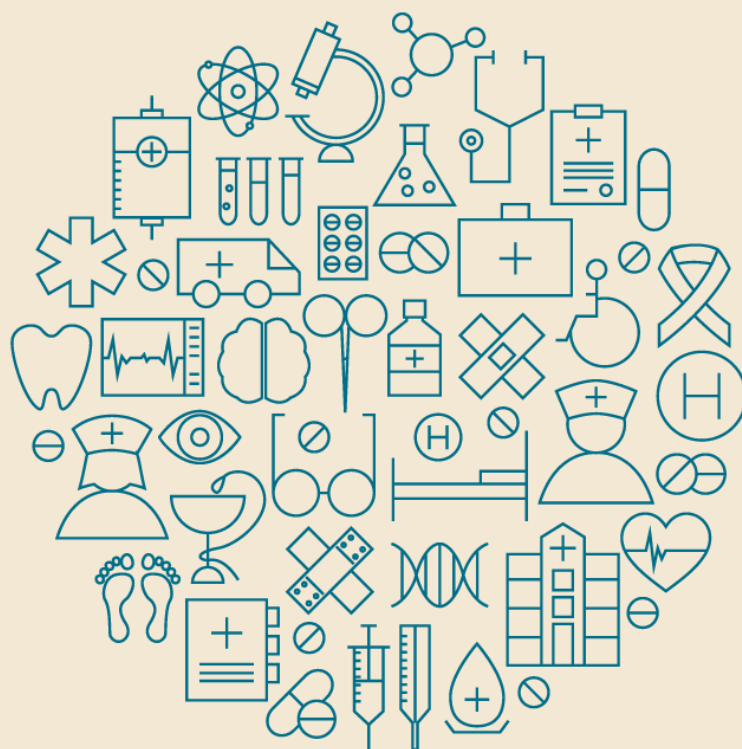


**Verzenios® (abemaciclib) em monoterapia para
pacientes com câncer de mama avançado ou
metastático RH-positivo e HER2-negativo, que
progrediram após terapia endócrina e quimioterapia
prévia no cenário metastático.**



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

**Verzenios® (abemaciclib) em monoterapia para pacientes com
câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-
negativo, que progrediram após terapia endócrina e quimioterapia
prévia no cenário metastático.**

Elaborado por:

Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro - RJ

Mês/Ano

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

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	5
LISTA DE QUADROS.....	6
LISTA DE ANEXOS	7
1. Apresentação.....	5
2. Resumo Executivo	6
3. Condição clínica	9
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	9
3.1.1. Epidemiologia.....	9
3.1.2. Perfil molecular	10
3.1.3. Diagnóstico	11
3.1.4. Estadiamento.....	12
3.1.5. Prognóstico.....	13
3.1.6. Impacto do câncer de mama	14
3.2. Tratamento recomendado.....	15
3.2.1. Tratamento recomendado por diretrizes nacionais.....	16
3.2.2. Tratamento recomendado por diretrizes internacionais	19
4. A Tecnologia	24
4.1. Descrição	24
4.2. Ficha técnica	24
5. Análise da evidência.....	27

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	27
5.2. Avaliação crítica da demanda	33
5.3. Resultados dos estudos incluídos	42
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	45
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	48
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	59
5.7. Implementação	59
5.8. Considerações finais.....	59
6. Referências	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Subtipos do câncer de mama de acordo com o perfil molecular (Komen, 2018).	10
Tabela 2. Estadiamento do câncer de mama (Ministério Da Saúde, 2018).	12
Tabela 3. Opções de tratamento para câncer de mama avançado, considerando o <i>status</i> menopausal das pacientes (Ministério Da Saúde, 2018).	17
Tabela 4- Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados apresentado pelo proponente.....	28
Tabela 5. Classificação da qualidade da evidência avaliada pelo proponente.....	31
Tabela 6. Estudo incluído para análise pelo demandante.	32
Tabela 7. População elegível ao tratamento com abemaciclibe nos anos de 2021 a 2025.	52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento. ...	5
Figura 2. Tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo HER2-negativo (Moc, 2018).....	19
Figura 3. Tratamento de pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo HER2-negativo que apresentaram recorrência da doença após terapia adjuvante com inibidor de aromatase (Moc, 2018).	19
Figura 4. Tratamento sistêmico do câncer de mama recorrente ou de estágio IV: RE e/ou RP positivo, HER2-negativo (Nccn, 2018).....	20
Figura 5. Recomendação da ASCO para o tratamento para mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático RH positivo (Rugo <i>et al.</i> , 2016).	23
Figura 6 – Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) apresentada pelo proponente.	27
Figura 7- Fluxograma de avaliação da qualidade da evidência (Brasil, 2004).	30

Figura 8. Fluxograma de seleção de estudos pelo proponente.....	31
Figura 9. Fluxograma da seleção das evidências.....	39
Figura 10. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente	45

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Resultados das bases de dados.	35
Quadro 2. Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente.....	36
Quadro 3. Lista dos estudos excluídos da estratégia de busca apresentada pelo proponente.	36
Quadro 4. Estratégia de busca na base de dados LILACS.....	37
Quadro 5. Estratégia de busca nas bases de dados PubMed, Cochrane, LILACS, CRD e Epistemonikos.	37
Quadro 6. Lista dos estudos excluídos das novas estratégias de busca propostas.	40
Quadro 7. Dados utilizados para cálculo da população elegível ao tratamento com abemaciclibe em monoterapia.....	51
Quadro 8. Quantidades individuais e custos unitários dos medicamentos para tratamento de câncer de mama RH positivo HER2 negativo.....	53
Quadro 9. Quantidades por ciclo e anuais de medicamentos e administrações.	53
Quadro 10. Custos de eventos adversos a medicamentos.	55
Quadro 11. Custos totais dos tratamentos de câncer de mama RH positivo HER2 negativo.	55
Quadro 12. Quotas de mercado por medicamento e por ano utilizadas na AIO.	56
Quadro 13. Impacto orçamentário em cinco anos sem incorporação do abemaciclibe no rol de procedimentos da ANS.....	57

Quadro 14. Impacto orçamentário em cinco anos da introdução do abemaciclibe no rol de procedimentos da ans.....57

Quadro 15. Impacto orçamentário incremental da inclusão do abemaciclibe ao rol de procedimentos da ANS.....58

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 – Resumo das características dos estudos incluídos

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

ANEXO 3- Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

ANEXO 4 – Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

ANEXO 5 – Avaliação da qualidade geral da evidência

ANEXO 6 – 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 para câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo, com progressão de doença após terapia endócrina e quimioterapia prévia no cenário metastático, visando avaliar sua incorporação no Rol. A identificação da proposta apresentada encontra-se no **Figura 1**.

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

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
43637.17/I6L1InWaLs	9564731	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica- SBOC

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Abemaciclibe (Verzenios®)

Indicação: Câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo, que progrediram após terapia endócrina e quimioterapia prévia no cenário metastático.

Introdução: O câncer de mama é a neoplasia maligna mais prevalente entre as mulheres no Brasil e no mundo. Sua incidência tem aumentado nos últimos anos, sobretudo em países em desenvolvimento, onde a maioria dos casos são diagnosticados em estádios mais avançados. No Brasil, a estimativa para o biênio 2018-2019 realizada pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva relatou que o câncer de mama é o de maior incidência entre as mulheres brasileiras (29,5%), sendo estimados 57.700 casos novos da doença em 2018. Diferentes fatores de risco podem estar associados ao surgimento da doença. Dentre os fatores de risco modificáveis, estão sobrepeso e obesidade, dieta, consumo de bebidas alcoólicas, falta de atividade física, entre outros. História familiar positiva, fatores reprodutivos (exposição aumentada a estrógenos ou primeira gestação tardia) e uso de anticoncepcionais orais também estão associados a aumento do risco de câncer de mama. O controle da doença se dá por meio da prevenção e detecção precoce (*screening* e diagnóstico precoce). O tratamento pode envolver diferentes modalidades, como cirurgia, quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia ou imunoterapia. A escolha do tratamento considera as características do tumor, o estado clínico do paciente, resposta a tratamentos anteriores e presença e localização de metástases. Para o tratamento do câncer de mama é crucial determinar a presença de receptores de hormônios (RH) e o aumento de uma proteína chamada HER2. Tanto os receptores hormonais quanto a proteína HER2 atuam no crescimento e na progressão das células mamárias cancerosas. A presença (ou não) delas guiará o melhor tratamento para cada paciente uma vez que já existem medicamentos que bloqueiam as atividades destas moléculas.

Pergunta: O abemaciclibe em monoterapia para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo, que progrediram após terapia endócrina e quimioterapia prévia em cenário metastático é eficaz, seguro e custo-efetivo?

Evidências científicas: O proponente apresentou uma revisão sistemática com o objetivo de identificar estudos que tenham comparado o abemaciclibe a outros tratamentos comumente utilizados no tratamento de câncer de mama RH positivo e HER2 negativo refratário a outros tratamentos. Nesta busca, foi localizado apenas um estudo aberto e não controlado do medicamento

que mostrou resultados positivos para os desfechos analisados. O proponente considerou que a qualidade da evidência advinda deste estudo foi moderada para todos os desfechos avaliados, com nível de evidência 2B/B. Em nova estratégia de busca utilizando descritores padronizados das bases de dados, apenas um estudo foi incluído, sendo o mesmo utilizado pelo proponente. Em relação à avaliação da metodologia e da qualidade da evidência, considerou-se que o estudo apresenta graves limitações metodológicas como o fato de ser um ensaio clínico de braço único e aberto, não randomizado, sem sigilo de alocação ou cegamento dos participantes e avaliadores. O desenho do estudo comprometeu todos os desfechos analisados, classificando-os como alto risco de viés, e consequentemente baixa qualidade de evidência.

Avaliação econômica: Foi apresentado um modelo de custo-efetividade sob a perspectiva da ANS, considerando um horizonte temporal correspondente ao tempo de vida (*lifetime*), comparando o abemaciclibe aos medicamentos já disponíveis no rol de procedimentos da saúde suplementar. Dentre todos os tratamentos, o abemaciclibe apresentou efetividade e custos superiores aos demais. Em comparação com o paclitaxel, segundo medicamento mais efetivo, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 686.268,00/ QALY ganho. Comparado ao medicamento menos oneroso e menos efetivo, a razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 346.167,00/ QALY ganho. O modelo incorpora diversas incertezas referentes ao modo de obtenção dos parâmetros de efetividade e dos custos. Ademais, não uma descrição clara do modelo utilizado e das análises de sensibilidade realizadas para avaliar sua robustez. Os resultados de RCEI foram sensíveis principalmente ao tipo de distribuição utilizado para estimar a sobrevida global. As estimativas de custos e razões de custo efetividade incrementais apresentadas pelo proponente divergiram das obtidas pelos pareceristas. O modelo utiliza diversos pressupostos que adicionam incertezas no modelo, resultando em baixa confiança nos resultados para tomada de decisão.

Avaliação de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante mostrou que, em cinco anos da introdução do abemaciclibe, os custos totais incluindo todos os tratamentos disponíveis para a população foi de aproximadamente 3,5 bilhões de reais. Entretanto, esta análise foi feita considerando um cálculo de população elegível inadequado e a estimativa dos custos totais do tratamento estava repleto de incertezas. No intuito de minimizar o efeito dos inputs utilizados, nova análise de impacto orçamentário atualizada foi realizada e encontrou um impacto orçamentário em 5 anos de aproximadamente 4,2 bilhões de reais.

Experiência internacional: Não foram localizados relatórios de avaliação do abemaciclibe em monoterapia realizados por outras agências de avaliação de tecnologias em saúde. A agência inglesa

NICE iniciou avaliação da tecnologia em 2017, mas suspendeu o processo em setembro de 2018 após receber informações adicionais da empresa. O NICE se comprometeu a monitorar quaisquer avanços relacionados à tecnologia e realizar alteração caso haja alguma mudança no status.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

O proponente apresentou a caracterização da condição clínica adequadamente, incluindo referências atuais e relevantes ao cenário. Também forneceu um panorama geral sobre o impacto do câncer de mama para os pacientes, em termos de qualidade de vida, bem como seus impactos econômicos. As seções a seguir foram compostas por trechos apresentados pelo proponente, reproduzidas parcial ou integralmente.

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

3.1.1. Epidemiologia

Mundialmente, o câncer de mama é considerado o tumor maligno mais comum entre as mulheres, excluindo-se os cânceres de pele não melanoma (Inca, 2017). Dados do GLOBOCAN indicam que, entre as mulheres, o câncer de mama é o câncer mais incidente na maioria dos países, sendo estimados 2,09 milhões de novos casos em 2018. A mortalidade do câncer de mama também é a maior entre as mulheres. Em 2018, a GLOBOCAN estimou cerca de 626 mil óbitos decorrentes da doença (Globocan, 2018).

Dados do INCA estimaram 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(Inca, 2017).

Entre as diferentes regiões do Brasil, observa-se uma grande variação na magnitude e nos tipos de câncer mais frequentes, ainda que o câncer de mama seja o mais frequente entre as mulheres da maioria das regiões. Esta neoplasia é a mais frequente entre mulheres nas regiões Sul (73,07/100 mil), Sudeste (69,50/100 mil), Centro-Oeste (51,96/100 mil) e Nordeste (40,36/100 mil), desconsiderando os tumores de pele não melanoma, e o segundo tumor mais incidente na região Norte (19,21/100 mil) (Inca, 2017).

Com relação à mortalidade, no cenário brasileiro, segundo o atlas de mortalidade do INCA, foram registrados 15.403 óbitos por câncer de mama em 2015 no país, com uma taxa de mortalidade de 14,66, por 100.000 mulheres levando em consideração a população de 2010 (Inca., acessado em 2020). Entre 1979 a 2006, o número de mulheres que foram a óbito pelo câncer de mama no Brasil aumentou de 8,61 para 12,64 por 100.000 mulheres (Lee *et al.*, 2012).

3.1.2. Perfil molecular

Composto por diversos subtipos biológicos, o câncer de mama apresenta um espectro de características moleculares, patológicas e clínicas variadas, que implicam em diferentes prognósticos e tratamentos. A expressão de biomarcadores de interesse vem sendo muito utilizada como classificação dos subtipos da doença, especialmente em relação à expressão de receptores hormonais (RH) – receptores de estrogênio e progesterona (RE e RP, respectivamente) – e fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2 (HER2), bem como alguns marcadores de expressão celular (como Ki-67)(Onitilo *et al.*, 2009; Lobbezoo *et al.*, 2013).

Considerando a expressão de biomarcadores, o câncer de mama pode ser classificado em quatro subtipos moleculares: luminal A ou B, triplo negativo ou tipo HER2 (Erro! Fonte de referência não encontrada.)(Komen, 2018).

TABELA 1. Subtipos do câncer de mama de acordo com o perfil molecular (KOMEN, 2018).

Subtipo	Prevalência aproximada	Características imuno-histoquímicas
Luminal A	30-70%	RE e/ou RP - positivo Baixo Ki-67 HER2 - negativo
Luminal B	10-20%	RE e/ou RP - positivo HER2 - positivo HER2 - negativo com alto Ki-67
Triplo negativo (predominantemente basal)	15-20%	RE - negativo RP - negativo HER2-negativo
Tipo HER2	5-15%	RE - negativo RP - negativo HER2 - positivo

Legenda: RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano.

O câncer de mama pode ser classificado de acordo com a expressão de receptores hormonais (RH) e receptores de fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2 (HER2). Com relação à expressão positiva de RH, 55% dos carcinomas de mama apresentam *status* de receptores de progesterona (RP) positivos, e 75% são receptores de estrogênio (RE) positivos. Esta classificação é importante para a determinação do prognóstico e na escolha do tratamento mais eficaz. A maioria das pacientes, incluindo as com doença metastática, apresentam *status* HER2-negativo. O *status* positivo de RH e negativo de HER2 estão tipicamente associados a um melhor prognóstico.

No Brasil, um estudo retrospectivo brasileiro avaliou a distribuição dos subtipos moleculares nas cinco regiões do país, em um total de 5.687 casos. Embora tenham sido observadas algumas diferenças entre as regiões, o *status* HER2 negativo foi observado na maioria dos casos no Sudeste (80,1%), Sul (80,1%), Nordeste (77,0%), Centro-Oeste (76,6%) e Norte (74,6%). O mesmo foi observado para o *status* RH positivo, compreendendo a maioria dos casos no Sudeste (82,8%), Sul (82,5%), Nordeste (80,0%), Centro-Oeste (75,9%) e Norte (78,0%). Os dados vão ao encontro de estimativas de pesquisas globais e europeias, que também estimam que a maioria das pacientes com câncer de mama sejam classificadas com *status* RH positivo e HER2 negativo (Dekoven *et al.*, 2012).

Adicionalmente, em outro estudo observacional retrospectivo desenvolvido no Brasil, a avaliação de 362 pacientes com câncer de mama metastático indicou que 70% apresentavam receptor hormonal positivo e 18% tumores HER2 positivos (Barrios *et al.*, 2016).

3.1.3. Diagnóstico

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do câncer de mama do Ministério da Saúde, após suspeita de carcinoma por métodos de detecção precoce ou de exame físico, uma biópsia deve ser realizada a partir da lesão. Alterações observáveis ao exame físico incluem a presença de nódulo mamário geralmente único, isolado, endurecido e, frequentemente, aderido ao tecido adjacente, podendo apresentar assimetria ou retração (Ministério Da Saúde, 2018).

Após a confirmação do diagnóstico por histopatologia, deve ser realizada uma nova anamnese voltada ao histórico familiar, comorbidades e fatores de risco, além da evolução cronológica da doença. Indica-se a realização de novo exame físico completo, a fim de procurar outros potenciais sítios de doença, incluindo o exame das axilas, da região cervical e das fossas supraclaviculares (Ministério Da Saúde, 2018).

As diretrizes destacam que a classificação molecular do câncer de mama pode ser realizada por análise genética e, mais comumente, por imuno-histoquímica. Atualmente, além dos critérios clínico-patológicos, destacam-se o *status* de RH e HER2 como elementos importantes no diagnóstico para a determinação do tratamento a ser realizado (Ministério Da Saúde, 2018).

Nos países de baixa e média rendas, o diagnóstico do câncer de mama ocorre em estágios mais avançados da doença, aumentando a morbidade relacionada ao tratamento. Em termos mundiais, estima-se que 6 a 10% das pacientes com câncer de mama sejam diagnosticadas tardiamente já com câncer de mama em estágio metastático (Verma *et al.*, 2013).

Segundo um estudo realizado no Rio de Janeiro, 32 de 310 mulheres (cerca de 12%) foram diagnosticadas com câncer de mama já em estágio IV, enquanto 98 mulheres (32%) foram diagnosticadas em estágio III (Sboc, 2017). A grande parcela de mulheres diagnosticadas com câncer de mama em estágios mais avançados representa um desafio tanto para a realização de diagnóstico precoce quanto para a necessidade de disponibilização de terapias para o câncer de mama avançado ou metastático (Komen, 2018).

3.1.4. Estadiamento

Atualmente, um dos sistemas de estadiamento do câncer de mama mais utilizados é o da União Internacional Contra o Câncer (UICC), que utiliza a Classificação de Tumores Malignos TMN, considerando características tumorais (T), acometimento linfonodal (N) e presença de metástase (M) (Erro! Fonte de referência não encontrada.). É essencial que o estadiamento do câncer de mama seja realizado de maneira precisa, o que auxilia o delineamento do tratamento mais adequado para a paciente (Komen, 2018; Ministério Da Saúde, 2018).

TABELA 2. Estadiamento do câncer de mama (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1*	N0	M0
IB	T0	N1	M0
	T1*	N1mi	M0

IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

T0: sem evidência de tumor primário; T1*: tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão, incluindo T1mic (microinvasão - extensão de células neoplásicas além da membrana basal: tumor com até 0,1 cm em sua maior dimensão); T2: tumor com mais de 2 cm e com até 5 cm em sua maior dimensão; T3: tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão; T4: tumor de qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica, pele ou ambos, além de câncer inflamatório; Tis: carcinoma *in situ*; Tx: o tumor não pode ser avaliado; N0: sem metástase em linfonodo regional; N1: metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(ais), nível(eis) I, II, móvel(eis); N1mi: micrometástase (maior que 0,2 mm e/ou mais que 200 células, porém não maior que 2 mm em sua maior dimensão); N2: metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(ais), nível(eis) I, II, móvel(eis), clinicamente fixos ou confluentes; ou metástase detectada clinicamente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(ais), sem evidência clínica de metástase em linfonodo axilar; N3: metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(ais) (nível III) com ou sem acometimento de linfonodo(s) axilar(es) axilar(es) nível(eis) I, II; ou metástase detectada clinicamente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(ais), com evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es), nível(eis) I, II; ou metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(ais) com ou sem acometimento de linfonodo(s) axilar(es) axilar(es) ou mamário(s) interno(s); M0: sem metástase a distância; M1: com metástase a distância.

3.1.5. Prognóstico

O câncer de mama, em geral, apresenta bom prognóstico, quando diagnosticado e tratado precocemente. Entretanto, o mesmo não ocorre quando a doença é diagnosticada tardiamente, sendo considerada difícil a cura dos pacientes. Em países desenvolvidos, a prática de mamografia garante o diagnóstico precoce e a sobrevida média de pacientes com câncer de mama após cinco anos é de cerca de 85%. Por outro lado, no Brasil, a sobrevida é de cerca de 80% (Komen, 2018).

De acordo com dados de Dong *et al.*, 2014, a sobrevida dos pacientes diminui ao longo dos anos após o diagnóstico. A sobrevida global (SG) após um, três, cinco e dez anos são de 94,91%, 88,64%, 80,64% e 56,17%, respectivamente (Dong *et al.*, 2014). O cenário se torna ainda pior no caso de doença

metastática, uma vez que a sobrevida em cinco anos diminuiu de 55% em pacientes com câncer de mama localmente avançado para 18% em pacientes com doença metastática (Sant *et al.*, 2003).

Fatores como o número de metástases linfonodais axilares, diâmetro máximo do tumor, estadiamento TNM e níveis de expressão de RH são significativamente correlacionados com a sobrevida livre de doença em longo prazo ($p < 0,05$). Considerando o *status* HER2, observa-se que, em geral, pacientes HER2-positivos apresentam prognóstico inferior ao de pacientes com *status* HER2 negativo – na ausência de terapias anti-HER2 específicas, as quais são capazes de inverter esta situação (Dong *et al.*, 2014).

3.1.6. Impacto do câncer de mama

3.1.6.1. Qualidade de vida

Nos países de baixa e média rendas, como o diagnóstico do câncer de mama ocorre em estágios mais avançados da doença, observa-se aumento da morbidade relacionada ao tratamento e redução da sobrevida dos pacientes, gerando grande impacto na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) (Barrios *et al.*, 2016).

Dados da literatura indicaram que pacientes com câncer de mama, mesmo após o início do tratamento, apresentam sintomas que reduzem sua QVRS. No estudo realizado por Montazeri *et al.*, 2008, as pacientes perceberam os benefícios associados ao tratamento adjuvante, contudo, problemas como fadiga, dor, distúrbios do sono e sintomas no braço continuaram a serem observados, sendo a fadiga considerada como o sintoma mais impactante (Montazeri *et al.*, 2008).

Adicionalmente, as pacientes submetidas à mastectomia apresentam maior probabilidade de terem a qualidade de vida piorada em comparação com as pacientes submetidas a tratamento conservador da mama, independentemente da idade. A terapia hormonal, por sua vez, parece ter menos efeito deletério na qualidade de vida em relação à quimioterapia (Lotti *et al.*, 2008).

3.1.6.2. Impacto econômico

O câncer de mama, especialmente a doença metastática, apresenta um impacto econômico significativo, conforme observado em revisão sistemática da literatura conduzida por Foster *et al.*, 2011. Na Suécia, os custos totais anuais por paciente variaram de \$ 17.301 a \$ 48.169, dependendo da idade do paciente (valor de dólar em 2005). Os custos nacionais brutos do câncer de mama

metastático no Reino Unido, considerando casos incidentes, foi estimado em \$ 22 milhões por ano (valor de libra inglesa em 2002) (Foster *et al.*, 2011).

Considerando a medida de anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY), destaca-se que o câncer de mama foi responsável, mundialmente, por cerca de 13,0 milhões de DALY no ano de 2013, dos quais 37% ocorreram em países em desenvolvimento. No cenário nacional, no ano de 2004, estimou-se que foram perdidos 297 DALY por cada 100 mil mulheres devido ao câncer de mama (Justo *et al.*, 2013).

Na América Latina, o impacto econômico do câncer de mama é pouco documentado. No contexto brasileiro, o gasto público total por ano com o tratamento do câncer de mama foi estimado em US\$ 151.861.847 no ano de 2010 (Justo *et al.*, 2013). No sistema privado, estimou-se que os custos relacionados ao câncer de mama metastático foram de, em média, R\$ 39.367 (duração média de 5,12 meses) por paciente para a primeira linha de tratamento, e de R\$ 52.040 para a segunda linha de tratamento (duração média de 5,08 meses). Considerando a utilização de recursos em saúde, o estudo estimou um custo médio total para o sistema de saúde privado brasileiro de R\$ 110.512 por cada paciente com câncer de mama metastático (Teich *et al.*, 2009).

3.2. Tratamento recomendado

O proponente apresenta o tratamento preconizado pelas principais instituições internacionais na área de oncologia, como a ASCO, ESMO e NCCN, bem como apresenta o tratamento recomendado pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) de câncer de mama do Ministério da Saúde (MS) e as recomendações da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Todas as informações fornecidas foram extraídas das versões mais atuais dos *guidelines* nacionais e internacionais. Deste modo, para compor esta seção, foram utilizados os dados fornecidos pelo proponente, reproduzidos parcial ou integralmente.

De acordo com a DDT de câncer de mama do Ministério da Saúde, o tratamento do câncer de mama pode ser realizado através de cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia (tratamento local) ou com tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia e hormonioterapia). As modalidades terapêuticas combinadas podem ser utilizadas com objetivo curativo ou paliativo, de forma que todas podem ser usadas isoladamente como paliativas. A escolha

do tratamento dependerá das características do tumor, como o estágio e a expressão de biomarcadores importantes como RH e HER2 (Komen, 2018; Ministério Da Saúde, 2018).

3.2.1. Tratamento recomendado por diretrizes nacionais

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

De acordo com a DDT para câncer de mama do Ministério da Saúde, no caso de pacientes com positividade no resultado do exame de imuno-histoquímica para RH, deve ser realizada hormonioterapia com abordagem adjuvante ou paliativa, a menos que haja contraindicação a esta modalidade terapêutica (Ministério Da Saúde, 2018).

Para o câncer de mama metastático, a DDT destaca a inexistência de um consenso acerca da melhor conduta de tratamento. Entretanto, embora não existam diretrizes que direcionam a um tratamento específico, a terapia pode ser selecionada com base em fatores que incluem as características dos pacientes e do tumor, a agressividade do câncer de mama e sua resposta a terapias anteriores, bem como a localização das metástases apresentadas. Outras características importantes incluem o tempo desde a última exposição a um agente quimioterápico, os agentes antineoplásicos que foram previamente utilizados e doses cumulativas (Ministério Da Saúde, 2018).

As diretrizes destacam que os medicamentos atualmente utilizados incluem o tamoxifeno; os inibidores da aromatase não esteroidais, como anastrozol e letrozol (em caso de falha, pode-se utilizar um inibidor esteroide, como exemestano); os análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) e o fulvestranto. A realização de hormonioterapia deve ser realizada de acordo com o *status* menopausal das pacientes (Erro! Fonte de referência não encontrada.) (Ministério Da Saúde, 2018).

TABELA 3. Opções de tratamento para câncer de mama avançado, considerando o *status* menopausal das pacientes (Ministério Da Saúde, 2018).

	Pacientes na pré-menopausa	Pacientes na pós-menopausa
Primeira linha	Para pacientes nunca submetidas a tratamento com tamoxifeno, há benefício com o uso deste medicamento (monoterapia).	Os inibidores de aromatase <i>versus</i> tamoxifeno, no tratamento de primeira linha, apresentam melhor eficácia em SG.
Falha à primeira linha	Em pacientes previamente tratadas com tamoxifeno (adjuvante) ou que já apresentaram falha com o uso de tamoxifeno em primeira linha, preconiza-se o uso de inibidor de aromatase + goserrelina em segunda linha.	Tamoxifeno para pacientes previamente submetidas a inibidor de aromatase e que não experimentaram falha ao tamoxifeno no tratamento adjuvante ou inibidor de aromatase nas pacientes submetidas a tamoxifeno na primeira linha. Fulvestranto (250 mg mensais via intramuscular)* também é uma opção para tratamento em segunda ou terceira linha.

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

Caso ocorra progressão na vigência de terapia hormonal, a quimioterapia paliativa (em monoterapia ou combinada) pode ser indicada, uma vez que a paciente apresente condições clínicas para realizar tal tratamento. A poliquimioterapia é destinada a pacientes com doença de rápida progressão e que necessitam de resposta objetiva rápida. Os fármacos antracíclicos (doxorrubicina ou epirrubicina), taxanos (como paclitaxel e docetaxel) e outros quimioterápicos apresentam atividade contra doença metastática (Ministério Da Saúde, 2018).

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC):

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

Para pacientes com câncer de mama metastático RH positivo, HER2 negativo, as opções terapêuticas incluem os inibidores de aromatase não esteroidais (anastrozol e letrozol) e esteroidais (exemestano), além de agentes que atuam sob o receptor de estrogênio, como tamoxifeno e

fulvestranto. A SBOC recomenda ainda o uso da combinação de hormonioterapia com terapias dirigidas aos mecanismos de resistência à terapia endócrina, dentre os quais se destacam, os inibidores da proteína alvo da rapamicina em mamíferos [mTOR] e os inibidores de quinases dependentes de ciclinas (CDK) 4/6, devido aos resultados satisfatórios observados na prática clínica (Sboc, 2017).

No caso de pacientes na pós-menopausa que apresentem câncer de mama avançado, os inibidores de aromatase não-esteroidais são considerados como o tratamento endócrino padrão de primeira linha, havendo equivalência entre anastrozol e letrozol (Sboc, 2017).

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

Manual de Oncologia Clínica (MOC):

De acordo com o MOC, pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo HER2 negativo, o tratamento deve ser realizado com inibidor de aromatase associado a inibidor de CDK4/6 (palbociclibe, ribociclibe ou abemaciclibe), caso o paciente não tenha recebido hormonioterapia prévia e não apresente crise visceral. O tratamento também pode ser realizado com fulvestranto isolado ou associado a um inibidor de aromatase. Na presença de crise visceral, apenas o tratamento quimioterápico é indicado (**Figura 2**) (Moc, 2018).

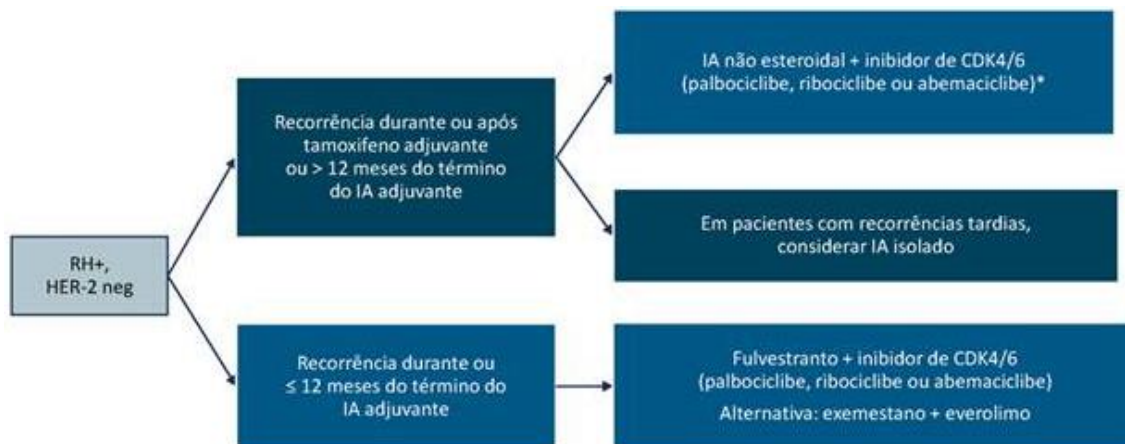


RH: receptor hormonal; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; CDK: quinase dependente de ciclina; MOC: Manual de Oncologia Clínica.

* PACIENTES NA PRÉ-MENOPAUSA DEVEM SER SUBMETIDAS À ABLAÇÃO OVARIANA (QUÍMICA OU CIRÚRGICA) E SER TRATADAS COMO PACIENTES PÓS-MENOPÁUSICAS

FIGURA 2. Tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo HER2-negativo (Moc, 2018).

Caso o paciente apresente recorrência durante ou após tratamento com tamoxifeno adjuvante ou após período superior a 12 meses do término do tratamento com inibidor de aromatase adjuvante, recomenda-se o uso de um inibidor de aromatase isolado ou em combinação com inibidor de CDK4/6. Se a recorrência ocorrer durante ou em período igual ou inferior a 12 meses do término do tratamento com inibidor de aromatase adjuvante, o MOC indica o uso de inibidor de CDK4/6 combinado com fulvestranto ou a combinação de exemestano com everolimo (**Figura 3**) (Moc, 2018).



RH: receptor hormonal; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; IA: inibidor de aromatase; CDK: quinase dependente de ciclina; MOC: Manual de Oncologia Clínica.

* Pacientes na pré-menopausa devem ser submetidas à ablação ovariana (química ou cirúrgica) e ser tratadas como pacientes pós-menopáusicas.

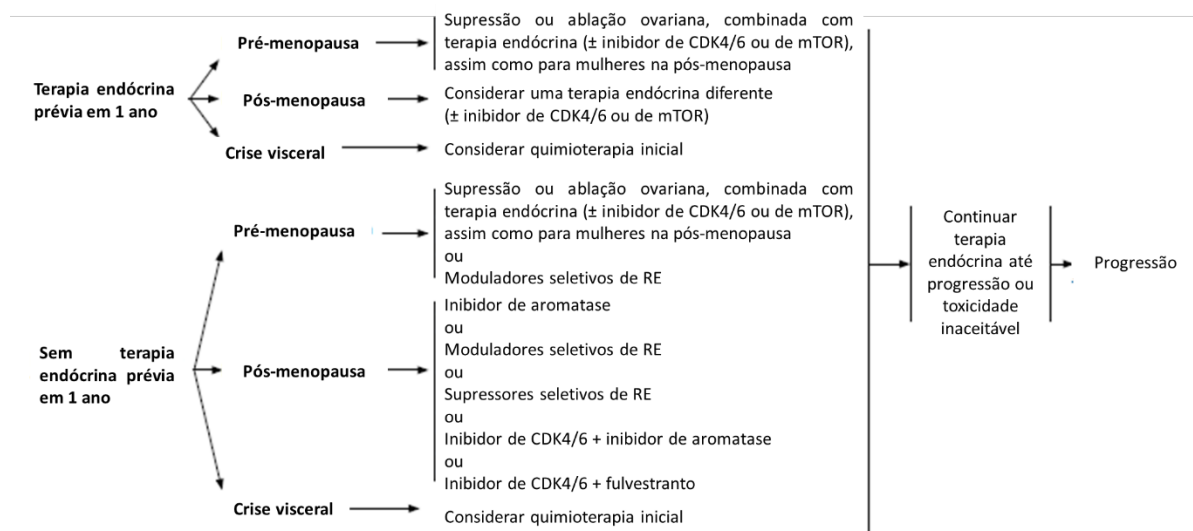
FIGURA 3. Tratamento de pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo HER2-negativo que apresentaram recorrência da doença após terapia adjuvante com inibidor de aromatase (Moc, 2018).

3.2.2. Tratamento recomendado por diretrizes internacionais

National Comprehensive Cancer Network:

De acordo com o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), o tratamento do câncer de mama recorrente ou metastático RH-positivo e HER2 negativo deve ser realizado de acordo a exposição prévia à terapia endócrina em um período de um ano. Para pacientes na pós-menopausa, que não foram submetidas a terapia endócrina dentro de um ano, são indicados inibidores de aromatase,

moduladores ou supressores seletivos de RE, inibidor de CDK4/6 + inibidor de aromatase (categoria 1) ou inibidor de CDK4/6 + fulvestranto. A terapia endócrina é indicada até a progressão ou toxicidade inaceitável (Nccn, 2018).



CDK4/6: ciclinas dependentes de quinases 4 e 6; mTOR: proteína alvo da rapamicina em mamíferos; RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona; NCCN: *National Comprehensive Cancer Network* (Nccn, 2018).

FIGURA 4. Tratamento sistêmico do câncer de mama recorrente ou de estágio IV: RE e/ou RP positivo, HER2-negativo (Nccn, 2018).

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

ESO–ESMO International Consensus Guidelines:

De acordo com diretrizes da *European School of Oncology* e *European Society for Medical Oncology* (ESO-ESMO), a terapia endócrina é preferida para a maioria dos casos de câncer de mama com *status*

RH-positivo e HER2-negativo, exceto nos casos em que há crise visceral e resistência endócrina (Cardoso F *et al.*, 2018).

Para pacientes na pós-menopausa, o tratamento de primeira linha preferencial depende do tipo e da duração do tratamento endócrino adjuvante, bem como do tempo decorrido desde o término. Podem ser empregados inibidores de aromatase, tamoxifeno ou fulvestranto. Destaca-se que a utilização de inibidores CDK4/6 com inibidores de aromatase em pacientes virgens ou previamente expostos à terapia endócrina na pós-menopausa (exceto pacientes com recidiva em < 12 meses desde o final do uso do inibidor de aromatase adjuvante) é tido como uma das alternativas terapêuticas preferíveis (Cardoso F *et al.*, 2018).

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

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

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

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

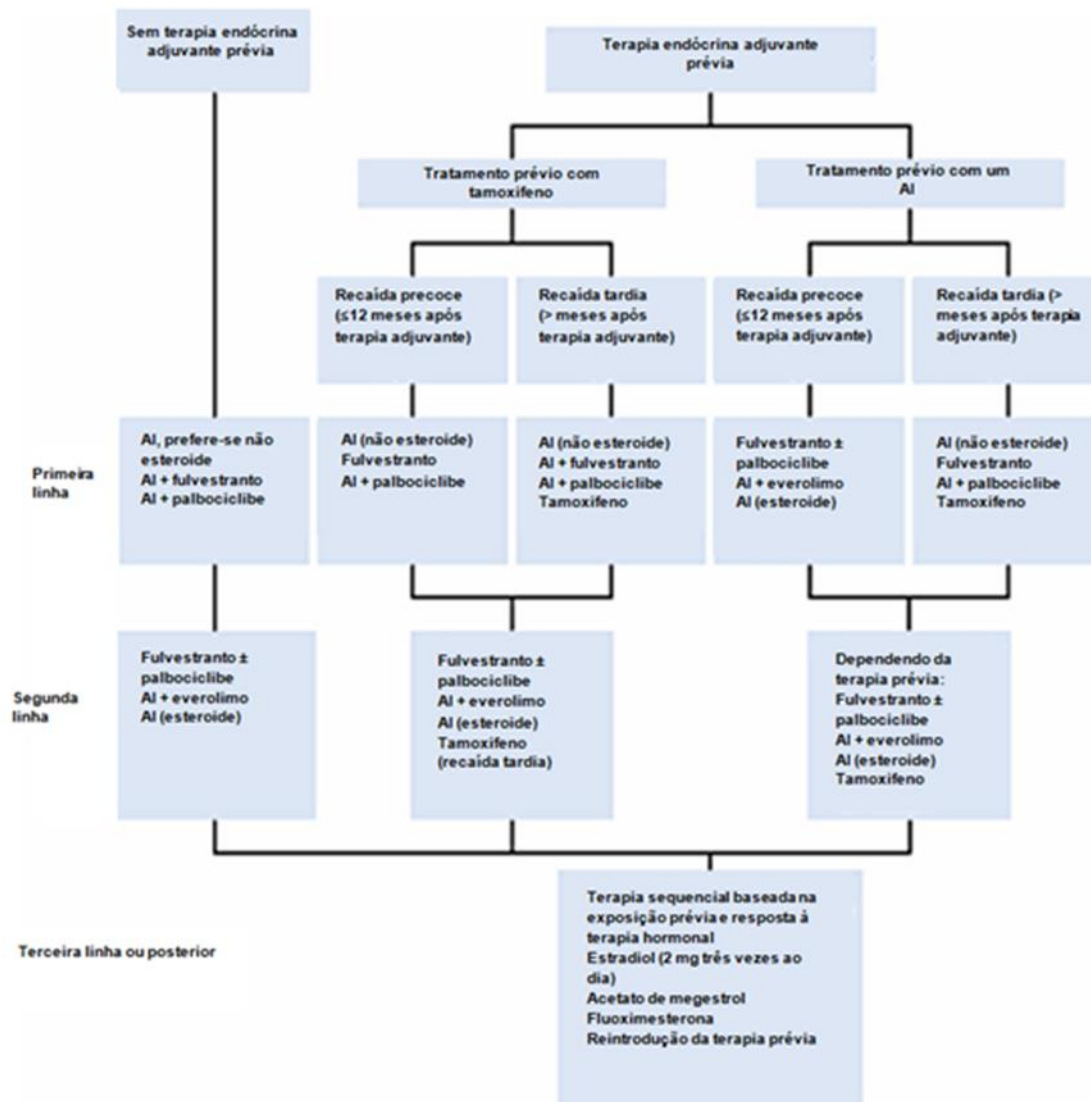
American Society of Clinical Oncology:

O guideline da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) teve sua última atualização publicada em maio de 2016, não sendo o guideline mais atual. Dessa forma, o *guideline* vigente mais utilizado é o da ESO-ESMO, acima descrito.

No *guideline* da ASCO, a primeira linha de terapia endócrina recomendada para mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático RH-positivo inclui os inibidores de aromatase. No caso de pacientes que não foram expostos previamente a terapia endócrina adjuvante, a combinação da terapia hormonal com inibidor de aromatase não-esteroidal e fulvestranto pode ser uma opção (Rugo *et al.*, 2016).

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

Destaca-se que inibidores de CDK4/6 + inibidores de aromatase não-esteroidais podem ser oferecidos para pacientes na pós-menopausa com doença metastática, que são virgens de tratamento e RH positivas (**Figura 5**) (Rugo *et al.*, 2016).



AI: inibidor da aromatase. ASCO: American Society of Clinical Oncology.

FIGURA 5. Recomendação da ASCO para o tratamento para mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático RH positivo (Rugo *et al.*, 2016).

O uso do palbociclibe deve ser reservado para pacientes sem exposição prévia a inibidores de CDK4/6. O fulvestranto deve ser administrado a 500 mg a cada duas semanas por três ciclos, depois uma vez por mês como injeção intramuscular. Esteroide indica exemestano; não esteroide indica anastrozol ou letrozol (Rugo *et al.*, 2016).

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

O abemaciclibe é um inibidor das quinases dependentes de ciclina 4/6 (CDK4/6), que regulam o ciclo celular, promovendo a proliferação da célula, de modo que sua inibição resulta em um processo de senescência e de apoptose.

4.2. Ficha técnica

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio ativo: Abemaciclibe

Nome comercial: Verzenios®

Apresentação: comprimidos revestidos com 50, 100, 150 e 200 mg de abemaciclibe, em embalagens contendo 30 ou 60 comprimidos (Anvisa, 2020).

Detentor do registro: Eli Lilly

Fabricante: Eli Lilly do Brasil LTDA.

Indicação aprovada na Anvisa: O abemaciclibe é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, com receptor hormonal positivo (HR positivo) e receptor do fator de crescimento humano epidérmico 2 negativo (HER2 negativo): em combinação com um inibidor da aromatase como terapia endócrina inicial; em combinação com fulvestranto como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina; ou como agente único, após progressão da doença após o uso de terapia endócrina e 1 ou 2 regimes quimioterápicos anteriores para doença metastática (Anvisa, 2020).

Indicação proposta pelo proponente: Tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, com RH-positivo e HER2 negativo, como agente único, com progressão da doença após o uso de terapia endócrina e 1 ou 2 regimes quimioterápicos anteriores para doença metastática.

Posologia e forma de administração: A dose recomendada de abemaciclibe como agente único é de 200 mg por via oral, duas vezes ao dia. O abemaciclibe é administrado por via oral, com ou sem

alimento. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. A dose de 200 mg deve ser ajustada para 150 mg, 100 mg, respectivamente, em caso de intolerância persistente, pode ser reduzida para 50 mg duas vezes ao dia. O tratamento deve ser descontinuado para pacientes incapazes de tolerar a dose mínima de 50 mg duas vezes ao dia (Anvisa, 2020).

Patente: Nos Estados Unidos, a patente do abemaciclibe (US7855211) foi concedida em 21/12/2010, com prazo de expiração em 15/12/2029 (Drugbank, 2020). No Brasil, a patente BRPI0924183A2 foi concedida em 05/07/ 2016, com validade até 2036 (Espacenet, acessado em 2020).

Contraindicações: O abemaciclibe é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou a qualquer um de seus componentes. O medicamento não foi avaliado em gestantes, lactantes ou pacientes pediátricos (Anvisa, 2020).

Precauções: O uso de abemaciclibe pode ocasionar diarreia de graus variados, podendo ser necessária intervenção farmacológica, terapia de hidratação e internação hospitalar. Em caso de não resolução com a terapia antidiarreica em 24 horas, o medicamento deve ser suspenso. Podem ocorrer neutropenia e aumento de enzimas hepáticas, devendo ser feito monitoramento conforme clinicamente indicado. A depender do grau destes eventos, pode ser necessário reajuste de dose. Estudos de longo prazo quanto ao potencial carcinogênico do abemaciclibe não foram realizados. Estudos de genotoxicidade do medicamento e de seus metabólitos humanos ativos foram negativos. Com base em estudos com animais, os efeitos citotóxicos de abemaciclibe pode comprometer a fertilidade em machos. Não foram observadas alterações dos órgãos reprodutores em fêmeas. Entretanto, recomenda-se que em mulheres com potencial reprodutor utilizem contracepção durante o tratamento e por até 3 semanas após a última dose do abemaciclibe. Não foram observadas diferenças em segurança e eficácia entre pacientes jovens e geriátricos. Para pacientes com comprometimento hepático grave, é necessário reduzir a frequência de dose do abemaciclibe. Em pacientes com comprometimento renal leve a moderado, nenhum ajuste de dose é necessário. Desconhece-se a farmacocinética do abemaciclibe em pacientes com comprometimento renal grave, nefropatia em estágio terminal ou em diálise (Anvisa, 2020).

Eventos adversos: Os eventos adversos mais comuns foram os gastrointestinais e gerais. Os seguintes eventos ocorreram em mais de 10% dos pacientes tratados com abemaciclibe em

monoterapia: diarreia (90,2%), náusea (64,4%), vômito, xerostomia, estomatite, fadiga (65,2%), neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hiporexia, disgeusia e alopecia (Anvisa, 2020) .

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do abemaciclibe, para câncer de mama avançado ou metastático RH positivo e HER2 negativo, com progressão de doença após terapia endócrina e quimioterapia prévia no cenário metastático, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Figura 6.

Figura 6 – Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) apresentada pelo proponente.

População	Pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH positivo e HER2 negativo, que progrediram após terapia endócrina e quimioterapia prévia em cenário metastático.
Intervenção (tecnologia)	Abemaciclibe (Verzenios®)
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	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e avaliações econômicas.

Pergunta: O uso de Verzenios® (abemaciclibe) em monoterapia para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH positivo e HER2 negativo, que progrediram após terapia endócrina e quimioterapia prévia em cenário metastático é eficaz, seguro e custo-efetivo?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), o proponente selecionou uma (01) referência a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- **Critérios de inclusão dos artigos:** estudos envolvendo pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH positivo e HER2 negativo, que progrediram após terapia

endócrina e quimioterapia prévia em cenário metastático e que utilizassem abemaciclibe; Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais ou econômicos; e estudos que realizassem avaliações de eficácia e segurança ou avaliações econômicas.

- **Critério de exclusão de artigos:** metanálises 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.

5.2 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

5.2.1 Avaliação crítica

Apenas um ensaio clínico randomizado foi incluído e a avaliação crítica realizada pelo proponente utilizou as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (Ministério Da Saúde, 2014). Os autores da proposta não apresentaram uma classificação final do rigor metodológico do estudo. O julgamento do rigor metodológico feito pelos autores encontra-se na **Tabela 4**, abaixo.

Tabela 4- Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados apresentado pelo proponente.

Parâmetros	Estudo MONARCH 1 (Dickler <i>et al.</i> , 2017)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	Não se aplica.
3. Houve sigilo da alocação?	Não se aplica.
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	() Sim (X) Não () Sem informações que permitam avaliação

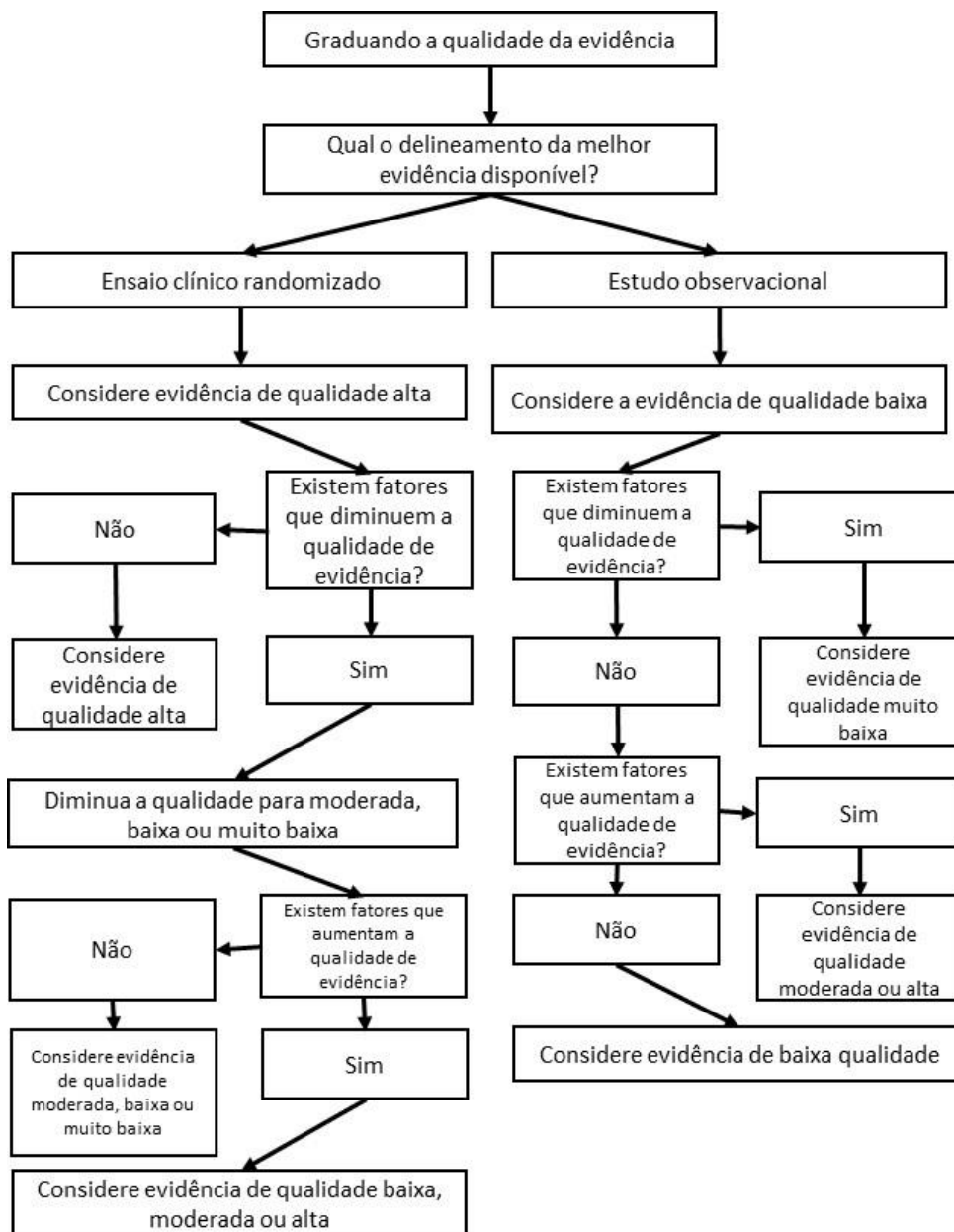
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	Não se aplica.
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	Não se aplica.
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	13 de 132 pacientes ainda estavam em tratamento ao final da análise de um ano.
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica
10. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica

5.2.2 Qualidade da evidência

Segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (Ans, 2020), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência utilizada pelo proponente seguiu o fluxograma descrito abaixo:

Figura 7- Fluxograma de avaliação da qualidade da evidência (Brasil, 2004).



4.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 108 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 12 estudos para leitura na íntegra. Destes, um estudo foi selecionado e incluído nesta revisão.

FIGURA 8. Fluxograma de seleção de estudos pelo proponente.

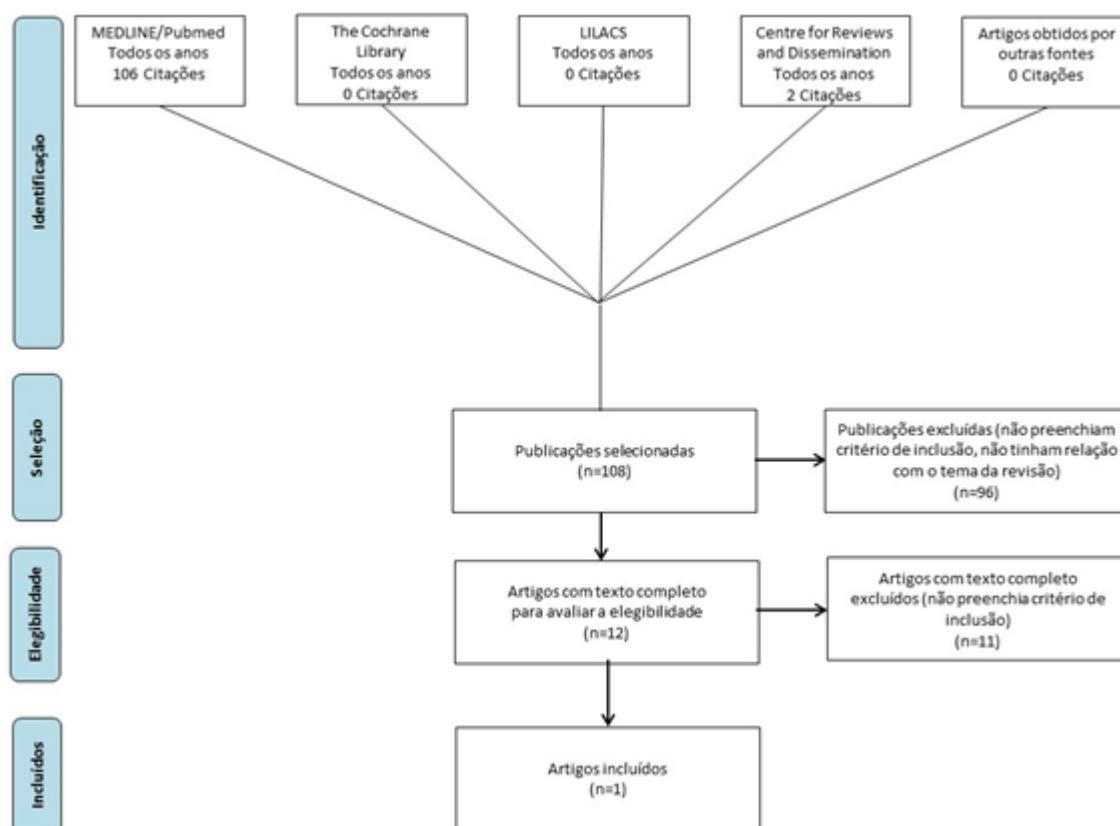


Tabela 5. Classificação da qualidade da evidência avaliada pelo proponente.

Desfecho	Classificação
Taxa de resposta objetiva	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Taxa de controle da doença	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Taxa de benefício clínico	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida global	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de progressão	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa

Tabela 6. Estudo incluído para análise pelo demandante.

Autor, data	MONARCH 1 (Dickler <i>et al.</i> , 2017)
País onde estudo foi realizado	Bélgica, Espanha, França e Estados Unidos.
Desenho	Ensaio clínico de braço II, internacional, multicêntrico, aberto e de braço único.
População	Mulheres adultas (≥ 18 anos) com câncer de mama metastático RH-positivo e HER2-negativo que haviam recebido quimioterapia citotóxica previamente.
Intervenção e comparadores	Abemaciclibe (n=132).
Desfechos	<p>Primário: taxa de resposta objetiva.</p> <p>Secundários: segurança, tolerabilidade, SG, duração da resposta, SLP e taxas de controle da doença e de benefício clínico.</p>
Resultados	<p>Eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de resposta objetiva: 26 pacientes (19,7%; IC 95%: 13,3 a 27,5; 15% não excluído). • Nenhuma paciente alcançou resposta completa; • Resposta parcial: 26 pacientes (19,7%); • Doença estável: 63 pacientes (47,7%). Trinta participantes (22,7%) apresentaram doença estável por ≥ 6 meses; • Doença progressiva: 34 pacientes (25,8%); • Taxa de controle da doença: 89 (67,4%; IC 95%: 58,7 a 75,3); • Taxa de benefício clínico: 56 (42,4%; IC 95%: 33,9 a 51,3). • SG mediana: 17,7 meses (IC 95%: 16,0 a não calculado); • SLP mediana: 6,0 meses (IC 95%: 4,2 a 7,5). <p>Segurança e tolerabilidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todas as participantes apresentaram ≥ 1 EAET; • EAs sérios foram relatados por 32 pacientes (24,2%); • EAETs mais comuns de qualquer grau foram diarreia (90,2%), fadiga (65,2%), náusea (64,4%) e redução de apetite (45,5%); • O aumento da creatinina foi a anormalidade laboratorial mais relatada (98,5%), sendo que a maioria das pacientes apresentou eventos de grau 1 (46,9%) ou 2 (50,8%); • Reduções na contagem de neutrófilos foram observadas em 114 pacientes (87,7%); • 75 participantes (49,2%) tiveram redução da dose devido a EAs, principalmente devido à diarreia (n=27; 20,5%) ou neutropenia (n=14;

Autor, data	MONARCH 1 (Dickler <i>et al.</i> , 2017)
	10,6%);
	• 76 indivíduos (57,6%) tiveram alguma dose omitida, principalmente devido à diarreia (n=32; 24,2%) ou neutropenia (n=21; 15,9%).
Limitações	Estudo aberto e de braço único.
Nível de evidência/	
Grau de recomendação	2B/B

RH: receptor hormonal; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; IC: intervalo de confiança; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; EA: evento adverso; EAET: evento adverso emergente do tratamento.

5.2. Avaliação crítica da demanda

A proposta consiste na inclusão do abemaciclibe em monoterapia para o tratamento de câncer de mama metastático RH positivo e HER-2 negativo que apresentaram progressão de doença após terapia endócrina e quimioterapia. Os proponentes apresentam uma boa contextualização do problema e descrevem os tratamentos recomendados atualmente no Brasil, dispostos na Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT) de Câncer de Mama (Ministério Da Saúde, 2015), nas diretrizes da SBOC (Sboc, 2017) e nas recomendações do manual de Oncologia Clínica (MOC)(Moc, 2018); e em diretrizes internacionais, como as da ESMO(Cardoso F *et al.*, 2018) e NCCN (Nccn, 2018)

Embora os proponentes contextualizem o uso do abemaciclibe no tratamento do câncer de mama metastático com progressão de doença após terapia endócrina e quimioterapia prévias, apenas as combinações com o fulvestranto ou inibidores de aromatase são citadas. Entretanto, nesta proposta é feita a solicitação de incorporação do abemaciclibe em monoterapia, de modo que falta uma justificativa do porquê seu uso isolado deve ser considerado.

A seguir, os pareceristas detalham a análise crítica do PTC apresentado.

Embora tenha apresentado pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICO, o proponente não definiu quais seriam os desfechos de eficácia considerados para inclusão e análise e não incluiu comparadores atualmente disponíveis no rol da ANS. Deste modo, refizemos a pergunta incluindo os *outcomes* de interesse:

Em pacientes com câncer de mama RH positivo e HER2 negativo metastático que apresentaram progressão de doença após terapia endócrina e quimioterapia em cenário metastático, o abemaciclibe em monoterapia é eficaz (sobrevida global, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida), seguro e custo-efetivo comparado aos IA, IA associados ao fulvestranto, tamoxifeno, everolimo, capecitabina, paclitaxel, docetaxel e vinorelbina?

P: pacientes com câncer de mama RH positivo e HER2 negativo metastático que apresentaram progressão de doença após terapia endócrina e quimioterapia

I: abemaciclibe em monoterapia

C: IA, IA associados ao fulvestranto, tamoxifeno, everolimo, capecitabina e vinorelbina

O: eficácia (sobrevida global, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida), segurança e custo-efetividade

O proponente realizou a busca em quatro bases de dados, estando de acordo com o recomendado pelo AMSTAR-2. Nas bases de dados PubMed, Cochrane e CRD foram utilizados os termos MeSH correspondentes a cada elemento PICO considerado. Na base LILACS foi utilizado apenas o vocabulário livre. Deste modo, foi realizada nova busca com inclusão dos descritores das bases (DeCS).

Segundo o proponente, buscas foram realizadas no Google® e em outras fontes. Entretanto, não foi fornecida a estratégia de busca do Google® e nem informações adicionais sobre as outras fontes. Deste modo, foram analisadas apenas as buscas nas bases de dados anteriormente citadas.

Em cada uma das bases foram realizadas duas buscas, uma denominada “simples”, para avaliação de eficácia e segurança do abemaciclibe e uma “econômica”, para inclusão dos estudos de custo-efetividade. Na busca “simples”, a estratégia contemplou apenas os elementos P e I, de modo que a inclusão dos comparadores e dos desfechos não influenciaria nos resultados localizados. Na busca “econômica”, a estratégia incluiu os elementos P, I e O. Entretanto, considerando o modo como a primeira busca foi realizada, a inclusão da custo-efetividade seria desnecessária, pois a estratégia inicial teria retornado este tipo de estudo.

Outro fato a se levar em consideração é que o proponente não justificou o porquê de ter realizada uma busca específica para avaliações econômicas e, ao final, agrupou os resultados das duas buscas, sem explicitar na metodologia. Para fins de clareza, já que as buscas foram separadas, deveria ter

sido apresentado um fluxograma para a estratégia de busca “simples” e “econômica” explicitando todo o processo de seleção da evidência o que gerou confusões quanto ao processo de seleção dos estudos.

O proponente não forneceu a data exata em que as buscas nas bases de dados foram realizadas, informando apenas o mês e o ano. Deste modo, considerou-se que a busca foi realizada no dia 30 de novembro de 2018 para a reprodução das buscas. A comparação entre os resultados fornecidos e localizados pelos proponentes pode ser vista no **Quadro 1** a seguir:

Quadro 1. Resultados das bases de dados.

Base de dados	Resultados localizados	
	Proponente	Parecerista
PubMed	103	121
LILACS	0	0
Cochrane	RS: 0	RS: 0
CRD	02	02

Como se pode observar, houve diferença entre os resultados localizados no PubMed, o que pode ter ocorrido pela baixa acurácia dos filtros de data das bases de dados ou pela possibilidade da busca ter sido realizada em datas diferentes, considerando que o dia da busca não foi fornecido pelo proponente. Entretanto, esta diferença não teve grande impacto sobre os resultados localizados e selecionados.

O proponente relata que a seleção dos estudos se deu por meio de avaliação em dupla independente, com a resolução de conflitos por meio de um terceiro revisor. Os critérios de seleção foram explicitados e pertinentes para que a resposta à pergunta fosse obtida. Foram consideradas somente as metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e avaliações econômicas que avaliaram eficácia, segurança, razão de custo-efetividade ou custo-utilidade incremental e utilização de recursos em saúde associados ao uso do abemaciclib.

O processo de seleção da evidência foi apresentado em um fluxograma adaptado do PRISMA, aparentemente tendo sido condensadas as etapas de exclusão de duplicatas e seleção por títulos e resumos. Embora tenha ocorrido esta modificação, não houve prejuízo no processo, na medida em que as buscas não apresentaram resultados duplicados.

Após a triagem de títulos e resumos, o proponente selecionou 12 estudos para leitura do texto completo, restando apenas um estudo para inclusão (Dickler et al., 2017) (**Quadro 2**).

Quadro 2. Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente.

Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos - Motivo
Dickler et al. 2017	X	

A lista dos estudos excluídos foi apresentada como anexo. Em verificação de concordância com os estudos excluídos pelo proponente, os pareceristas concordaram com a exclusão, embora tenha se observado divergência quanto à justificativa da exclusão, conforme exposto no **Quadro 3**:

Quadro 3. Lista dos estudos excluídos da estratégia de busca apresentada pelo proponente.

Autor/ ano	Justificativa Proponentes	Justificativa Pareceristas
(Bottcher <i>et al.</i> , 2019)	Estudos de interesse descritos individualmente	Revisão de literatura, com descrição individual dos estudos
(Hecht e Selby, 2019)	Estudos de interesse descritos individualmente	Revisão de literatura, sem detalhes sobre a metodologia empregada para revisão
(Messina <i>et al.</i> , 2018)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO. Estudos de interesse descritos individualmente	Não inclui intervenção de interesse
(Abdel-Razeq, 2019)	Estudos de interesse descritos individualmente	Revisão de literatura, com descrição individual dos estudos
(Kwapisz, 2018)	Estudos de interesse descritos individualmente	Revisão de literatura, com descrição individual dos estudos, população inadequada
(Ramos-Esquível <i>et al.</i> , 2018)	Estudos de interesse descritos individualmente	Não inclui intervenção de interesse
(Kassem <i>et al.</i> , 2018)	Estudos de interesse descritos individualmente	Não inclui intervenção de interesse
(Polk <i>et al.</i> , 2016)	Estudos de interesse descritos individualmente	Revisão de literatura, sem detalhes sobre a metodologia empregada para revisão
(Bilgin <i>et al.</i> , 2017)	Estudos de interesse descritos individualmente	Revisão de literatura, sem detalhes sobre a metodologia empregada para revisão

(Lbi-Hta, 2018)	Estudo de monitoramento do horizonte tecnológico. Estudo de interesse descrito individualmente.	Estudo de monitoramento do horizonte tecnológico, não inclui intervenção de interesse
(Lbi-Hta, 2017)	Estudo de monitoramento do horizonte tecnológico. Estudo de interesse descrito individualmente.	Estudo de monitoramento do horizonte tecnológico, não inclui intervenção de interesse

Considerando a mesma estratégia de busca empregada pelo proponente, os pareceristas selecionaram 11 referências para leitura completa e incluíram apenas um estudo na revisão (Dickler et al., 2017). Embora tenha ocorrido diferença no número de referências cujo estudo completo foi avaliado e nas referências avaliadas, o resultado das buscas foi igual.

Como dito anteriormente, no LILACS foi utilizado apenas vocabulário livre nas estratégias de busca. Deste modo, os pareceristas realizaram busca incluindo o vocabulário controlado DeCS para LILACS na busca. No Quadro 4 consta a busca realizada:

Quadro 4. Estratégia de busca na base de dados LILACS.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
LILACS	("CANCER DE MAMA") [Descritor de assunto] and (abemaciclib or abemaciclibe or verzenios) [Palavras]	0

Além dos estudos apresentados pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no novo PICO. Entretanto, assim como nas realizadas pelo proponente, as estratégias de busca contemplaram apenas os elementos P e I da pergunta PICO. Embora seja mais abrangente, esta abordagem reduz as chances de perda de estudos relevantes.

Quadro 5. Estratégia de busca nas bases de dados PubMed, Cochrane, LILACS, CRD e Epistemonikos.

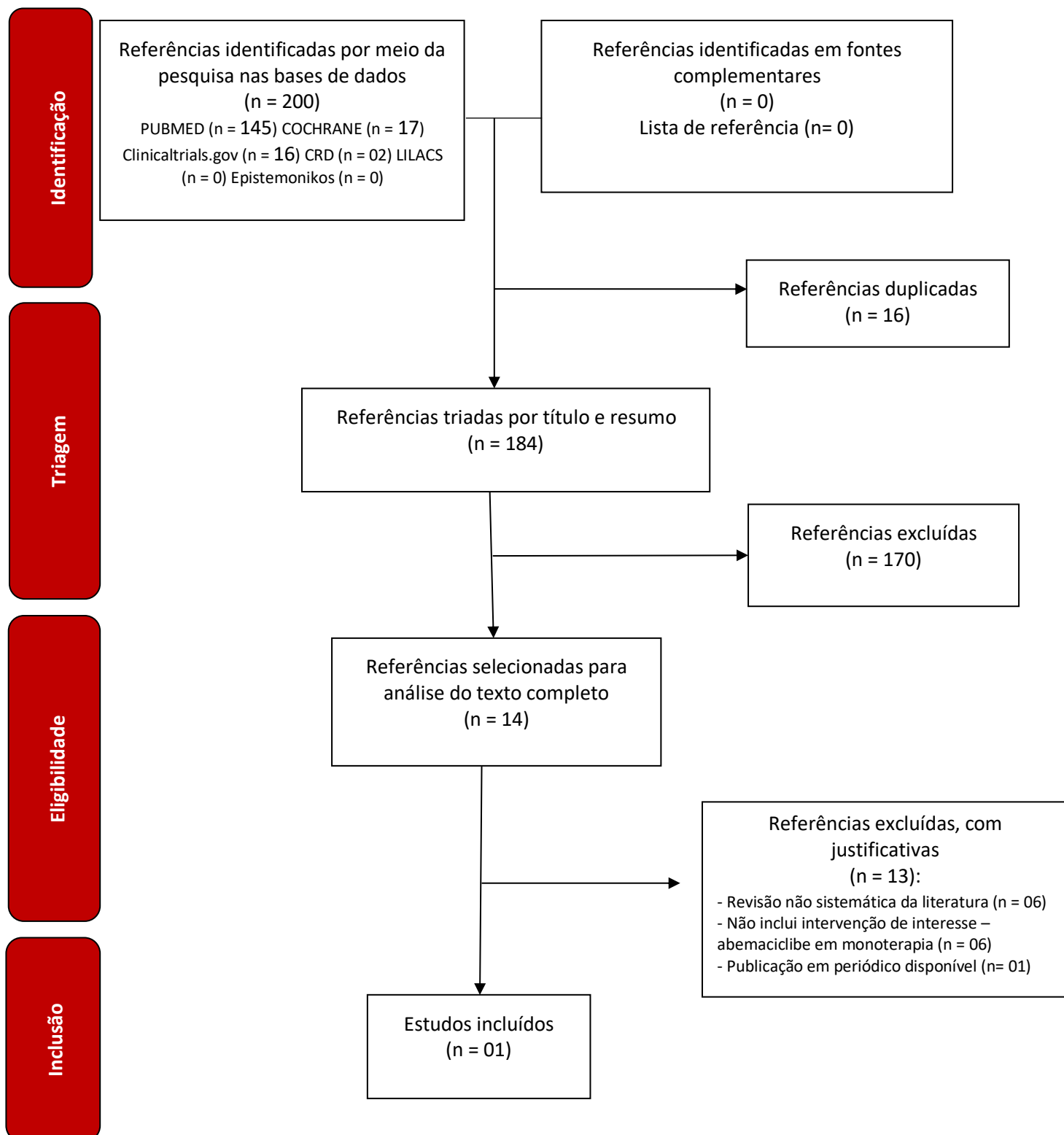
Base de dados	Estratégia de busca e data	Resultados
PubMed	((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR Breast Neoplasm* OR Breast Tumor* OR Breast Cancer OR Malignant Neoplasm of Breast OR Breast Carcinoma)) AND ("abemaciclib" [Supplementary Concept] OR abemaciclib OR Verzenio) Filters: Publication date to 2019/05/04 Data da busca: 17/01/2020	145

ClinicalTrials.gov	abemaciclib Breast Cancer Data da busca: 17/01/2020	36
Cochrane Library	(MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] this term only or (breast neoplasms): ti, ab,kw OR (breast cancer):ti,ab,kw) and ((abemaciclib):ti,ab,kw OR (Verzenios):ti,ab,kw) Filtro para data – publicações até 04/05/2019 Data da busca: 17/01/2020	RS: 0 Trials: 17
LILACS	((“CANCER DE MAMA) [Descritor de Assunto] or (câncer de mama or neoplasia da mama) [Palavras])) and (abemaciclib or abemaciclibe or verzenios) [Palavras]	0
CRD	(Breast Neoplasms OR breast neoplasms OR breast cancer) AND (abemaciclib OR Verzenio)	02
Epistemonikos	(title:(breast cancer OR breast neoplasms) OR abstract:(breast cancer OR breast neoplasms)) AND (title:(abemaciclib OR Verzenios) OR abstract:(abemaciclib OR Verzenios))	0
Total		200

RS: Revisão Sistemática

Considerando a data limite de publicação proposta pela ANS (04/05/2019), foi recuperado um total de 200 referências, das quais 16 eram duplicatas. Ao todo, 184 referências foram triadas por meio da leitura do título e do resumo e 14 pelo texto completo. Com base nos mesmos critérios de inclusão adotados pelo proponente, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório. O fluxograma de seleção dos estudos pode ser visto na **Figura 9** e a lista de estudos excluídos, com a justificativa pode ser vista em seguinte.

FIGURA 9. Fluxograma da seleção das evidências.



Quadro 6. Lista dos estudos excluídos das novas estratégias de busca propostas.

Autor/ Ano	Estudo	Inclusão	Justificativa
(Ct.Gov, 2014a)	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants with Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma That Has Spread to the Brain	Não	Não inclui intervenção de interesse
(Ct.Gov, 2014b)	A Study of Abemaciclib (LY2835219) In Participants with Previously Treated Breast Cancer That Has Spread (MONARCH 1)	Não	Resultados publicados em periódico
(Ct.Gov, 2016)	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants with Breast Cancer (MONARCH plus)	Não	Não inclui intervenção de interesse; resultados indisponíveis
(De Groot <i>et al.</i> , 2017)	CDK4/6 inhibition in early and metastatic breast cancer: A review	Não	Revisão não sistemática de literatura; estudos descritos individualmente
(Dickler <i>et al.</i> , 2017)	MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR(+)/HER2(-) Metastatic Breast Cancer	Sim	-
(Kwapisz, 2017)	Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib	Não	Revisão não sistemática de literatura
(El Rassy <i>et al.</i> , 2018)	Different inhibitors for the same target in metastatic luminal breast cancer: are there any difference?	Não	Não inclui intervenção de interesse

Autor/ Ano	Estudo	Inclusão	Justificativa
(Kassem <i>et al.</i> , 2018)	Hematological adverse effects in breast cancer patients treated with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis	Não	Não inclui intervenção de interesse
(Kotake e Toi, 2018)	Abemaciclib for the treatment of breast cancer	Não	Revisão não sistemática de literatura; estudos descritos individualmente
(Messina <i>et al.</i> , 2018)	CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials	Não	Não inclui intervenção de interesse
(Schettini <i>et al.</i> , 2018)	CDK 4/6 Inhibitors as Single Agent in Advanced Solid Tumors	Não	Revisão não sistemática de literatura
(Hecht e Selby, 2019)	Review of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors for the Treatment of Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer	Não	Revisão não sistemática de literatura; estudos descritos individualmente
(Palumbo <i>et al.</i> , 2019)	Abemaciclib: The Newest CDK4/6 Inhibitor for the Treatment of Breast Cancer	Não	Revisão não sistemática de literatura; estudos descritos individualmente
(Petrelli <i>et al.</i> , 2019)	Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials	Não	Não inclui intervenção de interesse

5.3. Resultados dos estudos incluídos

O **Anexo 1** descreve as principais características do estudo incluídos na análise, considerando-se os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) População avaliada, número da amostra e duração do estudo; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados (nome genérico); (4) desfechos avaliados; (5) resultados da intervenção X comparador; (6) qualidade metodológica (ROB); e (7) Limitações.

Apenas o estudo MONARCH-I (Dickler *et al.*, 2017) correspondeu aos critérios de seleção da revisão, sendo o único incluído. Trata-se de um estudo clínico de fase II, de braço único (abemaciclibe 200 mg, duas vezes ao dia), *open-label*, com avaliação dos desfechos de eficácia após 12 meses e *follow-up* por mais 6 meses. Os resultados do estudo foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: taxa de resposta global, duração de resposta, sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de controle da doença, taxa de benefício clínico e segurança.

Taxa de resposta global: Este indicador de eficácia foi composto pela soma da taxa de resposta completa + taxa de resposta parcial. Nenhum dos pacientes que participaram do estudo (n=132) apresentaram resposta completa ao tratamento. Deste modo, o resultado desta taxa é representado apenas pelos pacientes que atingiram resposta parcial, que corresponde a 19,7% dos participantes (IC 95%: (13,3 – 27,5) (Dickler *et al.*, 2017).

Duração da resposta: Corresponde à data em que foi identificada resposta parcial ou completa até a data de progressão da doença ou óbito. A mediana de duração de resposta (completa ou parcial) foi de 8,6 meses, com probabilidade de manutenção da resposta por até 6 meses de 70,4% e por até 12 meses de 28,2% (Dickler *et al.*, 2017).

Sobrevida global: A mediana de sobrevida global foi de 17,7 (16,0 – NA) em 12 meses após a entrada do último paciente no estudo. Ao término do follow-up (18 meses), a sobrevida global mediana foi de 22,3 meses (IC 95%: 17,7 – NA) (Dickler *et al.*, 2017).

Sobrevida livre de progressão: A sobrevida livre de progressão foi avaliada a partir da data de administração da primeira dose do abemaciclibe até a data em que foi detectada progressão da doença ou óbito. A mediana foi de 6,0 meses, com IC 95%: 4,2 – 7,5 (Dickler *et al.*, 2017).

Taxa de Controle da Doença: A taxa de controle da doença foi composta pela soma da porcentagem de pacientes que apresentaram resposta completa e parcial e estabilidade da doença. A TCD foi de 67,4%, IC 95%:58,7 – 75,3 (Dickler *et al.*, 2017).

Taxa de Benefício Clínico: A taxa de benefício clínico, medida pela frequência de pacientes que apresentaram resposta completa, parcial e doença estável por um período igual ou superior a seis meses foi de 42,4%, IC 95%: 33,9 – 51,3 (Dickler *et al.*, 2017).

Segurança: Todos os pacientes que participaram do estudo apresentaram um ou mais eventos adversos. Os eventos adversos mais frequentes foram: diarreia (90,2%), dos quais 19,7% foram de grau 3; fadiga (65,2%), sendo 12,9% de grau 3. Náusea (64,4%), sendo 4,5% de grau 3; redução de apetite (45,5%), dos quais 3% foram de grau 3; e 38,3% apresentaram dor abdominal, sendo 2,3% de grau 3. Alterações laboratoriais também foram frequentes: aumento de creatinina (98,5%), sendo apenas 0,8% de grau 3; redução de contagem de glóbulos brancos (90,8%), sendo 27,7% de grau 3; redução da contagem de neutrófilos (87,7%), sendo que 22,3% foram de grau 3 e 4,6% de grau 4; e anemia (68,5%), dos quais apenas 2,3% foram de grau 3. Pelo menos um reajuste de dose foi necessário para 49,2% dos pacientes e 57,6% apresentaram omissões de dose por curtos períodos curtos (6,5% de doses omitidas) (Dickler *et al.*, 2017).

Embora não relate no artigo publicado, o material suplementar fornece algumas informações sobre a participação dos pacientes no estudo. Ao todo, 184 pacientes entraram no estudo e 132 participaram de fato do estudo, tendo recebido o tratamento conforme o protocolo. Ao final de 12 meses, apenas 13 pacientes permaneceram recebendo tratamento. Os motivos para descontinuação foram progressão de doença (84%), eventos adversos (8,4%), retirada de consentimento (3,4%), decisão médica (0,8%), óbito (1,7%) e não adesão ao tratamento (1,7%) (Dickler *et al.*, 2017).

Avaliação crítica dos estudos incluídos

Apenas um estudo foi incluído na revisão. A avaliação crítica foi feita pelo proponente por meio do instrumento desenvolvido pelo SIGN para avaliação de ensaios clínicos, cujo uso foi recomendado nas Diretrizes Metodológicas de PTC do Ministério da Saúde. Em anexo foi fornecido o checklist preenchido com o julgamento final do proponente. Entretanto, não foi realizada nenhuma discussão a respeito do racional para cada item, o que descaracteriza o propósito da avaliação crítica.

Foi apresentada uma avaliação da qualidade da evidência de acordo com o proposto pelas Diretrizes Metodológicas de PTC (Brasil, 2004), correspondentes à metodologia GRADE. Para cada desfecho, o

proponente apresentou a qualidade global da evidência. Entretanto, mais uma vez, não foram apresentadas as razões que levaram ao resultado obtido. Deste modo, não se sabe em quais aspectos a avaliação foi penalizada e se isso ocorreu adequadamente.

Por fim, o proponente apresentou uma sumarização do estudo, apresentando análise sobre suas limitações e graduação do grau de recomendação segundo a classificação proposta pelo *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (Phillips et al., 2009)*, que considera apenas o desenho de estudo utilizado como um todo, desconsiderando aspectos que podem influenciar na qualidade e na certeza da evidência e, conseqüentemente, no grau de recomendação.

Considerando que o estudo MONARCH-I foi um ensaio clínico de braço único e aberto, o uso de uma ferramenta de avaliação de risco de viés para ensaios clínicos randomizados não seria totalmente adequada. Considerando que pelo próprio desenho do estudo, não houve randomização, sigilo de alocação e cegamento para quaisquer partes envolvidas, o que já resultaria em alto risco de viés. Deste modo, os pareceristas consideraram que o estudo incluído tem alto risco de viés.

Em relação à avaliação global da evidência por desfecho segundo a metodologia GRADE, a qualidade da evidência teria decrementos considerando o desenho do estudo e o alto risco de viés, resultando em qualidade da evidência muito baixa para quaisquer desfechos considerados. No **ANEXO 5** está disposta a graduação da qualidade da evidência, de acordo com os Critérios GRADE (*Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*) (Guyatt et al., 2008), para essa comparação.

Um fato importante que consta apenas no material suplementar do estudo e que o proponente deixa de discutir é que houve uma alta porcentagem de pacientes que descontinuaram o tratamento (90%). Ao final dos 12 meses de estudo, apenas 13 dos 132 pacientes permaneciam no estudo. Embora tenha sido observada uma taxa relativamente alta de controle da doença (62,4%), 84% apresentaram progressão da doença, sendo necessário descontinuar o tratamento.

O estudo MONARCH-I mostrou resultados positivos ao tratamento de mulheres com câncer de mama RH positivo e HER2 negativo para todos os desfechos avaliados. Entretanto, deve-se ter cautela ao analisar os resultados, dado que o estudo tem um alto risco de viés, gerando qualidade de evidência baixa, para qualquer desfecho avaliado. Foi observado ganho mediano importante de sobrevida global, superior a 22 meses, sendo que o limite superior não foi observado no grupo.

A duração da resposta mediana foi inferior a um ano, com diminuição da probabilidade de manutenção da resposta ao longo do tempo. A sobrevida livre de progressão mediana foi de aproximadamente 6 meses. Entretanto, após 12 meses de intervenção, apenas 13 mulheres permaneceram recendo tratamento, sendo que 84% descontinuaram devido à progressão de doença. Para os demais desfechos de eficácia, os resultados foram favoráveis ao tratamento, embora os intervalos de confiança tenham sido largos.

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **Anexo 2** do presente documento.

Na análise de custo-efetividade, a intervenção (abemaciclibe) foi comparada a capecitabina, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina e gemcitabina. Foi apresentado um modelo com três estados de saúde com ciclos semanais em um horizonte temporal de 10 anos. Foi aplicada uma taxa de 5% ao ano para os custos e os benefícios. Como medida de benefício clínico, foram utilizados os QALY (do inglês, *Quality Adjusted Life Years* – Anos de Vida Ajustados por Qualidade), obtidos a partir das estimativas de Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) disponíveis na literatura. Foram consideradas as *utilities* antes e após progressão de doença e na vigência de eventos adversos. Nesta análise foram considerados apenas os custos diretos de aquisição do medicamento (fonte: tabela CMED), de administração do medicamento (materiais, procedimentos, profissionais envolvidos, obtidos da revista SIMPRO HOSPITALAR), de cuidados de suporte (medicamentos para controle de sintomas, fatores de crescimento e transfusão de hemocomponentes, obtidos por meio da CMED e do CBHPM), de cuidados de acompanhamento (fonte: CBHPM), custos de eventos adversos (fonte: CBHPM) e custo de hospitalização (fonte: UNIDAS 2017 e HCUP).

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 316.167,00/ QALY ganho comparado à gemcitabina, comparador menos oneroso incluído. Quando comparado ao paclitaxel, segundo medicamento mais efetivo, a razão de custo incremental foi de R\$ 686.268,00/ QALY ganho. O abemaciclibe foi custo-efetivo somente quando comparado ao docetaxel (**Figura 10**):

FIGURA 10. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente

Item	Efetividade (QALY)	Diferença de efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo	RCEI (R\$/QALY)
Abemaciclibe	1,48	-	338.320,00	-	-
Gemcitabina	0,83	0,65	131.278,00	207.042,00	316.167,00
Vinorelbina	0,88	0,60	140.163,00	198.157,00	327.367,00
Capecitabina	0,88	0,60	150.277,00	188.043,00	310.896,00
Docetaxel	0,88	0,60	411.680,00	-73.360,00	-122.267,00
Paclitaxel	1,29	0,19	204.714,00	133.606,00	686.268,00

Dentre os medicamentos considerados, o abemaciclibe foi o medicamento mais oneroso, com custo total de R\$ 338.320,00, embora tenha apresentado a maior efetividade (1,48 QALY). Comparado ao segundo medicamento mais efetivo, o paclitaxel (1,29 QALY), a razão de custo-incremental foi de R\$686.268,00/ QALY ganho. As análises de sensibilidade mostraram que os resultados foram sensíveis ao método de estimativa das sobrevidas livre de progressão e global consideradas. Na análise de sensibilidade probabilística, o proponente variou valores de custo e efetividade do abemaciclibe. Considerando um limiar de três vezes o PIB per capita (R\$94.761.000,00), a probabilidade do abemaciclibe ser custo efetivo em relação ao paclitaxel foi de 13%. Quando comparado ao medicamento menos oneroso (gemcitabina), a probabilidade foi 0.

Análise crítica do modelo de custo-efetividade

A metodologia empregada para a realização da análise de custo- é abordada superficialmente e não há clareza sobre diversos aspectos inerentes ao modelo. O proponente não explora delineamento do modelo empregado (abordagem de sobrevida dividida, do inglês *Partitioned Survival Analysis* - PartSA) e não justifica sua escolha.

O PartSA é utilizado para avaliar tecnologias em que se espera um aumento da sobrevida e impactos na qualidade de vida. Este modelo utiliza uma curva de sobrevida global para estimar a proporção de indivíduos vivos ao longo do tempo, podendo incluir uma extrapolação além do horizonte temporal de acordo com as necessidades do modelo e o nível de maturidade dos dados. A área sob a curva extrapolada fornece uma estimativa da sobrevida média. A sobrevida global pode então ser particionada em diferentes estados de saúde, permitindo que eles tenham diferentes valores de QVRS e implicações em custos (Nice, 2020). Embora esta seja uma abordagem cada vez mais utilizada

no contexto de doença oncológica avançada, ainda pouco conhecida e deveria ter sido mais bem explorada.

Com base neste método, foram representados três estados de saúde, não reversíveis. Entretanto, chama-se atenção que, pelo modo como o modelo foi representado, os indivíduos, invariavelmente migrariam para outro estado quando, na realidade, eles poderiam permanecer no atual.

A análise foi feita sob a perspectiva da ANS em um horizonte temporal de 10 anos, divididos em ciclos semanais, devidamente justificados. As características dos indivíduos incluídos no modelo foram obtidas do estudo pivotal do abemaciclibe monoterapia (Dickler *et al.*, 2017), tendo sido realizado apenas um cálculo, para obtenção da área de superfície corpórea (BSA). Utilizando-se a fórmula indicada pelo proponente, o resultado do cálculo não corresponde ao valor apresentado, sendo inferior (ASC=1,675). Não foi possível identificar se esta divergência ocorreu por um erro de digitação ou se foi proposital (por exemplo, para ser conservador nas análises). De qualquer modo, o erro no cálculo da ASC pode prejudicar os cálculos da maioria dos medicamentos utilizados nesta análise, que são feitos por meio desta medida. Cabe ressaltar que o único medicamento cuja posologia é fixa e não depende de superfície corpórea, de acordo com informações do próprio proponente, é o abemaciclibe.

Quanto aos *inputs* do modelo, o relatório não deixa claro como os parâmetros relacionados à QVRS foram obtidos a partir dos dados apresentados no estudo MONARCH-I em artigo científico e resultados postados no *ClinicalTrials.gov* (Ct.Gov, 2014a; Dickler *et al.*, 2017). O proponente apresenta as fontes dos dados de efetividade, embora não expliquem quais dados foram utilizados e como os valores por ciclo foram obtidos.

Em relação aos custos de aquisição de medicamentos, a fonte utilizada para obtenção do custo foi adequada, embora não tenha sido informado qual o mês considerado para obtenção dos custos para conferência. Quanto aos outros custos considerados, o proponente informou as fontes e métodos de obtenção de todos eles, que estão adequados à proposta.

Outro ponto de dúvida foi o modo pelo qual as *utilities* e *disutilities* foram calculadas e como foram empregadas no modelo. Ademais, são feitas diferentes pressuposições, sem qualquer justificativa, gerando incertezas importantes ao modelo.

Quanto aos resultados do modelo, utilizando-se os valores fornecidos pelo próprio proponente, observou-se inconsistência entre os resultados dos cálculos obtidos e os fornecidos. As análises de

sensibilidade determinísticas são dúbias, na medida em que não há informações sobre o modo como foram realizadas (número de parâmetros variados simultaneamente), quais parâmetros foram variados e os intervalos considerados. Na análise de sensibilidade probabilística, também não foram fornecidas informações sobre o método de análise, quais parâmetros e intervalos foram considerados e as razões pelas quais apenas “custos e resultados” do abemaciclibe foram considerados.

De modo geral, observou-se falta de transparência e clareza na obtenção das estimativas de efetividade e *utilities*, uso de premissas sem a devida contextualização e justificativa, inconsistências nos custos e nas razões de custo-efetividade, o que gera diversas incertezas acerca do modelo, pouco exploradas e discutidas. Diante destas limitações, conclui-se que existem incertezas importantes nesta análise, de modo que seus resultados devem ser considerados com cautela para tomada de decisão.

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **Anexo 4** do presente documento.

O proponente apresentou análise de impacto orçamentário em cinco anos, considerando a introdução do abemaciclibe para o mesmo mercado que a capecitabina, paclitaxel, docetaxel e vinorelbina. A fonte das quotas de mercado utilizadas não foi fornecida; a AIO considerou custos de aquisição dos medicamentos (provenientes da tabela CMED – preço fiscal 18%). O cálculo da população elegível se deu a partir da estimativa de incidência de câncer de mama na população brasileira para os biênios 2018-2019 (Inca, 2017), incidência reportada em literatura de câncer de mama avançado RH+ e HER2- e outras incidências fornecidas por opinião de especialistas. A análise levou em consideração os custos de aquisição e administração dos medicamentos e custos de eventos adversos. Foi apresentado o cenário atual, composto apenas pela capecitabina, vinorelbina, paclitaxel e docetaxel e os posteriores considerando a inclusão do abemaciclibe.

No primeiro ano da introdução, o impacto orçamentário comparado ao cenário de referência (atual) foi de R\$ 50.160.756,00 e o impacto total em cinco anos foi de R\$ 3.489.753.428,00. O proponente apresentou análises de sensibilidade univariada variando diferentes incidências, resultando em

diferentes estimativas do número de pacientes elegíveis e o custo do abemaciclibe. Em ordem decrescente, custo do abemaciclibe, da proporção de pacientes RH+ e HER2- elegíveis ao tratamento, a incidência de câncer de mama no Brasil e a incidência do subtipo RH+ e HER – resultaram em maiores variações no impacto orçamentário.

Análise crítica do impacto orçamentário

O proponente afirma que utilizou incidências para o cálculo a estimativa de pacientes elegíveis para que os custos não fossem subestimados. Entretanto, ao considerar apenas os casos novos, ele deixa de considerar as mulheres que receberam esta classificação previamente e que seriam também elegíveis ao tratamento. Entendemos a inexistência de dados na literatura, mas devemos pontuar que diversos valores e incidência foram provenientes de opinião de painel de especialistas, que pode não retratar fidedignamente o cenário nacional, gerando incertezas à análise. Ademais, o proponente apresentou o cálculo da população elegível sem considerar os óbitos, o que seria esperado quando se utiliza as estimativas de incidência; e, ainda, que apenas 24,3% dos pacientes eram beneficiários da saúde suplementar (Ans, 2020). Deste modo, a população elegível considerada pelo proponente não está totalmente adequada para esta proposta.

Todos os tratamentos utilizados para compor o cenário atual estão no rol da ANS. Entretanto, não fica claro como as quotas de mercado foram obtidas, já que o proponente não fornece a fonte destes dados. A soma dos valores apresentados supera 100%. Estes fatores constituem fontes de incerteza adicionais à análise apresentada.

Em relação à frequência de eventos adversos utilizada na análise, não fica claro como o proponente obteve os valores apresentados, visto que eles destoam significativamente dos valores encontrados no estudo MONARCH-I (Dickler *et al.*, 2017), que ele refere ter utilizado como fonte. Por exemplo, diarreia foi o evento adverso mais comum tendo ocorrido em 90,2% das pacientes. Na Tabela 6, consta que diarreia ocorreu em 18,94%.

Os custos dos medicamentos foram obtidos da tabela CMED, considerando-se o Preço de Fábrica 18%, conforme recomendado. Os custos estão subestimados para o abemaciclibe, considerando que foi utilizada uma posologia inadequada para o tratamento com este medicamento em monoterapia. O proponente considerou que um paciente receberia 150 mg duas vezes ao dia, quando a dose recomendada é de 200 mg duas vezes ao dia. Esta diferença na posologia resulta em aumento significativo dos custos de tratamento, visto que o custo de uma caixa com 60 comprimidos de 250

mg custa aproximadamente R\$ 16.200,00, enquanto uma caixa com a mesma quantidade de comprimidos de 200 mg custa em torno de R\$ 20.200,00. Ademais, o custo dos demais medicamentos estava discretamente superestimado, considerando que o proponente considerou uma área de superfície corpórea média diferente (superior) à dos pacientes incluídos no estudo do abemaciclibe.

Para a estimativa dos custos de administração e eventos adversos, foram utilizadas fontes não disponíveis publicamente, porém adequadas à perspectiva da análise. A análise considerou os também custos do tratamento de eventos adversos, estimados a partir dos procedimentos e materiais utilizados, descritos detalhadamente. Em relação a esta categoria de custo, fato que chamou atenção foi o proponente ter apresentado como referência o estudo de Fernandes et al., 2011(Fernandes, 2011), que não apresenta dados relevantes ao contexto considerado. O modo de obtenção dos custos de administração dos medicamentos foi minuciosamente descrito no que diz respeito aos custos dos materiais e de profissionais de saúde, embora não tenha sido descrito a maneira pela qual a definição dos tipos e quantidades de materiais e o tempo dos profissionais foi estimado.

Quanto ao cálculo dos custos totais de cada tratamento, seguindo-se o que foi exposto pelo proponente, foram encontradas divergências entre os resultados obtidos pelos pareceristas e os apresentados, tanto para o custo anual do tratamento quanto o custo de eventos adversos (multiplicados pela incidência). O cálculo dos custos totais do abemaciclibe foram discretamente mais elevados em relação aos apresentados e os dos demais tratamentos, mais baixos. Não se sabe se esta diferença ocorreu devido à automatização dos cálculos, erros de digitação ou pela falta de transparência relativa ao método de obtenção dos valores.

O proponente apresentou o resultado do impacto orçamentário comparando cada ano ao cenário atual (sem o abemaciclibe) e não a somatória dos custos em cinco anos. Este modo de apresentação induz o leitor a erros de interpretação, levando-o a crer que o impacto em curto e médio prazo foi inferior ao que realmente ocorreria.

A falta de clareza em relação aos métodos de obtenção das estimativas de quota de mercado, da frequência de eventos adversos e dos custos relativos a cada tratamento, somada à inadequação do cálculo da população elegível resulta em incertezas e baixa confiança em relação aos dados apresentados, limitando seu uso para tomada de decisão.

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo proponente, foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário. Nesta AIO, foi feita a estimativa da população elegível com base na prevalência de câncer de mama (Iarc, acessado em 2020) e do subtipo RH positivo/ HER2 negativo (Seer, 2020), nos dados de incidência apresentados pelo proponente e em dado de mortalidade apresentado por agência americana. Este último dado foi apresentado para 5 anos, de modo que, para a presente análise, considerou-se que a mortalidade seria igual nos cinco anos, sendo de 1,2% ao ano. O Quadro 7, a seguir, contém todos os dados utilizados para o cálculo da população elegível.

QUADRO 7. Dados utilizados para cálculo da população elegível ao tratamento com abemaciclibe em monoterapia.

Dado	Valor	Referência
Prevalência de CA mama	66.477	(Oms, 2020)
Prevalência de RH+/HER2-	67%	(Seer, 2020)
Taxa de crescimento	2,6%	(Ibge, 2010)
Prevalência ajustada (taxa de crescimento) 2021	68205	Calculado
Incidência de RH+/HER2-	0,085%	(Seer, 2020)
Mortalidade	1,20%	(Seer, 2020)
CA de mama avançado RH+/HER2-	20,00%	Proponente
CA de mama precoce RH+/HER2-	80,00%	Proponente
CA mama precoce recorrente RH+/HER2-	30,00%	Proponente
CMPR sensível	76,00%	Proponente
CMPR resistente	24,00%	Proponente
CA mama avançado 1 linha sem crise visceral	90,00%	Proponente
CA mama avançado 1 linha com crise visceral	10,00%	Proponente
CA mama avançado ou CMPR sem crise visceral 2ª linha (recebeu TE em 1 linha)	30,00%	Proponente

CA mama avançado ou CMPR sem crise visceral 2ª linha (que progride para segunda linha)	90,00%	Proponente
CA mama crise visceral que progride para outra linha	90,00%	Proponente

Legenda: CA, câncer; CMPR, câncer de mama precoce recorrente; HER, receptor de fator de crescimento epidérmico humano; RH, receptor hormonal; TE, terapia endócrina.

Com base nos dados apresentados anteriormente, a população elegível para o tratamento de com abemaciclibe em monoterapia no período de 2021 a 2025 foi a seguinte:

TABELA 7. População elegível ao tratamento com abemaciclibe nos anos de 2021 a 2025.

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
População mulheres CA mama RH+/HER2-	45698	45188	44684	44186	43693
CA de mama avançado recorrente (sensível à TE) sem crise visceral	15727	15552	15379	15207	15037
CA de mama precoce recorrente (resistente à TE)	2369	2343	2316	2291	2265
CA mama avançado ou precoce recorrente sensível à TE que receberam 1 linha e progrediram para segunda	4246	4199	4152	4106	4060
CA de mama com crise visceral de progridem para outra linha de tratamento	1484	1468	1451	1435	1419
Elegível ABE	8099	8009	7920	7832	7744

Legenda: ABE, abemaciclibe; CA, câncer; HER, receptor de fator de crescimento epidérmico humano; RH, receptor hormonal; TE, terapia endócrina.

Nesta análise, também foram considerados os custos de aquisição de medicamentos, com atualização do valor disponibilizado em tabela CMED de janeiro de 2020 (considerado preço fiscal de 18%) e os custos de administração e eventos adversos apresentados pelo proponente.

Para o cálculo do custo de medicamento, calculou-se o número de comprimidos e ampolas necessários a cada mês, com base na posologia indicada em bula e na superfície corpórea média estimada de 1,674 m². Esta quantidade foi multiplicada pelo custo unitário de cada medicamento. Posteriormente, calculou-se a quantidade de medicamento necessária e de administrações por ciclo. Este valor foi multiplicado pelo número de ciclos por ano. Em caso de valores não inteiros, a quantidade foi arredondada para o próximo valor superior. Nesta análise, não se considerou a reutilização do volume restante por outro paciente (**Quadros 8 e 9**).

QUADRO 8. Quantidades individuais e custos unitários dos medicamentos para tratamento de câncer de mama RH positivo HER2 negativo.

Medicamento	Valor (R\$)	Apresentação	Custo por comprimido	Posologia (mg/ m ²)	Posologia média diária	Fonte
Abemaciclibe	20.263,01	200 mg 60 cp	R\$ 337,72	-	400 mg	CMED PF 18% (jan. 2020)
Capecitabina	411,29	150 mg 60 cp	R\$ 6,85	1250	2092,5	CMED PF 18% (jan. 2020)
Paclitaxel	2.884,04	100,2 mg/ ampola (16,7 ml)	-	80	133,92	CMED PF 18% (jan. 2020)
Docetaxel*	1.302,50	20 mg/ ampola (1ml)	-	20	33,48	CMED PF 18% (jan. 2020)
Vinorelbina	255,53	10 mg/ ampola (1 ml)	-	30	50,22	CMED PF 18% (jan. 2020)

QUADRO 9. Quantidades por ciclo e anuais de medicamentos e administrações.

Tratamento	Duração do ciclo (dias)	Frequência por ciclo	Número de comprimido/ frasco-ampola por ciclo	Número de administrações por ciclo	Ciclos/ ano	Número de administrações por ano	Número de comprimido/ frasco-ampola por ano
Abemaciclibe	28	Diária	56	-	13,04	-	730
Capecitabina	21	Diária (por duas semanas)	195	-	17,38	-	3394
Paclitaxel	28	a cada 4 semanas	1,337	1	13,04	13,04	26
Docetaxel	28	a cada 7 dias	6,696	4	13,04	52,16	91
Vinorelbina	28	a cada 7 dias	20,088	4	13,04	52,16	261

Os custos dos eventos adversos foram calculados com base na frequência apresentada pelo proponente. A proporção de cada evento por medicamento foi multiplicada ao seu respectivo custo e, posteriormente, todos os custos foram somados para a obtenção do custo de eventos adversos gerais por medicamento (**Quadro 10**).

Os custos totais anuais do de cada tratamento foram compostos pelos custos dos medicamentos e de sua administração e dos custos de eventos adversos (**Quadro 11**).

QUADRO 10. Custos de eventos adversos a medicamentos.

Medicamento	Diarreia	Fadiga	Neutropenia	Leucopenia	Anemia	Neuropatia periférica	Síndrome mão e pé	Infecção	Estomatite	Neuropatia	Neutropenia febril	Mialgia/artralgia	Trombocitopenia	Elevação de AST	Elevação de ALT	Fonte	Custos totais_ AE (R\$)
ABE	18,94%	10,61%	24,24%	6,06%	3,79%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	3,03%	0,00%	0,00%	MONARCH 1	1.049,63
CAP	5,31%	2,38%	4,95%	2,01%	1,10%	0,92%	14,47%	0,00%	0,00%	0,00%	0,92%	0,00%	0,00%	0,00%	0,55%	Kaufman 2015	528,36
PAC	6,06%	6,06%	45,45%	0,00%	21,21%	0,00%	0,00%	15,15%	3,03%	9,09%	6,06%	0,00%	12,12%	9,09%	9,09%	Beuselinck 2009	3.889,24
TXT	5,49%	10,98%	14,90%	0,00%	0,00%	0,00%	1,18%	0,00%	5,10%	0,00%	21,18%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	O'Shaughnessy 2002	4.028,22
VIN	0,00%	0,00%	46,77%	62,90%	0,01%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,01%	0,01%	0,01%	Meier 2008	1.474,44
Custo por evento (R\$)	1.860,65	439,38	1.343,71	1.343,71	4.350,53	565,69	779,42	4.557,02	1.099,94	565,69	17.055,32	1.352,93	2.593,20	513,78	513,78	Calculado	-

QUADRO 11. Custos totais dos tratamentos de câncer de mama RH positivo HER2 negativo.

Medicamento	Custos Medicamento/ Ano (R\$)	Custos Administração Ano (R\$)	Custos EA Ano (R\$)	Custos Totais (R\$)
Abemaciclibe	246.614,34	-	1.049,63	247.663,97
Capecitabina	23.267,46	-	528,36	23.795,81
Paclitaxel	75.215,76	4.404,00	3.889,24	83.509,00
Docetaxel	118.892,20	17.616,00	4.028,22	140.536,41
Vinorelbina	66.642,22	17.616,00	1.474,44	85.732,66

Nesta nova análise de impacto orçamentário, foram considerados dois cenários: o primeiro representa a situação atual (referência), em que não há abemaciclibe entre as opções de tratamento; e o segundo, que considera sua incorporação e difusão gradual ao longo dos cinco anos (alternativo). No primeiro cenário, foram consideradas as quotas de mercado para o ano de 2020, sem variação em cinco anos. Para o segundo cenário, os pareceristas optaram por utilizar as mesmas frações apresentadas pelo proponente. Ressalta-se que um para o medicamento com maior quota, reduziu-se o percentual para que a soma no cenário atual fosse igual a 100%. As frações utilizadas, por medicamento, podem ser vistas no **Quadro 12**.

QUADRO 12. Quotas de mercado por medicamento e por ano utilizadas na AIO.

Medicamento	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Abemaciclibe	0%	5,00%	10,00%	15,00%	20,00%	25,00%
Capecitabina	22,00%	20,75%	19,50%	18,25%	17,00%	15,75%
Paclitaxel	20,00%	18,75%	17,50%	16,25%	15,00%	13,75%
Docetaxel	20,00%	18,75%	17,50%	16,25%	15,00%	13,75%
Vinorelbina	38,00%	36,75%	35,50%	34,25%	33,00%	31,75%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%

No cenário referência, em que o abemaciclibe não está disponível, o impacto orçamentário em cinco anos (2021 a 2025) seria de R\$ 795.141.784,18 para a população elegível beneficiária de planos de saúde (**Quadro 13**). Já no cenário alternativo, com a introdução do abemaciclibe, o impacto variou de R\$ 735.720.091,33 no primeiro ano a R\$ 957.879.983,30 no último ano, com impacto total em 5 anos de R\$ 4.240.760.620,57 para a população brasileira com câncer de mama RH+/ HER 2-. Para a população beneficiária dos planos de saúde, a AIO em 5 anos foi de R\$ 1.030.504.830,80. O incremento anual decorrente da introdução de abemaciclibe e consequente redução no uso dos outros medicamentos foi de R\$ 53.984.853,75 para a saúde suplementar (**Quadro 14**).

QUADRO 13. Impacto orçamentário em cinco anos sem incorporação do abemaciclibe no rol de procedimentos da ANS.

Medicamento	2021	2022	2022	2023	2024	Total/ medicamento/ 5 anos
Capecitabina (R\$)	42.401.125,24	41.928.352,70	41.460.851,56	40.998.563,07	40.541.429,09	207.330.321,66
Paclitaxel (R\$)	135.274.960,41	133.766.644,60	132.275.146,52	130.800.278,63	129.341.855,53	661.458.885,69
Docetaxel (R\$)	227.652.804,29	225.114.475,52	222.604.449,12	220.122.409,51	217.668.044,64	1.113.162.183,08
Vinorelbina (R\$)	263.866.380,55	260.924.270,41	258.014.964,79	255.138.097,93	252.293.308,14	1.290.237.021,82
Total (R\$)	669.195.270,49	661.733.743,22	654.355.411,99	647.059.349,14	639.844.637,40	3.272.188.412,25
Total ANS (R\$)	162.614.450,73	160.801.299,60	159.008.365,11	157.235.421,84	155.482.246,89	795.141.784,18

QUADRO 14. Impacto orçamentário em cinco anos da introdução do abemaciclibe no rol de procedimentos da ANS.

Medicamento	2021	2022	2022	2023	2024	Total/ medicamento/ 5 anos
Abemaciclibe (R\$)	100.296.776,12	198.356.934,14	294.217.881,48	387.916.469,47	479.489.001,04	1.460.277.062,25
Capecitabina (R\$)	39.991.970,40	37.163.767,16	34.393.660,96	31.680.707,83	29.023.977,64	172.254.083,98
Paclitaxel (R\$)	126.820.275,39	117.045.814,03	107.473.556,54	98.100.208,97	88.922.525,67	538.362.380,61
Docetaxel (R\$)	213.424.504,02	196.975.166,08	180.866.114,91	165.091.807,13	149.646.780,69	906.004.372,83
Vinorelbina (R\$)	255.186.565,40	243.758.199,98	232.552.961,69	221.567.295,57	210.797.698,25	1.163.862.720,89
Total (R\$)	735.720.091,33	793.299.881,39	849.504.175,58	904.356.488,98	957.879.983,30	4.240.760.620,57
Total ANS (R\$)	178.779.982,19	192.771.871,18	206.429.514,66	219.758.626,82	232.764.835,94	1.030.504.830,80
Incremento Anual ANS/ ano (R\$)	-	13.991.888,99	13.657.643,49	13.329.112,16	13.006.209,12	53.984.853,75

O cálculo do impacto orçamentário incremental foi feito por meio subtração entre os valores do cenário alternativo e do referência. Obteve-se que a incorporação do medicamento, de modo gradual, agregaria R\$ 235.363.046,62 às seguradoras de saúde em cinco anos (**Quadro 15**).

QUADRO 15. Impacto orçamentário incremental da inclusão do abemaciclibe ao rol de procedimentos da ANS.

Cenário	2021	2022	2022	2023	2024	Total/ cenário/ 5 anos
Com abemaciclibe (R\$)	178.779.982,19	192.771.871,18	206.429.514,66	219.758.626,82	232.764.835,94	1.030.504.830,80
Sem abemaciclibe (R\$)	162.614.450,73	160.801.299,60	159.008.365,11	157.235.421,84	155.482.246,89	795.141.784,18
Incremento (R\$)	16.165.531,46	31.970.571,57	47.421.149,55	62.523.204,98	77.282.589,05	235.363.046,62

A nova análise de impacto orçamentário foi superior à do proponente em quase 700 milhões de Reais (4,2 bilhões vs. 3,5 bilhões, respectivamente). Esta diferença pode ter ocorrido devido à diferença no cálculo da população elegível e nos custos associados a cada tratamento que, embora não tenham sido significativas, quando consideradas como um todo, representou um montante significativo ao orçamento.

Um fato que se deve levar em consideração é que pelo fato do abemaciclibe ser a única ciclina disponível que ser administrada por via oral, com um perfil de eventos adversos considerado pelos autores “maneável” e que, as mulheres elegíveis para esta terapia já apresentaram falha terapêutica em terapia endócrina e quimioterapia, é possível esta terapia seja indicada para mais indivíduos. Deste modo, as parcelas de mercado consideradas pelo proponente podem estar subestimadas frente ao cenário real.

Deve-se levar em conta que a presente análise também apresenta limitações. Para o cálculo da população elegível, foram utilizados dados americanos de frequência de câncer de mama RH positivo e HER 2 negativo, dada a inexistência de dados brasileiros publicados. Ademais, foram consideradas as estimativas de incidência dos eventos sugeridas por especialistas (fornecidas pelo proponente). Embora existam incertezas sobre o custo dos eventos adversos, foram considerados os valores indicados pelo proponente para compor a análise. Deste modo, deve-se ter cautela ao analisar os resultados obtidos.

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

Não foram encontrados relatórios de avaliação do abemaciclibe em monoterapia no SBU, NICE, PBAC, SMC ou CADTH. A agência NICE iniciou a avaliação da tecnologia em 2017, porém em setembro de 2018, o processo foi suspenso após informações fornecidas pela empresa. O NICE se comprometeu a monitorar avanços relacionados à tecnologia e reiniciar avaliação caso seja de interesse para algum dos atores-chave envolvidos. A agência não forneceu informações adicionais sobre a decisão de suspender a avaliação (Nice, 2020)

5.7. Implementação

O abemaciclibe é um medicamento administrado por via oral, podendo ser feita pelo próprio paciente após devida orientação de como o medicamento deve ser utilizado. Por ser monoterapia, não será necessária readaptação dos serviços de saúde para administração de medicamentos combinados. Entretanto, caso ocorra algum evento adverso grave, poderão ser necessária diárias hospitalares, com administração de medicamentos para controle de sintomas, variando de medicamentos por via oral a transfusões sanguíneas.

5.8. Considerações finais

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do abemaciclibe para Tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, com RH positivo e HER2 negativo, como agente único, com progressão da doença após o uso de terapia endócrina e 1 ou 2 regimes quimioterápicos anteriores para doença metastática é baseada em um único ensaio clínico de braço único e aberto. Este tipo de estudo tem alto risco de viés por questões inerentes ao próprio desenho de estudo e a qualidade e a certeza da evidência para os desfechos avaliados foi baixa.

Neste estudo, cerca de 20% das participantes apresentaram resposta parcial ao tratamento, com uma duração mediana de resposta de 8,6 meses. A sobrevida global mediana, desfecho clinicamente relevante, foi de 17,7 meses, sendo que o limite superior não foi atingido. Já a sobrevida livre de progressão mediana foi de 6,0 meses. No que diz respeito à segurança, os eventos adversos mais comuns foram diarreia, neutropenia, fadiga, náusea, hiporexia e dor abdominal. Em parcela significativa os eventos adversos foram de grau 3 e 4, sendo necessárias intervenções. Ao final de 12 meses de intervenção, apenas 13 pacientes ainda recebiam o tratamento, sendo progressão de doença o principal motivo para descontinuação.

A análise de custo-efetividade considera diferentes premissas sem embasamento lógico e o modo de obtenção dos dados de efetividade não foram completamente esclarecidos na proposta, resultando em incertezas sobre o modelo. O cálculo dos custos dos medicamentos e o resultado final das razões de

custo-efetividade apresentados pelo proponente foram

diferentes dos obtidos pelos pareceristas. Na análise de sensibilidade, não foi detalhado como foi feita a variação dos parâmetros em quaisquer das análises (determinística e probabilística). Deste modo, a certeza que se tem nos resultados apresentados pelo modelo é baixa.

A análise de impacto orçamentário não apresenta um cálculo adequado da população elegível ao tratamento na medida em que considera apenas os novos casos de câncer de mama RH positivo e HER 2 negativo e não há exclusão de casos decorrentes de óbito. Para se obter o número de pacientes elegíveis, foram utilizadas diversas premissas e opiniões de especialistas (dada a ausência de informações publicadas), o que gera incertezas às análises. Ademais, esta análise desconsidera mulheres com este subtipo de câncer que também seriam elegíveis ao tratamento com abemaciclibe em monoterapia. Em relação aos custos, não há clareza de como foram definidos os tipos de materiais e a estimativa dos custos associados à administração dos medicamentos. A frequência de eventos adversos, utilizada para estimar seus custos diverge da apresentada na revisão sistemática, sem a devida explicação. Existem outras fontes de incerteza na análise apresentada, que poderiam comprometer os resultados. As análises apresentadas pelo proponente e pelo pareceristas apresentaram resultados discrepantes e significativos ao sistema de saúde. Dadas as incertezas e contrastes, há baixa confiança nos resultados do impacto orçamentário apresentado.

Atualmente, o abemaciclibe é o único inibidor de CDK 4/6 que pode ser utilizado em monoterapia. Trata-se de uma opção terapêutica que tem a facilidade de ser administrada por via oral, sendo que, para a população considerada, apenas a capecitabina pode ser administrada por esta mesma via, sendo os demais administrados por via endovenosa. O perfil de eventos adversos, embora manejável, teve parcela significativa de indivíduos com graus 3 e 4, necessitando de algum tipo de intervenção. Embora tenha apresentado resultados favoráveis para sobrevida livre de progressão e sobrevida global, o estudo não teve grupo comparador e, quando comparado estudos que testaram outras opções terapêuticas para a mesma população e linha de tratamento, não houve grande diferença em anos de sobrevida ganho. O abemaciclibe é um medicamento oneroso, que resulta em razão de custo-efetividade incremental de quase R\$700.000,00/ QALY ganho quando comparado ao próximo tratamento mais efetivo, o paclitaxel. O impacto orçamentário resultaria em um total de mais de 1 bilhão de reais em 5 anos, considerando todas as opções terapêuticas já disponíveis e a introdução do abemaciclibe.

6. REFERÊNCIAS

ABDEL-RAZEQ, H. Current frontline endocrine treatment options for women with hormone receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-negative advanced-stage breast cancer. **Hematol Oncol Stem Cell Ther**, v. 12, n. 1, p. 1-9, Mar 2019. ISSN 1658-3876 (Print).

ANS. Agência Nacional de Saúde Suplementar <http://www.ans.gov.br/>. 2020.

BARRIOS, C.; UEMA D; CRONENBERGER E. **Real World data and patterns of care of metastatic breast cancer (MBC) in Brazil: First results of LACOG 0312 retrospective study.** In: **San Antonio Breast Cancer Symposium. 2016. p. S1-01.** 2016.

BILGIN, B. et al. A current and comprehensive review of cyclin-dependent kinase inhibitors for the treatment of metastatic breast cancer. **Curr Med Res Opin**, v. 33, n. 9, p. 1559-1569, Sep 2017. ISSN 0300-7995.

BOTTCHER, T. M.; COLD, S.; JENSEN, A. B. Treatment of advanced HR+/HER2- breast cancer with new targeted agents in combination with endocrine therapy: a review of efficacy and tolerability based on available randomized trials on everolimus, ribociclib, palbociclib and abemaciclib. **Acta Oncol**, v. 58, n. 2, p. 147-153, Feb 2019. ISSN 0284-186x.

BRASIL. **Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos.** SAÚDE, M. D. Brasília: Editora MS 2004.

CARDOSO F et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). **Annals of Oncology**, 2018.

CT.GOV. A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma That Has Spread to the Brain <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02308020>. 2014a.

_____. A Study of Abemaciclib (LY2835219) Plus Tamoxifen or Abemaciclib Alone in Women With Metastatic Breast Cancer (Next MONARCH 1). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02747004>. 2014b.

_____. A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants with Breast Cancer (MONARCH plus). 2016. Disponível em: < <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02763566> >. Acesso em: 11 Fev.

DE GROOT, A. F.; KUIJPERS, C. J.; KROEP, J. R. CDK4/6 inhibition in early and metastatic breast cancer: A review. **Cancer Treat Rev**, v. 60, p. 130-138, Nov 2017. ISSN 0305-7372.

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. 453-63, 2012.

DICKLER, M. N. et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR(+)/HER2(-) Metastatic Breast Cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 23, n. 17, p. 5218-5224, 2017.

DONG, G. et al. Factors related to survival rates for breast cancer patients. **Int J Clin Exp Med**, v. 7, n. 10, p. 3719-24, 2014. ISSN 1940-5901 (Print)

1940-5901 (Linking).

DRUNGBANK. Alberta University. <https://www.drugbank.ca/>. 2020.

EL RASSY, E. et al. Different inhibitors for the same target in metastatic luminal breast cancer: is there any difference? **Future Oncol**, v. 14, n. 9, p. 891-895, Apr 2018. ISSN 1744-8301 (Electronic)

1479-6694 (Linking).

EMA. European Medicines Agency . Summary of opinion (initial authorisation) - Verzenios (abemaciclib). 2018.

ESPACENET. <https://worldwide.espacenet.com/>. acessado em 2020.

FERNANDES, R. A. PCN31 Sequential Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma with Targeted Therapies: Adverse Events Associated Costs, from the Public and Private Perspectives in Brazil. **Value Heal**, v. 14, n. 7, p. A439, 2011.

FOSTER, T. S. et al. The economic burden of metastatic breast cancer: a systematic review of literature from developed countries. **Cancer Treat Rev**, v. 37, n. 6, p. 405-15, Oct 2011. ISSN 1532-1967 (Electronic)

0305-7372 (Linking).

GLOBOCAN. Estimated number of new cases in 2018, worldwide, females, all ages. 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 . 2018

GUYATT, G. H. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, v. 336, n. 7650, p. 924-6, Apr 26 2008. ISSN 1756-1833 (Electronic)

0959-8138 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948> >.

HECHT, K. A.; SELBY, C. Review of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors for the Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. **Ann Pharmacother**, v. 53, n. 2, p. 195-203, Feb 2019. ISSN 1060-0280.

IARC. International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today/home>. acessado em 2020.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. <https://www.ibge.gov.br/>. 2010.

INCA. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)**, p. 128, 2017.

INCA. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Atlas On-line de Mortalidade. acessado em 2020.

JUSTO, N. et al. A review of breast cancer care and outcomes in Latin America. **Oncologist**, v. 18, n. 3, p. 248-56, 2013. ISSN 1549-490X (Electronic)

1083-7159 (Linking).

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, Jan 2018. ISSN 1340-6868.

KOMEN. Molecular subtypes of breast cancer. <https://www.komen.org/BreastCancer/SubtypesofBreastCancer.html>. 2018.

KOTAKE, T.; TOI, M. Abemaciclib for the treatment of breast cancer. **Expert Opin Pharmacother**, v. 19, n. 5, p. 517-524, Apr 2018. ISSN 1465-6566.

KWAPISZ, D. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib. **Breast Cancer Res Treat**, v. 166, n. 1, p. 41-54, Nov 2017. ISSN 0167-6806.

_____. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in hormone receptor-positive early breast cancer: preliminary results and ongoing studies. **Breast Cancer**, v. 25, n. 5, p. 506-516, Sep 2018. ISSN 1340-6868.

_____. Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (Abemaciclib (Verzenio®) in combination with fulvestrant for treatment of HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer (ABC). p. 29p, 2017.

_____. Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment .Abemaciclib (Verzenio®) in combination with a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) as initial therapy for advanced breast cancer (ABC). **Vienna: Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH**; p. 32p, 2018.

LEE, B. L. et al. Breast cancer in Brazil: present status and future goals. **Lancet Oncol**, v. 13, n. 3, p. e95-e102, 2012.

LOBBEZOO, D. J. et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 141, n. 3, p. 507-14, 2013.

LOTTI, R. et al. Impacto do Tratamento do Câncer de Mama na Qualidade de Vida. **Rev Bras Cancerol**, v. 54, n. 4, p. 367-371, 2008.

MESSINA, C. et al. CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. **Breast Cancer Res Treat**, v. 172, n. 1, p. 9-21, Nov 2018. ISSN 0167-6806.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p. . 2014.

_____. Diretriz Diagnóstica e Terapêutica de Câncer de Mama. <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/06/Carcinoma-de-Mama-versao-consolidada.pdf>. 2015.

_____. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta no 04, de 23 de janeiro de 2018: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Brasília: Ministério da Saúde. 2018.

MOC. Manual de Oncologia Clínica do Brasil . Câncer de mama metastático RH positivo, HER-2 negativo: Primeira linha de tratamento. 2018.

MONTAZERI, A. et al. Quality of life in patients with breast cancer before and after diagnosis: an eighteen months follow-up study. **BMC Cancer**, v. 8, p. 330, Nov 11 2008. ISSN 1471-2407 (Electronic)

1471-2407 (Linking).

NCCN. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: Breast Cancer. Version 2.2018. 2018.

NICE. The National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10264>. 2020.

OMS. Organização Mundial da Saúde. <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>. 2020.

ONITILLO, A. A. et al. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. **Clinical Medicine & Research**, v. 7, n. 1-2, p. 4-13, 2009.

PALUMBO, A.; LAU, G.; SARACENI, M. Abemaciclib: The Newest CDK4/6 Inhibitor for the Treatment of Breast Cancer. **Ann Pharmacother**, v. 53, n. 2, p. 178-185, Feb 2019. ISSN 1060-0280.

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 Res Treat**, v. 174, n. 3, p. 597-604, Apr 2019. ISSN 0167-6806.

PHILLIPS, B. et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). 2009. Disponível em: < <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> >. Acesso em: 11 Fev.

POLK, A. et al. Specific CDK4/6 inhibition in breast cancer: a systematic review of current clinical evidence. **ESMO Open**, v. 1, n. 6, 2016.

RAMOS-ESQUIVEL, A. et al. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for postmenopausal 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, Jul 2018. ISSN 1340-6868.

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

RUGO, H. S. et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 25, p. 3069-3103, 2016/09/01 2016. ISSN 0732-183X. Disponível em: < <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1487> >. Acesso em: 2020/02/11.

SANT, M. et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. **Int J Cancer**, v. 106, n. 3, p. 416-22, Sep 1 2003. ISSN 0020-7136 (Print)

0020-7136 (Linking).

SBOC. Sociedade Brasileira de Oncologia. Carcinoma de mama: Adjuvância. SBOC; 2017. 66 p. p. 66p, 2017.

SCHETTINI, F. et al. CDK 4/6 Inhibitors as Single Agent in Advanced Solid Tumors. **Front Oncol**, v. 8, p. 608, 2018. ISSN 2234-943X (Print)

2234-943x.

SEER. Surveillance, Epidemiology, and Results Program. National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>. 2020.

TEICH, V. et al. PCN7 METASTATIC BREAST CANCER TREATMENT PATTERNS AND COSTS OF OUTPATIENT CARE UNDER THE BRAZILIAN PRIVATE HEALTH CARE SYSTEM PERSPECTIVE. **Value in Health**, v. 12, n. 7, p. A493-A494, 2009. ISSN 1098-3015. Disponível em: < [https://doi.org/10.1016/S1098-3015\(10\)75334-1](https://doi.org/10.1016/S1098-3015(10)75334-1) >. Acesso em: 2020/02/11.

VERMA, S. et al. HER story: the next chapter in HER-2-directed therapy for advanced breast cancer. **Oncologist**, v. 18, n. 11, p. 1153-66, 2013. ISSN 1549-490X (Electronic)

1083-7159 (Linking).

ANEXO 1. Quadro-resumo das características dos estudos incluídos.

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados	Risco de Viés (ROB)
Dickler et al., 2017 EC fase II (MONARCH-I) Estados Unidos, Bélgica, França, Espanha	Pacientes (≥ 18 anos) com câncer de mama metastático RH+, HER2- que apresentaram progressão de doença durante ou após terapia endócrina e 1 ou 2 regimes de quimioterapia em cenário metastático (n=132) Duração: 12 meses com follow-up até 18 meses	Abemaciclibe 200 mg a cada 12 horas	Taxa de Resposta Global (TRG) Duração da Resposta (DdR) Sobrevida Global (SG) Sobrevida Livre de Progressão (SLP) Taxa de Controle da Doença (TCD) Taxa de Benefício Clínico (TBC) Segurança	% (IC 95%): 19,7% (13,3 – 27,5) Mediana (IC 95%): 8,6 meses (5,8 – 10,2) Mediana (IC 95%): 17,7 meses (16,0 – NA) Mediana (IC 95%): 6,0 meses (4,2 – 7,5) % (IC 95%): 67,4% (58,7 – 75,3) % (IC 95%): 42,4% (33,9 – 51,3) Os EA mais frequentes foram diarreia (90,2%), fadiga (65,2%), náusea (64,4%), redução de apetite (45,5%), dor abdominal (38,6%). Cerca de 50% dos pacientes necessitaram de uma ou mais reduções na dose dos medicamentos, conforme programado. Alterações laboratoriais também foram frequentes: elevação de creatinina sérica (98,5%), redução da contagem de glóbulos brancos (90,8%), redução da contagem de neutrófilos (87,7%) e anemia (68,5%). Dez pacientes (7,6%) descontinuaram tratamento.	Alto
Limitações: Estudo de braço único, <i>open label</i>					

Legenda: EA, eventos adversos; EC, ensaio clínico; HER2, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2; IC 95%, intervalo de confiança 95%; NA, não atingido; RH+, receptor hormonal positivo

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

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

Estudo em análise: Verzenios® (abemaciclib) em monoterapia para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo, que progrediram após terapia endócrina e quimioterapia prévia no cenário metastático

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				Disponível no FormSUS
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				27/ Disponível também no FormSUS
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	x				30

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		32-38
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.			x		31
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	x				31
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	x				31
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	x				38
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	x				38
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	x				38
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	x				38
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				41
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	x				61
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	x				
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.			x		59-60

	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	x				42-46
	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				42-46
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.			x		48
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.	x				49
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.	x				49
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				50-56

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

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

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
3	Não	O proponente não apresenta declaração de conflitos de interesse nesta seção do texto. Como anexo, foi fornecida uma declaração referente à política de transparência da SBOC, mas não há qualquer alusão aos conflitos de interesses dos elaboradores da análise.
4.1	Não	O proponente não apresentou sumário executivo a respeito da tecnologia avaliada
7.1	Parcial	Nem todas as fontes de informações foram discriminadas. A busca foi realizada em mais de duas bases de dados, como recomendado pela ferramenta AMSTAR-2 para avaliação de qualidade metodológica de revisões sistemáticas. Entretanto, o proponente refere ter realizado busca em "outras ferramentas online", embora não tenha definido quais são.
7.2	Parcial	O proponente apresentou a lista do vocabulário (livre e controlado) utilizado nas buscas nas bases de dados, bem como a estratégia. Entretanto, para as bases Cochrane, CDR e LILACS, realizou as buscas utilizando apenas as palavras chave. As estratégias utilizadas no Google e nas outras fontes mencionadas não foram fornecidas.
7.3	Parcial	O proponente refere ter realizado as buscas no mês de novembro de 2018, mas não fornece o dia exato para que a busca pudesse ser reproduzida o mais fidedignamente possível.
9.2	Parcial	O proponente apresenta um formulário de avaliação crítica do estudo preenchido, mas não faz nenhum tipo de discussão acerca do racional para chegar a determinado julgamento e nem conclui qual o risco de viés e qualidade metodológica do estudo.
10	Parcial	Não há uma sessão específica para discussão dos achados dos estudos. Nas considerações finais, o proponente apresenta apenas uma sumarização do estudo incluído na revisão sistemática, sem discutir o significado clínico dos achados e seu impacto frente ao cenário atual. Na tabela 11 apenas citam as limitações do estudo e o nível de evidência e grau de recomendação proveniente deste estudo.
13	Não	O proponente não apresenta nenhuma discussão acerca de recomendações futuras. Apenas apresenta o resultado da revisão sistemática sem discutir sobre limitações, lacunas e possibilidades de recomendações e ações futuras.
14	Não	O proponente não apresenta discussão dos resultados no contexto da Saúde Suplementar.

ANEXO 3. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

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

Estudo em análise: Verzenios® (abemaciclib) em monoterapia para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo, que progrediram após terapia endócrina e quimioterapia prévia no cenário metastático

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	x				2
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.	x				1
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		4
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		5
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.	x				6

Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	x				6; 13 a 34
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				4 e 5
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				5
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.			x		6
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.			x		6
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			-
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		34 a 38
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		13 a 34
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	-

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			6
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		6
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		7 a 40
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				40 e 41
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.			x		41 a 43
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				44 a 46
-------------	----	----------------------------------------------------------------	---	--	--	--	------------

Fontes:

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

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

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

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

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
3	Não	Não apresenta em nenhum momento um resumo a respeito da análise de custo-efetividade apresentada.
4	Parcial	Apresenta apenas os objetivos da análise. Não fornece o contexto e a relevância da avaliação econômica. Também não apresenta a pergunta de pesquisa adaptada para avaliações econômicas
5	Parcial	A população está claramente definida. Entretanto, a definição do caso base não está clara ao longo do texto.
10	Parcial	Embora apresente a taxa adotada para desfechos e custos (5%), o proponente não justifica sua escolha.
11	Parcial	O proponente apresenta os desfechos clínicos considerados na análise de custo-efetividade, embora não estejam adequados para o modelo empregado (não representam estados de saúde propriamente ditos) e não apresente discussão sobre a relevância destes desfechos considerando a história da doença.
12	Não	O proponente utiliza dados de diferentes fontes para compor os dados de efetividade no modelo, embora a maior parte das informações sejam provenientes do estudo MONARCH-I. Entretanto, não há nenhuma explicação sobre como se deu o processo de busca, seleção e síntese dos demais estudos utilizados. O proponente poderia ter oferecido maiores informações de como as probabilidades foram obtidas a partir dos resultados apresentados nos estudos. Não foram mencionadas em nenhum momento as probabilidades de transição entre os estados de saúde, bem como suas estimativas e se correspondem aos valores anuais ou por ciclo.

13	Parcial	O proponente fornece informações sobre a proveniência da maioria dos dados de utility e disutility utilizados no modelo. Entretanto, utilizaram pressuposições para algumas condições que não foram justificadas e referenciadas.
15	NA	Para este modelo, as fontes de custo foram as tabelas de valores nacionais. Não foram feitas comparações com outros estudos internacionais que necessitassem a conversão dos resultados para moeda nacional ou estrangeira.
16	Não	O proponente não define qual o modelo utilizado e apresenta uma estrutura inadequada do modelo utilizado na medida em que não representa adequadamente os estados de saúde e as possíveis transições. Não há qualquer comentário sobre a escolha do tipo de modelo e não fornece representação gráfica considerando os estados de saúde e todos os comparadores considerados.
17	Parcial	O proponente refere ter realizado correções de meio de ciclo na análise de custo-efetividade e "análise de cenários" incluindo os custos decorrentes de hospitalização considerando três taxas. Utiliza diversas premissas, que apenas adicionam incertezas ao modelo, sem qualquer tipo de justificativa que embase seu uso. Não menciona quaisquer análises adicionais para garantir a robustez do modelo.
19	Parcial	O proponente apresenta os resultados da análise de sensibilidade de forma gráfica e narrativa, embora não tenham sido apresentados os novos valores de razão de custo-efetividade incremental das novas análises os cenários considerados não estejam claros. Não se sabe quais foram os parâmetros variados e os valores considerados.
20	Parcial	O proponente apresenta análises de sensibilidade considerando incertezas nos parâmetros de sobrevida global e sobrevida livre de progressão do abemaciclibe comparado aos demais medicamentos. Refere também ter incluído em análise de sensibilidade probabilística custos e resultados do abemaciclibe, embora isso não tenha ficado claro em, visto que foram apresentados apenas os resultados finais e não se mostrou quais intervalos e quais parâmetros de incerteza foram variados.
21	Não	O proponente não apresenta discussão acerca dos achados da análise econômica. Não faz alusão às diversas limitações do modelo e transferibilidade dos achados. Apresenta apenas uma sumarização dos resultados das análises realizadas.
22	Não	O proponente não apresenta declaração de conflitos de interesse nesta seção do texto. Como anexo, foi fornecida uma declaração referente à política de transparência da SBOC, mas não há qualquer alusão aos conflitos de interesses dos elaboradores da análise.

ANEXO 4. 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: Verzenios® (abemaciclibe) em monoterapia para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo, que progrediram após terapia endócrina e quimioterapia prévia no cenário metastático

Seção/Item	Item n°	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				6
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.			x		6
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				6 e 7
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				6
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				22
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.			x		10 e 11

Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				10 e 11
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				10 e 11
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				x	-
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	-
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.			x		7 a 10
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.				x	-
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.				x	-
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.			x		11 a 20; 30 a 36
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.			x		11 a 20; 30 a 36

Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).	x				11 a 20; 30 a 36
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).				x	-
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).	x				11
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.		x			-
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.			x		24
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.			x		24
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			x		39
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				29

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

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

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
2	Parcial	O proponente identifica a tecnologia, mas considera posologia indicada para uso combinado com outros agentes terapêuticos. Em uso isolado, o abemaciclibe deve ser usado na posologia de 200 mg duas vezes ao dia.
6	Parcial	O autor apresenta as quotas de mercado apresentadas, mas não informou a fonte em que estes dados foram obtidos. Além disso, o proponente considerou que, com a introdução do abemaciclibe, a taxa de redução de uso dos demais medicamento ocorreria igualmente, sem também fornecer o embasamento que levou a esta premissa.
11	Parcial	Como foi apresentada apenas uma tabela e o fluxograma para obtenção da população elegível, em algumas etapas falta clareza do que foi feito para chegar no valor correspondente. As fontes das porcentagens utilizadas foram fornecidas, embora a maior parte delas tenha sido proveniente de opinião de especialistas.
14 e 15	Parcial	Embora tenha definido os componentes e fontes de custo, o proponente não informou a data em que os custos dos medicamentos foram obtidos, o que seria importante, já que a tabela CMED sofre atualizações periódicas. O proponente utilizou uma posologia de medicamento inadequada para uso em monoterapia. Deste modo, os custos do abemaciclibe foram subestimados na análise. Para o cálculo dos custos de eventos adversos, não fica claro como o proponente obteve a frequência a partir dos resultados do estudo apresentado.
19	Não	O proponente não apresenta definição do tipo de modelo de análise de impacto orçamentário empregado e nem apresenta uma justificativa para seu uso. A partir da análise apresentada, depreende-se que foi utilizado um modelo estático.
20	Parcial	O proponente apresenta a análise do "ano atual" e compara com cada um dos anos subsequentes à introdução do abemaciclibe, apresentando o resultado do impacto ao final dos cinco anos correspondente à introdução do abemaciclibe e a consequente perda de mercado dos comparadores.
21	Parcial	O proponente apresenta o custo incremental de cada ano, isoladamente, em relação à referência.
22	Parcial	O proponente sumariza os achados e apresenta uma discussão bastante breve das consequências da implementação do abemaciclibe. Não apresenta discussão sobre as limitações das análises apresentadas.

23	Não	O proponente não fornece, no documento da AIO, nenhuma declaração de conflito de interesse. Como anexo, foi fornecida uma declaração referente à política de transparência da SBOC, mas não há qualquer alusão aos conflitos de interesses dos elaboradores da análise.
----	-----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ANEXO 5. Avaliação da qualidade geral da evidência.

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

Taxa de Resposta Global (TRG)

1	estudo observacional (série de casos)	grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	% (IC 95%): 19,7% (13,3 – 27,5)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	---------------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---------------------------------	---------------------	---------

Duração da Resposta (DdR)

1	estudo observacional (série de casos)	grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	Mediana (IC 95%): 8,6 meses (5,8 – 10,2)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	---------------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------------------------------	---------------------	------------

Sobrevida Global (SG)

1	estudo observacional (série de casos)	grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	Mediana (IC 95%): 17,7 meses (16,0 – NA)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	---------------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------------------------------	---------------------	---------

Sobrevida Livre de Progressão (SLP)

1	estudo observacional (série de casos)	grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	Mediana (IC 95%): 6,0 meses (4,2 – 7,5)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	---------------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------------------------------	---------------------	------------

Taxa de Controle da Doença (TCD)

1	estudo observacional (série de casos)	grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	% (IC 95%): 67,4% (58,7 – 75,3)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
---	---------------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---------------------------------	---------------------	------------

Taxa de Benefício Clínico (TBC)

Avaliação da qualidade							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	estudo observacional (série de casos)	grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	% (IC 95%): 42,4% (33,9 – 51,3)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Segurança

1	estudo observacional (série de casos)	grave ^a	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	Os EA mais frequentes foram diarreia (90,2%), fadiga (65,2%), náusea (64,4%), redução de apetite (45,5), dor abdominal (38,6%). Cerca de 50% dos pacientes necessitaram de uma ou mais reduções na dose dos medicamentos, conforme programado. Alterações laboratoriais também foram frequentes: elevação de creatinina sérica (98,5%), redução da contagem de glóbulos brancos (90,8%), redução da contagem de neutrófilos (87,7%) e anemia (68,5%). Dez pacientes (7,6%) descontinuaram tratamento	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	---------------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------	---------

Explicações

a. Estudo de braço único não randomizado e sem cegamento dos participantes e avaliadores.

Legenda: EA, eventos adversos; EC, ensaio clínico; HER2, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2; IC 95%, intervalo de confiança 95%; NA, não atingido; RH+, receptor hormonal positivo

