898, 2019.

TEICH, V.; TEICH, N.; NITA, M.; DONATO, B. *et al.* PCN7 METASTATIC BREAST CANCER TREATMENT PATTERNS AND COSTS OF OUTPATIENT CARE UNDER THE BRAZILIAN PRIVATE HEALTH CARE SYSTEM PERSPECTIVE. **Value in Health - VALUE HEALTH**, 12, 10/01 2009.

VAN DEN BRANDT, P. A.; SPIEGELMAN, D.; YAUN, S. S.; ADAMI, H. O. *et al.* Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. **Am J Epidemiol**, 152, n. 6, p. 514-527, Sep 15 2000.

VERNEZIOS. Abemaciclib. Farm. Resp.: Márcia A. Preda – CRF-SP nº 19189. Fabricado por: LILLY DEL CARIBE, INC. – Carolina – Porto Rico; Embalado por: LILLY S.A. – Alcobendas – Espanha; Importado por: ELI LILLY DO BRASIL LTDA. Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP – Brasil CNPJ 43.940.618/0001-44. Bula de remédio. 2019. última atualização em 27/06/2019.

WANG, L.; GAO, S.; LI, D.; RAN, X. *et al.* CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy improve overall survival in advanced HR+/HER2- breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Breast J**, Dec 11 2019.

WILLIAMS, C.; LEWSEY, J. D.; MACKAY, D. F.; BRIGGS, A. H. Estimation of Survival Probabilities for Use in Cost-effectiveness Analyses: A Comparison of a Multi-state Modeling Survival Analysis Approach with Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling. **Med Decis Making**, 37, n. 4, p. 427-439, May 2017.

WORSHAM, M. J.; RAJU, U.; LU, M.; KAPKE, A. *et al.* Multiplicity of benign breast lesions is a risk factor for progression to breast cancer. **Clin Cancer Res**, 13, n. 18 Pt 1, p. 5474-5479, Sep 15 2007.

ZHANG, T.; FENG, F.; YAO, Y.; QI, L. *et al.* Efficacy and acceptability of neoadjuvant endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive breast cancer: A network meta-analysis. **J Cell Physiol**, 234, n. 8, p. 12393-12403, Aug 2019.

ZHANG, T.; FENG, F.; ZHAO, W.; YAO, Y. *et al.* Comparative efficacy of different targeted therapies plus fulvestrant for advanced breast cancer following progression on prior endocrine therapy: a network meta-analysis. **Cancer Manag Res**, 10, p. 5869-5880, 2018.

ANEXO 1 – Risco de viés (realizado pelo parecerista) sobre o estudo incluído pelo proponente. The RoB 2.0 tool (individually randomized, parallel group trials).

Assessor name/initials

HAOJ

Study ID and/or reference(s)

Sledge et al., 2017 – MONARCH 2.0

Study design

- ☒ Randomized parallel group trial
- ☐ Cluster-randomized trial
- ☐ Randomized cross-over or other matched design

Specify which outcome is being assessed for risk of bias

Sobrevida livre de progressão

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

HR: 0.553; 95% CI, 0.449 to 0.681; P < 0.001

Is your aim for this study...?

To assess the effect of *assignment to intervention*.

Which of the following sources have you obtained to help inform your risk of bias judgements (tick as many as apply)?

- ☒ Journal article(s) with results of the trial
- ☐ Trial protocol
- ☐ Statistical analysis plan (SAP)
- ☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- ☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- ☐ "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)

- ☐ Conference abstract(s) about the trial
- ☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- ☐ Research ethics application
- ☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER, Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Personal communication with trialist
- ☐ Personal communication with the sponsor

Risk of bias assessment for a parallel group trial with interest in the effect of assignment to intervention.

Domain	Signalling questions	Response options	Description/Support for judgement
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were recruited and assigned to interventions?	PY	
	1.3 Were there baseline imbalances that suggest a problem with the randomization process?	N	
	Risk of bias judgement	Low	
	Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?	Towards null	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	PN	Houve uma troca de dosagem no início do estudo que, apesar de não gerar diferenças por meio de uma análise de subgrupos, pode ter influenciado na cor, formato e tamanho do comprimido. Isso não foi discutido. O número de ciclos foi maior (15x9) no braço que recebeu abemaciclibe
	2.2. Were carers and trial personnel aware of participants' assigned intervention during the trial?	PN	
	2.3. <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	NA	
	2.4. <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5 Were any participants analysed in a group different from the one to which they were assigned?	N	
	2.6 <u>If Y/PY/NI to 2.5:</u> Was there potential for a substantial impact (on the estimated effect of intervention) of analysing participants in the wrong group?	NA	

	Risk of bias judgement	Low	
	Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	Towards null	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	
	3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Are the proportions of missing outcome data and reasons for missing outcome data similar across intervention groups?	NA	
	3.3 If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that results were robust to the presence of missing outcome data?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
	Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?	Towards null	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	
	4.2 If Y/PY/Ni to 4.1: Was the assessment of the outcome likely to be influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
	Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of the outcome?	Towards null	
Bias in selection of the reported result	Are the reported outcome data likely to have been selected, on the basis of the results, from... 5.1. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	PY	Os autores relataram o número de mortes em cada grupo, sendo a proporção maior no comparador (ou seja, favoreceria a intervenção em teste). No entanto, a sobrevida global não foi calculada, não houve nenhum teste de hipóteses realizado. Segundo os autores os dados não eram "maduros". No entanto, nada além disso foi explicado. Os autores também aparentam ter avaliado a qualidade de vida e não

			relataram os desfechos. Sendo o número de eventos adversos, inclusive aqueles graves, muito superior no grupo que recebeu abemaciclibe, seria de suma importância entender o padrão da qualidade atrelada sobrevida dada pelo fármaco.
	5.2 ... multiple analyses of the data?	NI	
	Risk of bias judgement	High	
	Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	Favours experimental	
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns	
	Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	Away from null	

ANEXO 2 - Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Dossiê ANS – Verzenios® (abemaciclibe) associado a fulvestranto no tratamento de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.	X				Dados constam na pág 1 do pdf (FormSus __Abemaciclibe - 956483).
Autores	2	Identifica os autores.	X				Capa e contra-capas
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			NA
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.		X			NA
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.				X	NA

Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	X				Pág.nº 28 e 29
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	X				Pág.nº 32 - questão de estudo
Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.	X				Pág.nº 33- Fontes de dados
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.			X		Pág.nº 35 a 44
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.			X		Pág.nº 33 - Fontes de dados
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	X				Pág.nº 34
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	X				Pág.nº 34
	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	X				Pág.nº 44-45

Etapas e critérios na seleção de estudos	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	X				Pág.nº 44-45
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	X				Pág.nº 44-45
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.			X		Pág.nº 44-45
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	X				Pág.nº 48-59
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	X				ANEXO 4 Pág.nº 78 e 79
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.		X			Pág.nº 49
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.			X		Pág.nº 45 e ANEXO 3 Pág.nº 74 e 75
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	X				Pág.nº 49 a 59
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).	X				Pág.nº 51 a 53
Discussão							

Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.			X		Pág.nº 60 a 64
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.		X			Pág.nº 65
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.		X			Pág.nº 65
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		X			Pág.nº 65
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		X			Pág.nº 65
Outros							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				Pág.nº 66

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
3	Não	O proponente apresenta dados sobre política de transparência entre a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Porém não menciona nada sobre conflito de interesse. Não é possível identificar se a SBOC ou o autor têm, ou não conflito de interesse com a tecnologia investigada.
4.1	Não	O proponente não apresenta resumo executivo em nenhum dos documentos.
7.2	Parcial	<p>O proponente apresentou múltiplas estratégias de busca para a mesma base de dados, o que dificulta a clareza de seleção dos estudos e interpretação dos dados.</p> <p>Os detalhes do viés metodológico na estratégia de busca são que, a estratégia de busca completa, realizada pelo proponente, foi baseada em <i>Mesh Terms</i>, apenas para o PubMed, enquanto nas outras bases de dados foi utilizado somente o termo mais comum. Nessa estratégia completa, o proponente criou três blocos de termos: bloco 1 - patologia ou população; bloco 2 – intervenção; e bloco 3 – filtro econômico. Se estes três blocos foram combinados com AND, o proponente perdeu todos os artigos que avaliaram apenas eficácia e/ou segurança dos pacientes. Sugiro não utilizar o filtro econômico, até porque a busca resultou em apenas 179 referências no PubMed, por exemplo. Porém, se o proponente identificar a necessidade de acrescentar um</p>

		<p>bloco de desfecho, sugiro incluir também os <i>Mesh Terms</i> sobre eficácia e segurança para que a estratégia de busca se adeque à pergunta de pesquisa.</p> <p>Outro ponto que chamou atenção na estratégia de busca foi que, pelo nosso entendimento, o proponente não utilizou a estratégia de busca completa para fazer a seleção dos estudos. Foram elaboradas estratégias de busca simplificadas, para cada base de dados e não foram explicados os motivos de simplificar essas buscas. Além disso, o proponente apresentou duas estratégias de busca simplificadas, para cada base de dados, isto significa que na estratégia de busca do PubMed, por exemplo, o proponente apresenta uma estratégia simplificada contendo “população e intervenção” e uma segunda estratégia de busca contendo “população, intervenção e o filtro econômico” e somou os resultados. Isso não é necessário e até redundante, visto que os artigos identificados na segunda estratégia estavam contidos na primeira estratégia simplificada.</p>
7.3	Parcial	<p>O proponente apresentou apenas mês e ano da busca (novembro de 2018), isso dificulta a reprodução da busca. O mais correto seria apresentar o dia da busca porque, por exemplo, uma busca no PubMed, realizada no dia 01/11/2018 resulta em 110 referências. Enquanto a utilização da mesma estratégia de busca no PubMed, realizada no dia 31/11/2018 resulta em 117 referências.</p>
8.4	Parcial	<p>Os desenhos de estudo escolhidos são sim adequados para responder a pergunta de pesquisa, no entanto alguns pontos devem ser destacados: 1) O proponente alocou “meta-análise” como um desenho de estudo, porém este é um método estatístico capaz de agrupar dados em estudos em revisões sistemáticas e não deve ser considerado como desenho de estudo; 2) O proponente não considerou as revisões sistemáticas com meta-regressão para avaliação da evidência indireta. Visto que eles identificaram apenas um ensaio clínico sobre o tema, seria interessante incluir dados de evidência indireta ; e 3) O proponente alocou avaliação econômica</p>

		como um desenho de estudo, porém este é um desfecho que pode ser encontrado em diferentes delineamentos de estudos, como por exemplo, ensaios clínicos randomizados ou não randomizados e revisões sistemáticas.
9.1	Não	O autor poderia ter incluído três revisões sistemáticas, que avaliaram desfechos diferentes. Messina et al., 2018 avaliou a eficácia de todos os inibidores de CK4 e CK6; Kassem et al., 2017 avaliou segurança mostrando eventos adversos graves no grupo que recebe os inibidores e Zhang et al, 2018, fez uma comparação por meta-análise em rede, mostrando que, em termos de eficácia, qualquer um dos três inibidores (abemaciclibe, palbociclibe ou ribociclibe) apresentam a mesma eficácia.
9.2	Parcial	O autor parece ter confundido avaliação global da qualidade da evidência com avaliação da qualidade metodológica (viés). Ele emprega um checklist do SIGN para a qualidade metodológica e classifica o estudo sem fazer uma conclusão quanto à qualidade metodológica. Além disso, utiliza a ferramenta Oxford para avaliar a qualidade geral da evidência, inserindo classificação 1A/B, mesmo não sendo possível dar a classificação A, pois não foi incluída nenhuma revisão sistemática.
10	Parcial	Os autores discutem os resultados do estudo, no entanto sem a necessária visão crítica. Mesmo o evento adverso diarreia, o único citado pelos autores, esteve presente em quase 90% da população em uso de abemaciclibe, sendo 13,4% eventos de diarreia grau três que levaram à descontinuação. Para além disso, outros eventos importantes foram neutropenia e leucopenia, presentes em 46% e 28,3%, respectivamente, nos pacientes que receberam abemaciclibe versus 4% e 1,8%, no grupo placebo. Não houve nenhuma

		discussão crítica quanto ao perfil de segurança da terapia combinada. Além disso, não houve nenhuma análise minuciosa da ausência do desfecho sobrevida global e do modo como foi conduzido o estudo MONARCH-2.
11	Não	Não há recomendação clara quanto ao uso, apenas a conclusão do estudo analisado.
12	Não	<p>A falta do desfecho de sobrevida global não foi analisada criticamente. Não foi empregada nenhuma ferramenta de avaliação da magnitude da significância clínica do desfecho.</p> <p>Além disso, a importância clínica dos dados encontrados poderia ter sido melhor interpretada agregando uma comparação direta entre os pontos positivos e negativos do tratamento de abemaciclibe associado a fulvestranto e do tratamento placebo associado a fulvestranto, com objetivo de facilitar a interpretação clínica do leitor, do tomador de decisão ou do clínico. EX: "Pacientes tratados com abemaciclibe associado a fulvestranto apresentam, em média, 5 meses a mais de sobrevida livre de progressão quando comparado a pacientes que receberam o tratamento placebo associado a fulvestranto. Porém 22,8% dos pacientes do grupo placebo apresentaram efeitos adversos graves (grau 3 ou 4), comparado a 60,5% do grupo intervenção."</p>
13	Não	<p>Não relata. Por se tratar de casos avançados de câncer de mama, e que ainda não há um consenso na literatura sobre a segunda linha de tratamento para estes pacientes, há extrema necessidade de discutir recomendações para ações futuras. Por exemplo, "dados de evidência indireta mostram há benefícios ao utilizar os inibidores de CDK4/6 associados a fulvestranto, porém não há diferença na eficácia clínica entre utilizar palbociclibe, ou ribociclibe ou abemaciclibe, associados a fulvestranto e um estudo de evidência direta deve ser realizado para confirmar esses achados." Além disso, durante a busca realizada, identificamos diversos registros clínicos com</p>

		futuras comparações importantes envolvendo o abemaciclib associado a fulvestranto que poderiam ser discutidos.
14	Não	Não atrela a evidência à sua aplicabilidade na prática.

ANEXO 3 - Termos utilizados nas estratégias de busca COMPLETA DO PROPONENTE.

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico
PUBMED	("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 Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" 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 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")	(((("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" [Supplementary Concept] OR "abemaciclib" OR "LY2835210" OR "LY2385219" OR "Verzenio"))	(((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.)))
LILACS	("Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama")	("abemaciclib" OR "Verzenio")	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de

Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deductibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

CRD	("Breast Neoplasms")	("abemaciclib" OR "Verzenio")	-
BIBLIOTECA COCHRANE	(Breast Neoplasms)	(abemaciclib OR Verzenio)	-

ANEXO 4 - Estratégias das buscas SIMPLIFICADAS DO PROPONENTE.

PUBMED**▪ BUSCA SIMPLES**

((("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" [Supplementary Concept] OR "abemaciclib" OR "LY2835210" OR "LY2385219" OR "Verzenio")) AND ("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 Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" 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 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")

Resultado: 103 títulos.

▪ BUSCA ECONÔMICA

((("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" [Supplementary Concept] OR "abemaciclib" OR "LY2835210" OR "LY2385219" OR "Verzenio")) AND ("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 Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" 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 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") AND (((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((healthcare adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.)))

Resultado: 3 títulos.

LILACS

▪ BUSCA SIMPLES

("Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama") AND ("abemaciclib" OR "Verzenio")

Resultado: 0 títulos.

▪ BUSCA ECONÔMICA

("Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama") AND ("abemaciclib" OR "Verzenio") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguos" OR "Deducibles y Coseguos" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguos OR Coseguo OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Control Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

Resultado: 0 títulos.

CRD

- **BUSCA SIMPLES**

("Breast Neoplasms") AND ("abemaciclib" OR "Verzenio")

Resultado: 2 títulos.

COCHRANE

- **BUSCA SIMPLES**

(Breast Neoplasms) AND (abemaciclib OR Verzenio)

Resultado: 0 títulos (revisão completa).

CRD: Centre for Reviews and Dissemination; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

ANEXO 5 – Características dos ensaios clínicos elegíveis, de seus participantes e principais resultados de eficácia e segurança.

Autor, desenho do estudo, Origem	População, seguimento e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados	Rigor metodológico (Risk of bias tool 2.0 – Cochrane)
<p>Sledge et al., 2019-</p> <p>Ensaio clínico randomizado de fase 3</p> <p>Multicêntrico (19 países)</p> <p>MONARCH-2</p> <p>Extensão para avaliação de qualidade de vida</p>	<p>Mulheres com diagnóstico de câncer de mama avançado ou metastático RH positivo / HER2 negativo, que progrediram ao receber terapia endócrina (neoadjuvante ou adjuvante), ou que receberam terapia endócrina como primeira linha de tratamento.</p> <p>Mulheres com qualquer status menopáusico (pré ou pós-menopausa).</p> <p>O estudo teve ponto de corte em junho de 2019 e foi iniciado em agosto de 2015.</p> <p>O tempo mediano de seguimento foi de 47,7 meses.</p>	<p>Abemaciclibe (150 mg/ 2x dia) + Fulvestranto 500 mg (injeção intramuscular) nos dias 1 e 15 do primeiro ciclo e depois a cada 28 dias). (n = 446)</p> <p>X</p> <p>Placebo (150 mg/ 2x dia) + Fulvestranto 500 mg (injeção intramuscular) nos dias 1 e 15 do primeiro ciclo e depois a cada 28 dias). (n = 233)</p>	<p>Sobrevida Global</p> <p>Sobrevida livre de progressão</p>	<p>População geral HR 0,757; IC 95%: 0,606-0,945; p = 0.01 (A mediana de melhora foi de 9,4 meses a mais no grupo que recebeu abemaciclibe)</p> <p>Doença visceral HR 0,675; IC 95%, 0,511-0,891 (Pacientes com doença visceral apresentaram melhores resultados que pacientes com metástases ósseas [HR 0.907; IC 95%: 0,564-1,457] ou em outros locais [HR 0.928; IC 95%: 0,528-1,632]).</p> <p>Resistência endócrina primária HR 0,686; IC 95%: 0,451-1,043 (Pacientes com resistência primária apresentaram melhores resultados que pacientes com resistência secundária [HR 0,787; IC 95%: 0,606-1,021]).</p> <p>Pós-menopausa HR 0,773; IC 95%: 0,609-0,980 (Pacientes na pós-menopausa apresentaram resultados melhores de SG que pacientes pré ou perimenopausa [HR 0,689; IC 95%: 0,379-1,252]).</p> <p>SLP atualizada (47,7 meses de mediana) HR 0,536; IC 95%: 0,445-0,645 (A mediana de SLP foi</p>	<p>Risco de viés Incerto Os participantes sofreram alteração de dose de abemaciclibe de 200 para 150 mg. No primeiro estudo (Sledge et al., 2017) os autores mostraram, por análise de subgrupo, que não houve diferença entre o grupo que mudou de terapia e aqueles pacientes já randomizados para a dose de 150 mg. Nesse estudo, com maior período de seguimento e novos resultados, os autores não mencionam nenhuma análise de sensibilidade. Assim como no primeiro estudo, nesse o grupo que recebeu abemaciclibe apresentou maior número de ciclos. Nenhuma análise estratificada ou de sensibilidade foi ajustada pelo número de ciclos).</p>

Autor, desenho do estudo, Origem	População, seguimento e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados	Rigor metodológico (Risk of bias tool 2.0 – Cochrane)
				<p>de 16,9 meses no grupo abemaciclibe vs. 9,3 no grupo placebo. A sobrevida em três anos foi de 29,9% no grupo abemaciclibe e 10,1% no grupo placebo).</p> <p><u>Tempo até a segunda progressão</u> HR 0,675; IC 95%: 0,558-0,816 (favorece abemaciclibe)</p> <p><u>Tempo até a quimioterapia</u> HR 0,625; IC 95%: 0,501-0,779 (favorece abemaciclibe)</p> <p><u>Sobrevida livre de quimioterapia</u> HR 0,638; IC 95%: 0,527-0,773 (favorece abemaciclibe)</p> <p>OBS: De acordo com os autores, este estudo não acrescenta novidades em termos de segurança em relação ao estudo de 2017 (Sledge et al., 2017).</p>	

Autor, desenho do estudo, Origem	População, seguimento e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados	Rigor metodológico (Risk of bias tool 2.0 – Cochrane)
<p>Kaufman et al., 2020 (ref)</p> <p>Ensaio clínico randomizado de fase III</p> <p>Multicêntrico (19 países)</p> <p>MONARCH 2 - Extensão para avaliação de qualidade de vida</p>	<p>Mulheres com diagnóstico de câncer de mama avançado ou metastático RH positivo / HER2 negativo, que progrediram ao receber terapia endócrina (neoadjuvante ou adjuvante), ou que receberam terapia endócrina como primeira linha de tratamento. Mulheres com qualquer status menopáusico (pré ou pós-menopausa).</p> <p>O estudo teve ponto de corte em junho de 2019 e foi iniciado em agosto de 2015.</p> <p>O tempo mediano de seguimento foi de 47,7 meses.</p>	<p>Abemaciclibe (150 mg/ 2x dia) + Fulvestranto 500 mg (injeção intramuscular) nos dias 1 e 15 do primeiro ciclo e depois a cada 28 dias). (n = 446)</p> <p>X</p> <p>Placebo (150 mg/ 2x dia) + Fulvestranto 500 mg (injeção intramuscular) nos dias 1 e 15 do primeiro ciclo e depois a cada 28 dias). (n = 233)</p>	<p>Tempo até a deterioração (TTD)</p> <p>Tempo até a deterioração sustentado (TTSD)</p> <p>Qualidade de vida: - EORTC QLQ-C30</p>	<p>mBPI-sf + uso de analgésicos: HR 0,90 (IC 95%: 0,71-1,14) p = 0,40.</p> <p>mBPI-sf + uso de analgésicos: HR 0,76; IC 95%: 0,59–0,98;</p> <p>mBPI-sf: HR 0,62; IC 95%: 0,47–0,82;</p> <p>Item Dor: HR 0,62; IC 95%: 0,48–0,79</p> <p>EORTC-QLQ-C30 (Valores para cada item funcional): Saúde global: HR 0,80 (IC 95%: 0,63 - 1,02); Função física: HR 0,67 (IC95% 0,52 - 0,87) Função global: HR 0,75 (0,59 - 0,95) Emocional: HR 0,76 (IC95% 0,58 - 0,99) Cognitivo: HR 0,73 (IC95% 0,57 - 0,92) Social: HR 0,77 (IC95% 0,60 - 0,99) Fadiga: HR 0,74 (IC95% 0,59 - 0,93) Náusea e vômito: HR 0,69 (IC95% 0,54 - 0,90) Dispneia: HR 0,92 (IC95% 0,70 - 1,20) Insônia: HR 0,74 (IC95% 0,58 - 0,99) Perda de apetite: HR 0,80 (IC95% 0,62 - 1,05) Constipação: HR 0,67 (IC95% 0,51 - 0,89) Diarreia: HR 1,60 (IC95% 1,60 - 2,10) Dificuldades financeiras: HR 0,68 (IC95% 0,52 - 0,90)</p> <p>QLQ-BR23 (valores para cada item funcional): Sintomas no braço: HR 0,68 (IC95% 0,53 - 0,88) Sintomas na mama: HR 0,73 (IC95% 0,53 - 0,88)</p>	<p>Risco de viés Incerto</p> <p>Os autores utilizaram duas escalas para avaliar qualidade de vida. Os escores finais dessas duas ferramentas não foram mostrados. O autor construiu índices compostos que foram, em sua maioria, favoráveis à intervenção. No entanto, o próprio autor cita que os valores das escalas de dor ou de qualidade de vida não foram diferentes entre grupos. O tempo de avaliação e o ponto de corte definidos foram capazes de alterar o resultado para a favor ao abemaciclibe. Ademais, os autores não relatam quais variáveis foram utilizadas para ajuste do modelo de efeitos mistos para a diferença entre os grupos.</p>

Autor, desenho do estudo, Origem	População, seguimento e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados	Rigor metodológico (Risk of bias tool 2.0 – Cochrane)
				<p>Eventos adversos à terapia sistêmica: HR 0,94 (IC 95% 0,73 - 1,21) Perspectiva futura: HR 0,95 (IC 95% 0,71 - 1,28) Função sexual: HR 0,81 (IC 95% 0,61 - 1,07) Imagem: HR 0,85 (IC 95% 0,65 - 1,11)</p> <p>OBS: Importante ressaltar que o modelo de análise omitiu os resultados finais de escore para QLQ-BR23 e EORTC-QLQ-C30. Durante o texto do artigo os autores citam que tanto os valores basais, quanto as diferenças pós baseline, para dor e para as escalas funcionais, não apresentaram diferenças entre os grupos. Os autores criaram duas medidas (TTD e TTSD), baseados em valores de corte para os instrumentos analisados. TTSD para dor favoreceu abemaciclibe. TTD para dor foi não significante. TTSD para as escalas apresentou resultados divergentes; algumas funções favorecem abemaciclibe e outras o comparador.</p>	

Abreviações: RH= receptor hormonal; HER2= receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; IC= intervalo de confiança; HR = hazard ratio; OR = odds ratio; mBPI-sf = Inventário Breve de Dor modificado, Short Form; QLQ-C30 = Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer.

ANEXO 6 – Principais características das revisões sistemáticas incluídas para avaliação, bem como a população nos estudos avaliados e principais resultados de eficácia e segurança.

Autor, desenho do estudo, Origem	População, seguimento e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados	Rigor metodológico (AMSTAR-2)
Giuliano et al., 2019 - Revisão Sistemática com meta-análise em rede bayesiana	Foram selecionados 140 ECR, dos quais 114 entraram na rede para avaliar SLP e outros 135 entraram na rede para RG. Estes estudos incluíram 50029 indivíduos	Abemaciclibe + fulvestranto (ABE) Palbociclibe + fulvestranto (PAL) Ribociclibe + fulvestranto (RIB)	Sobrevida livre de progressão (SLP) Resposta global (RG)	PAL vs. ABE: HR 0,83; ICr 95% (0,47–1,46) ABE vs. RIB: HR 0,93; ICr 95% (0,54–1,61) PAL vs. RIB: HR 0,77; ICr 95% (0,44–1,35) PAL vs. ABE: OR 0,72; ICr 95% (0,18–2,98) ABE vs. RIB: OR 2,00; ICr 95% (0,53–7,52) PAL vs. RIB: OR 1,44; ICr 95% (0,36–5,90) OBS: As combinações não apresentaram diferenças entre si e todas apresentaram efeito superior à terapia hormonal, quimioterapia ou a combinação das duas.	Qualidade moderada: Não é mencionado se a extração de dados foi feita em duplicata; Não levaram em consideração o risco de viés dos ECR na interpretação dos resultados da RS.
Petrelli et al., 2019 - Revisão sistemática com meta-análise por comparações indiretas.	Foram inclusos nove estudos os quais compreenderam 3743 mulheres com câncer de mama avançado. Dessas, 1916 eram HR+, HER2- em segunda linha de tratamento, que compreendiam os inibidores de CDK4/6 associados ao fulvestranto	Qualquer inibidor de CDK4/6 (abemaciclibe, ribociclibe ou palbociclibe) associado fulvestranto vs. fulvestranto sozinho ou associado ao placebo	Sobrevida livre de Progressão (SLP)	População geral - HR (IC95%) Palbociclibe vs Ribociclibe: 0.78 (0.57-1.07) Palbociclibe vs Abemaciclibe: 0.84 (0.61-1.14) Ribociclibe vs Abemaciclibe: 1.07 (0.81-1.43) Somente para metástase óssea (Dado disponível apenas para a comparação abemaciclibe vs ribociclibe: 0.70 (0.36-1.35) Somente para doença visceral: Palbociclibe vs Ribociclibe: 0.73 (0.48-1.13) Palbociclibe vs Abemaciclibe: 0.98 (0.65-1.48) Ribociclibe vs Abemaciclibe: 1.33 (0.91-1.96)	Baixa qualidade (não cita se houve o registro de protocolo; Não acrescentou uma lista de estudos excluídos e nem descreveu em detalhes os incluídos; Não declarou fontes de financiamento; Avaliou o risco de viés dos ECR por meio da ferramenta Jadad - não indicada - e não relatou a influência do risco de viés nos resultados; Não avaliaram viés de publicação e nem justificaram a sua ausência).

Autor, desenho do estudo, Origem	População, seguimento e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados	Rigor metodológico (AMSTAR-2)
			Resposta Global Eventos adversos	Palbociclíbe vs ribociclíbe: 1.21 (0.66-2.22) Abemaciclíbe vs palbociclíbe: 1.04 (0.57-1.91) Abemaciclíbe vs ribociclíbe: 1.26 (0.8-1.98) Neutropenia ≥ grau 3: Palbociclíbe vs Ribociclíbe: 0.25 (0.01-5.79) Palbociclíbe vs Abemaciclíbe: 4.17 (0.7-25) Ribociclíbe vs Abemaciclíbe: 16.6 (0.8-317.8) Leucopenia ≥ grau 3: Palbociclíbe vs Ribociclíbe: 0.41 (0.02-9.52) Palbociclíbe vs Abemaciclíbe: 0.7 (0.03-16.53) Ribociclíbe vs Abemaciclíbe: 1.73 (0.03-88.23) Anemia ≥ grau 3: Palbociclíbe vs Ribociclíbe: 1.02 (0.21-4.87) Palbociclíbe vs Abemaciclíbe: 0.19 (0.03-1.2) Ribociclíbe vs Abemaciclíbe: 0.18 (0.03-1.04) [favorece o ribociclíbe]. Diarreia ≥ grau 3: Palbociclíbe vs Ribociclíbe: 0.15 (0-5.28) Palbociclíbe vs Abemaciclíbe: 0 (0-0.15) [favorece palbociclíbe] Ribociclíbe vs Abemaciclíbe: 0.02 (0-0.36) [favorece ribociclíbe]	

Autor, desenho do estudo, Origem	População, seguimento e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados	Rigor metodológico (AMSTAR-2)
Messina et al., 2018 - Revisão sistemática com meta-análise	Foram selecionados oito ECR, ao quais compreenderam 4578 mulheres com câncer de mama avançado RH+, HER2-	Qualquer inibidor de CDK4/6 (abemaciclib, ribociclib ou palbociclib) associado à terapia endócrina vs. terapia endócrina associada ao placebo	<p>Sobrevida livre de progressão (SLP)</p> <p>Resposta global (RG) - <i>Objective response ratio</i></p> <p>Eventos Adversos</p>	<p><u>Para mulheres com CA mama HR+, HER2- e endócrino-resistentes:</u></p> <p>Global: HR 0,51 (IC95% 0,43 - 0,61); I2=29%</p> <p>Subgrupo com Metástase visceral: HR 0,47 (IC95% 0,38 - 0,58); I2=0%.</p> <p>Subgrupo sem Metástase visceral: HR 0,56 (IC95% 0,43 - 0,73); I2=0%.</p> <p><u>Para mulheres com CA mama HR+, HER2- e endócrino-resistentes:</u> HR 0,33 (IC95% 0,24 - 0,47), I2=0%</p> <p><u>Para mulheres com CA mama HR+, HER2- e endócrino-resistentes:</u> OR 7,09 (IC95% 3,53 - 14,25); I2=83%</p>	Qualidade moderada (não foi mencionado protocolo de pesquisa; Não foi providenciada uma lista de estudos excluídos com os motivos; Os autores não discutem a heterogeneidade; não avaliaram o viés de publicação e nem justificaram a sua ausência).

Autor, desenho do estudo, Origem	População, seguimento e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados	Rigor metodológico (AMSTAR-2)
Zhang et al., 2018. Revisão sistemática com meta-análise em rede	Foram incluídos 11 estudos para os quais o comparador comum era fulvestranto sozinho ou associado ao placebo. Estes estudos compreenderam 4178 mulheres com Ca de mama RH+ e HER2-	Foram comparadas várias terapias alvo versus fulvestranto; entre elas as associações de abemaciclibe, ribociclibe e palbociclibe com fulvestranto.	<p>Sobrevida livre de Progressão</p> <p>Taxa de resposta</p>	<p>Abemaciclibe + fulvestranto Versus fulvestranto + placebo: HR =0,55, ICr 95% =0,45–0,68</p> <p>Abemaciclibe + fulvestranto versus palbociclibe + fulvestranto: HR 0,83 ICr 95%: 0,60–1,16</p> <p>Abemaciclibe + fulvestranto versus ribociclibe + fulvestranto: HR 1,02 ICr 95%: 0,72–1,45</p> <p>OBS: de acordo com os resultados na meta-análise em rede, não houve diferença entre os reguimes combinados de inibidores de CDK4/6 e fulvestranto. No entanto, de acordo com o ranking pela SUCRA (área sob o gráfico), Palbociclibe apresentou maior probabilidade de ser o melhor tratamento (92,4%), seguido de abemaciclibe (78,1%) e ribociclibe (75,3%).</p> <p>Abemaciclibe + fulvestranto versus placebo + fulvestranto: OR =2,84, ICr 95%: =1,91–4,31</p> <p>Devido aos estudos incluídos, apenas comparação entre os regimes combinados de abemaciclibe e palbociclibe com o fulvestranto foram reportados: OR 0,89, ICr 95%: 0,44–1,86.</p> <p>OBS: De acordo com o ranqueamento pela SUCRA, Abemaciclibe + fulvestranto obteve a segunda maior probabilidade de ser a melhor terapia (80,6%), seguido pelo palbociclibe (73,0%). Ambos foram inferiores ao dovitinibe + fulvestranto.</p>	Qualidade moderada (não foi mencionado protocolo de pesquisa; Não foi providenciada uma lista de estudos excluídos com os motivos; Os autores não discutem a heterogeneidade; não avaliaram o viés de publicação e nem justificaram a sua ausência). OBS: A rede dessa meta-análise não contém <i>loop</i> fechado, o que prejudica a avaliação da consistência.

Autor, desenho do estudo, Origem	População, seguimento e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados	Rigor metodológico (AMSTAR-2)
Kassem et al., 2017 - Revisão sistemática com meta-análise	Foram incluídos seis ECR que apresentaram desfechos de segurança para qualquer um dos inibidores de CDK4/6. Estes estudos compreenderam 3187 pacientes com cancer de mama metastático avançado HR+, HER -	Palbociclib, ribociclib ou abemaciclib (combinados a aromatase ou fulvestranto) versus o comparador sem o inibidor de CDK4/6	<p>Toxicidade hematológica de qualquer grau.</p> <p>Toxicidade hematológica graus III e IV.</p>	<p>Resultados combinando estudos que avaliaram qualquer um dos inibidores de CDK4/6:</p> <p>Leucopenia: RR 11,31 [IC 95% 8,06–15,87; p <0,0001], Neutropenia: RR 14,86 (IC 95% 11,37–19,41; p <0,0001), Trombocitopenia: RR 9,04 (IC de 95% 3,78–21,63; p <0,0001) Anemia: RR 3,57 (IC de 95% 2,65 –4,81; p <0,0001).</p> <p>Leucopenia: RR 33,86 (IC95% 14,59-78,57; p <0,0001), Neutropenia: RR 44,00 (IC 95% 24,72-78,33; p <0,0001), Trombocitopenia: RR 5,70 (IC95% 2,03 –16,01; p = 0,001), Anemia: RR 2,80 (IC95% 1,45–5,41; p = 0,002). Neutropenia febril: RR 3,29 (95% CI 0,93–11,57; p = 0,06).</p> <p>Análise de subgrupo mostrou que apenas palbociclib e abemaciclib estavam relacionados à presença de anemia e trombocitopenia Graus 3 e 4.</p>	Qualidade criticamente baixa: Não existe a declaração de um protocolo prévio de pesquisa; Não foi feita busca em duas ou mais bases de dados primárias; A extração dos dados não foi em duplicata; Não foi providenciada a lista de estudos excluídos; não foi avaliado o rigor metodológico dos estudos incluídos na RS; não foi discutida a heterogeneidade nos resultados. Não foi avaliado o viés de publicação e nem justificada a sua ausência.

ANEXO 7 – Qualidade Geral da Evidência para a comparação Abemaciclibe + fulvestranto versus placebo + fulvestranto

Pergunta: Abemaciclibe (Verzenios®) associado a fulvestranto comparado a placebo associado a fulvestranto em pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo que progrediram após terapia endócrina.

Qualidade da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Sobrevida Global									
1 ^a	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	População geral HR 0.757; 95%IC, 0.606-0.945; P = 0.01 (A mediana de melhora foi de 9,4 meses a mais no grupo que recebeu abemaciclibe) Doença visceral HR 0.675; 95% IC, 0.511-0.891 (Pacientes com doença visceral apresentaram melhores resultados que pacientes com metástases ósseas [HR 0.907; 95% IC, 0.564-1.457] ou em outros locais [HR 0.928; 95% IC, 0.528-1.632])). Resistência endócrina primária HR,0.686; 95% IC,0.451-1.043 (Pacientes com resistência primária apresentaram melhores resultados que pacientes com resistência secundária [HR 0.787; 95%IC ,0.606-1.021])). Pós-menopausa HR 0.773; 95% IC 0.609-0.980 (Pacientes na pós-menopausa apresentaram resultados melhores de SG que pacientes pré ou perimenopausa [HR 0.689; 95% IC 0.379-1.252])).	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Sobrevida livre de progressão

Qualidade da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1 ^{a,b}	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	SLP atualizada (47,7 meses de mediana) HR, 0.536; 95% CI, 0.445-0.645 (A mediana de SLP foi de 16,9 meses no grupo abemaciclibe vs. 9.3 no grupo placebo. A sobrevida em três anos foi de 29,9% no grupo abemaciclibe e 10,1% no grupo placebo). Tempo até a segunda progressão HR, 0.675; 95% CI, 0.558-0.816 (favorece abemaciclibe) Tempo até a quimioterapia HR, 0.625; 95% CI, 0.501-0.779 (favorece abemaciclibe) Sobrevida livre de quimioterapia HR, 0.638; 95% CI, 0.527-0.773 (favorece abemaciclibe)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

Qualidade de vida e funcionalidade

Qualidade da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^d	não grave	não grave	não grave	nenhum	<p>Tempo até a deterioração (TTD) mBPI-sf + uso de analgésicos: HR 0,9 (IC95% 0,71-1,14) p = 0,400.</p> <p>Tempo até a deterioração sustentado (TTSD) mBPI-sf + uso de analgésicos: 0.76; 95% IC, 0.59–0.98; mBPI-sf: 0.62; 95% CI, 0.47–0.82; EORTC-QLQ-C30 (dor): 0.62; 95% CI, 0.48–0.79</p> <p>EORTC-QLQ-C30 (Valores para cada item funcional): Status global: HR 0,80 (95% IC 0,63 - 1,02); Físico: HR 0,67 (IC95% 0,52 - 0,87) Funcionalidade (role): HR 0,75 (0,59 - 0,95) Emocional: HR 0,76 (IC95% 0,58 - 0,99) Cognitivo: HR 0,73 (IC95% 0,57 - 0,92) Social: HR 0,77 (IC95% 0,60 - 0,99) Fadiga: HR 0,74 (IC95% 0,59 - 0,93) Náusea e vômito: HR 0,69 (IC95% 0,54 - 0,90) Dispneia: HR 0,92 (IC95% 0,70 - 1,20) Insônia: HR 0,74 (IC95% 0,58 - 0,99) Perda de apetite: HR 0,80 (IC95% 0,62 - 1,05) Constipação: HR 0,67 (IC95% 0,51 - 0,89) Diarreia: HR 1,60 (IC95% 1,60 - 2,10) Dificuldades financeiras: HR 0,68 (IC95% 0,52 - 0,90)</p> <p>QLQ-BR23 (valores para cada item funcional): Sintomas no braço: HR 0,68 (IC95% 0,53 - 0,88) Sintomas na mama: HR 0,73 (IC95% 0,53 - 0,88) Eventos adversos à terapia sistêmica: HR 0,94 (IC95% 0,73 - 1,21) Perspectiva futura: HR 0,95 (IC95% 0,71 - 1,28) Função sexual: HR 0,81 (IC95% 0,61 - 1,07) Imagem: HR 0,85 (IC95% 0,65 - 1,11) OBS: Importante ressaltar que o modelo de análise omitiu is resultados finais de escore para QLQ-BR23 e EORTC-QLQ-C30. Durante o texto do artigo os autores citam que tanto os valores basais, quanto as diferenças pós baseline, para dor e para as escalas funcionais, não apresentaram diferenças entre os grupos. Os autores criaram duas medidas (TTD e TTSD), baseados em valores de corte para os instrumentos analisados. TTSD para dor favoreceu abemaciclibe. TTD para dor foi não significante. TTSD para as escalas apresentou resultados divergentes; algumas funções favorecem abemaciclibe e outras o comparador.</p>	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

Explicações

a. Baseado nos resultados do estudo de Sledge et al., 2019, que representa a atualização dos dados do estudo MONARCH-2

b. Não foi inserido o valor publicado por Sledge et al. 2017, pois esse novo estudo apresenta maior mediana de sobrevida (47,7 meses)

c. Existe uma diferença em número de ciclos não discutida/analísada. Ademais, as indefinições quanto aos parâmetros de avaliação da sobrevida global agregam incertezas à análise.

d. Os autores utilizaram duas escalas para avaliar qualidade de vida. Os escores finais dessas duas ferramentas não foram mostrados. O autor construiu índices compostos que foram, em sua maioria, favoráveis à intervenção. No entanto, o próprio autor cita que os valores das escalas de dor ou de qualidade de vida não foram diferentes entre grupos. O tempo de avaliação e o ponto de corte definidos foram capazes de alterar o resultado para a favor ao abemaciclibe. Ademais, os autores não relatam quais variáveis foram utilizadas para ajuste do modelo de efeitos mistos para a diferença entre os grupos.

ANEXO 8 – Avaliação da qualidade geral da evidência para comparação entre os diferentes CDK4

Pergunta: Abemaciclibe (Verzenios®) associado a fulvestranto comparado a outros inibidores de CDK4/6 associado a fulvestranto em pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo que progrediram após terapia endócrina.

Avaliação da qualidade							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Sobrevida livre de Progressão									
140 ^a	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	grave ^c	grave ^d	grave ^e	nenhum	PAL vs. ABE: HR 0,83; ICr 95% (0,47–1,46) ABE vs. RIB: HR 0,93; ICr 95% (0,54–1,61) PAL vs. RIB: HR 0,77; ICr 95% (0,44–1,35)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Taxa de resposta (Overall response)									
135 ^a	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	grave ^c	grave ^d	grave ^e	nenhum	PAL vs. ABE: OR 0,72; ICr 95% (0,18–2,98) ABE vs. RIB: OR 2,00; ICr 95% (0,53–7,52) PAL vs. RIB: OR 1,44; ICr 95% (0,36–5,90)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Eventos adversos

Avaliação da qualidade							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
6 ^f	ensaios clínicos randomizados	não grave	muito grave ^f	grave ^d	muito grave ^e	nenhum	Neutropenia ≥ grau 3: Palbociclib vs Ribociclib: 0.25 (0.01-5.79) Palbociclib vs Abemaciclib: 4.17 (0.7-25) Ribociclib vs Abemaciclib: 16.6 (0.8-317.8) Leucopenia ≥ grau 3: Palbociclib vs Ribociclib: 0.41 (0.02-9.52) Palbociclib vs Abemaciclib: 0.7 (0.03-16.53) Ribociclib vs Abemaciclib: 1.73 (0.03-88.23) Anemia ≥ grau 3: Palbociclib vs Ribociclib: 1.02 (0.21-4.87) Palbociclib vs Abemaciclib: 0.19 (0.03-1.2) Ribociclib vs Abemaciclib: 0.18 (0.03-1.04) [favorece o ribociclib]. Diarreia ≥ grau 3: Palbociclib vs Ribociclib: 0.15 (0-5.28) Palbociclib vs Abemaciclib: 0 (0-0.15) [favorece palbociclib] Ribociclib vs Abemaciclib: 0.02 (0-0.36) [favorece ribociclib]	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

Explicações

a. Baseado nas estimativas combinadas por meta-análise indireta do estudo de Giuliano et al., 2019.

b. Foi feita uma meta-análise de rede Bayesiana, na qual alguns dos estudos apresentavam viés em mais de uma categoria da ferramenta Risk of Bias da Cochrane. Os autores não discutem como o viés pode ter influenciado nos resultados.

c. Existiram poucos loops fechados no modelo construído. Dessa forma, a consistência, ou seja, como a evidência direta se relaciona com a evidência indireta, fica prejudicada. Os autores não discutem a consistência e nem como ela pode ter influenciado nos resultados.

d. Apesar do estudo ser uma meta-análise indireta, o mesmo incluiu ECR que foram realizados em população de mulheres com Ca de mama avançado RH+ e HER2-.

e. Conforme definido no Handbook da Cochrane, para intervenções que agreguem certo padrão de risco e de benefício, um limiar a ser considerado é o de 0,25 nas estimativas dicotômicas, seja para mais ou para menos. Com isso temos um IC95% que deve permanecer entre 0,75 - 1,25. Dessa forma, todas as estimativas são imprecisas

f. Baseado nas estimativas por meta-análise indireta do estudo de Petrelli et al., 2019. Devido às características distintas de avaliação de eventos adversos dentre os ECR incluídos, pode haver muita heterogeneidade nessa combinação de dados. Portanto esses dados devem ser interpretados com cautela.

ANEXO 9 - Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020							
COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019							
Estudo em análise: VERZENIOS® (ABEMACICLIBE) associado a fulvestranto para o tratamento de tratamento de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina (MONARCH 2).							
Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	X				Capa e contra-capas
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.			X		Capa e contra-capas
Resumo	3	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.		X			NA
Antecedentes e objetivos	4	Fornecer um relato do contexto mais amplo do estudo e apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.		X			NA
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descrever as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.		X			NA

Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.			X		Pág. 4
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	X				Pág. 4
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	X				Pág. 5
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	X				Pág. 4
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.			X		Pág. 6
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	X				Pág. 8
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.			X		Págs. 8 e 9
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.		X			Pág. 36

Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.			X		Pág. 8 (NMA); custos Pág. 17-36
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				X	NA
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.			X		Págs. 6 e 7
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.		X			NA
Resultados							
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.			X		Dados de eficácia e segurança Págs. 8-13
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	X				Págs. 8-14 - desfechos; Págs 15-36 custos

Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.		X			Págs. 38-39
Discussão							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.			X		Págs. 39-40
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			NA
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				Págs. 40 a 42
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.							
Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"							
Item nº	Não / Parcial	Justificativa					
Identificação	Parcial	O estudo apresenta apenas o nome do proponente. Sem detalhes de equipe técnica,					

Resumo	Não	Não apresenta resumo.
Antecedentes e objetivos	Não	Não apresenta pergunta e nem sua relevância para tomada de decisão.
População-alvo e subgrupos	Não	Apresenta apenas a característica clínica no título. Alterou os critérios de seleção do estudo MONARCH original e não citou quais as características da população. Nenhum outro cenário, além do cenário de base foi mostrado. A análise de sensibilidade foi feita, no entanto, não oferece valores de subgrupos ou variáveis clínicas testadas.
Contexto e localização	Parcial	Apenas cita que a perspectiva é aquela da saúde suplementar. Não existe uma definição clara de como o "SSS" é definido. Os autores desconsideraram custos indiretos, seguindo manual do MS. No entanto, pode existir co-pagamentos no sistema de saúde suplementar, no qual custo indiretos como absenteísmo, podem impactar. Em momento, alguns se definiu qual a quantidade de pessoas atendidas, a estrutura do sistema. Não houve nenhuma relação da forma como as operadoras reembolsam e modelo econômico proposto.
Taxa de desconto	Parcial	Apenas cita a taxa de 5% de desconto.
Mensuração da efetividade	Parcial	O autor justifica a utilização dos dados do estudo MONARCH-2. No entanto, relata que alterou a população original para considerar outras terapias. Ademais, os autores combinam estimativas de vários outros estudos, por meio de NMA, sem descrever os critérios de seleção, se houve busca sistemática, qual a metodologia da meta-análise de rede, se houve significância na medida de heterogeneidade (Consistência).
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	Não	O autor apenas cita o óbvio (Ca de mama avançado RH+ e HER2-). Disse que altera os critérios de inclusão, mas não cita as características da população elegível e nem como elas foram triadas do total da amostra do estudo.
Estimativa de recursos e custos	Parcial	Não cita de onde veio a estimativa para gastos no final de vida. Não mostra como foi calculada a proporção de intensidade para a dose do fármaco. Apresenta dados de utilidade não relatados no estudo original e nem no protocolo do clinicaltrials.gov
Método de modelagem	Parcial	Existe um ciclo e as definições de modelo estático. Esses modelos particionados não permitem a volta aos estágios anteriores (nesse caso apenas <i>progression-free</i>). O autor não relata como foram feitas as extrapolações; não demonstra quais variáveis

		foram utilizadas para a correção da extrapolação. Não demonstra se quais variáveis ou subgrupos podem causar mudanças no modelo e nem a extensão dessa mudança.
Métodos analíticos de apoio	Não	Apenas fala de análise de sensibilidade, sem mostrar as variáveis afetadas. Não avalia heterogeneidade.
Parâmetros do estudo	Parcial	Não relata os parâmetros de sobrevida global obtidos por extrapolação. Relata que a distribuição paramétrica de Weibull foi a mais adequada, mas não cita o porquê.
Caracterização da incerteza	Não	Análise de sensibilidade inadequada
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	Parcial	Conclusão rasa e não relata as limitações
Conflito de interesse	Não	Não declarado

Anexo 10 - Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020							
COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019							
Estudo em análise: Impacto Orçamentário – Abemaciclibe + fulvestranto para Ca de mama RH+/HER2-							
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	X				pág. 6
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	X				Pág. 6 e 7
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	X				Pág. 6 e 7
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	X				Pág 6 e 12
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	X				Pág. 25
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	X				Págs. 11 e 12
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	X				Pág. 31

Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	X				Pág. 31
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).	X				Pág. 32
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).	NA				
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.			X		Págs. 7 a 11
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.	X				Págs. 7 e 8
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.	X				Págs. 7 e 8
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.			X		Págs. 12 a 24
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.			X		Págs. 12 a 24
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).			X		Págs. 12 a 24

Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).				X	
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				X	
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	X				Págs. 6-32
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.			X		Págs. 31 e 32
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	X				Págs. 29 e 30
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.		X			NA
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			NA
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				Pág. 34
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"							

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
Método	Parcial	Os autores alteram o escopo da população de entrada, aumentando a população elegível ao tratamento, com base nos parâmetros definidos pelo estudo MONARCH-2. Segundo os autores, isso traria a perspectiva para um contexto mais realístico. No entanto, os autores utilizaram apenas incidência no modelo. Num contexto dinâmico, usar só a incidência sem utilizar critérios de saída (morte, perda de efetividade ou falha), leva à superestimação do modelo. Para além disso, o valor de incidência de Ca de mama RH+/HER2- é muito inflacionado. De acordo com as estimativas do SEER mais atuais, dentre os Ca de mama, RH+/HER2- corresponde a 85/100.000 casos novos/ano. Os autores utilizaram uma prevalência de 72,7%. A referência que utilizaram (Howlader et al., 2014) fala que 72,7% é a incidência de RH+/HER2- dentre aquelas mulheres com status RH/HER e não em todas com Ca de mama. Para além disso, todas as estimativas de proporção para definição de casos avançados, sensíveis e resistentes a TE foram obtidas por opinião de especialistas, sem detalhar como foram obtidos os números. Ademais, as proporções de eventos adversos relatadas estão menores que no estudo Monarch-2, apesar de manterem certa proporção entre os grupos ABE+FUL e FUL monoterapia. A valoração dos EA veio de uma referência (Fernandes et al., 2011), que é um resumo de congresso e não apresenta valores detalhados (https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(11)02694-5/abstract).
Componentes e fontes (intervenção)	Parcial	Os valores de custo dos medicamentos vieram da CMED, em sua maioria e quando disponível, por ICMS 18%, PF; Os procedimentos que compõem a aplicação do fulvestranto vieram da CBHPM, revista Simpro, consulta a planos e outras fontes da saúde privada. Os custos dos eventos adversos vieram de uma referência que é um resumo de congresso e não detalha valores (Fernandes et al., 2011). A proporção de Market access e de ciclos de tratamento também não foi referenciada. Inclusive, o número de ciclos utilizado, em alguns casos, como o do Abemaciclibe + fulvestranto, extrapola o número máximo possível em um ano.
Componentes e fontes (comparadores)	Parcial	Os valores de custo dos medicamentos vieram da CMED, em sua maioria e quando disponível, por ICMS 18%, PF; Os procedimentos que compõem a aplicação do fulvestranto vieram da CBHPM, revista Simpro, consulta a planos e outras fontes da saúde privada. Os custos dos eventos adversos vieram de uma referência que é um resumo de congresso e não detalha valores (Fernandes et al., 2011). A proporção de Market access e de ciclos de tratamento também não foi referenciada. Inclusive, o número de ciclos utilizado, em alguns casos, como o do Abemaciclibe + fulvestranto, extrapola o número máximo possível em um ano.

Custos associados	Parcial	Os valores de custo dos medicamentos vieram da CMED, em sua maioria e quando disponível, por ICMS 18%, PF; Os procedimentos que compõem a aplicação do fulvestranto vieram da CBHPM, revista Simpro, consulta a planos e outras fontes da saúde privada. Os custos dos eventos adversos vieram de uma referência que é um resumo de congresso e não detalha valores (Fernandes et al., 2011). A proporção de Market access e de ciclos de tratamento também não foi referenciada. Inclusive, o número de ciclos utilizado, em alguns casos, como o do Abemaciclibe + fulvestranto, extrapola o número máximo possível em um ano.
Impacto por cenário	Parcial	Apenas na análise de sensibilidade e apenas o valor final, variando as probabilidades.
Discussão	Parcial	Não discute limitações e são muitas
Conflito de interesse	Parcial	Não declara.

