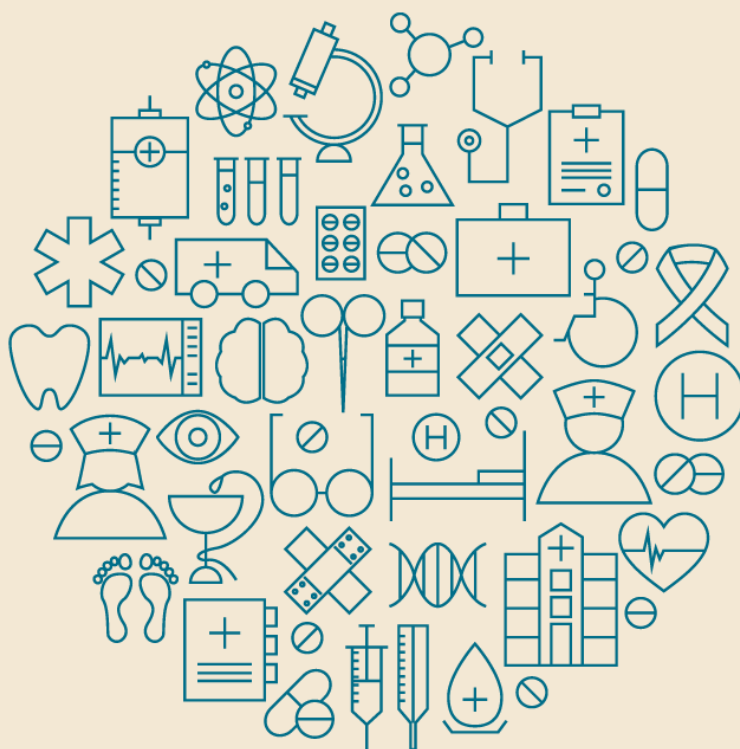


Abemaciclib associado a inibidor de aromatase como terapia endócrina inicial para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo.



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

**Abemaciclibe associado a inibidor de aromatase como
terapia endócrina inicial para pacientes com câncer de
mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-
negativo.**

Elaborado por:

UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - UATS DO HOSPITAL ALEMÃO
OSWALDO CRUZ - HAOC

Rio de Janeiro - RJ

Janeiro/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.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estimativa dos tipos de câncer mais incidentes entre mulheres no mundo para o ano de 2018. (CANCER TODAY, 2018) _____	12
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos apresentado pelo demandante _____	19
Figura 3. Fluxograma da seleção das evidências feito pela equipe elaboradora deste parecer _____	23
Figura 4. Hazard ratio para sobrevida livre de progressão observado em estudos clínicos randomizados que avaliaram inibidores de CDK associados à terapia endócrina. Adaptado de Messina, 2018. ____	32
Figura 5. Odds ratio para taxa de resposta objetiva observado em estudos clínicos randomizados que avaliaram inibidores de CDK associados à terapia endócrina. Adaptado de Messina, 2018. _____	32
Figura 6. Forest plot para sobrevida livre de progressão. Ramos-Esquiavel (2018) _____	34
Figura 7. Forest plot para resposta objetiva. Ramos-Esquiavel (2018) _____	34
Figura 8. Forest plot para benefício clínico. Ramos-Esquiavel (2018) _____	34
Figura 9. Estrutura do modelo de avaliação econômica. _____	42
Figura 10. Simulações probabilísticas dos tratamentos ABE+NSAI (ABE+IA), NSAI(IA) e TMX _____	45

LISTA DE QUADRO

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento. 8

Quadro 2. Terapia endócrina disponível na ANS para tratamento do carcinoma de mama. _____ 15

Quadro 3. Pergunta estruturada pelo demandante para elaboração do relatório (PICO) _____ 18

Quadro 4. Critérios de inclusão e exclusão estabelecidos pelo demandante _____ 19

Quadro 5. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de XXX do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente _____ 44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudo incluído pelo demandante - principais características, relevância e limitações ____	20
Tabela 2. Classificação da qualidade da evidência segundo o demandante _____	21
Tabela 3. Melhor resposta observada entre pacientes tratadas com abemaciclibe associados a NSAI versus placebo associado a NSAI. Adaptado de Goetz, 2017 _____	26
Tabela 4. Eventos adversos emergentes ao tratamento. Goetz, 2017 _____	27
Tabela 5. Resultados com comparadores PAL-IA e RIBO-IA _____	45
Tabela 6. Impacto orçamentário apresentado pelo proponente _____	49
Tabela 7. Parâmetros da população _____	51
Tabela 8. População de mulheres com câncer de mama RH+/HER2-, com base em estimativas de população geral _____	52
Tabela 9. Preço dos medicamentos e custo dos tratamentos por paciente _____	52
Tabela 10. População no cenário base _____	53
Tabela 11. Custo anual dos tratamentos por paciente por ano, considerando o número de ciclos ajustados _____	53
Tabela 12. Impacto orçamentário previsto para o cenário base _____	54
Tabela 13. População saúde suplementar, conforme market share definido pelo proponente ____	55
Tabela 14. Custo anual dos tratamentos por paciente por ano _____	56
Tabela 15. Impacto orçamentário previsto, segundo o cenário 1, para população da saúde suplementar com câncer de mama HR+ HER2- _____	56
Tabela 16. População saúde suplementar, conforme market share definido pelo proponente ____	57
Tabela 17. Impacto orçamentário previsto, segundo o cenário 2 _____	58

Tabela 18. População saúde suplementar, com <i>market share</i> alterado	59
Tabela 19. Impacto orçamentário previsto, segundo o cenário 3, para população com câncer de mama HR+ HER2- ajustada para o contexto da saúde suplementar	60
Tabela 20. Impacto orçamentário incremental (abemaciclibe mais anastrozol)	61
Tabela 21. Impacto orçamentário incremental (abemaciclibe mais letrozol)	61

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	8
2. Resumo Executivo.....	9
3. Condição clínica	11
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	11
3.2. Tratamento recomendado.....	13
4. A Tecnologia	16
4.1. Descrição	16
4.2. Ficha técnica	16
5. Análise da evidência.....	18
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	18
5.2. Avaliação crítica da demanda	22
5.2.1. Estudo incluído.....	24
5.2.2 Resultados incluídos pelos pareceristas	28
5.3 Evidências complementares	31
5.3.1 Apresentadas pelo proponente	31
5.3.2 Evidências adicionais selecionadas pela equipe parecerista	37
5.4. Avaliação da Qualidade da evidência.....	41
5.5. Avaliação econômica em saúde (AES)	41
5.6. Análise de impacto orçamentário (AIO)	47
5.7. Avaliação por outras agências de ATS	61

5.8. Implementação	64
5.9. Considerações finais.....	65
6. Referências	66
ANEXO 1. Verificação dos termos de busca utilizados.....	73
ANEXO 2. As estratégias de busca	75
ANEXO 3. Estudos excluídos pelos pareceristas.....	77
ANEXO 4. Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020	78
ANEXO 5. Avaliação do risco de viés segundo a ferramenta ROBIS2	82
ANEXO 6. Resumo das características dos estudos incluídos	84
ANEXO 7. Avaliação da qualidade dos estudos adicionais.....	86
ANEXO 8. Resumo das características dos estudos adicionais.....	96
ANEXO 9. GRADE: QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA PARA A COMPARAÇÃO ABEMACICLIBE + IA VERSUS PLACEBO + IA.....	99
ANEXO 10. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.....	101
ANEXO 11. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.....	106
ANEXO 12. Declaração de potenciais conflitos de interesses	Erro! Indicador não definido.

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. Verificação dos termos de busca utilizados

ANEXO 2. As estratégias de busca

ANEXO 3. Estudos excluídos pelos pareceristas

ANEXO 4. Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

ANEXO 5. Avaliação do risco de viés segundo a ferramenta ROBS2

ANEXO 6. Resumo das características dos estudos incluídos

ANEXO 7. Avaliação da qualidade dos estudos adicionais

ANEXO 8. Resumo das características dos estudos adicionais

ANEXO 9. Grade: qualidade geral da evidência para a comparação abemaciclibe + IA versus placebo + IA

ANEXO 10. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

ANEXO 11. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

ANEXO 12. Declaração de potenciais conflitos de interesses

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®) em associação com Inibidor de Aromatase para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo como terapia endócrina inicial, 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
43637.12/sKhizli5wM	9564866	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Abemaciclibe (Verzenios®) em associação com Inibidor de Aromatase

Indicação: Terapia endócrina inicial para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo

Introdução: O câncer de mama é hoje um relevante problema de saúde pública. O câncer de mama feminino é o tipo de câncer mais incidente em todo o mundo. Entre as mulheres, é o câncer diagnosticado com mais frequência e a principal causa de morte por câncer. Segundo o INCA, são estimados 59.700 novos casos de câncer de mama, para cada ano do biênio 2018-2019 no Brasil, com um risco estimado de 56,33 casos por 100 mil mulheres para o mesmo período e uma taxa de mortalidade de 15,4, por 100.000 mulheres. 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). Esta classificação é de extrema importância, pois prediz a resposta ao tratamento mais eficaz e ao prognóstico da doença. Quanto ao tratamento, pacientes com câncer de mama avançado ou metastático HER2 negativo e status positivo de receptor de estrogênio (RH+) devem preferencialmente receber terapia endócrina, que podem ser inibidores da aromatase (exemestano, anastrozol ou letrozol), tamoxifeno, fulvestranto, everolimus e análogos do hormônio liberador de gonadotrofina. Os inibidores de cinase 4/6 dependente de ciclina - CDK4/6 constituem nova opção de tratamento combinado com a terapia endócrina em pacientes na pós-menopausa com câncer de mama metastático.

Pergunta: O uso do Abemaciclibe (Verzenios®) em associação com Inibidor de Aromatase é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo, como terapia endócrina inicial quando comparado à terapia endócrina inicial ofertada pela ANS?

Evidências científicas: Foram incluídas duas publicações de um único estudo randomizado, duplo-cego, fase III (MONARCH 3) que incluiu 493 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado HR-positivo HER2 negativo que não haviam recebido terapia sistêmica prévia no cenário avançado. A sobrevida livre de progressão – SLP mediana foi significativamente prolongada no braço que recebeu abemaciclibe associado a inibidor de aromatase (HR 0,54; IC 95%, 0,41 a 0,72; P = 0,00000021) em comparação a inibidor de aromatase mais placebo. O braço do abemaciclibe teve uma SLP mediana significativamente maior que o grupo placebo (28,18 versus 14,76 meses; HR: 0,540 [IC 95%: 0,418-0,698]; p = 0,00002). E a duração mediana da resposta foi mais longa no braço abemaciclibe (27,39 meses) em comparação ao braço placebo (17,46 meses). Quanto ao perfil de segurança, houve maior percentual de eventos adversos grau 3-5 no grupo que recebeu abemaciclibe: neutropenia (23,9% versus 1,2%), diarreia (9,5% versus 1,2%) e leucopenia (8,6% versus 0,6%). Destaca-se que diarreia foi o efeito adverso mais frequente (81,3%) no braço do abemaciclibe, predominantemente grau 1 (44,6%).

Avaliação econômica: O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade do abemaciclibe associado a um inibidor de aromatase não-esteroidal (anastrozol ou letrozol) no tratamento inicial de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama RH-positivo (RH+) e HER2-negativo (HER2-). O estudo foi realizado na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde (SSS), considerando um horizonte temporal *Lifetime* e aplicou uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos. O demandante apresentou um modelo de sobrevida particionada (*partitioned survival*), que incluiu três estados de saúde mutuamente excludentes: doença estável (PFS), progressão da doença (PPS) e morte. Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo

efetividade incremental (RCEI) de R\$ 1.100.768 por QALY quando comparado ao inibidor de aromatase sozinho. Mesmo tendo o requerente indicado as referências utilizadas para os dados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global, não se sabe ao certo os valores que foram utilizados na avaliação econômica, pois são várias referências e não foi possível fazer suposições. Valores de custos relacionados a morte e ao evento sobrevida global não são justificados. Não está claro a fonte dos dados de sobrevida global utilizada no modelo. O modelo apresentado não assumiu interrupção dos tratamentos e nenhuma alteração na dosagem do medicamento. Portanto, devido às várias inconsistências identificadas, os resultados de custo-efetividade apresentados não refletem os seus custos reais e as consequências para saúde.

Avaliação de impacto orçamentário: O demandante considerou um horizonte temporal de 5 anos e a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde para analisar o impacto orçamentário da inclusão de abemaciclibe associado a um inibidor de aromatase não-esteroidal (anastrozol ou letrozol) no rol da ANS. Considerou um *market share* de 5% ano para o abemaciclibe. O resultado apresentado pelo demandante foi um impacto orçamentário no primeiro ano após a incorporação de aproximadamente R\$89 milhões e de R\$1,34 bilhões ao longo dos 5 anos após a incorporação de abemaciclibe associado com anastrozol e de R\$88 milhões e de R\$1,32 bilhões ao longo dos 5 anos após a incorporação se o uso de abemaciclibe for associado com letrozol. As principais limitações desta análise são com relação à falta de transparência quanto à fonte de dados utilizados. A maioria dos parâmetros considerou a opinião de especialista e não explicou os dados que embasaram esta decisão. A população elegível não levou em consideração dados de prevalência. Tendo em vista estas e outras limitações, o impacto orçamentário foi recalculado, considerando premissas diferentes. São apresentados três cenários distintos, cujos resultados são apresentados para a parcela da população que utiliza a saúde suplementar. Ajustando o número de ciclos dos tratamentos ofertados por ano, ao final de cinco anos, considerando uma taxa de cobertura de 25%, o impacto orçamentário incremental seria de aproximadamente R\$ 180 milhões para abemaciclibe mais letrozol e abemaciclibe mais anastrozol. E, da ordem de R\$ 290 milhões para as duas associações, se considerada que 40% da população estaria coberta. Nos dois casos, uma diferença um pouco a maior (cerca de 1 milhão e 2 milhões, sendo 25% e 40% de cobertura, respectivamente) é encontrada para o uso combinado de abemaciclibe mais anastrozol.

Experiência internacional: As agências de avaliação de tecnologias em saúde NICE, CADTH, PBAC, SMC e Infarmed recomendam o uso de abemaciclibe mais inibidor de aromatase como terapia endócrina inicial para mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado/metastático HER2 negativo, HR positivo. Cada um estabelece seus critérios e condições específicas.

Considerações Finais: As evidências encontradas são provenientes de um único estudo ECR fase III comparado a terapia endócrina isolada. Os dados mostram benefício em termos de sobrevida livre de progressão, mas não informam sobre sobrevida global. Poucos pacientes atingiram uma resposta completa, sendo que a maioria alcançou uma resposta parcial ou estabilidade da doença. A incidência de eventos adversos leves, principalmente diarreia, é alta com a associação. Os dados mostram impacto orçamentário da ordem de 180 e 290 milhões de reais em cinco anos para a população alvo da saúde suplementar. Para a tomada de decisão, o custo do tratamento e o benefício clínico alcançado devem ser ponderados.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de mama é considerado metastático quando se propagou para outra parte do corpo além da mama e dos linfonodos ipsilaterais (axilar, mamários internos, infra e supraclaviculares). O câncer de mama metastático é também chamado estágio IV. Existem vários tipos de câncer de mama, os mais comuns são o carcinoma ductal, que começam nas células que revestem os dutos de leite e o carcinoma lobular, que começa nos lóbulos; e qualquer um deles podem se tornar metastático (BMJ BEST PRACTICE, 2019; NIH - NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2019). O câncer de mama também pode ser classificado em quatro subtipos de acordo com a expressão de biomarcadores:

- Luminal A: expressam receptores hormonais (RHs), de estrogênio (RE) ou de progesterona (RP) positivos, baixa expressão de Ki-67 e receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2 negativo). Estima-se que a prevalência mundial seja de 30 a 45% dos cânceres de mama (SUSAN G. KOMEN®, 2019).
- Luminal B: são positivos para RHs e podem ser negativos ou positivos para HER2, com alto Ki-67. Cerca de 10 a 20% dos cânceres de mama no mundo são tumores luminais B (SUSAN G. KOMEN®, 2019).
- Triplo negativo: possuem RE-negativo, RP-negativo e HER2-negativo. A prevalência mundial deste subtipo no mundo é cerca de 15 a 20% dos cânceres de mama (SUSAN G. KOMEN®, 2019).
- Tipo HER2: são negativos para RHs e HER2-positivo. Estima-se que a prevalência mundial deste subtipo seja 5-15% dos cânceres de mama (SUSAN G. KOMEN®, 2019).

Estima-se que a maioria das pacientes com câncer de mama sejam classificadas com status RH positivo e HER2 negativo (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017; DEKOVEN *et al.*, 2012). Esta classificação é de extrema importância, pois prediz a resposta ao tratamento mais eficaz e ao prognóstico da doença. Geralmente, o status positivo de RH e negativo de HER2 estão associados a um melhor prognóstico (INCA, 2019; NIH - NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2019).

A etiologia do câncer de mama está relacionada a múltiplos fatores, como características genéticas e estilo de vida. A idade é o principal fator de risco relacionado ao desenvolvimento do câncer de mama, principalmente em mulheres acima de 50 anos de idade. Outros fatores de risco envolvidos na etiologia

do câncer de mama são idade da primeira menstruação menor do que 12 anos; mulheres que nunca engravidaram ou nunca tiveram filhos (nuliparidade); menopausa após os 55 anos; primeira gestação acima dos 30 anos; uso de anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal (TRH) na menopausa; uso de anticoncepcionais orais; menopausa tardia; história familiar de câncer da mama; alta densidade do tecido mamário (razão entre o tecido glandular e o tecido adiposo da mama); exposição à radiação ionizante; consumo de bebidas alcoólicas; dietas hipercalóricas; sedentarismo e predisposição genética (INCA, 2019).

O câncer de mama feminino é o tipo de câncer mais incidente em todo o mundo. Entre as mulheres, é o câncer diagnosticado com mais frequência e a principal causa de morte por câncer. Conforme estatísticas do Globocan, em 2018 foram estimados 2,09 milhões de casos novos de câncer de mama feminino e 626 mil óbitos pela doença no mundo (BRAY *et al.*, 2018) (Figura 1).

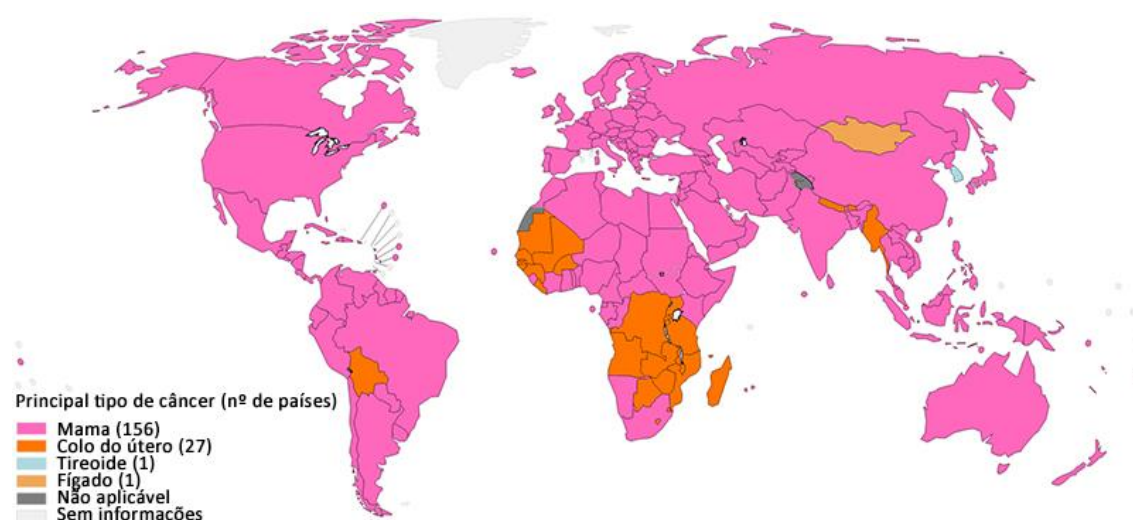


Figura 1. Estimativa dos tipos de câncer mais incidentes entre mulheres no mundo para o ano de 2018. (CANCER TODAY, 2018)

Segundo os dados do INCA, são estimados 59.700 novos casos de câncer de mama, para cada ano do biênio 2018-2019 no Brasil, com um risco estimado de 56,33 casos por 100 mil mulheres para o mesmo período (SANTOS, 2018). Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA, em 2016 foram registrados 16.069 óbitos por câncer de mama no Brasil, estima-se uma taxa de mortalidade de 15,4, por 100.000 mulheres (INCA, 2019).

O diagnóstico preconizado pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do câncer de mama do Ministério da Saúde é o exame físico (presença de nódulo mamário) seguido de biópsia. Deve ser realizado novo exame físico para identificar novos sítios da doença. O subtipo de câncer é

diagnosticado por meio de uma análise genética, geralmente imuno-histoquímica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Quando o diagnóstico é precoce e o tratamento adequado o prognóstico é bom. No entanto, quando o diagnóstico é tardio é difícil a cura da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). A sobrevivência dos pacientes é reduzida conforme o tempo de diagnóstico. A presença de metástase também complica o quadro, reduzindo a sobrevivência (SANT *et al.*, 2003).

3.2. Tratamento recomendado

O arsenal terapêutico do câncer de mama é amplo; o inclui desde cirurgia do tumor primário, radioterapia (como tratamento local), tratamento sistêmico (seja com quimioterapia e/ou hormonioterapia), até mesmo modalidade combinada. Neste caso, o tratamento medicamentoso pode ser prévio (neoadjuvante) ou após a cirurgia e a radioterapia (adjuvante) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2019).

Pacientes com câncer de mama avançado ou metastático HER2 negativo e status positivo de receptor de estrogênio (RH+) devem preferencialmente receber terapia endócrina. Inibidores da aromatase (exemestano, anastrozol ou letrozol), tamoxifeno (agonista e antagonista estrogênico), fulvestranto (agonista e antagonista estrogênico), everolimus (inibidor de proteína-quinase) e análogos do hormônio liberador de gonadotrofina podem ser utilizados como tratamento endócrino de primeira linha (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2019; NICE, 2018b, a; THOMSEN *et al.*, 2016)

É importante destacar que na hormonioterapia, o status menopausal da paciente deve ser considerado. Os inibidores da aromatase em monoterapia não devem ser prescritos enquanto houver função ovariana. Assim, as opções de tratamento hormonal adjuvante são tamoxifeno, indicado para mulheres na pré e na pós-menopausa, ou inibidor da aromatase, indicado apenas para mulheres na pós-menopausa (THOMSEN *et al.*, 2016). Mulheres na pré-menopausa tornadas na pós-menopausa por análogos do hormônio liberador de gonadotrofina ou por outros meios de supressão da função ovariana, como a ooforectomia cirúrgica ou actínica, devem ser tratadas como mulheres na pós-menopausa. A supressão e ablação ovariana em combinação com medicamento endócrino é opção terapêutica nos casos de câncer invasivo (NICE, 2018a).

A sequência ideal de terapia endócrina não pode ser definida, pois depende do caso - tipo e duração do pré-tratamento endócrino e do tempo livre de doença após o final do tratamento adjuvante, as características do paciente e do tumor, a localização da(s) metástases(s), a agressividade da doença.(RUBIN; BALCH, 1985)(CARDOSO *et al.*, 2018) Inexiste consenso mundial sobre a melhor conduta terapêutica para pacientes com câncer de mama avançado (seja metastático ou recidivado) e diretrizes que definam um tratamento específico.(NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018) (CARDOSO *et al.*, 2018)

Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Carcinoma de Mama do Ministério da Saúde, os inibidores da aromatase, quando comparados ao tamoxifeno possuem melhor eficácia em sobrevida global como tratamento de primeira linha em pacientes na pós-menopausa. Em segunda linha, pode-se utilizar tamoxifeno nas pacientes submetidas a inibidores da aromatase anteriormente e que não experimentaram falha ao tamoxifeno no tratamento adjuvante ou inibidores da aromatase nas pacientes submetidas a tamoxifeno em primeira linha. Outra opção para tratamento em segunda linha é o fulvestranto (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2019), que em bula também tem indicação para primeira linha (GENÉRICO, 1999) Na falha de inibidor não esteroidal - NSAI (anastrozol ou letrozol) pode-se utilizar um inibidor esteroidal como opção (exemestano) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2019).

Em pacientes com condições clínicas suficientes, a quimioterapia paliativa pode ser indicada no caso de progressão tumoral na vigência da terapia hormonal. A quimioterapia é bastante utilizada no tratamento das pacientes com doença avançada, metastática ou recidivada, naquelas que se tornaram refratárias à hormonioterapia e ainda naquelas com doença visceral ou agressiva, iminentemente fatal (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2019; NICE, 2018b, a).

Atualmente, consta no rol da ANS como terapia antineoplásica oral para tratamento do carcinoma de mama: Anastrozol, Capecitabina, Dietilelbestrol, Everolimus, Exemestano, Lapatinibe, Letrozol, Megestrol, Metotrexato, Tamoxifeno e Vinorelbina. Desses, Metotrexato, Capecitabina e Vinorelbina são utilizados na quimioterapia e Lapatinibe no tratamento do tumor metastático HER2+.(MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS), 2018) Os demais são utilizados como tratamento endócrino do tumor receptor hormonal positivo (BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, 2018) conforme quadro abaixo:

Quadro 2. Terapia endócrina disponível na ANS para tratamento do carcinoma de mama.

Anastrozol	Adjuvante em mulheres na pós-menopausa com tumor RH+
	1ª linha terapêutica em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático RH+
	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 RH+
Tamoxifeno	Neoadjuvante, adjuvante ou metastático em carcinoma de mama com tumores RH+
Exemestano	Adjuvante em mulheres na pós-menopausa com tumor RH+, seja de início imediato ou após 2-3 anos de tratamento com tamoxifeno
	Câncer de mama metastático RH+ em mulheres na menopausa, seja em 1ª linha ou após falha de moduladores de receptor de estrógeno
	Terapia pré-operatória, com a intenção de permitir cirurgia conservadora da mama, em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localmente avançado RH+
Everolimus	Câncer de mama metastático RH+ após falha da 1ª linha hormonal, em associação com Exemestano
Megestrol	Paliativo do carcinoma avançado (doença recorrente, inoperável ou metastática) Terapia hormonal - agonista progestagênico
Dietilelbestrol	Paliativo do carcinoma avançado (doença recorrente, inoperável ou metastática) Terapia hormonal - agonista estrôgeno

Logo, para terapia endócrina inicial de câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo está disponível na ANS: Anastrozol, Letrozol, Exemestano e Tamoxifeno.

Os inibidores de cinase 4/6 dependente de ciclina - CDK4/6 (palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe) constituem nova opção de tratamento combinado com a terapia endócrina (seja com inibidor da aromatase ou fulvestranto) em pacientes na pós-menopausa com câncer de mama metastático. Atuam inibindo a via da ciclina CDK4, associada ao desenvolvimento de resistência endócrina no câncer de mama HR +. A fim de superar tal resistência, sinalizam vias à jusante do sinal oncogênico do estrogênio. (Messina et al., 2018; (HECHT; SELBY, 2019)

Logo, a classe é mais uma opção no arsenal terapêutico utilizado no tratamento endócrino de pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático.

A solicitação em questão trata-se da incorporação da associação de abemaciclibe com inibidor de aromatase como terapia endócrina inicial para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo. Por esse motivo, essa será a tecnologia alvo de avaliação deste parecer.

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

O abemaciclibe é um inibidor das quinases dependente da ciclina D (CDK4 e CDK6). Essas quinases estão envolvidas no ciclo celular e na promoção do crescimento de células cancerígenas. O abemaciclib induz a parada do ciclo celular e exerce atividade antitumoral, por meio do impedimento da fosforilação da proteína do retinoblastoma (Rb) e bloqueio da progressão do ciclo celular da G1 para a fase-S da divisão celular, desta forma induz à supressão do crescimento do tumor (DRUGBANK, 2020; ELI LILLY DO BRASIL LTDA, 2015)

4.2. Ficha técnica

Tipo: medicamento

Princípio ativo: abemaciclibe

Nome comercial: Verzenios®

Apresentação: 50mg, 100mg, 150mg e 200mg comprimido revestido, embalagem com 30 e 60 comprimidos.

Registro na ANVISA: 112600199

Detentor do registro: Eli Lilly do Brasil LTDA

Fabricante: Lilly Del Caribe Inc. Porto Rico

Indicação aprovada na Anvisa: 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 (ELI LILLY DO BRASIL LTDA, 2015).

Indicação proposta pelo proponente: Tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, com RH-positivo e HER2-negativo, em combinação com um inibidor da aromatase como terapia endócrina inicial (ELI LILLY DO BRASIL LTDA, 2015).

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. As mulheres tratadas com a combinação de abemaciclibe e terapia endócrina devem estar na pós-menopausa antes da terapia. A dose recomendada de abemaciclibe como agente único é de 200 mg via oral, duas vezes ao dia. Recomenda-se que o tratamento seja continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável (ELI LILLY DO BRASIL LTDA, 2015).

Patente: BRPI0924183B1, válida até 17/12/2029 (GOOGLE PATENTS, 2019).

Contraindicações: O abemaciclibe é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao produto ou a qualquer um de seus componentes da fórmula. Não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Aconselha-se que mulher lactantes descontinuem a amamentação durante o tratamento. A segurança e a eficácia deste medicamento em pacientes pediátricos não foram estabelecidas (ELI LILLY DO BRASIL LTDA, 2015).

Precauções: O medicamento pode causar diarreia, por isso os pacientes devem ser instruídos para que ao primeiro sinal de intestino solto iniciem a terapia antidiarreica. Outros sinais são neutropenia e aumento de ALT, por isso orienta-se que realizem hemogramas completos e monitore a ALT antes do início da terapia medicamentosa e periodicamente conforme indicado na bula. Monitorar os pacientes para sinais e sintomas de trombose venosa e embolismo pulmonar e tratar conforme clinicamente apropriado (ELI LILLY DO BRASIL LTDA, 2015).

Eventos adversos: De acordo com o estudo MONARCH 3, o uso de abemaciclibe em combinação com um inibidor de aromatase foi associado aos seguintes eventos adversos: diarreia (81%), náusea (38%), vômito (28%), infecções (39% trato respiratório superior, pulmonar e faringite), neutropenia (41%), alopecia (27%) dentre outros eventos. Em relação aos valores laboratoriais anormais, os principais foram aumento de creatinina (98%), diminuição de leucócitos (82%) e anemia (82%). Mortes durante o tratamento ou durante o acompanhamento de 30 dias, independentemente da causalidade, foram relatadas em 11 casos (3%) de pacientes tratados com abemaciclibe mais inibidor de aromatase *versus* 3 casos (2%) de pacientes tratados com placebo mais inibidor de aromatase (ELI LILLY DO BRASIL LTDA, 2015).

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Abemaciclibe (Verzenios®) em associação com Inibidor de Aromatase para Terapia endócrina inicial em pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente fez uma revisão da literatura baseada na pergunta PICO: O uso de Abemaciclibe (Verzenios®) associado a inibidor de aromatase em pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo é eficaz, seguro e custo-efetivo quando usado como terapia endócrina inicial?

A estruturação apresentada pelo demandante encontra-se no Quadro 2 abaixo.

Quadro 3. Pergunta estruturada pelo demandante para elaboração do relatório (PICO)

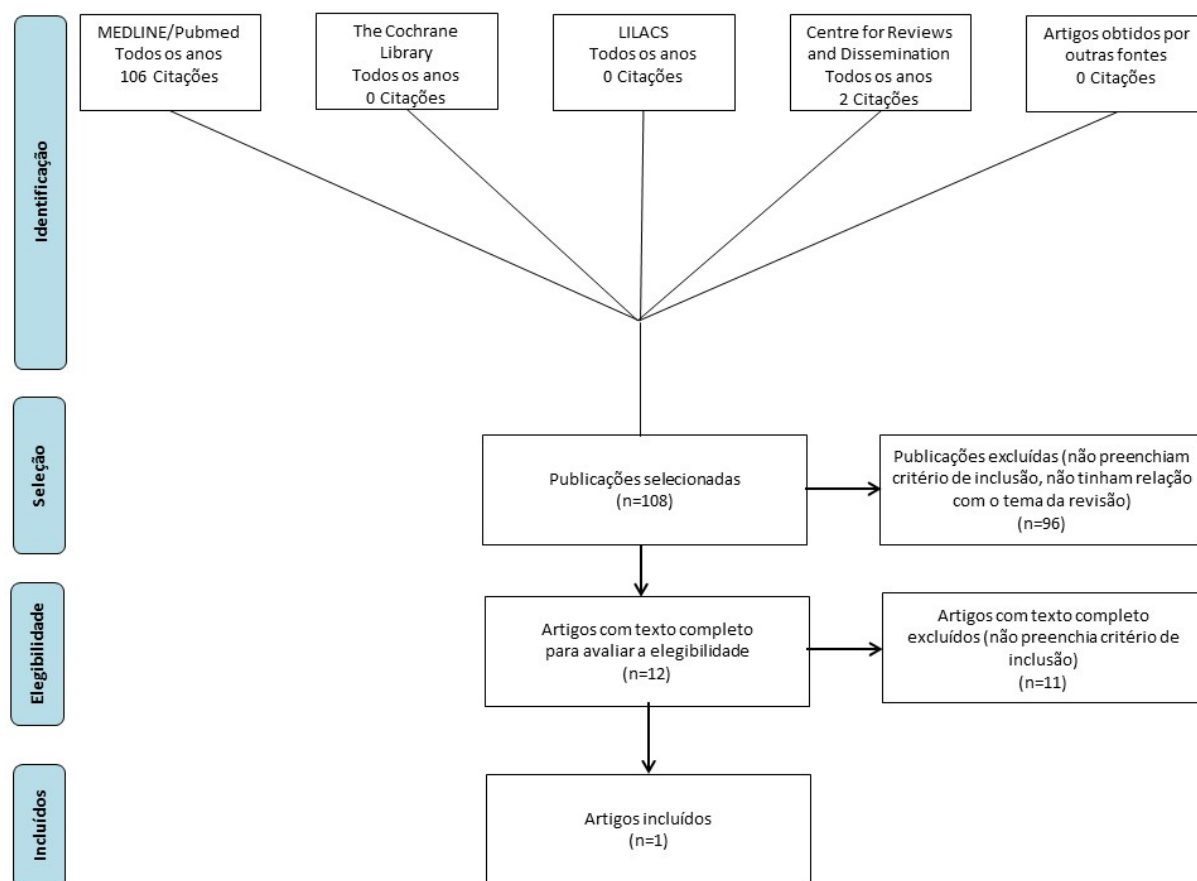
População	Pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo não tratados previamente
Intervenção (tecnologia)	Abemaciclibe (Verzenios®) em associação com Inibidor de Aromatase como Terapia endócrina inicial
Comparação	Sem restrição
Desfechos (outcomes)	Avaliação clínica: Eficácia e segurança Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental e utilização de recursos em saúde
Tipo de estudo, segundo o proponente	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas

Fonte: dossiê SBOC.

As buscas feitas pelo demandante foram realizadas em novembro de 2018 nas bases de dados The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Também foi feita busca manual complementar em publicações selecionadas. A estratégia de busca montada pelo demandante utilizou o termo MESH para câncer de mama ("Breast Neoplasms"[Mesh]), o conceito suplementar de abemaciclibe (abemaciclib [Supplementary Concept]) e a maioria dos respectivos *entry terms*. Em cada base de dados, o demandante fez duas buscas – uma nomeada busca simples (com vistas a responder sobre eficácia e segurança) e outra econômica.

Após a realização da busca nas bases de dados, o demandante localizou 108 títulos (incluindo duplicatas), dos quais, após aplicação dos critérios de elegibilidade (descritos no Quadro 4), foi incluído apenas um estudo (GOETZ *et al.*, 2017), conforme fluxograma abaixo.

Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos apresentado pelo demandante



Fonte: dossiê SBOC.

Quadro 4. Critérios de inclusão e exclusão estabelecidos pelo demandante

<p>Critérios de Inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 não tratados previamente e que realizassem uso de Abemaciclibe; • Estudos que realizassem avaliações de eficácia e segurança ou avaliações econômicas.

Critérios de Exclusão:

- 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.

O estudo incluído (GOETZ *et al.*, 2017), foi um ensaio clínico randomizado fase III, multicêntrico (MONARCH 3), que avaliou o uso combinado de abemaciclibe com um inibidor de aromatase não-esteroidal (anastrozol ou letrozol) comparado ao inibidor de aromatase não-esteroidal (anastrozol ou letrozol) em monoterapia, em 493 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama RH-positivo e HER2-negativo com recorrência locorregional ou metastático. As participantes foram randomizadas na proporção de 2:1 para receberem os tratamentos (grupo 1: abemaciclibe 150 mg 2x/dia + 1 mg de anastrozol ou 2,5 mg de letrozol, n=328; grupo 2: placebo associado a inibidor de aromatase não-esteroidal, n=165).

Todos os medicamentos foram administrados oralmente durante ciclos de 28 dias e os tratamentos foram continuados até a progressão da doença, toxicidade inaceitável, óbito ou descontinuação por qualquer razão. Não foi permitido *crossover* entre os braços de tratamento (GOETZ *et al.*, 2017).

O desfecho primário avaliado pelo investigador foi a sobrevida livre de progressão – SLP e os desfechos secundários incluíram taxa de resposta objetiva, duração da resposta, taxa de benefício clínico, segurança e tolerabilidade. Os principais resultados do estudo são apresentados da tabela a seguir.

Tabela 1. Estudo incluído pelo demandante - principais características, relevância e limitações

Autor, data	MONARCH 3
País onde estudo foi realizado	Alemanha, Austrália, Áustria, Bélgica, Canadá, Coreia do Sul, Eslováquia, Espanha, Estados Unidos, França, Grécia, Holanda, Israel, Itália, Japão, México, Nova Zelândia, Porto Rico, Reino Unido, Rússia, Suécia, Taiwan e Turquia.
Resultados	<p><u>SLP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Significativamente prolongada com abemaciclibe <i>versus</i> placebo (mediana no grupo abemaciclibe não foi alcançada <i>versus</i> 14,7 meses no grupo placebo; HR: 0,54; IC95%: 0,41 a 0,72; p=0,000021); <p><u>Taxas de resposta e duração da resposta (todos os pacientes):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de resposta objetiva: 158 (48,2%) no grupo abemaciclibe <i>versus</i> 57 (34,5%) no grupo placebo (OR: 1,8; p=0,002);

Autor, data	MONARCH 3
	<ul style="list-style-type: none"> • Taxa de benefício clínico: 256 (78,0%) no grupo abemaciclibe <i>versus</i> 118 (71,5%) no grupo placebo (OR: 1,4; p<0,101); • A mediana de duração da resposta não foi alcançada no grupo abemaciclibe <i>versus</i> 14,1 meses no grupo placebo. <p>SG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os dados não estavam maduros no momento da análise, sendo similar entre os braços de tratamento, com 9,8% de óbitos no grupo abemaciclibe e 10,3% no grupo placebo (HR: 0,97). <p>Segurança e tolerabilidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 142 participantes (43,4%) tiveram redução de dose no grupo abemaciclibe devido a EA <i>versus</i> 10 pacientes (6,2%) no grupo placebo; • Interrupções decorrentes de EA foram feitas por 184 (56,3%) pacientes no grupo abemaciclibe <i>versus</i> 31 (19,3%) no grupo placebo; • EA mais frequentes foram diarreia, náusea, neutropenia, fadiga e dor abdominal, predominantemente de grau 1 ou 2; • EA sérios foram relatados por 27,5% das pacientes no grupo abemaciclibe <i>versus</i> 14,9% no grupo placebo; • Eventos tromboembólicos venosos foram relatados em 4,9% das pacientes no grupo abemaciclibe <i>versus</i> 0,6% no grupo placebo; • Infecções acometeram 39,1% e 28,6% dos participantes dos grupos abemaciclibe e placebo, respectivamente;

Limitações	-
Nível de evidência/ Grau de recomendação	1B/A

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

Adaptado do demandante.

O demandante informou que foi realizada a avaliação da qualidade da evidência conforme as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014) e apresentou o resultado descrito na Tabela 2.

Tabela 2. Classificação da qualidade da evidência segundo o demandante

Desfecho	Classificação
Taxas de resposta objetiva	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de progressão	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Duração da resposta	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Taxa de benefício clínico	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Segurança

(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Além do estudo incluído, o demandante ainda apresentou evidências adicionais, que incluíram como comparador terapias atualmente não disponíveis no âmbito da Saúde Suplementar, mas pertencentes a classe de inibidores de CDK4/6, quais sejam palbociclibe e ribociclibe.

5.2. Avaliação crítica da demanda

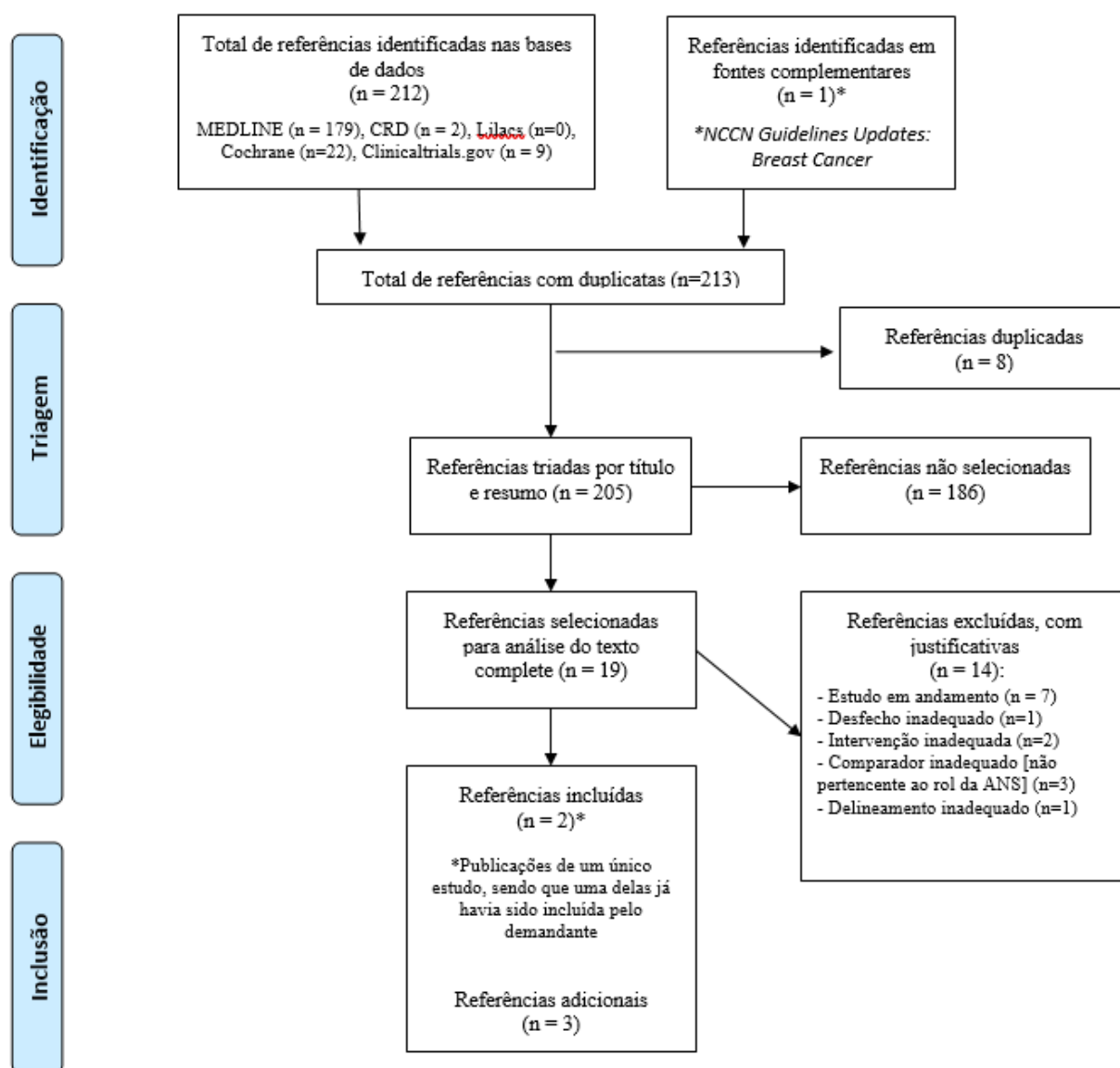
A revisão apresentada pelo demandante não limitou comparador e ateve-se à população com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo não tratada previamente. Os termos utilizados pelo demandante foram verificados pela equipe elaboradora deste parecer conforme Anexo 1. A estratégia de busca feita pelo demandante foi considerada sensível.

Como informado anteriormente, o demandante fez duas buscas em cada base de dados – uma nomeada busca simples (com vistas a responder sobre eficácia e segurança) e outra econômica. Cabe destacar que as buscas com enfoque econômico não foram consideradas, pois os estudos de avaliação econômica são contexto-específicos e não transponíveis de uma realidade para outra.

As buscas simples feitas pelo demandante foram replicadas pela equipe elaboradora deste parecer em 14/01/2020 e 203 referências foram recuperadas, estas publicadas até a primeira quinzena de janeiro de 2020. Dado que as buscas feitas pelo demandante foram até novembro de 2018, um filtro de data também foi aplicado a fim de se verificar o número de resultados recuperados após o momento em que a revisão foi feita pelo demandante e também identificar os resultados que seriam recuperados até aquela data (novembro/2018). As estratégias de busca replicadas (com e sem filtro de data) e seus respectivos resultados são apresentados no Anexo 2.

A triagem e a seleção dos estudos foram replicadas pela equipe elaboradora deste parecer, sendo realizada em duplicada no *software* online Rayyan. Observados os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos pelo demandante, apenas mais uma referência (JOHNSTON, S. *et al.*, 2019), publicada em 2019, foi incluída pelos pareceristas. Esta foi uma extensão do único estudo (MONARCH 3) incluído pelo demandante. Também foram identificados estudos que compararam o abemaciclibe com outros inibidores de CDK4/6, estes serão apresentados em outra seção como evidência complementar, já que a classe ainda não compõe o rol da ANS. O fluxograma da seleção das evidências encontra-se na Figura 3.

Figura 3. Fluxograma da seleção das evidências feito pela equipe elaboradora deste parecer



A seguir destacamos as principais limitações da revisão sistemática apresentada pelo demandante:

- A pergunta PICO estabelecida pelo demandante não fixa comparador. Contudo, a avaliação foi feita no contexto da saúde suplementar. Assim, apenas medicamentos já incluídos no rol foram de fato considerados comparadores.
- Apesar do demandante não estabelecer um comparador fixo, o documento foi construído na ótica da terapia hormonal. Logo, não foi considerada quimioterapia.
- Segundo as diretrizes nacionais e internacionais, a quimioterapia é um tratamento de escolha no caso de crise visceral, quando haja progressão da doença na vigência de terapia hormonal e/ou resistência endócrina.

- O demandante informou que não foram encontrados resultados na Cochrane. Quando a busca foi replicada pela equipe de pareceristas, esse resultado foi observado apenas para as revisões Cochrane. Foram encontrados 22 ensaios clínicos na busca replicada (Anexo 2).
- A seleção dos estudos feita pelo demandante foi considerada adequada. Apenas mais um estudo foi incluído pela equipe paracerista. Este publicado após a data em que a busca foi feita pelo demandante. As referências excluídas pela equipe elaboradora deste parecer e as respectivas justificativas são apresentadas no Anexo 3.
- Apesar dos inibidores de ciclina não serem incorporados na ANS, o demandante trouxe dados do abemaciclib versus os demais representantes da classe (inibidores da CDK4/6), o que trouxe mais informação para o relatório para subsidiar a tomada de decisão.

A avaliação da qualidade da revisão sistemática submetida pelo proponente foi realizada de acordo com a ferramenta de avaliação para pareceres técnico-científicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014) e conforme recomendação da ANS (ANEXO 4).

5.2.1. Estudo incluído

A referência incluída pelo demandante foi a primeira publicação do estudo MONARCH 3 (datada de 2017, de Goetz e colaboradores). Este foi um ensaio clínico randomizado fase III, duplo-cego, multicêntrico, que avaliou o uso combinado de abemaciclib a um inibidor de aromatase não-esteroidal (anastrozol ou letrozol, a escolha clínica) versus o inibidor de aromatase não-esteroidal mais placebo no tratamento inicial de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama RH-positivo e HER2-negativo com recorrência locorregional ou metastático e *status* performance menor ou igual a um.

As pacientes incluídas não deveriam ter recebido terapia sistêmica prévia para doença avançada (quimioterapia), contudo poderiam ter recebido tratamento endócrino anterior (exceto tratamento prévio com everolimo ou inibidores de CDK4/6) em cenário adjuvante ou neoadjuvante, desde que apresentassem intervalo livre de doença superior a 12 meses após a conclusão da terapia endócrina. Tal fato denota que nem todas as pacientes estariam em uso de terapia endócrina inicial, já que poderiam ter recebido alguma terapia endócrina prévia. Aproximadamente metade dos pacientes em ambos os grupos haviam recebido alguma terapia endócrina previamente (pacientes que haviam recebido NSIA: 85 [25,9%] no grupo intervenção vs. 50 [30,3%] no grupo comparador; outras terapias endócrinas: 65 pacientes [19,8%] no grupo intervenção vs. 30 [18,2%] no grupo comparador).

Em geral, as características do *baseline* foram balanceadas entre os grupos, com exceção do tempo em que tratamento endócrino prévio havia sido administrado. Houve maior percentual de pacientes cujo intervalo era inferior a 36 meses no grupo que recebeu a intervenção que no grupo que recebeu o comparador (42/150 – 28% vs. 32/80 – 40%). Apesar de não ter sido apresentado estatísticas para as características basais entre os grupos, tal desequilíbrio pode ter enviesado os resultados. A maioria das pacientes (79,1%) utilizaram letrozol como inibidor de aromatase não-esteroidal.

E importante salientar que a randomização foi feita por um sistema interativo web e estratificada por sítio metastático (visceral, ósseo ou outros) e tratamento endócrino prévio, adjuvante ou neoadjuvante (IA, nenhuma terapia endócrina ou outra).

Os tratamentos foram administrados até progressão da doença, toxicidade inaceitável, morte ou descontinuação por qualquer causa.

O desfecho primário avaliado pelo investigador foi a sobrevida livre de progressão – SLP, mas o melhor desfecho a ser analisado seria sobrevida global – SG. No artigo, os autores citam que os dados sobre SG não estavam maduros no momento da publicação, contudo no estudo de extensão esta informação também não foi disponibilizada. Dados sobre qualidade de vida também não foram apresentados. Desfechos considerados mais importantes e que agregariam mais valor à avaliação.

Os desfechos secundários incluíram taxa de resposta objetiva, duração da resposta, taxa de benefício clínico, segurança e tolerância.

O estudo foi delineado com um poder de 80% e α de 0,025, assumindo-se uma *hazard ratio* de 0,67 a favor do abemaciclib, com uma análise final em 240 eventos de sobrevida livre de progressão. Contudo, uma análise interina foi planejada após 189 eventos. Neste caso, uma *hazard ratio* inferior a 0,56 seria a favor do abemaciclib. Uma análise de sensibilidade foi planejada para avaliar sobrevida livre de progressão por uma central independente e cega.

A análise interina ocorreu após 194 eventos de SLP (108 [32,9%] no grupo intervenção vs. 86 [52,1%] no grupo placebo). A mediana de seguimento do estudo foi de 17,8 meses. A *hazard ratio* (HR) observada pelo investigador para a SLP foi de 0,54 (IC95%: 0,41 a 0,72; $p=0,000021$), resultados consistentes também foram observados pela central independente (HR: 0,51; IC95%: 0,36 a 0,72; $p=0,000102$).

Na análise de subgrupo, pacientes com doença metastática óssea, que haviam recebido terapia endócrina prévia, que não tinham doença mensurável, aqueles cujo intervalo livre de tratamento fosse superior a 36 meses, ou com doença recorrente e que não haviam recebido terapia endócrina prévia não tiveram diferença na SLP. Logo, independente do tratamento recebido, a sensibilidade endócrina e alguns fatores prognósticos foram mais determinantes para o desfecho.

A taxa de resposta objetiva foi de 48,2% (IC95%: 42,8 a 53,6) no grupo abemaciclibe versus 34,5% (IC95%: 27,3 a 41,8) no grupo placebo (p=0,002). Entre os respondedores, 101 (63,9%) tratados com abemaciclibe e 34 (59,6%) com placebo ainda estavam em tratamento no momento da análise. Nas pacientes com doença mensurável, a taxa de resposta objetiva foi de 59,2% (IC 95%: 53,3 a 65,1) no grupo abemaciclibe versus 43,8% (IC95%: 35,3 a 52,4) no grupo placebo (p=0,004). Quando considerada a avaliação por intenção de tratar, não houve diferença entre os grupos quanto ao benefício clínico foi alcançado - 78,0% (IC95%: 73,6 a 82,5) e 71,5% (IC 95%: 64,6 a 78,4) das pacientes nos grupos abemaciclibe e placebo, respectivamente.

Os grupos não diferem com relação aos demais desfechos secundários de eficácia (Tabela 3).

Tabela 3. Melhor resposta observada entre pacientes tratadas com abemaciclibe associados a NSAI versus placebo associado a NSAI. Adaptado de Goetz, 2017

Melhor resposta global*	Abemaciclibe + NSAI		Placebo + NSAI		Odds ratio e p-valor
	n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	
Todas as pacientes	328 (100,0)		165 (100,0)		
Resposta completa	5 (1,5)	0,2 a 2,9	0 (0,0)	-	
Resposta parcial	153 (46,6)	41,2 a 52,0	57 (34,5)	27,3 a 41,8	
Doença estável	133 (40,5)	35,2 a 45,9	86 (52,1)	44,5 a 59,7	
≥6 meses	98 (29,9)	24,9 a 34,8	61 (37,0)	29,6 a 44,3	
Progressão da doença	14 (4,3)	2,1 a 6,5	12 (7,3)	3,3 a 11,2	
Não avaliável	23 (7,0)	4,2 a 9,8	10 (6,1)	2,4 a 9,7	
Taxa de resposta objetiva ¹	158 (48,2)	42,8 a 53,6	57 (34,5)	27,3 a 41,8	1,8 (1,3 a 2,3) p=0,002
Taxa de benefício clínico ²	256 (78,0)	73,6 a 82,5	118 (71,5)	64,6 a 78,4	1,4 (1,0 a 2,0) p=0,101
Doença mensurável	267 (100,0)		130 (100,0)		
Resposta completa	5, (1,9)	0,2 a 3,5	0 (0,0)	-	
Resposta parcial	153 (57,3)	51,4 a 63,2	57 (43,8)	35,3 a 52,4	
Doença estável	82 (30,7)	25,2 a 36,2	55 (42,3)	33,8 a 50,8	
≥6 meses	54 (20,2)	15,4 a 25,0	33 (25,4)	17,9 a 32,9	
Doença progressiva	11 (4,1)	1,7 a 6,5	12 (9,2)	4,3 a 14,2	
Não avaliável	16 (6,0)	3,1 a 8,8	6 (4,6)	1,0 a 8,2	
Taxa de resposta objetiva ¹	158 (59,2)	53,3 a 65,1	57 (43,8)	35,3 a 52,4	1,9 (1,4 a 2,5) p=0,004
Taxa de benefício clínico ²	212 (79,4)	74,5 a 84,3	90 (69,2)	61,3 a 77,2	1,7 (1,2 a 2,5) p=0,024

Fonte: Demandante

IC: intervalo de confiança; NSIA: inibidor de aromatase não esteroide;

*De acordo com o *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* - RECIST versão1.1;

¹Consiste em pacientes com resposta completa ou parcial; ²Consiste em pacientes com resposta completa, parcial, ou doença estável há pelo menos 6 meses.

É importante destacar que a análise de eficácia foi feita com a população com intenção de tratar, já a de segurança com a população que recebeu pelo menos uma dose do medicamento em estudo (n=327 pacientes do grupo abemaciclibe; n=161 pacientes do grupo placebo), o que pode ter sido uma forma de suavizar os resultados de segurança.

Os eventos adversos (EA) mais frequentes no grupo abemaciclibe foram diarreia, neutropenia, fadiga e náusea, sendo a diarreia predominantemente de baixo grau (grau 1: 44,6% no braço abemaciclibe vs. 21,7% no braço placebo; grau 2: 27,2% vs 6,8, respectivamente), com duração mediana de 10,5 dias (grau 2) e 8,0 dias (grau 3). Entre esses pacientes, 73,3% relataram uso de terapia antidiarreica e 2,3% descontinuaram o medicamento devido ao EA.

Ademais, EA sérios foram relatados por 27,5% pacientes do grupo abemaciclibe *versus* 14,9% do grupo placebo. Um total de 41,3% dos pacientes no braço do abemaciclibe tiveram neutropenia em comparação a 1,9% no grupo controle. Eventos tromboembólicos venosos ocorreram em 4,9% dos pacientes do braço do abemaciclibe *versus* 0,6% no braço placebo.

É importante destacar que o percentual diferenciado de eventos entre os grupos pode ter quebrado o cegamento inicial.

Abaixo a tabela detalha os eventos adversos ocorridos em cada grupo de tratamento. Em geral, observa-se diferença na manifestação de EA entre os grupos tratados.

Tabela 4. Eventos adversos emergentes ao tratamento. Goetz, 2017

Pelo menos 15% em cada braço	Abemaciclibe + NSIA (n=327)				Placebo + NSIA (n=161)			
	Todos, n (%)	Grau 2, n (%)	Grau 3, n (%)	Grau 4, n (%)	Todos, n (%)	Grau 2, n (%)	Grau 3, n (%)	Grau 4, n (%)
Qualquer EA	322 (98,5)	111 (33,9)	159 (48,6)	21 (6,4)	145 (90,1)	61 (37,9)	32 (19,9)	3 (1,9)
Diarreia	266 (81,3)	89 (27,2)	31 (9,5)	0	48 (29,8)	11 (6,8)	2 (1,2)	0
Neutropenia	135 (41,3)	53 (16,2)	64 (19,6)	5 (1,5)	3 (1,9)	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)
Fadiga	131 (40,1)	55 (16,8)	6 (1,8)	-	51 (31,7)	20 (12,4)	0	-
Infecções e infestações*	128 (39,1)	92 (28,1)	13 (4,0)	3 (0,9)	46 (28,6)	34 (21,1)	4 (2,5)	1 (0,6)
Náusea	126 (38,5)	36 (11,0)	3 (0,9)	-	32 (19,9)	1 (0,6)	2 (1,2)	-
Dor abdominal	95 (29,1)	21 (6,4)	4 (1,2)	-	19 (11,8)	4 (2,5)	2 (1,2)	-
Anemia	93 (28,4)	45 (13,8)	19 (5,8)	0	8 (5,0)	2 (1,2)	2 (1,2)	0
Vômito	93 (28,4)	26 (8,0)	4 (1,2)	0	19 (11,8)	3 (1,9)	3 (1,9)	0
Alopecia	87 (26,6)	5 (1,5)	-	-	17 (10,6)	0	-	-
Perda de apetite	80 (24,5)	26 (8,0)	4 (1,2)	0	15 (9,3)	2 (1,2)	1 (0,6)	0
Leucopenia	68 (20,8)	31 (9,5)	24 (7,3)	1 (0,3)	4 (2,5)	1 (0,6)	0	1 (0,6)

Aumento da creatinina sanguínea	62 (19,0)	22 (6,7)	7 (2,1)	0	6 (3,7)	1 (0,6)	0	0
Constipação	52 (15,9)	12 (3,7)	2 (0,6)	0	20 (12,4)	5 (3,1)	0	0
Aumento da ALT	51 (15,6)	12 (3,7)	19 (5,8)	1 (0,3)	11 (6,8)	2 (1,2)	3 (1,9)	0
Cefaleia	51 (15,6)	6 (1,8)	2 (0,6)	-	24 (14,9)	4 (2,5)	0	-

* Inclui qualquer EA relacionado a infecções e infestações.

EA: evento adverso; ALT: alanina aminotransferase; IA: inibidor de aromatase.

Cento e quarenta e duas pacientes (43,4%) tratadas com abemaciclibe tiveram a dose do medicamento reduzida devido à ocorrência de EA em comparação a 10 pacientes (6,2%) do grupo placebo; a interrupção dos tratamentos por EA foi observada em 184 (56,3%) e 31 (19,3%) pacientes, respectivamente. Sessenta e quatro mulheres (19,6%) do grupo abemaciclibe versus quatro (2,5%) do grupo placebo descontinuaram o tratamento como resultado de EA. A principal causa de descontinuação foi a progressão da doença, observada em 91 pacientes (27,7%) do grupo abemaciclibe versus 86 (52,1%) do grupo placebo.

Durante o tratamento, 11 (3,4%) óbitos ocorreram no braço abemaciclibe (8 devido a eventos adversos) versus três (1,9%) no braço placebo (2 devido a eventos adversos). Embora os dados de SG não estivessem maduros, os autores observaram que 32 (9,8%) e 17 (10,3%) pacientes dos grupos abemaciclibe e placebo, respectivamente, haviam falecido no momento da análise (HR: 0,97).

Apesar de o demandante ter considerado o estudo de alta qualidade, os pontos acima denotam algumas fraquezas. O estudo apresentou risco de viés incerto, de acordo com a avaliação realizada com a ferramenta ROB2 (Anexo 5). A seguir destacamos as principais limitações: i) apesar de o estudo ser duplo-cego, a frequência e a taxa de eventos adversos diferente entre os grupos pode ter interferido na manutenção do cegamento ao final do estudo; ii) desfecho avaliado para eficácia não é melhor, pois a magnitude do efeito na SLP pode ser maior do que na SG, tornando mais viável a demonstração do efeito favorável do medicamento; SG é o desfecho mais confiável, preferido e robusto, por não estar sujeito a viés de análise; iii) foi observado relato seletivo de desfechos, já que não foram apresentados os resultados para todos os desfechos previstos no estudo como qualidade de vida e sobrevida global.

5.2.2 Resultados incluídos pelos pareceristas

O estudo de Johnston e colaboradores (2019) é um estudo de extensão do MONARCH 3 supracitado, em que dados finais de SLP (após 246 eventos) são reportados, assim como taxa global de resposta e

dados de segurança. A publicação traz também informações sobre redução tumoral e duração da resposta, que não haviam sido informadas na publicação anterior - de Goetz e colaboradores (2017) (JOHNSTON, S. *et al.*, 2019).

Após 27 meses de seguimento (mediana), haviam ocorrido 246 eventos de SLP (138 [42,1%] no grupo abemaciclibe vs. 108 [65,5%] no grupo placebo). Nesse momento, a SLP observada pelo investigador foi de aproximadamente 28 meses no grupo abemaciclibe e 15 meses no grupo placebo – HR: 0.540 (IC95%:0.418 a 0.698; $p = 0.000002$). Resultado semelhante também foi encontrado pela central independente - HR: 0.465 (IC95%:0.339 a 0.636; $p < 0.000001$). O número médio de ciclos recebidos foi de 19 para o grupo abemaciclibe e 15 para o braço placebo.

Na população por intenção de tratar, a ORR (taxa de resposta objetiva) foi de 49,7% (IC 95% 44,3–55,1%) no braço abemaciclib vs. 37,0% (IC 95% 29,6-44,3%) no braço do placebo ($p = 0,005$). Em pacientes com doença mensurável, a ORR foi de 61,0% (IC 95% 55,2-66,9%) no braço abemaciclibe versus 45,5% (IC 95% 37,0-53,9%) no braço placebo ($p = 0,003$).

A redução do tumor no braço placebo atingiu o seu platô em aproximadamente 10 a 12 ciclos de tratamento; tal informação não é apresentada no artigo para o grupo abemaciclibe. Após 24 ciclos de tratamento, a redução média do tamanho do tumor foi de 76,1% no grupo abemaciclibe e 50,0% no braço placebo. A duração mediana da resposta foi maior no braço abemaciclibe (27,39 meses) que no grupo placebo (17,46 meses). A probabilidade máxima de resposta foi alcançada em aproximadamente 9 meses após a randomização no grupo abemaciclibe e aproximadamente 11 meses no braço placebo.

É importante destacar que no início do estudo, aproximadamente 80% dos pacientes tinham doença mensurável e 40% câncer de mama metastático recidivado. Um total de 230 (46,7%) pacientes haviam recebido terapia endócrina prévia - neoadjuvante ou adjuvante e 191 (38,7%) haviam recebido quimioterapia prévia - neoadjuvante ou adjuvante. Ao final do estudo, um total de 125 (38,1%) pacientes no braço abemaciclibe e 35 (21,2%) no braço placebo permaneceram em tratamento.

Os dados de segurança se assemelharam aos da análise interina. Ao todo, 18 mortes ocorreram decorrentes de eventos adversos - 11 (4,6%) no grupo abemaciclibe vs. 3 [1,9%] no grupo placebo. Diarreia foi o evento adverso de baixo grau mais comum (72,8% grau 1 ou 2) e precoce (69,1%). Aproximadamente 74% dos pacientes do braço abemaciclibe e 30,8% do grupo placebo apresentaram diarreia. Neutropenia ocorreu em cerca de 44% dos pacientes, sendo a de graus 3 ou 4, em 23,9%

destes. Tromboembolia venosa profunda grau 2 ocorreram em 20 [6,1%] pacientes do braço placebo e 1 [0,6%] do braço tratamento, sendo que 4 foram relatados após a análise interina.

Um total de 82 (25,1%) pacientes do braço de abemaciclib e 7 (4,3%) do braço placebo interromperam qualquer medicamento do estudo como resultado de EA.

Uma análise exploratória entre a SLP e a toxicidade mostrou HR de 0.49 [IC 95%: 0.35–0.67] no grupo que apresentou EA nos primeiros 7 dias e HR de 0.58 [0.43–0.78]) naqueles que não tiveram o EA nos primeiros 7 dias.

Por fim, destaca-se que, pelo fato do estudo ser uma extensão do MONARCH 3, ele apresenta os mesmos vieses do estudo primário. Apresenta viés seletivo de relato ao não apontar os dados de SG que ainda eram imaturos, sendo o autor, no estudo anterior. O número de eventos adversos diferente entre os grupos pode ter sido alvo de viés no estudo, já que pode ter interferido no cegamento tanto dos avaliadores quanto dos pacientes. Os principais resultados são apresentados resumidamente no Anexo 6.

5.3 Evidências complementares

Como supracitado, o demandante apresentou evidências complementares que incluíram como comparador terapias atualmente não disponíveis no âmbito da Saúde Suplementar, como os inibidores de CDK4/6 palbociclibe e ribociclibe. Abaixo seguem os artigos apresentados pelo proponente e aqueles encontrados e selecionados pela equipe elaboradora deste parecer. Nos Anexos 7, encontram-se as respectivas avaliações da qualidade de cada revisão.

5.3.1 Apresentadas pelo proponente

Messina e colaboradores (2018)

Messina e colaboradores (2018) realizaram uma revisão sistemática com metanálise de estudos clínicos randomizados com o objetivo de melhor definir o benefício e o risco de inibidores de CDK4/6 em combinação com terapia endócrina para pacientes sensíveis ou resistentes à mesma, considerando o câncer de mama metastático RH-positivo e HER2-negativo (MESSINA; CATTRINI; BUZZATTI; CERBONE; ZANARDI; MESSINA; *et al.*, 2018)

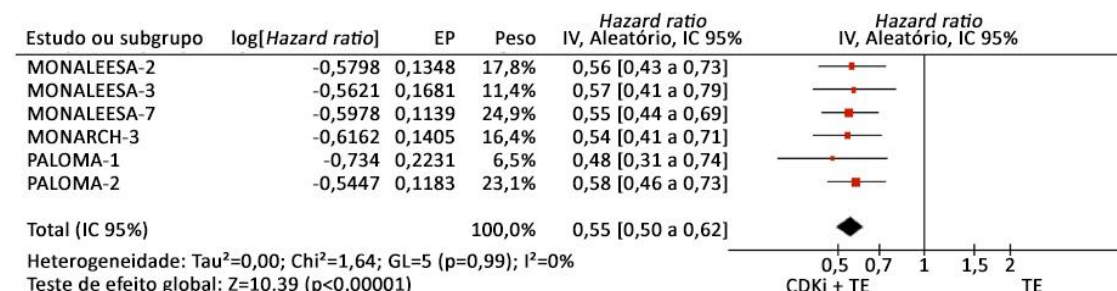
Uma revisão da literatura foi realizada em 30 de junho de 2018, considerando as bases de dados PubMed, Embase e Cochrane Library. Também foram realizadas buscas nas bases de dados da ASCO, ESMO e *San Antonio Breast Cancer Symposium*, com dados de 2004 a junho de 2018. Após a seleção, uma metanálise foi realizada empregando um modelo de efeitos aleatórios. Foram incluídos estudos randomizados de fase II e III.

De acordo com os resultados, foram localizados 268 estudos, dos quais oito foram selecionados para inclusão. Um estudo de fase II e sete estudos de fase III estavam de acordo com os critérios pré-estabelecidos, reportando dados sobre eficácia e segurança do uso de inibidores de CDK + terapia endócrina *versus* terapia endócrina isoladamente. Cinco estudos incluíram pacientes em um cenário endócrino-sensível, dois estudos incluíram pacientes em cenário de endócrino-resistente e apenas um estudo incluiu pacientes *naïve* à terapia endócrina ou que progrediram após uma única linha deste tipo de terapia.

A adição de inibidor de CDK à terapia endócrina foi associada a um benefício estatisticamente significativo na SLP (HR: 0,55; IC 95%: 0,50 a 0,62) para pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo e HER2-negativo em cenário endócrino-sensível (Tabela 4). Além disso, o tratamento

combinado melhorou a SLP tanto em mulheres com metástase visceral no *baseline* (HR: 0,55; IC 95%: 0,47 a 0,65), quanto naquelas com metástase não-visceral (HR: 0,56; IC 95%: 0,46 a 0,68).

Figura 4. Hazard ratio para sobrevida livre de progressão observado em estudos clínicos randomizados que avaliaram inibidores de CDK associados à terapia endócrina. Adaptado de Messina, 2018.

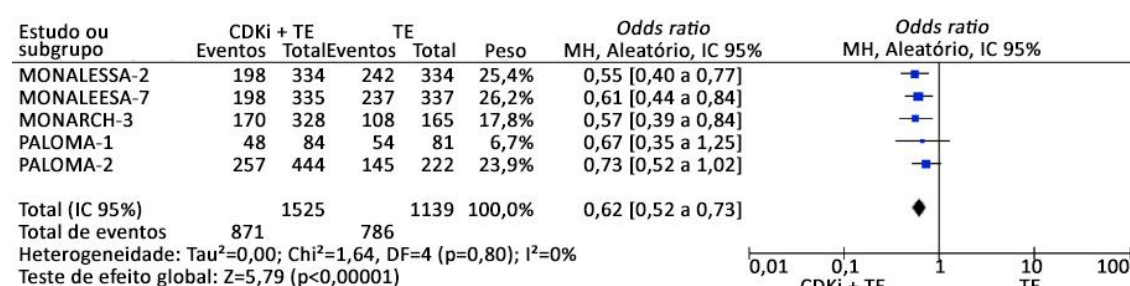


Fonte: Demandante

EP: erro padrão; IV: intervalo variável; aleatório: modelo de efeitos aleatórios; IC: intervalo de confiança; GL: grau de liberdade; CDKi: inibidor de quinase dependente de ciclina; TE: terapia endócrina.

Um total de 871 eventos de taxa de resposta objetiva foram observados em 1.525 pacientes tratadas com inibidor de CDK + terapia endócrina, e 786 eventos em 1.139 mulheres que receberam terapia endócrina isoladamente. A combinação resultou em uma melhora significativa na taxa de resposta objetiva em comparação com a terapia endócrina isoladamente (*odds ratio* [OR]: 0,62; IC 95%: 0,52 a 0,73) em um cenário de doença endócrino-sensível (Figura 5).

Figura 5. Odds ratio para taxa de resposta objetiva observado em estudos clínicos randomizados que avaliaram inibidores de CDK associados à terapia endócrina. Adaptado de Messina, 2018.



(MESSINA; CATTRINI; BUZZATTI; CERBONE; ZANARDI; MESSINA, 2018)

Fonte: Demandante

MH: método Mantel-Haenszel; aleatório: modelo de efeitos aleatórios; IC: intervalo de confiança; GL: grau de liberdade; CDKi: inibidor de quinase dependente de ciclina; TE: terapia endócrina.

Com relação ao perfil de toxicidade do tratamento, um total de 1.107 (71,8%) das 1.541 pacientes tratadas com inibidor de CDK + terapia endócrina desenvolveram EAs de graus 3 a 4 *versus* 313 (27,8%)

de 1.127 mulheres designadas para tratamento com terapia endócrina isoladamente em um cenário endócrino-sensível (OR agrupado: 7,51; IC 95%: 5,52 a 10,21). Destaca-se, que para essa análise foi observada uma heterogeneidade significativa entre os quatro estudos analisados (I^2 : 63%).

Os autores concluíram que a adição de inibidores de CDK à terapia endócrina representaram um novo tratamento padrão para o câncer de mama avançado RH-positivo e HER2-negativo, independentemente do *status* de menopausa, tratamentos hormonais ou quimioterápicos previamente realizados e locais de metástase. Os autores ressaltaram, ainda, que os benefícios devem ser equilibrados conforme a duração do tratamento, toxicidade e custos.

Ramos-Esquivel e colaboradores (2018)

Ramos-Esquivel e colaboradores (2018), desenvolveram uma revisão sistemática com metanálise acerca de ensaios clínicos randomizados de fase III, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da combinação de inibidores de CDK4/6 + inibidores de aromatase não esteroidais *versus* inibidor de aromatase isolado como terapia de primeira linha para pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo e HER2-negativo (RAMOS-ESQUIVEL *et al.*, 2018).

Os autores realizaram uma busca pelas bases de dados MEDLINE, EMBASE e *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* de outubro de 2007 a outubro de 2017. Também foram considerados *abstracts* publicados nas bases de congressos de sociedades médicas entre 2012 e 2017. Apenas ensaios clínicos randomizados de fase III completos foram elegíveis para a análise.

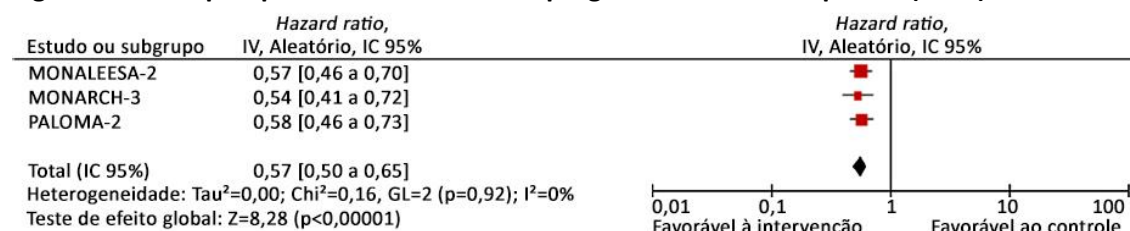
De acordo com os resultados, três estudos foram elegíveis: PALOMA-2, MONALEESA-2 e MONARCH 3, os quais avaliaram o uso de palbociclib, ribociclib e abemaciclib, respectivamente, em associação com inibidor de aromatase.

A combinação de um inibidor de CDK4/6 com inibidor de aromatase resultou em uma melhora na SLP (HR agrupado: 0,57; IC 95%: 0,50 a 0,65; $p < 0,00001$; Figura 6). As chances de resposta objetiva foram significativamente maiores com a combinação de qualquer inibidor de CDK4/6 com inibidor de aromatase *versus* inibidor de aromatase sozinho (OR Mantel–Haenszel: 1,75; IC 95%: 1,41 a 2,18;

Figura 7.). Do mesmo modo, o uso de inibidores de CDK4/6 aumentaram significativamente as chances de obtenção de benefício clínico (OR Mantel–Haenszel: 1,81; IC 95%: 1,40 a 2,34;

Figura 8.). Não foram detectadas heterogeneidades significativas para nenhum dos desfechos avaliados: SLP ($\text{Tau}^2 < 0,01$; I^2 : 0%; $p = 0,93$), taxa de resposta objetiva (Tau^2 : 0,01; I^2 : 0%; $p = 0,72$) e benefício clínico ($\text{Tau}^2 < 0,01$; I^2 : 0%; $p = 0,52$).

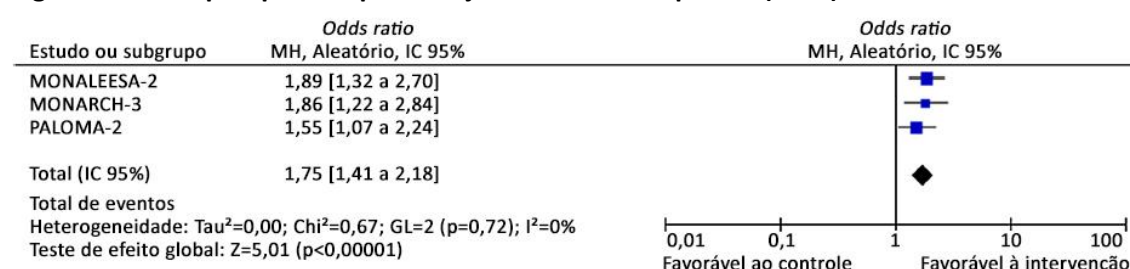
Figura 6. Forest plot para sobrevida livre de progressão. Ramos-Esquivel (2018)



Fonte: (RAMOS-ESQUIVEL *et al.*, 2018)

IV: intervalo variável; aleatório: modelo de efeitos aleatórios; IC: intervalo de confiança; GL: grau de liberdade.

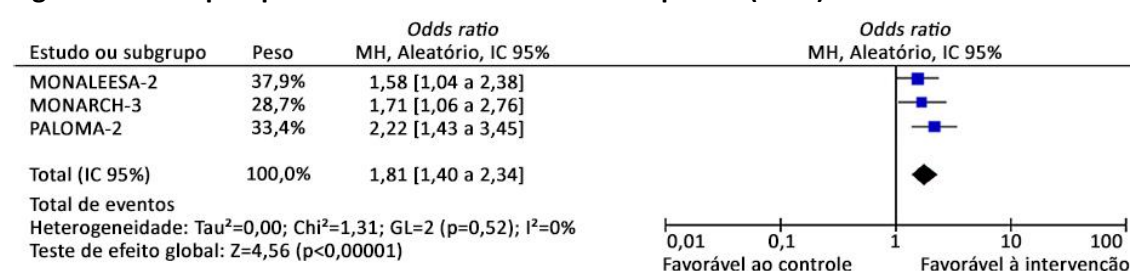
Figura 7. Forest plot para resposta objetiva. Ramos-Esquivel (2018)



Fonte: (RAMOS-ESQUIVEL *et al.*, 2018)

MH: método Mantel-Haenszel; aleatório: modelo de efeitos aleatórios; IC: intervalo de confiança; GL: grau de liberdade.

Figura 8. Forest plot para benefício clínico. Ramos-Esquivel (2018)



Fonte: (RAMOS-ESQUIVEL *et al.*, 2018)

MH: método Mantel-Haenszel; aleatório: modelo de efeitos aleatórios; IC: intervalo de confiança; GL: grau de liberdade.

O número de EAs sérios foi maior em pacientes alocados para o tratamento combinado em comparação com pacientes que receberam apenas inibidor de aromatase. As chances de apresentar qualquer EA relacionado ao tratamento de grau 3 ou 4 foram significativamente maiores nos pacientes que receberam a combinação experimental (OR Mantel-Haenszel: 7,51; IC 95%: 6,01 a 9,38).

Considerando os EAs de todos os graus, neutropenia foi o mais comum, variando de 66,5% (palbociclibe) a 21,1% (abemaciclibe), seguida por leucopenia e anemia. No entanto, as taxas de neutropenia febril foram baixas, variando de 1,8% (palbociclibe) a 0,3% (abemaciclibe). Algumas toxicidades foram relatadas apenas para inibidores específicos de CDK4/6. Abemaciclibe, por exemplo, foi associado ao aumento de creatinina sérica de grau 3 em sete pacientes (2,1%), ao passo que ribociclibe foi associado ao prolongamento do intervalo QT em mais de 60 ms em nove pacientes (2,7%).

As análises de SLP de acordo com a idade, etnia, *performance status* e classificação da doença (metastático *de novo* versus metastático recorrente) apontaram que o tratamento combinado resultou em benefício significativo para todos os subgrupos em comparação com o uso de inibidor de aromatase isolado. Não foram encontradas heterogeneidade entre os subgrupos pré-especificados, exceto para raça. Especificamente, os pacientes da Ásia apresentaram um benefício maior do tratamento experimental (HR: 0,38; IC 95%: 0,26 a 0,54) em relação aos pacientes de outras partes do mundo (HR: 0,55; IC 95%: 0,45 0,67).

O estudo concluiu que a adição de inibidores de CDK4/6 ao tratamento com inibidor de aromatase melhorou significativamente a SLP, taxa de resposta objetiva e benefício clínico quando comparado à terapia apenas com inibidor de aromatase, com um perfil de segurança aceitável. Os autores consideraram que os inibidores de CDK4/6 representaram um importante avanço terapêutico no tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo e HER2-negativo.

Kassem e colaboradores (2018)

Kassem e colaboradores (2018) desenvolveram uma revisão seguida de metanálise de estudos clínicos randomizados de fases II e III que incluíram dados de segurança (especialmente incidência de EAs hematológicos) do tratamento de pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo e HER2-negativo com inibidores de CDK4/6 (KASSEM *et al.*, 2018).

A busca foi realizada utilizando as bases de dados PubMed, ASCO, ESMO e *San Antonio meeting database* (janeiro de 2010 a junho de 2017).

Foram identificadas 1.012 citações, das quais trinta e seis estudos foram considerados potencialmente elegíveis, sendo seis estudos foram incluídos na metanálise. Três estudos compararam esquemas contendo palbociclibe *versus* esquemas que não continham palbociclibe; dois estudos utilizaram o

abemaciclib; e apenas um estudo utilizou o ribociclib. Quatro estudos utilizaram um inibidor de aromatase como controle, enquanto dois estudos utilizaram 500 mg de fulvestranto como controle.

Considerando os pacientes tratados com inibidores de CDK4/6, a incidência de neutropenia de todos os graus variou de 41,3 a 80%, leucopenia de todos os graus de 20,8 a 45,5%, anemia de todos os graus de 18,6 a 81,8% e trombocitopenia de todos os graus de 9 a 36,2%. Em relação às toxicidades de alto grau, a neutropenia de grau 3 a 4 variou de 21,1 a 66%, leucopenia de grau 3 a 4 de 7,6 a 25,2%, anemia de grau 3 a 4 de 1,2 a 7,2% e trombocitopenia de grau 3 a 4 de 0,6 a 3,4%. A incidência de neutropenia febril variou de 0 a 1,6%.

A razão de risco (RR) para leucopenia de todos os graus foi de 11,31 (IC 95%: 8,06 a 15,87; $p < 0,0001$), 14,86 (IC 95%: 11,37 a 19,41; $p < 0,0001$) para neutropenia de todos os graus, 9,04 (IC 95%: 3,78 a 21,63; $p < 0,0001$) para trombocitopenia de todos os graus e 3,57 (IC 95%: 2,65 a 4,81; $p < 0,0001$) para anemia de todos os graus.

A RR para leucopenia de grau 3 a 4 foi de 33,86 (IC 95%: 14,59 a 78,57; $p < 0,0001$); para neutropenia de grau 3 a 4, de 44,00 (IC 95%: 24,72 a 78,33; $p < 0,0001$); para trombocitopenia de grau 3 a 4 foi de 5,70 (IC 95%: 2,03 a 16,01; $p = 0,001$); e para anemia de grau 3 a 4 foi de 2,80 (IC 95%: 1,45 a 5,41; $p = 0,002$). Não foi observado aumento estatisticamente significativo no RR de neutropenia febril, com RR de 3,29 (IC 95%: 0,93 a 11,57; $p = 0,06$).

Em relação a cada um dos medicamentos avaliados *versus* controle, a RR para leucopenia de alto grau foi de 50,49 (IC 95%: 12,57 a 202,74) para palbociclib, 35,42 (IC 95%: 8,76 a 143,27) para ribociclib, e 18,86 (IC 95%: 3,67 a 93,55) para abemaciclib. Para neutropenia de alto grau, a RR foi de 44,68 (IC 95%: 20,15 a 99,05) para palbociclib, 66,80 (IC 95%: 21,58 a 206,78) para ribociclib e 33,06 (IC 95%: 4,56 a 239,95) para abemaciclib. Para trombocitopenia de alto grau, a RR foi de 7,34 (IC 95%: 1,38 a 39,15) para palbociclib, 4,94 (IC 95%: 0,24 a 102,51) para ribociclib e 4,85 (IC 95%: 1,13 a 20,86) para abemaciclib. Para anemia de alto grau, a RR foi de 4,66 (IC 95%: 1,25 a 5,67) para palbociclib, 1,01 (IC 95%: 0,20 a 4,01) para ribociclib; e 7,45 (IC 95%: 1,45 a 26,64) para abemaciclib. A RR para neutropenia febril foi de 2,37 (IC 95%: 0,30 a 18,65) para palbociclib, 11,13 (IC 95%: 0,62 a 200,53) para ribociclib e 2,75 (IC 95%: 0,32 a 23,67) para abemaciclib.

No grupo de inibidores CDK4/6, as reduções de dose e a descontinuação devido à toxicidade dos medicamentos foram frequentes. As taxas de redução da dose variaram de 31,6 a 53,9% e a descontinuação do tratamento devido secundária à toxicidade variou de 2,6 a 19,6%. A taxa de

interrupção mais elevada foi com abemaciclibe, de forma que foi realizada uma alteração obrigatória na dose de 200 mg para 150 mg em 27,4% dos pacientes recrutados.

Por fim, foi realizado um teste para avaliar diferenças de subgrupo de acordo com o inibidor de CDK4/6 utilizado (palbociclibe *versus* ribociclibe *versus* abemaciclibe). Não foi observada diferença significativa nas toxicidades de todos os graus analisadas. No entanto, apenas palbociclibe e abemaciclibe foram associados com anemia de alto grau, com RR de 2,66 e 8,00, respectivamente. Apesar de palbociclibe e abemaciclibe estarem associados isoladamente com RR de 7,34 e 7,5 para desenvolvimento de trombocitopenia de alto grau, a medida de efeito mostrou significância marginal com o abemaciclibe (IC 95%: 1,00 a 56,42, $p=0,05$) e não foi significativa com o ribociclibe (apenas um estudo que utilizou o ribociclibe foi analisado).

Os autores concluíram que o uso de inibidores de CDK4/6 está associado a um risco aumentado de EA hematológicos de qualquer grau e de alto grau, o que parece ser um efeito desta classe de medicamentos. Entretanto, não foi observado aumento do risco de neutropenia febril na comparação *versus* terapia hormonal isolada.

5.3.2 Evidências adicionais selecionadas pela equipe parecerista

Giuliano e colaboradores (2019)

O estudo de Giuliano et al., 2019 fizeram uma revisão sistemática e meta-análise em rede (NMA) bayesiana¹ de ensaios clínicos randomizados fase 2 e 3 que avaliaram tratamentos de primeira e segunda linha (quimioterapia associada ou não a terapias alvo/direcionadas e terapias hormonais associada ou não a terapias alvo/direcionadas) para câncer de mama metastático RH+, HER2- em mulheres na pós-menopausa, seja fisiológica, cirúrgica ou induzida por análogos de gonadotrofina). Foram comparadas as *hazard ratio* (HRs) para sobrevida livre de progressão – PFS (desfecho primário) e as *odds ratio* (ORs) da proporção de pacientes que obtiveram resposta global – definido segundo *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* – RECIST (desfecho secundário). Os tratamentos foram comparados ao anastrozol monoterapia e a associação de palbociclibe mais letrozol.

Na NMA, foram incluídos 140 estudos primários, que compreenderam 50 029 pacientes. Dos 140 estudos, apenas 91 (65%) abordavam exclusivamente a 1ª linha de tratamento e 33 (24%) ambas as linhas terapêuticas. Apesar do número de estudos incluídos na NMA, apenas um tinha a combinação

¹ A NMA foi feita por modelo de efeitos randômicos, devido a heterogeneidade entre os estudos, usando o WinBUGS.

de interesse (abemaciclibe + inibidor de aromatase). Contudo, também foram incluídos estudos com os demais inibidores da CDK4/6 em combinação com inibidor da aromatase.

Abemaciclibe combinado a anastrozol ou letrozol foi associado a uma melhor PFS que o anastrozol em monoterapia (HR:0,42; IC95%: 0,23–0,76). Já quando comparados os três inibidores de CDK4/6 associados a inibidor da aromatase, não houve diferenças significativas na sobrevida livre de progressão - palbociclibe + letrozol vs. abemaciclib + anastrozol/letrozol (0,99; 0,59–1,70) e abemaciclib + anastrozol/letrozol vs. ribociclibe + letrozol (0,97; 0,53–1,78).

Para o desfecho secundário (proporção de pacientes que teve resposta global), a combinação abemaciclib com anastrozol/letrozol também não foi melhor que o anastrozol em monoterapia (2,28; 0,62–8,29). Quando comparado com palbociclibe mais letrozol, nenhum tratamento resultou em uma proporção significativamente maior de pacientes que obtiveram resposta global. Ademais, nenhum tratamento com inibidores da CDK4/6 associado a terapia hormonal foi significativamente diferente de qualquer um dos regimes baseados em quimioterapia clinicamente aprovados. Não houve diferença significativa na proporção de pacientes que obtiveram uma resposta global entre palbociclibe + letrozol vs. abemaciclib + anastrozol/letrozol (0,81; 0,25–2,65) ou com ribociclibe + letrozol vs. abemaciclibe + anastrozol/letrozol (1,03; 0,27–3,91).

O estudo também fez uma análise exploratória dos eventos adversos graus 3-5, porque o relato foi diferenciado entre os estudos primários. Na análise, reforça que as combinações de terapia hormonal e terapia direcionada foram associadas à diarreia, observadas principalmente com abemaciclib + anastrozol/letrozol (9,5%). Com a combinação, foram relatados ainda: neutropenia (21,1%), leucopenia (7,6%), anemia (5,8%). Os eventos adversos de grau 3–5 mais frequentes com o uso das terapias hormonais foram: aumento das concentrações de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT).

Deng e colaboradores (2018)

Deng et al., 2018 fizeram uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECR) fase II e III que avaliou a eficácia e a segurança do regime combinado de inibidores da CDK4/6 (efeito de classe) e terapia hormonal no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+ e HER2- em comparação a terapia hormonal isolada.

Foram mensurados a sobrevida livre de progressão – FPS, o número de pacientes que tiveram resposta parcial ou completa e o número total de pacientes que apresentaram eventos adversos (EA) e o de

pacientes que apresentaram EA grau 3-4. Os desfechos foram calculados pela *hazard ratio* (HR) ou pelo risco relativo (RR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% calculados no STATA. Os estudos primários foram avaliados segundo o risco de viés da Cochrane e, em regra, foram classificados como de alta qualidade metodológica.

Ao todo, foram incluídos 7 ECR, totalizando 3.854 pacientes avaliadas, das quais a maioria estava na pós-menopausa e tinha performance status *Eastern Cooperative Oncology Group* - ECOG 0 ou 1. Cabe destacar que dos 7 estudos, apenas 4 avaliaram o uso de inibidores da CDK4/6 combinado com letrozol ou anastrozol como primeira linha terapêutica em mulheres na pós-menopausa. Os demais estudos tratavam da associação com fulvestranto, como segunda linha terapêutica em pacientes que haviam evoluído da terapia endócrina anterior ou da associação com terapia hormonal e supressora da função ovariana em mulheres na pré e perimenopausa.

A HR agrupada da sobrevida livre de progressão PFS foi de 0,54 (IC95%: 0,49-0,59; $I^2 = 0$). Foram feitas análises de subgrupo, entre os quais destaca-se a estratégia terapêutica - a HR da PFS foi de 0,56 (IC95%: 0,48-0,64; $I^2 = 0$) quando o regime combinado foi usado como primeira linha terapêutica e 0,51 (IC95%: 0,44-0,60; $I^2 = 19,8\%$) quando usado como linha terapêutica subsequente. Já o RR agrupado da taxa de resposta objetiva (ORR) foi de 1,51 (IC95%: 1,26-1,81; $I^2 = 57,2\%$) – análise por intenção de tratar. Na análise de subgrupo, o RR foi de 1,35 (IC95%: 1,19-1,52; $I^2 = 0$) e 2,19 (IC95%: 1,66-2,89; $I^2 = 0$), quando o regime combinado foi usado como primeira e segunda linha terapêutica, respectivamente.

Houve maior taxa de eventos adversos (total e graus 3 e 4) nos braços experimentais (em que foram adicionados inibidores de CDK4/6) em relação à terapia hormonal regular. O RR combinado de EA de todos os graus foi de 1,07 (IC 95%: 1,03-1,11; $P = 0,0002$; $I^2 = 78\%$), e o de EA de grau 3-4 de 2,81 (IC 95%: 2,54-3,11; $P < 0,001$; $I^2 = 17,7\%$). Para esse desfecho, não foi feita análise de subgrupo. Os eventos adversos hematológicos e gastrointestinais foram os efeitos colaterais mais comuns dos inibidores da CDK4/6.

Petrelli e colaboradores (2019)

Petrelli et al., 2019 fizeram uma revisão sistemática, seguida de comparação indireta ajustada pelo método de Bucher, sobre o uso combinado dos inibidores anti-CDK4/6 (abemaciclib, palbociclib e ribociclib) mais agentes endócrinos para tratamento do câncer de mama avançado RH positivo, seja em primeira ou segunda linha terapêutica. Na avaliação, foram incluídos 6 ECR fase 3 que compararam

a terapia associada à endócrina, dos quais três avaliaram pacientes não previamente tratados para CA de mama e os demais, pacientes previamente tratados com terapia adjuvante. Ao todo, 3743 pacientes foram avaliados, 1827 receberam o tratamento como primeira linha e 1916 como segunda linha terapêutica. A comparação indireta foi elaborada, devido à falta de estudos que comparasse um inibidor anti-CDK4/6 versus o outro, para os seguintes pares de comparação: palbociclibe versus ribociclibe, palbociclibe versus abemaciclibe e ribociclibe versus abemaciclibe.

Como desfechos de eficácia, foram avaliados a sobrevida livre de progressão – PFS e a taxa de resposta global (ORR), mensurados a partir da HR, e como desfecho de segurança o RR de eventos adversos graus 3-4 ocorridos em pelo menos 5% dos pacientes.

Com relação à PFS e ORR, os 3 inibidores de anti-CDK4/6 foram similares quando usados em primeira ou segunda linha. A taxa de eventos adversos foi aproximadamente similar entre os três agentes, com exceção do percentual de diarreia – superior para o abemaciclibe (9,5% em primeira linha e 13,4% em segunda linha) em relação aos demais (1,2% e 1,4% para ribociclibe e palbociclibe em primeira linha e 0% e 0,6% em segunda linha, respectivamente).

Quando considerada apenas a primeira linha terapêutica (a que prevê a associação com inibidor de aromatase e, portanto, a de interesse), as HR para PFS das comparações diretas foram: 0,58 (IC95% 0,46-0,72), 0,56 (IC95% 0,43-0,72) e 0,54 (IC95% 0,41-0,72) para palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe, respectivamente, e 0,56 (IC 95% 0,46-0,65; $I^2 = 0\%$) para avaliação conjunta dos inibidores da CDK4-6 + inibidores da aromatase versus inibidores da aromatase isoladamente. Nas comparações indiretas, as associações foram semelhantes para os três agentes - HR de 1,07 (IC95% 0,75-1,54) e 1,04 (IC95% 0,71-1,52) para palbociclibe versus abemaciclibe e ribociclibe versus abemaciclibe, respectivamente, quando avaliada a PFS. Quando analisado pelo tipo de metástase, se óssea ou visceral, os resultados também não diferiram para os pares de comparações. Os resultados não mostraram inconsistência entre os tratamentos. Da mesma forma, a ORR não foi significativamente diferente entre as três comparações: RR 0,87 (IC95% 0,63-1,20) e 1,06 (IC95% 0,77-1,46) para palbociclibe versus abemaciclibe e ribociclibe versus abemaciclibe, respectivamente.

Com relação ao perfil de segurança, a comparação indireta ajustada mostrou redução do risco de diarreia para o palbociclibe em comparação ao abemaciclibe (RR = 0,13; IC 95%: 0,02 - 0,92; P = 0,04) quando usado como primeira linha terapêutica.

Foi feita análise de subgrupo para comparar a PFS em pacientes com metástases ósseas e viscerais. Nos pacientes com metástase óssea em tratamento de primeira linha, ribociclibe e abemaciclibe associados a inibidor de aromatase não foram diferentes do inibidor de aromatase monoterapia, com HR de 0,69 (0,38-1,25) e 0,58 (0,27-1,25), respectivamente; diferentemente do palbociclibe, cuja HR foi de 0,36 (0,22-0,59). Já nos pacientes com metástase visceral, os três agentes tiveram eficácia similar quando usados em primeira linha – HR de 0,57 (0,41-0,79); 0,61 (0,42-0,87) e 0,63 (0,47-0,85), respectivamente. Na segunda linha, os 3 agentes tiveram resultados semelhantes segundo o tipo de metástase.

Os estudos incluídos foram avaliados pela escala de Jadad e considerados de baixo risco de viés. Contudo, em uma parte do texto, o estudo informa que a avaliação da qualidade seguiu o risco de viés da Cochrane e que relato seletivo de desfechos e de dados incompletos e sigilo da alocação também foram parâmetros avaliados, apesar de não constarem na escala de Jadad (que avalia apenas a randomização, o cegamento e as perdas).

Com base nos resultados de PFS e ORR, palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe são igualmente eficazes na terapia de primeira ou segunda linha para câncer de mama avançado RH positivo. No entanto, eles apresentaram diferentes perfis de toxicidade.

No Anexo 8 são apresentados as principais características e resultados dos estudos supracitados.

5.4. Avaliação da Qualidade da evidência

Para a comparação entre abemaciclibe + IA versus placebo + IA, a qualidade da evidência foi moderada tanto para os desfechos de sobrevida livre de progressão como para eventos adversos. No Anexo 9 está disposta a graduação da qualidade da evidência, de acordo com os Critérios GRADE (*Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*) (GUYATT GH, OXMAN AD, VIST GE, KUNZ R, FALCK-YTTER Y, ALONSO-COELLO P, 2008), para essa comparação.

5.5. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade do abemaciclibe associado a um inibidor de aromatase não-esteroidal (anastrozol ou letrozol) no tratamento inicial de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama RH-positivo (RH+) e HER2-negativo (HER2-) comparado ao tratamento utilizando somente os inibidores de aromatase não-esteroidal e tamoxifeno. O estudo foi avaliado 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 10 do presente documento.

O estudo foi realizado na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde (SSS), considerando um horizonte temporal *Lifetime* e aplicou uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos. Os desfechos considerados foram anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs), custo incremental por QALY, benefício por anos de vida, custos médicos diretos, incluindo custos de medicamentos, acompanhamento e morte e os custos de eventos adversos. Não foram considerados custos indiretos, tal como perda de produtividade do paciente devido à doença.

O demandante apresentou um modelo de sobrevida particionada (*partitioned survival*), que incluiu três estados de saúde mutuamente excludentes: doença estável (PFS), progressão da doença (PPS) e morte (Figura 9). Assim como no modelo de Markov, o modelo de sobrevida particionada considera uma coorte teórica que transita entre estados de saúde exclusivos por um período de tempo estabelecido. No entanto, utiliza a proporção da coorte em cada estado de transição através de equações paramétricas de sobrevida (YORK HEALTH ECONOMICS CONSORTIUM, 2016).

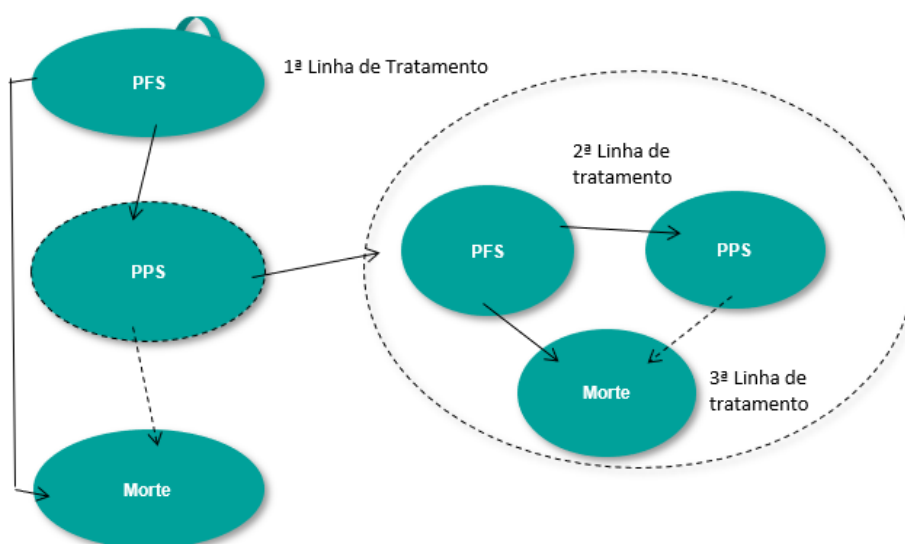


Figura 9. Estrutura do modelo de avaliação econômica.

Fonte: dossiê SBOC.

Os pacientes iniciam no modelo com doença estável e podem evoluir para os estados de saúde pré-definidos de maneira unidirecional, ou seja, não é permitido o retorno ao estado de saúde prévio. O

estado de progressão da doença indica que há falha da terapia de manutenção e a progressão para a próxima linha de tratamento.

A segunda linha de tratamento inclui as seguintes terapias: fulvestranto (FUL), anastrozol (ANA), letrozol (LTZ), exemestano (EXE) e tamoxifeno (TMX). Após a segunda linha de tratamento, os pacientes que apresentaram progressão da doença receberam um tratamento adicional de terceira linha: capecitabina (CAP), FUL, ANA, EXE e TMX. O demandante informou que a escolha dos comparadores foi baseada nas práticas clínicas brasileiras (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica e Manual de Oncologia Clínica) e no rol da ANS (MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO BRASIL, 2019; SBOC, 2017).

Características dos pacientes, como peso corporal e área de superfície corporal (ASC), utilizadas para o cálculo das doses dos medicamentos, foram extraídas do estudo MONARCH 3, no entanto este dado não está disponível para conferência.

Os dados de eficácia foram extraídos do estudo MONARCH 3 (primeira linha de tratamento) e MONARCH 2 (SLEDGE *et al.*, 2017) e de vários outros estudos incluindo metanálises de comparação indireta (NMA) para progressão da doença, sobrevida livre de progressão e a sobrevida global (BASELGA *et al.*, 2011; BUZDAR *et al.*, 1997; CAMPOS *et al.*, 2009; DI LEO *et al.*, 2010; DOMBERNOWSKY *et al.*, 1998; HOWELL, A *et al.*, 2002; HOWELL, ANTHONY *et al.*, 2004; JOHNSTON, S. R. D. *et al.*, 2013; MILLA-SANTOS *et al.*, 2001; OSBORNE *et al.*, 2002; ROSE *et al.*, 2003; YAMAMOTO *et al.*, 2013)

Os dados de sobrevida livre de progressão para ABE-IA e IA foram extrapolados da população com intenção de tratar do estudo MONARCH 3, utilizando a distribuição de Weibull. A taxa de morte para ABE-IA e IA também foi extraída do estudo MONARCH 3 e para os comparadores supôs que há equivalência. A análise de tempo para descontinuação (TTD) do tratamento utilizou os dados do MONARCH 3, extrapolados em um modelo paramétrico com distribuição gamma para todos os tratamentos. Os dados de progressão da doença foram extraídos do estudo MONARCH 2, seguindo uma distribuição exponencial para extrapolação dos dados.

Os custos dos medicamentos foram extraídos da lista Cmed (09/14/2018), dos procedimentos de acompanhamento e melhores cuidados de suporte foram extraídos Associação de Médicos Brasileira (AMB), Classificação Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 2016. E custos dos eventos adversos, os autores informaram que foram retirados do estudo de Fernandes *et al.* (2011) e (CBHPM) 2016 (FERNANDES *et al.*, 2011). O modelo assumiu o desperdício, assim que o paciente iniciasse o

tratamento é aplicado o custo do frasco, independente se o paciente vai finalizar o ciclo e descartar os frascos.

Os custos dos medicamentos foram informados, mas não a fonte, e da mesma forma os custos por eventos adversos, cuja fonte foi citada, mas não está disponível para conferência (Classificação Hierarquizada de Procedimentos Médicos – CBHPM, 2016).

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 1.100.768 por QALY quando comparado ao inibidor de aromatase sozinho, conforme Quadro 5.

Quadro 5. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de XXX do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente

Item	Efetividade (QALYs)	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
TMX	2,14		R\$ 214.510		Referência
IA	2,28	0,14	R\$ 223.759	R\$ 9.249	R\$839.166
ABE-IA	2,68	0,4	R\$ 663.890	R\$ 440.131	R\$ 1.100.768

Apesar do Brasil não ter definido um limiar de custo-efetividade, alguns estudos desenvolvidos pela Universidade de York (Reino Unido) e pelo Instituto de Efetividade Clínica e Sanitária – IECS (Argentina) propõem limiares de custo-efetividade para países de diferentes perfis de renda. Ambos os limiares propostos são inferiores a um PIB/*per capita*, equivalente a R\$ 31.833,50/QALY. (PICHON-RIVIERE A, AUGUSTOVISKY F, 2016; WOODS *et al.*, 2016)

O demandante realizou uma análise de sensibilidade probabilística, conforme demonstrado na Figura 10. Considerando um limiar de disposição a pagar de R\$ 94.761/ QALY, equivalente a três vezes o PIB per capita nacional (2017) (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE), 2017), a probabilidade da terapia abemaciclibe mais inibidor de aromatase ser custo-efetiva é de 0%, inibidor de aromatase sozinho 58% e o tamoxifeno de 42%. A terapia com abemaciclibe mais inibidor de aromatase apresentou um RCEI 34 vezes a mais do que um PIB/ *per capita*. No entanto, deve ser ponderado a área da doença (oncologia) e o fato do da discussão ser no âmbito da saúde suplementar.

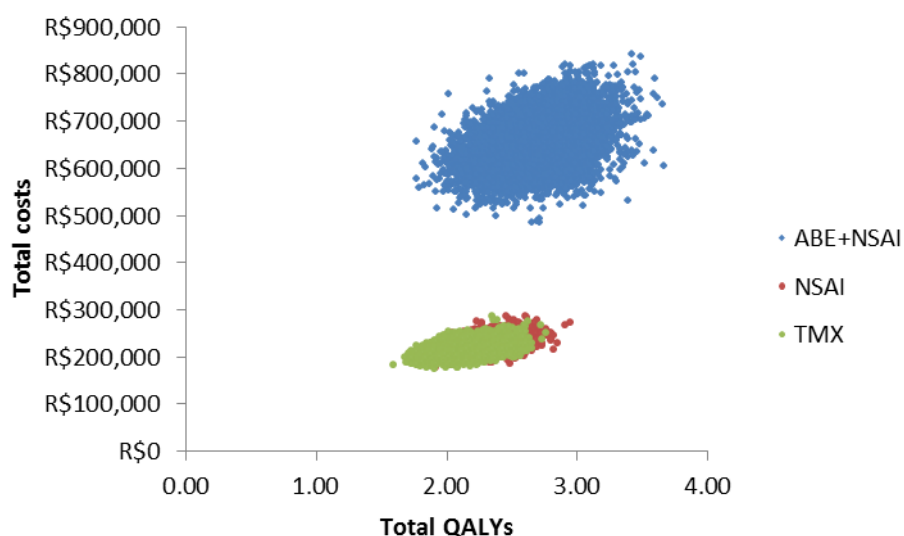


Figura 10. Simulações probabilísticas dos tratamentos ABE+NSAI (ABE+IA), NSAI(IA) e TMX

Não foi apresentada análise de sensibilidade determinística, que possibilite ponderar as variáveis e parâmetros que mais interferem no modelo.

Mesmo tendo o requerente indicado as referências utilizadas para os dados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global, não se sabe ao certo os valores que foram utilizados na avaliação econômica, pois são várias referências e não foi possível fazer suposições. Além disso, não foram encaminhadas as planilhas no Excel com a avaliação econômica realizada, portanto não foi possível replicar o modelo ou mesmo conferir os dados utilizados.

O demandante adicionou um cenário alternativo, incluindo os comparadores palbociclibe associado a IA (PAL+IA) e ribociclibe associado a IA (RIBO+IA). Não foi informada a fonte dos dados para desfechos de custos e pressupostos assumidos. Os custos dos medicamentos foram informados, mas não a fonte, e da mesma forma para custos por eventos adversos. O resultado apresentado indica que PAL+IA, RIBO+IA e ABE+IA são semelhantes em termos de anos de vida ganhos e QALYs, entretanto ABE+IA apresenta menor custo comparado às outras opções (Tabela 5).

Tabela 5. Resultados com comparadores PAL-IA e RIBO-IA

Comparador	Custos	LYs	QALYs	RCEI (por QALY)
PAL+IA	R\$ 686.154	4,01	2,66	Dominante
RIBO+IA	R\$ 671.710	4,04	2,67	Dominante
ABE+IA	R\$ 663.890	4,04	2,68	Referência

As principais premissas e limitações da avaliação econômica submetida são descritas abaixo.

Valores de custos relacionados a morte e ao evento sobrevida global não são justificados. Não está claro a fonte dos dados de sobrevida global utilizada no modelo.

No presente modelo foi assumido que 54% dos pacientes receberam uma terapia de terceira linha enquanto que os 46% restantes receberam somente os melhores cuidados de suporte. No entanto, o requerente não mencionou a referência que embasou esta escolha.

Os dados de progressão e sobrevida em longo prazo foram previstos a partir de um ensaio clínico com um curto período de seguimento. Os resultados previstos a longo prazo, especialmente para a sobrevida global ainda são incertos, uma vez que a sobrevida global mediana do estudo MONARCH 3 não foi publicado ainda.

O modelo apresentado não assumiu interrupção dos tratamentos e nenhuma alteração na dosagem do medicamento. Essa suposição não é realista, uma vez que os pacientes podem ser solicitados a interromper o tratamento ou reduzir a dosagem do medicamento devido a eventos adversos. De acordo com o estudo MONARCH 3, a dose de ABE foi reduzida devido a efeitos adversos em 189 pacientes (42,9%), em comparação com três (1,3%) que receberam placebo. Além disso, a interrupção de medicamentos devido a eventos adversos foi encontrada em 229 pacientes que receberam ABE (51,9%) e em 26 pacientes (11,7%) que receberam placebo.

Não foi possível verificar a fonte dos custos de hospitalização, acompanhamento e eventos adversos. Com relação aos custos do tratamento, acredita-se que os custos estão subestimados, uma vez que os valores considerados estão abaixo do valor CMED disponível em janeiro de 2020 (CMED - CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS, 2020).

Portanto, devido às várias inconsistências identificadas, os resultados de custo-efetividade apresentados não refletem os custos e as consequências para saúde relacionados ao uso do abemaciclibe em combinação com inibidores da aromatase para o tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo.

5.6. 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 11 do presente documento.

No intuito de simular o impacto financeiro da inclusão de abemaciclibe associado a um inibidor de aromatase não-esteroidal (anastrozol ou letrozol) no tratamento inicial de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama RH-positivo (RH+) e HER2-negativo (HER2-), na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde, o demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário com o horizonte temporal de 5 anos.

As terapias consideradas nesta análise foram selecionadas de acordo com o que é preconizado no *guideline* do Hospital Albert Einstein e no Manual de Oncologia Clínica no Brasil – MOC (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN., 2013; MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO BRASIL, 2019), sendo as seguintes: abemaciclibe + anastrozol (ABE-ANA); abemaciclibe + letrozol (ABE-LTZ); fulvestranto (FUL); anastrozol (ANA); letrozol (LTZ); exemestano (EXE) e tamoxifeno (TMX). A estimativa da população elegível levou em consideração apenas dados de incidência de pacientes na pós-menopausa com câncer de mama RH+ e HER2- com recorrência locorregional ou metastático.

O demandante considerou a seguinte estimativa da distribuição atual do mercado dos medicamentos comparados: fulvestranto (17,0%); anastrozol (23,0%); letrozol (23,0%), exemestano (21,0%), tamoxifeno (16,0%) e abemaciclibe + inibidor de aromatase (5%). Contudo, a associação abemaciclibe + inibidor de aromatase aumentaria a participação no mercado ao longo dos anos e passaria a ter um crescimento anual de 5% nos anos subsequentes, chegando a 25% do mercado no quinto ano. E os demais medicamentos perderiam igualmente mercado.

Foram considerados os custos de aquisição de medicamentos, administração de medicamentos (apenas para fulvestranto, a única droga intramuscular) e eventos adversos. Para os medicamentos, considerou-se o preço fábrica com 18% de ICMS da lista CMED.

Foi realizada uma análise de sensibilidade univariada, considerando uma variação para $\pm 20\%$ dos principais parâmetros considerados no modelo. Por meio de um gráfico de Tornado foram identificados os parâmetros com maior impacto no modelo: % de câncer de mama HR+/HER2-, custo do abemaciclibe e incidência de câncer de mama no Brasil.

O resultado apresentado pelo demandante foi um impacto orçamentário no primeiro ano após a incorporação de aproximadamente R\$89 milhões e de R\$1,34 bilhões ao longo dos 5 anos após a incorporação de abemacicicla associado com anastrozol e de R\$88 milhões e de R\$1,32 bilhões ao longo dos 5 anos após a incorporação se o uso de abemacicicla for associado com letrozol (Tabela 6).

Tabela 6. Impacto orçamentário apresentado pelo proponente

	Ano atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Abemaciclibe + Anastrozol	R\$0	R\$102.876.326	R\$205.752.652	R\$308.628.978	R\$411.505.304	R\$514.381.630
<i>Abemaciclibe</i>	R\$0	R\$91.208.571	R\$182.417.142	R\$273.625.714	R\$364.834.285	R\$456.042.856
<i>Anastrozol</i>	R\$0	R\$11.104.479	R\$22.208.959	R\$33.313.438	R\$44.417.917	R\$55.522.397
Abemaciclibe + Letrozol	R\$0	R\$101.598.671	R\$203.197.341	R\$304.796.012	R\$406.394.682	R\$507.993.353
<i>Abemaciclibe</i>	R\$0	R\$91.208.571	R\$182.417.142	R\$273.625.714	R\$364.834.285	R\$456.042.856
<i>Letrozol</i>	R\$0	R\$9.826.824	R\$19.653.648	R\$29.480.472	R\$39.307.296	R\$49.134.120
Fulvestranto	R\$186.535.076	R\$177.208.323	R\$167.881.569	R\$158.554.815	R\$149.228.061	R\$139.901.307
Anastrozol	R\$25.736.590	R\$24.449.760	R\$23.162.931	R\$21.876.101	R\$20.589.272	R\$19.302.442
Letrozol	R\$22.797.983	R\$21.658.084	R\$20.518.184	R\$19.378.285	R\$18.238.386	R\$17.098.487
Exemestano	R\$23.293.452	R\$22.128.779	R\$20.964.107	R\$19.799.434	R\$18.634.762	R\$17.470.089
Tamoxifeno	R\$5.282.717	R\$5.018.581	R\$4.754.446	R\$4.490.310	R\$4.226.174	R\$3.962.038
TOTAL com ABE-ANA	R\$263.645.818	R\$353.339.853	R\$443.033.888	R\$532.727.923	R\$622.421.958	R\$712.115.993
TOTAL com ABE-LTZ	R\$263.645.818	R\$352.062.198	R\$440.478.578	R\$528.894.957	R\$617.311.337	R\$705.727.716
	Ano atual vs Ano 1	Ano atual vs Ano 2	Ano atual vs Ano 3	Ano atual vs Ano 4	Ano atual vs Ano 5	IMPACTO TOTAL EM 5 ANOS
Impacto orçamentário vs ABE-ANS	R\$89.694.035	R\$179.388.070	R\$269.082.105	R\$358.776.140	R\$448.470.175	R\$1.345.410.525
Impacto orçamentário vs ABE-LTZ	R\$88.416.380	R\$176.832.759	R\$265.249.139	R\$353.665.519	R\$442.081.898	R\$1.326.245.695

Abaixo destacamos as principais limitações da análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente.

- Não foi apresentado o embasamento teórico que fundamentou as escolhas das estimativas utilizadas na distribuição de mercado da tecnologia avaliada e dos comparadores.
- A população elegível não levou em consideração dados de prevalência, o que pode subestimar os resultados.
- Não foi apresentada a referência dos estudos clínicos que embasam o número de ciclos considerados para o tratamento com os comparadores.
- Da mesma forma, não foi informada a fonte dos custos de administração do medicamento intramuscular.
- Sobre os custos por eventos adversos, a referência informada é um estudo sobre eventos adversos de terapias direcionadas (sorafenibe, sunitinibe, pazopanibe, bevacizumabe, everolímus e temsirolímus) no tratamento de carcinoma de células renais metastático, que difere bastante do escopo desta avaliação.
- Apesar dos autores mencionarem que parte do custo incremental estimado poderá ser compensado com uma redução nos custos com hospitalizações após a progressão, há incertezas nessa afirmação pois este desfecho não foi mensurado, tampouco inserido na análise de impacto orçamentário.
- Ademais, o impacto orçamentário apresentado leva em consideração medicamentos disponibilizados tanto para primeira quanto para segunda linha terapêutica da doença, contudo a indicação para a qual o abemaciclibe está sendo proposto é apenas para primeira linha (em associação com inibidor de aromatase). Logo, neste contexto, alguns medicamentos e estágios da doença não deveriam ter sido computados.
- Não apresentou o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário atual (sem o uso de abemaciclibe), apresenta uma diferença do impacto com abemaciclibe em relação ao ano atual (sem abemaciclibe), o que não leva em consideração a estimativa populacional ao longo dos cinco anos do horizonte temporal.

Considerando estas limitações, não se pode afirmar que o cálculo do impacto orçamentário apresentado pelo demandante seja uma representação fidedigna das consequências financeiras da incorporação desta tecnologia no arsenal terapêutico da ANS.

AIO recalculado

Tendo em vista as fragilidades do modelo apresentado, é proposta uma nova análise de impacto orçamentário, com quatro cenários distintos. O cenário base, representa o cenário atual no qual não se utiliza o abemaciclibe. No cenário alternativo 1, manteve-se o *market share* (cobertura de 25% do mercado ao final de cinco anos) e número de ciclos por ano estabelecidos pelo demandante. No cenário alternativo 2 manteve-se o *market share* estabelecido pelo demandante e o número de ciclos por ano foram ajustados. No cenário alternativo 3 o *market share* foi alterado (cobertura de 40% do mercado ao final de cinco anos) e o número de ciclos por ano foram ajustados.

Para o cálculo da população elegível, considerou-se parâmetros diferentes daqueles apresentados pelo demandante. As seguintes variáveis foram inseridas na análise: taxa de prevalência, incidência e mortalidade de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama RH+/HER2- (**Tabela 7**).

Tabela 7. Parâmetros da população

Variável	Valor	Ref
Prevalência de câncer mama (CM)	66280	Inca 2020 (site)
Prevalência de CM RH+ HER2-	67%	Seer
Taxa de crescimento populacional anual pra 2021	0,74%	IBGE 2021 (site)
Prevalência CM ajustada para 2021 (taxa de crescimento)	66770	calculado
Incidência de CM RH+ HER2-	0,085%	Seer
Mortalidade CM	0,016%	Inca 2017
CM HR+ HER2- avançado	20,00%	Proponente
CM HR+ HER2- precoce (CMP)	80,00%	Proponente
CM HR+ HER2- recorrente (CMPR)	30,00%	Proponente
CMPR sensível à TE	76,00%	Proponente
CM RH+ HER2 avançado + sensível à TE	soma	calculado
..... Pós menopausa	80,00%	Proponente
..... Sem crise visceral	90,00%	Proponente
População ANS	24,20%	ANS*

*Fontes: Sistema de Informações de Beneficiários-SIB/ANS/MS e População - IBGE/Datasus/2012.

Disponível em: <https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>

A análise considerou um horizonte temporal de cinco anos e a população elegível (contabilizada em 2020) foi ajustada para a prevista em 2021 considerando a taxa prevista de crescimento do IBGE de 0,74 % para o ano (

Tabela 8).

Tabela 8. População de mulheres com câncer de mama RH+/HER2-, com base em estimativas de população geral

Populacional/ Ano	2021	2022	2023	2024	2025
População mulheres CM RH+ HER2-	44736,22	44767,08	44797,97	44828,88	44859,82
CM HR+ HER2- avançado	8947,24	8953,42	8959,59	8965,78	8971,96
CM HR+ HER2- precoce (CMP)	35788,97	35813,67	35838,38	35863,11	35887,85
CM HR+ HER2- recorrente (CMPR)	10736,69	10744,10	10751,51	10758,93	10766,36
CMPR sensível à TE	8159,89	8165,52	8171,15	8176,79	8182,43
CM RH+ HER2 avançado + sensível à TE	17107,13	17118,93	17130,75	17142,57	17154,39
_____ Pós menopausa	13685,70	13695,15	13704,60	13714,05	13723,51
_____ Sem crise visceral	12317,13	12325,63	12334,14	12342,65	12351,16
População elegível	12317	12326	12334	12343	12351
População elegível ANS	2.981	2.983	2.985	2.987	2.989

Com relação aos custos dos medicamentos, os valores foram atualizados de acordo com a lista da CMED de 07/01/2020. Adotamos o preço de fábrica (PF) 18% de ICMS para todos os medicamentos, exceto para o letrozol, por não apresentar este valor, foi utilizado PF0%. Para todos os medicamentos foi considerado o de referência (Tabela 9).

Tabela 9. Preço dos medicamentos e custo dos tratamentos por paciente

Medicamento	Apresentação	Preço por embalagem*	Custo ciclo 1	Custo outros ciclos
Abemaciclibe	Oral, 150 mg embalagem com 60cp	R\$ 16.225,65	-	R\$ 15.143,94
Anastrozol	Oral, 1mg, embalagem com 14cp	R\$ 743,73	-	R\$ 743,73
Letrozol	Oral, 2,5 mg, embalagem com 28cp	R\$ 658,15	-	R\$ 658,15
Abemaciclibe + Anastrozol	-	-	-	R\$ 15.887,67
Abemaciclibe + Letrozol	-	-	-	R\$ 15.802,09
Exemestano	Oral, 25mg, embalagem com 30cp	R\$ 760,18	-	R\$ 709,50
Tamoxifeno	Oral, 20mg, embalagem com 30cp	R\$ 226,23	-	R\$ 422,30
Fulvestranto	IM, 250mg/5mL, embalagem com 2 unidades	R\$ 7.181,00	R\$ 21.543,00	R\$ 7.181,00
Aplicação fulvestranto**	-	R\$ 155,39	R\$ 932,34	R\$ 310,78
Total fulvestranto e aplicação	-	-	R\$ 22.475,34	R\$ 7.491,78

* Conforme CMED 07/01/2020. **Valor apresentado pelo demandante. IM: intramuscular. Cp: comprimidos.

Cenário Base

No cenário base, consideramos o quantitativo de mulheres de acordo com a

Tabela 8 acima, estratificado de acordo com o *market share* definido pelo proponente (

Tabela 10).

Tabela 10. População no cenário base

Medicamento	mercado atual*	2021	2022	2023	2024	2025
Abemaciclibe +IA	0%	0	0	0	0	0
Anastrozol	23%	686	686	687	687	687
Letrozol	23%	686	686	687	687	687
Exemestano	21%	626	626	627	627	628
Tamoxifeno	16%	477	477	478	478	478
Fulvestranto	17%	507	507	507	508	508
N_total_ano		2.474	2.476	2.477	2.479	2.481

*Informado pelo proponente

Consideramos um número médio de ciclos possíveis em um ano conforme posologia de cada medicamento (**Tabela 11**).

Tabela 11. Custo anual dos tratamentos por paciente por ano, considerando o número de ciclos ajustados

Medicamento	Ciclos de 28 dias	Custo ciclo/ano	Custo evento adverso por ano*	Custo total 1º ano	Custo total outros anos
Abemaciclibe + Anastrozol	13,04	R\$ 207.175,22	942,74	R\$ 208.117,96	R\$ 208.117,96
Abemaciclibe + Letrozol	13,04	R\$ 206.059,25	942,74	R\$ 207.001,99	R\$ 207.001,99
Anastrozol	13,04	R\$ 9.698,24	71,42	R\$ 9.769,66	R\$ 9.769,66
Letrozol	13,04	R\$ 8.582,28	71,42	R\$ 8.653,70	R\$ 8.653,70
Exemestano	13,04	R\$ 9.251,90	33,44	R\$ 9.285,34	R\$ 9.285,34
Tamoxifeno	13,04	R\$ 5.506,74	124,76	R\$ 5.631,50	R\$ 5.631,50
Fulvestranto	13,04	R\$ 97.692,81	73,55	R\$ 112.749,92	R\$ 97.766,36

*Valor por paciente, por ano, calculado segundo os dados do demandante.

Dessa forma, considerando a população elegível à saúde suplementar, o impacto orçamentário total, sem o uso de abemaciclibe, seria de R\$ 361.427.328,40 (**Tabela 12**).

Tabela 12. Impacto orçamentário previsto para o cenário base

Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025	Total
Abemaciclibe + Anastrozol	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
Abemaciclibe + Letrozol	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
Anastrozol	R\$6.697.801,08	R\$6.702.422,56	R\$6.707.047,24	R\$6.711.675,10	R\$6.716.306,15	R\$33.535.252,14
Letrozol	R\$5.932.728,38	R\$5.936.821,97	R\$5.940.918,37	R\$5.945.017,61	R\$5.949.119,67	R\$29.704.606,00
Exemestano	R\$5.812.219,11	R\$5.816.229,55	R\$5.820.242,74	R\$5.824.258,71	R\$5.828.277,45	R\$29.101.227,56
Tamoxifeno	R\$2.685.771,46	R\$2.687.624,64	R\$2.689.479,10	R\$2.691.334,84	R\$2.693.191,86	R\$13.447.401,89
Fulvestranto	R\$57.133.412,33	R\$49.575.023,36	R\$49.609.230,13	R\$49.643.460,50	R\$49.677.714,49	R\$255.638.840,81
Total	R\$78.261.932,37	R\$70.718.122,08	R\$70.766.917,58	R\$70.815.746,75	R\$70.864.609,62	R\$361.427.328,40

Cenário alternativo 1

No cenário 1, mantemos o *market share* e o número de ciclos apresentados pelo proponente. Sendo que para a associação abemaciclibe + inibidor de aromatase (ABE/IA) um *market share* de 5% do mercado no primeiro ano, após a incorporação, e um crescimento anual de 5% ao ano nos anos subsequentes, chegando a 25% do mercado no quinto ano. Assumiu-se que todos os tratamentos atuais perderiam igualmente mercado para ABE/IA. Assim, todos os medicamentos perderiam 5% do seu mercado para ABE/IA no primeiro ano, após a incorporação, e 10%, 15%, 20% e 25% nos anos subsequentes.

Nos cálculos, foram utilizados o percentual da população que utiliza o sistema de saúde suplementar (Tabela 13). A diferença deste cenário para o apresentado pelo proponente esteve na população, pois foi considerada a prevalência e a mortalidade, assim como a população que utiliza a saúde suplementar.

Tabela 13. População saúde suplementar, conforme *market share* definido pelo proponente

Medicamento	% inicial	2021	2022	2023	2024	2025
Abemaciclibe + IA	5%	149	298	448	597	747
Anastrozol	23%	651	617	584	550	516
Letrozol	23%	651	617	584	550	516
Exemestano	21%	595	564	533	502	471
Tamoxifeno	16%	453	430	406	382	359
Fulvestranto	17%	481	456	431	406	381
N_total_ano		2981	2983	2985	2987	2989

A **Tabela 14** apresenta os cálculos dos custos do tratamento por paciente-ano. Ao final de 5 anos, é previsto um orçamento de R\$ R\$ 1.050.730.127,70 se a associação abemaciclibe mais anastrozol for incorporada e um orçamento de R\$ 1.048.039.059,92 se a associação de abemaciclibe mais letrozol for incorporada ao rol da saúde suplementar (**Tabela 15**).

Tabela 14. Custo anual dos tratamentos por paciente por ano

Medicamento	Ciclos de 28 dias	Custo ciclo/ano	Custo evento adverso*	Custo total 1º ano	Custo total outros anos
Abemaciclibe + Anastrozol	28,08	R\$ 446.125,77	942,74	R\$ 447.068,51	R\$ 447.068,51
Abemaciclibe + Letrozol	28,08	R\$ 443.722,69	942,74	R\$ 444.665,43	R\$ 444.665,43
Anastrozol	22,40	R\$ 16.659,55	71,42	R\$ 16.730,97	R\$ 16.730,97
Letrozol	22,40	R\$ 14.742,56	71,42	R\$ 14.813,98	R\$ 14.813,98
Exemestano	14,31	R\$ 10.152,96	33,44	R\$ 10.186,40	R\$ 10.186,40
Tamoxifeno	14,36	R\$ 6.064,17	124,76	R\$ 6.188,93	R\$ 6.188,93
Fulvestranto	25,44	R\$ 190.590,88	73,55	R\$ 205.647,99	R\$ 190.664,43

*Valor por paciente, por ano, informado pelo demandante. Considerado mesmo nº de ciclos do demandante.

Tabela 15. Impacto orçamentário previsto, segundo o cenário 1, para população da saúde suplementar com câncer de mama HR+ HER2-

Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025	Total
Abemaciclibe + Anastrozol	R\$ 33.314.944,02	R\$ 66.675.862,66	R\$ 100.082.803,51	R\$ 133.535.814,20	R\$ 167.034.942,39	R\$ 500.644.366,79
Abemaciclibe + Letrozol	R\$ 33.135.869,26	R\$ 66.317.466,01	R\$ 99.544.837,60	R\$ 132.818.031,38	R\$ 166.137.094,77	R\$ 497.953.299,01
Anastrozol	R\$ 10.896.765,59	R\$ 10.330.374,66	R\$ 9.763.196,92	R\$ 9.195.231,55	R\$ 8.626.477,74	R\$ 48.812.046,47
Letrozol	R\$ 9.648.242,05	R\$ 9.146.746,74	R\$ 8.644.554,77	R\$ 8.141.665,43	R\$ 7.638.077,98	R\$ 43.219.286,97
Exemestano	R\$ 6.057.435,45	R\$ 5.742.582,71	R\$ 5.427.292,59	R\$ 5.111.564,63	R\$ 4.795.398,38	R\$ 27.134.273,76
Tamoxifeno	R\$ 2.804.039,92	R\$ 2.658.291,83	R\$ 2.512.341,27	R\$ 2.366.188,04	R\$ 2.219.831,91	R\$ 12.560.692,98
Fulvestranto	R\$ 98.996.991,69	R\$ 87.013.306,55	R\$ 82.235.937,64	R\$ 77.451.934,52	R\$ 72.661.290,34	R\$ 418.359.460,74
Total com abema-anastrozol	R\$ 161.718.418,73	R\$ 181.567.165,16	R\$ 208.666.126,70	R\$ 235.802.398,37	R\$ 262.976.018,74	R\$ 1.050.730.127,70
Total com abema-letrozol	R\$ 161.539.343,96	R\$ 181.208.768,50	R\$ 208.128.160,78	R\$ 235.084.615,55	R\$ 262.078.171,13	R\$ 1.048.039.059,92

Cenário alternativo 2

No cenário 2, mantemos o *market share* apresentado pelo proponente e ajustamos o número de ciclos dos medicamentos por ano. Como cada medicamento é administrado em ciclos de 28 dias, o total de ciclos em um ano é equivalente a 13 ciclos, aproximadamente, conforme apresentado na **Tabela 11**.

A avaliação de impacto orçamentário foi calculada considerando-se a população de mulheres com câncer de mama HR positivo HER 2 negativo que utilizam o sistema de saúde suplementar (**Tabela 16**).

Tabela 16. População saúde suplementar, conforme *market share* definido pelo proponente

Medicamento	% inicial	2021	2022	2023	2024	2025
Abemaciclibe + IA	5%	149	298	448	597	747
Abemaciclibe + Anastrozol	2,5%	75	149	224	299	374
Abemaciclibe + Letrozol	2,5%	75	149	224	299	374
Anastrozol	23%	651	617	584	550	516
Letrozol	23%	651	617	584	550	516
Exemestano	21%	595	564	533	502	471
Tamoxifeno	16%	453	430	406	382	359
Fulvestranto	17%	481	456	431	406	381
Total		2981	2983	2985	2987	2989

Ao final de 5 anos, o impacto orçamentário previsto para a saúde suplementar foi da ordem de R\$ 541 milhões com a associação abemaciclibe mais anastrozol e de R\$ 539 milhões com a associação de abemaciclibe mais letrozol, como mostra a **Tabela 17**.

Tabela 17. Impacto orçamentário previsto, segundo o cenário 2

AIO	2021	2022	2023	2024	2025	Total por medicamento
Abemaciclibe + Anastrozol	R\$ 15.508.670,08	R\$ 31.038.742,12	R\$ 46.590.238,28	R\$ 62.163.180,73	R\$ 77.757.591,66	R\$ 233.058.422,88
Abemaciclibe + Letrozol	R\$ 15.425.510,00	R\$ 30.872.307,21	R\$ 46.340.413,66	R\$ 61.829.851,39	R\$ 77.340.642,48	R\$ 231.808.724,74
Anastrozol	R\$ 6.362.911,03	R\$ 6.032.180,31	R\$ 5.700.990,15	R\$ 5.369.340,08	R\$ 5.037.229,62	R\$ 28.502.651,18
Letrozol	R\$ 5.636.091,96	R\$ 5.343.139,77	R\$ 5.049.780,62	R\$ 4.756.014,09	R\$ 4.461.839,75	R\$ 25.246.866,19
Exemestano	R\$ 5.521.608,16	R\$ 5.234.606,59	R\$ 4.947.206,33	R\$ 4.659.406,97	R\$ 4.371.208,09	R\$ 24.734.036,14
Tamoxifeno	R\$ 2.551.482,88	R\$ 2.418.862,17	R\$ 2.286.057,23	R\$ 2.153.067,87	R\$ 2.019.893,90	R\$ 11.429.364,06
Fulvestranto	R\$ 54.276.741,72	R\$ 44.617.521,03	R\$ 42.167.845,61	R\$ 39.714.768,40	R\$ 37.258.285,86	R\$ 218.035.162,62
Total com abema-anastrozol	R\$ 89.857.505,83	R\$ 94.685.051,99	R\$ 106.742.118,23	R\$ 118.815.778,14	R\$ 130.906.048,87	R\$ 541.006.503,06
Total com abema-letrazol	R\$ 89.774.345,75	R\$ 94.518.617,08	R\$ 106.492.293,60	R\$ 118.482.448,79	R\$ 130.489.099,70	R\$ 539.756.804,92

Cenário alternativo 3

No cenário 3, foi adotado um *market share* inicial de 8% do mercado no primeiro ano após a incorporação da associação abemaciclibe mais inibidor de aromatase, e um crescimento anual de 8% ao ano nos anos subsequentes, chegando ao final de cinco anos com uma cobertura de 40% da população com câncer de mama metastático HR+/HER- na pós-menopausa, sem crise visceral, ajustada para parcela da população que possui planos de saúde privado no Brasil. Assumiu-se que os tratamentos atuais perderiam igualmente mercado para ABE/IA. Assim, todos os medicamentos perdem 8% do seu mercado para ABE/IA no primeiro ano após a incorporação e 16%, 24%, 32% e 40% no segundo, terceiro, quarto e quinto ano após a incorporação, respectivamente. Neste cenário, manteve-se a quantidade de aproximadamente 13 ciclos administrados por ano, da mesma forma que o cenário 2. Foi considerado o percentual da população que utiliza a saúde suplementar (**Tabela 18**).

Tabela 18. População saúde suplementar, com *market share* alterado

Medicamento	% inicial	2021	2022	2023	2024	2025
Abemaciclibe + IA	8%	238	477	716	956	1196
Abemaciclibe + Anastrozol	4%	119	239	358	478	598
Abemaciclibe + Letrozol	4%	119	239	358	478	598
Anastrozol	23%	631	576	522	467	412
Letrozol	23%	631	576	522	467	412
Exemestano	21%	576	526	476	427	377
Tamoxifeno	16%	439	401	363	325	287
Fulvestranto	17%	466	426	386	345	305
Total		2981	2983	2985	2987	2989

Ao final de cinco anos, o impacto orçamentário incremental resultaria em aproximadamente R\$ 648 milhões com a associação abemaciclibe mais anastrozol e R\$ 646 milhões com a associação abemaciclibe mais letrozol se tais associações passassem a serem ofertadas à população com câncer de mama metastático HR+/HER- na pós-menopausa, sem crise visceral e que possui plano de saúde privado no Brasil (**Tabela 19**).

Tabela 19. Impacto orçamentário previsto, segundo o cenário 3, para população com câncer de mama HR+ HER2- ajustada para o contexto da saúde suplementar

AIO	2021	2022	2023	2024	2025	Total por medicamento
Abemaciclibe + Anastrozol	R\$ 24.813.872,13	R\$ 49.661.987,40	R\$ 74.544.381,26	R\$ 99.461.089,17	R\$ 124.412.146,65	R\$ 372.893.476,61
Abemaciclibe + Letrozol	R\$ 24.680.816,01	R\$ 49.395.691,54	R\$ 74.144.661,85	R\$ 98.927.762,22	R\$ 123.745.027,97	R\$ 370.893.959,59
Anastrozol	R\$ 6.161.977,00	R\$ 5.630.034,95	R\$ 5.097.355,90	R\$ 4.563.939,07	R\$ 4.029.783,69	R\$ 25.483.090,61
Letrozol	R\$ 5.458.110,11	R\$ 4.986.930,45	R\$ 4.515.097,96	R\$ 4.042.611,97	R\$ 3.569.471,80	R\$ 22.572.222,30
Exemestano	R\$ 5.347.241,59	R\$ 4.885.632,82	R\$ 4.423.384,49	R\$ 3.960.495,92	R\$ 3.496.966,47	R\$ 22.113.721,28
Tamoxifeno	R\$ 2.470.909,74	R\$ 2.257.604,70	R\$ 2.044.004,11	R\$ 1.830.107,69	R\$ 1.615.915,12	R\$ 10.218.541,36
Fulvestranto	R\$ 52.562.739,35	R\$ 41.643.019,63	R\$ 37.703.014,90	R\$ 33.757.553,14	R\$ 29.806.628,69	R\$ 195.472.955,70
Total com abema-anastrozol	R\$ 96.814.849,91	R\$ 109.065.209,94	R\$ 128.327.238,62	R\$ 147.615.796,96	R\$ 166.930.912,43	R\$ 648.754.007,86
Total com abema-letrazol	R\$ 96.681.793,79	R\$ 108.798.914,08	R\$ 127.927.519,21	R\$ 147.082.470,01	R\$ 166.263.793,74	R\$ 646.754.490,84

Resultado do impacto orçamentário incremental

Considerando como referência o cenário base (sem o abemaciclibe), a incorporação do abemaciclibe associado ao anastrozol agregaria um incremento R\$ 179.579.174,66 para alcançar uma cobertura de 25% da população e de R\$ 287.326.679,46 para alcançar uma cobertura de 40% da população, tendo como base a população elegível à saúde suplementar (**Tabela 20**). A incorporação do abemaciclibe associado ao letrozol agregaria um incremento R\$ 178.329.476,52 para alcançar uma cobertura de 25% da população e de R\$ 285.327.162,44 para alcançar uma cobertura de 40% da população, tendo como base a população elegível à saúde suplementar (

Tabela 21).

Tabela 20. Impacto orçamentário incremental (abemaciclibe mais anastrozol)

Período	Cenário alternativo 1 x Cenário Base	Cenário alternativo 2 x Cenário Base	Cenário alternativo 3 x Cenário Base
2021	R\$83.456.486,36	R\$11.595.573,46	R\$18.552.917,54
2022	R\$110.849.043,08	R\$23.966.929,92	R\$38.347.087,87
2023	R\$137.899.209,12	R\$35.975.200,65	R\$57.560.321,04
2024	R\$164.986.651,61	R\$48.000.031,38	R\$76.800.050,21
2025	R\$192.111.409,12	R\$60.041.439,25	R\$96.066.302,81
Total	R\$689.302.799,30	R\$179.579.174,66	R\$287.326.679,46

Tabela 21. Impacto orçamentário incremental (abemaciclibe mais letrozol)

Período	Cenário alternativo 1 x Cenário Base	Cenário alternativo 2 x Cenário Base	Cenário alternativo 3 x Cenário Base
2021	R\$83.277.411,60	R\$11.512.413,39	R\$18.419.861,42
2022	R\$110.490.646,43	R\$23.800.495,00	R\$38.080.792,01
2023	R\$137.361.243,20	R\$35.725.376,02	R\$57.160.601,63
2024	R\$164.268.868,79	R\$47.666.702,04	R\$76.266.723,26
2025	R\$191.213.561,51	R\$59.624.490,08	R\$95.399.184,12
Total	R\$686.611.731,53	R\$178.329.476,52	R\$285.327.162,44

5.7. Avaliação por outras agências de ATS

Foram realizadas buscas de avaliações deste medicamento pelas agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde *National Institute for Health and Care excellence – NICE*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*, *Scottish Medicine Consortium – SMC*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC* e Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. – INFARMED.

No Reino Unido, o NICE, recomenda o uso do abemaciclib com um inibidor da aromatase como uma opção para o tratamento do câncer de mama localmente avançado ou metastático, positivo para receptores hormonais, negativo para o fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), como primeira terapia endócrina em adultos. Se um paciente tiver câncer de mama localmente avançado ou metastático, positivo para receptores hormonais, negativo para HER2, não tratado anteriormente e o médico responsável por seus cuidados achar que o abemaciclibe é o tratamento correto, ele deverá estar disponível para uso, em conformidade com as recomendações da NICE, desde que haja acordo comercial (NICE, 2019).

O CADTH recomendou, em junho de 2019, a incorporação do abemaciclibe em combinação com inibidores da aromatase para o tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo, como terapia inicial endócrina conforme as seguintes condições (CADTH, 2019):

- Melhoria da relação custo-efetividade para um nível aceitável.
- O custo do tratamento com abemaciclibe não deve exceder o custo do tratamento com outros inibidores de quinases dependentes de ciclinas (CDK) 4/6 disponíveis.

Os pacientes elegíveis incluem mulheres na pós-menopausa e homens com bom desempenho e intolerância ou contraindicação aos inibidores CDK 4/6 disponíveis. As mulheres que estão na pós-menopausa (tanto quimicamente ou cirurgicamente) são elegíveis.

O SMC recomendou o abemaciclibe para o tratamento de câncer de mama avançado ou metastático em dois contextos diferentes. Foi aceito para uso em combinação com inibidores da aromatase como terapia inicial em pacientes que não receberam terapia prévia com base em hormônios endócrinos. Também foi aceito para uso restrito em combinação com fulvestranto para pacientes cuja condição progrediu ou após a terapia endócrina ou durante a terapia endócrina de primeira linha (SMC - SCOTTISH MEDICINE CONSORTIUM, 2019).

Na Austrália, o PBAC lista o uso do abemaciclib para o tratamento de câncer de mama avançado HR+, HER2- em mulheres que não estejam na pré-menopausa, assim como o ribociclibe. O PBAC considerou que o abemaciclib + IA não era inferior em termos de eficácia e segurança ao ribociclib + IA, mas que havia diferenças entre os perfis de segurança dos dois inibidores de ciclina CDK4/6. Em um cenário de custo-minimização, o abemaciclibe foi recomendado e considerado alternativa terapêutica ao ribociclibe (PBAC, 2019) . Dessa forma, os seguintes critérios foram estabelecidos:

- abemaciclibe não deve ser utilizado em combinação com ribociclibe;
- pacientes tratados anteriormente com um inibidor da aromatase para esta indicação não devem ser contemplados (o inibidor de aromatase é considerado o tratamento padrão em contextos adjuvantes);
- pacientes tratados anteriormente com ribociclibe não devem ser contemplados, a menos que tenha desenvolvido uma intolerância ao ribociclibe que exija a interrupção permanente do tratamento.

O INFARMED recomenda o abemaciclibe como terapêutica endócrina inicial de mulheres na pós-menopausa com câncer da mama metastático ou avançado HR positivo e HER2 negativo. Em sua avaliação, conclui que existem dados indicativos de valor terapêutico acrescentado não quantificável do abemaciclibe em associação ao anastrozol ou letrozol em comparação com o anastrozol ou letrozol e tamoxifeno. O abemaciclibe também possui comparabilidade relativa ao palbociclibe + anastrool/letrozol (ANAS/LTZ) e ribociclibe + ANAS/LTZ. O custo da terapêutica com abemaciclibe foi inferior ao custo da terapêutica com palbociclibe (INFARMED, 2019).

5.8. Implementação

A inclusão do abemaciclibe no rol da ANS não requer alteração de infraestrutura para a sua correta utilização. Caso o medicamento abemaciclibe em combinação com inibidores da aromatase para o tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo seja incorporado ao rol de medicamentos da ANS, este será disponibilizado conforme a indicação aprovada por este órgão e as responsabilidades pela sua aquisição deverão ser das instituições privadas, respeitando-se os acordos de financiamento estabelecidos na saúde suplementar e a garantia da linha de cuidado da doença.

É essencial que sejam estabelecidos mecanismos de controle e monitoramento do tratamento, de forma a alcançar os resultados esperados. Ademais, aconselha-se que os pacientes em uso de abemaciclibe sejam monitorados com exames clínicos e laboratoriais, principalmente aqueles com sinais e sintomas de trombose venosa e embolia pulmonar e também vigilância para o aumento da enzima hepática alanina transaminase (ALT) que pode ser indicativo de comprometimento da função do órgão.

5.9. Considerações finais

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do abemaciclibe associado a inibidor de aromatase como terapia endócrina inicial para o tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo é baseada em um ECR fase III (MONARCH 3) e compara a associação à terapia endócrina isolada, com evidência graduada como moderada para os desfechos de sobrevida livre de progressão e eventos adversos. De forma geral, há ganho na sobrevida livre de progressão, mas não há informações sobre o benefício para a sobrevida global. Ademais, pacientes com pior prognóstico e que apresentam resistência endócrina não alcançam benefício em termos de sobrevida livre de progressão. Quanto ao benefício clínico alcançado, os resultados foram variáveis entre os grupos, desde não diferindo até diferindo para subpopulações específicas. Quanto ao perfil de eventos adversos, a associação apresenta expressiva incidência de diarreia.

Em relação à avaliação realizada pelas agências internacionais de ATS - NICE, CADTH, SMC, PBAC e INFARMED, estas recomendam a uso da associação para o tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo. Mencionam sobre as incertezas a respeito do aumento do tempo de sobrevida global e sobre a necessidade de realizar um acordo comercial para alcance de uma melhor custo-efetividade do medicamento.

Foram encontrados estudos de comparação indireta do abemaciclibe versus os demais representantes da classe dos inibidores de ciclina CDK4/6 e as evidências sugerem que o abemaciclibe não é diferente dos demais representantes da classe em termos de eficácia, mensurada pela sobrevida livre de progressão. Já quanto à segurança, o perfil de eventos adversos é variável entre eles. Tais informações devem ser ponderadas no momento da tomada de decisão.

O impacto orçamentário apresentado pelo demandante teve algumas inconsistências e incertezas. Contudo, quando novos parâmetros foram inseridos na avaliação e cenários distintos criados, os resultados de impacto orçamentário incremental variaram entre aproximadamente 180 a 280 milhões de reais, dependendo da taxa de cobertura. Valores abaixo do apresentado pelo demandante, cujo impacto em cinco anos seria da ordem de 1,3 bilhões de reais.

Por último, destacamos alguns pontos a serem considerados nesta avaliação, como as incertezas em relação à sobrevida global, não foi apresentado diferença em relação ao comparador; poucos pacientes atingiram uma resposta completa, sendo que a maioria alcançou uma resposta parcial ou estabilidade da doença. Também há de se ponderar se o custo do tratamento é justificado pelo benefício clínico alcançado.

6. REFERÊNCIAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. *Breast Cancer Risk Factors* 12. . [S.l: s.n.], 2017.

BASELGA, J. *et al.* Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, v. 366, p. 520–529, 2011.

BMJ BEST PRACTICE. *Câncer de mama metastático - Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice*. Disponível em: <<https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/718#referencePop1>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE 2018. 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde*. . [S.l: s.n.], , 2019

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

BUZDAR, A. U. *et al.* A Phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. *Cancer*, v. 79, n. 4, p. 730–739, 15 fev. 1997. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291097-0142%2819970215%2979%3A4%3C730%3A%3AAID-CNCR10%3E3.0.CO%3B2-0>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

CADTH. *Abemaciclib for advanced or metastatic Breast Cancer*. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/abemaciclib-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details>>. Acesso em: 11 fev. 2020.

CAMPOS, S. *et al.* A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. *Clinical Breast Cancer*, v. 9, n. 1, p. 39–44, 1 fev. 2009.

CANCER TODAY. *Estimated number of new cases in 2018*. Disponível em:

<http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_>. Acesso em: 10 fev. 2020.

CARDOSO, F. *et al.* 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Annals of Oncology*, v. 29, n. 8, p. 1634–1657, 2018.

CMED - CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS. *Listas de preços de medicamentos - Anvisa*. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

DEKOVEN, M. *et al.* Treatment pattern by hormone receptors and HER2 status in patients with metastatic breast cancer in the UK, Germany, France, Spain and Italy (EU-5): Results from a physician survey. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, v. 1, n. 5, p. 453–463, set. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24236422>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

DENG, Y. *et al.* CDK4/6 Inhibitors in Combination With Hormone Therapy for HR + /HER2 – Advanced Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Breast Cancer*, v. 18, n. 5, p. e943–e953, 2018.

DI LEO, A. *et al.* Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250 mg With Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*, v. 28, 2010. Disponível em: <<http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2010.28.8415>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

DOMBERNOWSKY, P. *et al.* Letrozole, a New Oral Aromatase Inhibitor for Advanced Breast Cancer: Double-Blind Randomized Trial Showing a Dose Effect and Improved Efficacy and Tolerability Compared With Megestrol Acetate. *J Clin Oncol*. [S.l.: s.n.], 1998.

DRUGBANK. *Abemaciclib*. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB12001>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

ELI LILLY DO BRASIL LTDA. Bula de medicamento. Verzenios: abemaciclibe. v. 002, n. 11, p. 1–19, 2015.

FERNANDES, R. A. *et al.* PCN31 Sequential Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma with Targeted Therapies: Adverse Events Associated Costs, from the Public and Private Perspectives in Brazil. *Value*

in Health, v. 14, n. 7, p. A439, 1 nov. 2011.

GENÉRICO, M. Bula Profissional da Saúde -1 -. p. 1–15, 1999.

GIULIANO, 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. *The Lancet Oncology*, v. 20, n. 10, p. 1360–1369, 2019.

GOETZ, M. P. *et al.* MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 35, n. 32, p. 3638–3646, 2017.

GOOGLE PATENTS. *BRPI0924183B1 - inibidores de cdk4 / 6 cinase, seus usos e forma cristalina iii e formulação farmacêutica*. Disponível em: <<https://patents.google.com/patent/BRPI0924183B1/en>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

GUYATT GH, OXMAN AD, VIST GE, KUNZ R, FALCK-YTTER Y, ALONSO-COELLO P, S. H. G. W. G. *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*. - *PubMed - NCBI*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>>. Acesso em: 11 fev. 2020.

HECHT, K. A.; SELBY, C. Review of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors for the Treatment of Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 53, n. 2, p. 195–203, 2019.

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. *GUIA DE PROTOCOLOS E MEDICAMENTOS para Tratamento em Oncologia e Hematologia*. . [S.l: s.n.], 2013.

HOWELL, A *et al.* Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 20, n. 16, p. 3396–403, 15 ago. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177099>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

HOWELL, ANTHONY *et al.* Comparison of Fulvestrant Versus Tamoxifen for the Treatment of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women Previously Untreated With Endocrine Therapy: A Multinational, Double-Contralateral risk reducing mastectomies View project Prevention Early Detection (PED) of cancer View project Comparison of Fulvestrant Versus Tamoxifen for the Treatment of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women Previously Untreated With Endocrine Therapy:

A Multinational, Double-Blind, Randomized Trial. *Article in Journal of Clinical Oncology*, v. 22, p. 1605–1613, 2004. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/8587274>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

INCA. *A situação do câncer de mama no Brasil : Síntese de dados dos sistemas*. [S.l.: s.n.], 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//a_situacao_ca_mama_brasil_2019.pdf>.

INFARMED. *Relatório público de avaliação de Verzenios (abemaciclib) 19*. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finformed%2Finformed%3Fp_auth%3DD>. Acesso em: 11 fev. 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). *Painel de Indicadores / IBGE*. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/indicadores.html>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

JOHNSTON, S. *et al.* MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *npj Breast Cancer*, v. 5, n. 1, p. 1–8, 2019.

JOHNSTON, S. R. D. *et al.* Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): A composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*, v. 14, n. 10, p. 989–998, 1 set. 2013.

KASSEM, L. *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*, v. 25, n. 1, p. 17–27, 2018.

MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO BRASIL. *MOC - Manual de Oncologia Clínica do Brasil*. [S.l.: s.n.], 2019. Disponível em: <<https://www.livrariaflorence.com.br/produto/livro-moc-manual-de-oncologia-clinica-do-brasil-buzaid-129883>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

MESSINA, C.; CATTRINI, C.; BUZZATTI, G.; CERBONE, L.; ZANARDI, E.; MESSINA, M. CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2- negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 0, n. 0, p. 1–13, 2018.

MESSINA, C.; CATTRINI, C.; BUZZATTI, G.; CERBONE, L.; ZANARDI, E.; MESSINA, M.; *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 Research and Treatment*, v. 172, n. 1, p. 9–21, 2018.

MILLA-SANTOS, A. *et al.* Phase III randomized trial of toremifene vs tamoxifen in hormonodependant advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 65, n. 2, p. 119–124, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos*. . [S.l: s.n.], 2014

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS). Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde - 2018. p. 1–97, 2018.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management, NICE guideline. n. July 2018, p. 62, 2018.

NICE. Abemaciclib with an aromatase inhibitor for pre previously viously untreated , hormone e , locally advanced or metastatic breast cancer. n. December 2017, 2019.

NICE. Advanced Breast cancer. Diagnosis and treatment. 2018a.

NICE. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management, NICE guideline. n. July 2018, p. 62, 2018b. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources/early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141532913605>>.

NIH - NATIONAL CANCER INSTITUTE. *Breast Cancer Treatment (Adult) (PDQ®)–Health Professional Version - National Cancer Institute*. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

OSBORNE, C. K. *et al.* Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 20, n. 16, p. 3386–95, 15 ago. 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177098>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

PBAC. *Abemaciclib: Tablet 50 mg, Tablet 100 mg, Tablet 150 mg; Verzenio®*. Disponível em: <<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/abemaciclib-psd-march-2019>>. Acesso em: 11 fev. 2020.

PETRELLI, F. *et al.* Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 174, n. 3, p. 597–604, 2019.

PICHON-RIVIERE A, AUGUSTOVISKY F, G.-M. S. Derivation of cost-effectiveness thresholds based on per capita health expenditures and life expectancy , and country-level estimates for 194 countries. *Value in Health*, v. 20, n. 9, p. 48, 2016. Disponível em: <<https://www.mendeley.com/catalogue/efficiency-path-universal-health-coverage-derivation-costeffectiveness-thresholds-based-health-expen/>>.

RAMOS-ESQUIVEL, A. *et al.* Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials. *Breast Cancer*, v. 25, n. 4, p. 479–488, 2018.

ROSE, C. *et al.* An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer: Comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *European Journal of Cancer*, v. 39, n. 16, p. 2318–2327, 1 nov. 2003.

RUBIN, E.; BALCH, C. M. Breast cancer. Diagnosis and treatment. *The Alabama journal of medical sciences*, v. 22, n. 2, p. 215–222, 1985.

SANT, M. *et al.* Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *International Journal of Cancer*, v. 106, n. 3, p. 416–422, 1 set. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12845683>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

SANTOS, M. DE O. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 64, n. 1, p. 119–120, 2018.

SBOC. Carcinoma de mama. 2017. Disponível em: <<https://www.s boc.org.br/diretrizes-sboc-publico/item/carcinoma-de-mama>>.

SLEDGE, G. W. *et al.* MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *Journal of*

Clinical Oncology, v. 35, n. 25, p. 2875–2884, 1 set. 2017.

SMC - SCOTTISH MEDICINE CONSORTIUM. *Abemaciclib (Verzenios)*. Disponível em: <<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/abemaciclib-verzenios-full-submission-smc2135/>>. Acesso em: 11 fev. 2020.

SUSAN G. KOMEN®. *Molecular subtypes of breast cancer [Internet]*. Disponível em: <<https://www5.komen.org/BreastCancer/SubtypesofBreastCancer.html>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

THOMSEN, C. *et al.* ABC3 Consensus: Assessment by a German Group of Experts. *Breast Care*, v. 11, n. 1, p. 61–70, 2016.

WOODS, B. *et al.* Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. *Value in Health*, v. 19, n. 8, p. 929–935, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.02.017>>.

YAMAMOTO, Y. *et al.* Randomized controlled trial of toremifene 120 mg compared with exemestane 25 mg after prior treatment with a non-steroidal aromatase inhibitor in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *BMC Cancer*, v. 13, n. 1, p. 1–9, 16 maio 2013.

YORK HEALTH ECONOMICS CONSORTIUM. *Partitioned Survival Model [online]*. Disponível em: <<https://yhec.co.uk/glossary/partitioned-survival-model/>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

ANEXO 1. VERIFICAÇÃO DOS TERMOS DE BUSCA UTILIZADOS

Termos MESH e Entry terms:

1) "Breast Neoplasms"[Mesh]

Entry terms:

- Breast Neoplasm
- Neoplasm, Breast
- Breast Tumors
- Breast Tumor
- Tumor, Breast
- Tumors, Breast
- Neoplasms, Breast
- Breast Cancer
- Cancer, Breast
- Mammary Cancer
- Cancer, Mammary
- Cancers, Mammary
- Mammary Cancers
- Malignant Neoplasm of Breast
- Breast Malignant Neoplasm
- Breast Malignant Neoplasms
- Malignant Tumor of Breast
- Breast Malignant Tumor
- Breast Malignant Tumors
- Cancer of Breast
- Cancer of the Breast
- Mammary Carcinoma, Human
- Carcinoma, Human Mammary
- Carcinomas, Human Mammary
- Human Mammary Carcinomas
- Mammary Carcinomas, Human
- Human Mammary Carcinoma
- Mammary Neoplasms, Human
- Human Mammary Neoplasm
- Human Mammary Neoplasms
- Neoplasm, Human Mammary
- Neoplasms, Human Mammary
- Mammary Neoplasm, Human
- Breast Carcinoma
- Breast Carcinomas
- Carcinoma, Breast
- Carcinomas, Breast

2) "abemaciclib" [Supplementary Concept]

Entry terms:

- 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
- 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
- LY2835210

- LY2385219
- LY2835219
- Verzenio

Termos e Entry termos utilizados

1) Breast Neoplasms

("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")

2) Abemaciclib

((("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"))

Entry Terms não utilizados:

1) Breast Neoplasms

- Mammary Carcinoma, Human
- Carcinoma, Human Mammary
- Carcinomas, Human Mammary
- Human Mammary Carcinomas
- Mammary Carcinomas, Human
- Human Mammary Carcinoma

2) Abemaciclib

- 5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzoimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine
- LY2835219

neoplasms"[All Fields] OR ("mammary"[All Fields] AND "neoplasm"[All Fields] AND "human"[All Fields])) OR "Breast Cancer"[All Fields] OR "Cancer, Breast"[All Fields] OR "Mammary Cancer"[All Fields] OR "Cancer, Mammary"[All Fields] OR ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("cancers"[All Fields] AND "mammary"[All Fields])) OR "Mammary Cancers"[All Fields] OR "Malignant Neoplasm of Breast"[All Fields] OR "Breast Malignant Neoplasm"[All Fields] OR "Breast Malignant Neoplasms"[All Fields] OR "Malignant Tumor of Breast"[All Fields] OR "Breast Malignant Tumor"[All Fields] OR "Breast Malignant Tumors"[All Fields] OR "Cancer of Breast"[All Fields] OR "Cancer of the Breast"[All Fields]) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "2020/01/14"[PDAT])

84 resultados

CRD

(Breast Neoplasms) AND ((abemaciclib OR Verzenio)):TI

2 resultados

Lilacs

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

0 resultados

Cochrane

Estratégia 1:

(Breast Neoplasms) AND (abemaciclib OR Verzenio)

20 resultados: 19 Trials, 1 Cochrane Protocol e 0 Cochrane Reviews

Estratégia 2

(Breast Neoplasms) AND (abemaciclib OR Verzenio) in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)

22 resultados: 22 Trials matching

Estratégia 3:

(Breast Neoplasms) AND (abemaciclib OR Verzenio) in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)

Filtro: De 2018 a 2020:

8 resultados: 8 Trials matching

ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS PELOS PARECERISTAS

Estudos excluídos e motivos no processo de seleção e respectivos motivos

Identificação do estudo	Motivo da exclusão
Zhang et al (2018)	Comparação inadequada
Rossi et al (2019)	Intervenção inadequada
Guo et al (2019)	Intervenção inadequada
Hurvitz et al (2019)	Desfecho inadequado
Wang et al (2019)	Comparação inadequada
Gervaso et al (2019)	Comparação inadequada
Giordano et al (2019)	Delineamento inadequado
NCT02763566	Estudo em andamento
NCT04158362	Estudo em andamento
NCT02057133	Estudo em andamento
NCT02057134	Estudo em andamento
NCT02057135	Estudo em andamento
NCT02057136	Estudo em andamento
NCT02057137	Estudo em andamento

ANEXO 4. 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: Verzenios® (abemaciclib) associado a inibidor de aromatase como terapia endócrina inicial para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo

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		1,2
Autores	2	Identifica os autores.	x				1
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.		X			
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.				X	
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.			x		9
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	x				9,3

Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.	X				31
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.	X				38-41
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.	x				31
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	x				38-41
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	x				38-41
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	x				41-42
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	x				41-42
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	x				41-42
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.			x		44-46
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				46
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	x				75-76

Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.			x		45
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	x				73-74
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	x				46-52, 54-55
	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				54-55
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.	X				63
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.				X	
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.			X		63
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		X			
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		X			
Outros							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				64-70

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
Conflito de interesse	Não	Não consta a informação no documento
Resumo executivo	Não	Não consta a informação no documento
Contexto	Parcial	É apresentado um contexto, mas não informado que se trata de uma solicitação para incorporação na saúde suplementar tampouco delimita os comparadores elegidos
Etapas e critérios de seleção	Parcial	O desenho do estudo foi pontuado como parcialmente adequados porque apesar de ser ECR, houveram vieses como relato seletivo de desfecho e indícios de quebra do cegamento, ao final, após taxa diferenciada de eventos adversos entre os grupos ao final
Conclusões/recomendações do PTC	Não	Não há recomendações ao final
Relevância clínica	Parcial	O documento não apresenta recomendações, mas sim considerações finais, estas consideram parcialmente a relevância clínica dos resultados encontrados
Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos	Parcial	Como não houve delimitação do comparador, estudos ditos adicionais poderiam ter sido incluídos de fato. Contudo, como se tratava de uma demanda para saúde suplementar (não explicitada no documento) a seleção está adequada.

ANEXO 5. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS SEGUNDO A FERRAMENTA ROBS2

Avaliação do risco de viés de Goetz *et al.*, 2017.

Risk of bias arising from the randomization process	
Signalling questions	Response
1.1 Was the allocation sequence random?	Y
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N
Risk-of-bias judgement	Some concerns
Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)	
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	PY
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	PY
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	PN
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA
Risk-of-bias judgement	Some concerns
Risk of bias due to missing outcome data	
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA
Risk-of-bias judgement	Low

Risk of bias in measurement of the outcome	
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	N
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	N
Risk-of-bias judgement	Low
Risk of bias in selection of the reported result	
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY
5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N
5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from multiple eligible analyses of the data?	N
Risk-of-bias judgement	Low
Overall bias	Some concerns

ANEXO 6. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados RR (IC 95%)
Goetz et al. 2017 ECR, fase III, duplo cego, multicêntrico Seguimento mediano de 17,8 meses	Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado HR-positivo HER2 negativo (n = 493)	Abemaciclibe + NSAI (n=328) X NSAI + Placebo (n=165)	Sobrevida livre de progressão - SLP Taxa de resposta objetiva Diarreia Neutropenia Leucopenia	Abemaciclibe + NSAI x NSAI+ Placebo: HR = 0,54 (0,41-0,72; p=0,00002) Abemaciclibe + NSAI x NSAI + Placebo: OR = 1,8 (1,3-2,3; p=0,002) Abemaciclibe + NSAI: 266 (81.3%) vs. NSAI + Placebo: 48 (29.8%) Abemaciclibe + NSAI: 135 (41.3%) vs. NSAI + Placebo: 3 (1.9%) Abemaciclibe + NSAI: 68 (20.8%) vs. NSAI + Placebo: 4 (2.5%)
Limitações: SLP não é melhor desfecho para ser avaliado nesse tipo de estudo, os eventos adversos podem ter quebrado o cegamento, houve relato seletivo de desfecho				
Johnston et al. 2019 Estudo de extensão do Monarch 3 Seguimento mediano de 26,73 meses	Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado HR-positivo HER2 negativo (n = 493)	Abemaciclibe + NSAI (n=328) X NSAI + Placebo (n=165)	Sobrevida livre de progressão - SLP Taxa de resposta objetiva <i>Tumor shrinkage</i> - Média de decréscimo do tumor (após 24 ciclos)	Abemaciclibe + NSAI x NSAI+ Placebo: HR = 0,54 (0,418-0,698; p=0,00002) Abemaciclibe + NSAI: 49.7% (44.3– 55.1%) x NSAI + Placebo: 37.0% (29.6– 44.3%) p=0.005 Abemaciclibe + NSAI: 76.1% vs NSAI + Placebo: 50.0% Abemaciclibe + NSAI: 9 meses (53,4%) vs NSAI + Placebo: 11 meses (38,1%)

			Probabilidade máxima de resposta Diarreia Neutropenia Leucopenia	Abemaciclibe + NSAI: 269 (82.3%) vs. NSAI + Placebo: 52 (32.3%) Abemaciclibe + NSAI: 143 (43.7%) vs. NSAI + Placebo: 3 (1.9%) Abemaciclibe + NSAI: 72 (22.0%) vs. NSAI + Placebo: 4 (2.5%)
Limitações: Idem anterior				

ANEXO 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS ADICIONAIS

Messina e colaboradores (2018)

CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials is a Low quality review

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes Yes Yes Yes Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	No
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Partial Yes Yes Yes Yes Yes Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	No
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes Yes Yes Yes Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	
RCT	Yes
NRSI	0 Yes Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCT

NRSI

0

Yes

Yes

Yes

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

No

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

Yes

Yes

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

No

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

Yes

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

Ramos Esquivel e colaboradores (2018)

Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials is a Low quality review

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

Yes

Yes

Yes

Yes

Yes

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

No

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

No

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes Yes Yes Yes Yes Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	No
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes Yes Yes Yes Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	
RCT	Yes
NRSI	0
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	
RCT	Yes
NRSI	Yes Yes Yes
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	No
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	No

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review? Yes
Yes

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

Kassen e colaboradores (2018)

Hematological adverse effects in breast cancer patients treated with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis is a Critially Low quality review

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes Yes Yes Yes	
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	No	
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No	
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	No	
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	No	
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	No	
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Partial Yes Yes Yes Yes Yes	Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review? RCT	No	

NRSI 0

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review? No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCT Yes

NRSI 0
Yes
Yes

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis? No

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review? No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review? No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review? Yes

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

Giuliano e colaboradores (2019)

Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis is a Low quality review

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO? Yes
Yes
Yes
Yes
Yes

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol? Partial Yes
Yes
Yes

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review? Yes
Yes

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes Yes Yes Yes Yes Yes	
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes Yes	
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	No	
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Partial Yes	Yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes Yes Yes Yes Yes Yes	
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?		
RCT	Yes	
NRSI	0 Yes Yes	
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No	
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?		
RCT	Yes	
NRSI	0 Yes Yes	
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	No	
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	No	
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	No	

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review? No

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review? Yes
Yes

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

Deng e colaboradores (2018)

CDK4/6 inhibitors in combination with hormonal therapy for HR+/HER2- advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials is a Low quality review

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO? Yes
Yes
Yes
Yes

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol? No

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review? No

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy? Partial Yes
Yes
Yes
Yes

5. Did the review authors perform study selection in duplicate? No

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate? Yes

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions? No

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail? Partial Yes
Yes
Yes
Yes
Yes
Yes

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCT

Yes

NRSI	0
	Yes
	Yes

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Yes
	Yes

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	
RCT	Yes

NRSI	0
	Yes
	Yes

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	No
--	----

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	No
---	----

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes
	Yes

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Yes
	Yes

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes
	Yes

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

Petrelli e colaboradores (2019)

Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials is a Low quality review

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes
	Yes
	Yes

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	No
--	----

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review? No

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Partial	Yes
	Yes	
	Yes	
	Yes	

5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes
	Yes

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes
---	-----

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	No
--	----

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Partial	Yes
	Yes	
	Yes	
	Yes	
	Yes	
	Yes	

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

RCT	Partial	Yes
-----	---------	-----

NRSI	0
	Yes
	Yes

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review? No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCT	Yes
-----	-----

NRSI	Yes
	Yes

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review? No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review? No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

Yes

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

ANEXO 8. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS ADICIONAIS

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados RR (IC 95%)
<p>Messina et al. 2018</p> <p>RS com meta-análise de 8 ECR fase II ou III</p> <p>- A RS avaliou o benefício e o risco dos inibidores de CDK4/6 associados a terapia endócrina</p> <p>- Estudo avaliou o efeito de classe dos inibidores de CDK4/6</p>	<p>Pacientes com câncer de mama metastático HR-positivo HER2 negativo, sejam endócrino resistentes ou endócrino sensíveis (n = 4578)</p>	<p>Abemaciclibe + NSAI</p> <p>X</p> <p>NSAI + Placebo</p>	<p>Sobrevida livre de progressão - SLP</p> <p>Taxa de resposta objetiva</p> <p>Eventos Adversos G3-4</p> <p>Neutropenia G3-4</p>	<p>Abemaciclibe + NSAI x NSAI+ Placebo:</p> <p>- Endócrino sensível: HR: 0.55 (0.50–0.62)</p> <p>- Endócrino resistente: HR: 0.51 (0.43–0.61)</p> <p>Abemaciclibe + NSAI x NSAI + Placebo:</p> <p>- Endócrino sensível: OR: 0.62 (0.52–0.73)</p> <p>- Endócrino resistente: OR: 0.33 (0.24–0.47)</p> <p>Abemaciclibe + NSAI x NSAI + Placebo:</p> <p>- Endócrino sensível: OR: 7.09 (3.53–14.25)</p> <p>- Endócrino resistente: OR: 9.64 (6.00–15.49)</p> <p>Abemaciclibe + NSAI x NSAI + Placebo: OR: 10.88 (6.53–18.14)</p> <p>- Endócrino sensível: OR: 11,02 (5.91–20.56)</p> <p>- Endócrino resistente: OR: 7.19 (3.68–14.05)</p>
<p>Ramos-Esquivel et al. 2018</p> <p>RS com meta-análise de 3 ECR fase III</p> <p>- A RS avaliou a eficácia e a toxicidade dos inibidores de CDK4/6 associados a terapia endócrina vs. terapia endócrina isolada como 1ª linha terapêutica</p> <p>- Estudo avaliou o efeito de classe dos inibidores de CDK4/6</p>	<p>Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado HR-positivo HER2 negativo (n = 1827)</p>	<p>Abemaciclibe + NSAI</p> <p>X</p> <p>NSAI + Placebo</p>	<p>Sobrevida livre de progressão - SLP</p> <p>Taxa de resposta objetiva</p> <p>Benefício clínico</p> <p>Eventos Adversos G3-4</p>	<p>Abemaciclibe + NSAI x NSAI+ Placebo: HR: 0.57 (0.50–0.65); p < 0.00001</p> <p>Abemaciclibe + NSAI x NSAI+ Placebo: OR: 1.75 (1.41–2.18)</p> <p>Abemaciclibe + NSAI x NSAI+ Placebo: OR: 1.81 (1.40–2.34)</p> <p>Abemaciclibe + NSAI x NSAI+ Placebo: OR: 7.51 (6.01–9.38); p < 0.00001</p>
<p>Kassem et al. 2017</p> <p>RS com meta-análise de 6 ECR fase II e III</p>	<p>Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama</p>	<p>Abemaciclibe + NSAI</p> <p>X</p> <p>NSAI + Placebo</p>	<p>Leucopenia</p> <p>Neutropenia</p>	<p>Abemaciclibe + NSAI x NSAI+ Placebo: RR: 11.31 (8.06–15.87) p < 0.00001</p>

<p>- A RS avaliou a segurança hematológica dos inibidores de CDK4/6 associados a terapia endócrina vs terapia endócrina isolada</p> <p>- Estudo avaliou o efeito de classe dos inibidores de CDK4/6</p>	<p>avancado HR-positivo HER2 negativo</p>		<p>Trombocitopenia</p> <p>Anemia</p> <p>Leucopenia grau 3-4</p> <p>Neutropenia grau 3-4</p> <p>Trombocitopenia grau 3-4</p> <p>Anemia grau 3-4</p> <p>Neutropenia febril</p>	<p>Abemaciclibe + NSAI x NSAI+ Placebo: RR: 14.86 (11.37–19.41) p < 0.0001</p> <p>Abemaciclibe + NSAI x NSAI+ Placebo: RR: 9.04 (3.78–21.63) p < 0.0001</p> <p>Abemaciclibe + NSAI x NSAI+ Placebo: RR: 3.57 (2.65–4.81; p < 0.0001)</p> <p>Abemaciclibe + NSAI x NSAI+ Placebo: RR 33.86 (14.59–78.57; p < 0.0001)</p> <p>Abemaciclibe + NSAI x NSAI+ Placebo: RR 44.00 (24.72–78.33; p < 0.0001)</p> <p>Abemaciclibe + NSAI x NSAI+ Placebo: RR 5.70 (2.03–16.01; p = 0.001)</p> <p>Abemaciclibe + NSAI x NSAI+ Placebo: RR 2.80 (1.45–5.41; p = 0.002)</p> <p>Abemaciclibe + NSAI x NSAI+ Placebo: RR: 3.29 (0.93–11.57; p = 0.06)</p>
<p>Giuliano et al. 2019 RS e NMA de ECR fase II ou III (n=140)</p> <p>- O estudo avaliou terapia endócrina versus quimioterapia seja em 1ª linha ou 2ª linha terapêutica</p>	<p>Pacientes na pós-menopausa com câncer de mama metastático HR-positivo HER2 negativo (n = 50029)</p>	<p>Abemaciclibe + NSAI X NSAI + Placebo</p>	<p>Sobrevida livre de progressão - SLP (n=114)</p> <p>Proporção de pacientes que atingiram resposta global (n=135)</p> <p>Eventos Adversos G3-4</p>	<p>Abemaciclibe + NSAI x NSAI+ Placebo: HR: 0,42 (0,23–0,76)</p> <p>Palbociclibe + letrozole vs abemaciclibe + anastrozole/letrozol: HR: 1,01 (0,59–1,70)</p> <p>Abemaciclibe + anastrozol/letrozol vs ribociclibe + letrozol: HR: 0,97 (0,53–1,78)</p> <p>Abemaciclib + anastrozol/letrozol x NSAI+ Placebo: OR: 2,28 (0,62–8,29)</p> <p>Palbociclibe + letrozole vs abemaciclibe + anastrozole/letrozol: OR: 0,81 (0,25–2,65)</p> <p>Abemaciclibe + anastrozol/letrozol vs ribociclibe + letrozol: OR: 1,03 (0,27–3,91)</p> <p>Não foi feita meta-análise dos eventos adversos</p> <p>- Diarreia observada principalmente com abemaciclibe + anastrozol e abemaciclibe + letrozol</p>

				- Os eventos adversos de grau 3–5 mais frequentes foram: aumento das concentrações de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT)
Deng et al. 2018 RS com meta-análise de 7 ECR fase II ou III - A RS avaliou o benefício e o risco dos inibidores de CDK4/6 associados a terapia endócrina - Estudo avaliou o efeito de classe dos inibidores de CDK4/6	Pacientes com câncer de mama avançado HR-positivo HER2 negativo (n = 3854)	Abemaciclibe + NSAI X NSAI + Placebo	Sobrevida livre de progressão - SLP Taxa de resposta objetiva (ORR) Eventos Adversos Eventos Adversos G3-4	Abemaciclibe + NSAI x NSAI+ Placebo: HR: 0.54 (0,49-0,59; P<0.001) 1ª linha: HR: 0.56 (0.48-0.64; P<0.001) 2ª linha: HR 0.51 (0.44-0.60; P<0.001) Abemaciclibe + NSAI x NSAI + Placebo: RR: 1.51 (1.26-1.81; P<0.001) 1ª linha: RR: 1.35 (1.19-1.52; P<0.001) 2ª linha: RR: 2.19 (1.66-2.89; P<0.001) Abemaciclibe + NSAI x NSAI + Placebo: RR: 1.07 (1.03-1.11; P<0.001) Abemaciclibe + NSAI x NSAI + Placebo: RR: 2.81 (2.54-3.11; P<0.001)
Petrelli et al. 2019 RS com comparação indireta por Bucher de 6 ECR fase III - A RS avaliou a eficácia e a segurança dos inibidores de CDK4/6 associados a terapia endócrina	Pacientes com câncer de mama metastático HR-positivo HER2 negativo, seja em 1ª linha ou em 2ª linha (n = 3743)	Abemaciclibe + NSAI X NSAI + Placebo	Sobrevida livre de progressão - SLP Taxa de resposta objetiva Eventos Adversos G3-4 que ocorreram em pelo menos 5% dos pacientes Diarreia	Abemaciclibe + NSAI x NSAI+ Placebo: HR: 0.54 (0.41–0.72) Palbociclibe vs. Abemaciclibe: HR: 1.07 (0.75–1.54) Ribociclibe vs. Abemaciclibe: HR: 1.04 (0.71–1.52) Palbociclibe vs. Abemaciclibe: RR: 0.87 (0.63–1.19) Ribociclibe vs. Abemaciclibe: RR: 1.06 (0.77–1.47) Palbociclibe vs. Abemaciclibe: RR: 0.13 (0.02–0.92)

ANEXO 9. GRADE: QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA PARA A COMPARAÇÃO ABEMACICLIBE + IA VERSUS PLACEBO + IA

Pergunta: Abemaciclibe + IA comparado a IA para Ca de mama metastático HR+ HER- ?

Qualidade da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Sobrevida livre de progressão (seguimento: mediana 26,7 meses)

1 ^a	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	SLP atualizada HR, 0.54; 95% CI, 0,418-0,698 Tempo de resposta objetiva Abemaciclibe + IA: 49.7% (44.3– 55.1%) x IA + Placebo: 37.0% (29.6–44.3%) p=0.005	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
----------------	-------------------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--	---------------	------------

Eventos adversos

Qualidade da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1 ^a	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	Diarreia Abemaciclibe + NSAI: 269 (82.3%) vs. NSAI + Placebo: 52 (32.3%) Neutropenia Abemaciclibe + NSAI: 143 (43.7%) vs. NSAI + Placebo: 3 (1.9%) Leucopenia Abemaciclibe + NSAI: 72 (22.0%) vs. NSAI + Placebo: 4 (2.5%)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO

CI: Confidence interval
Explanations

a. Baseado nos resultados do estudo de Johnston et al., 2019, que representa a atualização dos dados do estudo MONARCH-3

b. Não se sabe se houve sigilo da alocação; a frequência e a taxa de eventos adversos pode ter interferido na manutenção do cegamento ao final do estudo; não foram apresentados os resultados para todos os desfechos previstos no estudo como qualidade de vida e sobrevida global.

c. Não se sabe se houve sigilo da alocação; a frequência e a taxa de eventos adversos pode ter interferido na manutenção do cegamento ao final do estudo.

ANEXO 10. 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: Análise de custo-efetividade – VERZENIOS® (abemaciclibe) para o tratamento de pacientes com câncer de mama, associado a inibidor de aromatase como terapia endócrina inicial para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo (MONARCH 3).

Seção/Item	Item nº	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	Fornece 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			–
Antecedentes e objetivos	4	Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.		x			–
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.			X		Pág. 4

Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		X			–
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	X				Pág.4 e 5
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. 5
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. 5
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. 6 e 35

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. 17-29
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			–
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		Págs. 30
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.17 - 27 custos
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.		X			Págs. 30 - 31
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			–
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			–
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				Págs. 32 e 33
<p><i>Fontes:</i> 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.</p>							
Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"							
Item nº	Não / Parcial	Justificativa					
Identificação	Parcial	Não apresenta o nome da equipe técnica e filiação. Apenas o nome de um autor.					
Resumo	Não	Não há resumo neste documento.					
Antecedentes e objetivos	Não	Não inclui trecho contextualizando o tema.					
População-alvo e subgrupos	Parcial	Menciona apenas os dados clínicos do estudo MONARCH 3 e não informou as características da população.					
Contexto e localização	Não	Informa que o estudo é realizado no âmbito da saúde suplementar, no entanto não há uma definição de quais aspectos são relevantes nesta perspectiva. Também não informou a quantidade de pessoas atendidas na saúde suplementar. Não há informação sobre o reembolso e co-pagamento.					
Mensuração da efetividade	Parcial	Os autores utilizam dados de vários estudos, sem descrever os critérios de seleção destes.					

Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	Não	Não informa os valores considerados nos desfechos de efetividade.
Estimativa de recursos e custos	Parcial	Não é possível conferir as fontes citadas.
Método de modelagem	Parcial	Não informa como foram feitas as extrapolações e quais variáveis foram utilizadas.
Métodos analíticos de apoio	Não	Não avalia heterogeneidade e não foi apresentado análise de sensibilidade determinística, que possibilite ponderar as variáveis e parâmetros que mais interferem no modelo.
Parâmetros do estudo	Parcial	Não relata os parâmetros da população considerada na análise.
Estimativa de custos e desfechos incrementais	Parcial	Não relata os valores dos desfechos de eficácia.
Caracterização da incerteza	Parcial	Análise de sensibilidade inadequada
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	Parcial	Não discute os resultados encontrados, não apresenta as limitações do estudo, apresenta uma conclusão bem superficial.
Conflito de interesse	Não	Não declarado

ANEXO 11. 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: Análise de impacto orçamentário – VERZENIOS® (abemaciclibe) para o tratamento de pacientes com câncer de mama, associado a inibidor de aromatase como terapia endócrina inicial para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo (MONARCH 3).

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		–
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	X				Pág. 6
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
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	X				Pág. 20
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	X				Págs. 10

Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	X				Pág. 7 - 10
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	X				Págs. 10
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).	NA				–
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 10
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. 11 a 19
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.			X		Págs. 11 a 20

Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).			X		Págs. 11 a 21
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. 6-19
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.			X		Págs. 20 a 26
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	X				Págs. 20 a 27
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. 28
<i>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).</i>							

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"		
Item nº	Não / Parcial	Justificativa
Descrição do problema	Parcial	Não contextualiza o tema.
Método	Parcial	Apesar de citar que utiliza os dados do estudo MONARCH-3 os autores ampliam o escopo da população de entrada no modelo. Não consideram a prevalência da doença. A maioria das estimativas de proporção dos casos avançados, sensíveis e resistentes a TE foram obtidas por opinião de especialistas, e não especificaram como foram obtidos os números.
Componentes e fontes (intervenção)	Parcial	O abemaciclibe não tinha preço estabelecido pela CMED no momento e foi considerado um valor bem abaixo do fixado depois. Não foi explicado como foi estabelecido o valores de market share do abemaciclibe.
Componentes e fontes (comparadores)	Parcial	Não é possível checar a fonte dos custos dos eventos adversos. A proporção de Market access e de ciclos de tratamento também não foi referenciada. O número de ciclos utilizados extrapola o número máximo possível em um ano.
Custos associados	Parcial	Não foi possível conferir os custos associados a terapia nas referências informadas.
Impacto por cenário	Parcial	Foi apresentado apenas um cenário e uma análise de sensibilidade variando as probabilidades da população.
Discussão	Parcial	Não discute os resultados encontrados, não apresenta as limitações do estudo, apresenta uma conclusão relacionada aos aspectos clínicos e não conclui a respeito da análise de impacto orçamentário.
Conflito de interesse	Parcial	Não declara.

