

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Abemaciclibe em combinação com terapia endócrina para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, receptor hormonal (RH) positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo e linfonodo positivo (UAT 108)

No dia 19 de setembro de 2023, na 20ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Abemaciclibe em combinação com terapia endócrina para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, receptor hormonal (RH) positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo e linfonodo positivo*.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente ELI LILLY DO BRASIL LTDA seguida da apresentação de considerações por representantes da FenaSaúde e do Relatório de Análise Crítica pela ANS.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- FenaSaúde não recomenda a incorporação de Abemaciclibe em associação com terapia endócrina para tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama precoce RH+, HER- e com alto risco de recorrência. A evidência clínica principal apresenta limitações importantes associadas ao desenho do estudo, por ser tratar de um estudo aberto, e pelo fato de ser um estudo ainda em andamento. Os dados publicados de MonarchE são análises interinas, não representando o resultado final do grupo de pacientes incluídos no estudo. Além disso, o desfecho de sobrevida global ainda não teve sua mediana alcançada em ambos os grupos de tratamento, o que impede uma análise do desfecho. As incertezas da evidência clínica refletem na análise econômica, visto que os dados do MonarchE foram utilizados para alimentar o modelo. Além disso, os dados de utilidade utilizados no modelo possuem grave incerteza. O resultado da análise de impacto orçamentário apresenta um impacto incremental acumulado subestimado, visto o market share considerado pelo proponente. Por fim,

agências internacionais de ATS somente incorporaram a tecnologia mediante redução do preço ou acordo comercial com a empresa detentora do registro, com o objetivo de reduzir o impacto das incertezas apontadas no ensaio clínico MonarchE;

- ABRAMGE, UNIDAS, Unimed do Brasil e SINOG acompanharam o posicionamento da FenaSaúde;
- AMB, Fundação Procon SP, Federação Brasileira de Hospitais – FBH, COFEN, CNS e CFO manifestaram posicionamento favorável à incorporação da tecnologia.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença



Abemaciclib como tratamento adjuvante do câncer de mama inicial RH+/HER2-

Luisa Abdala

Strategic Market Access & HEOR Manager

Cristiane Sedlmayer, MD

Sr Medical Director, Oncology

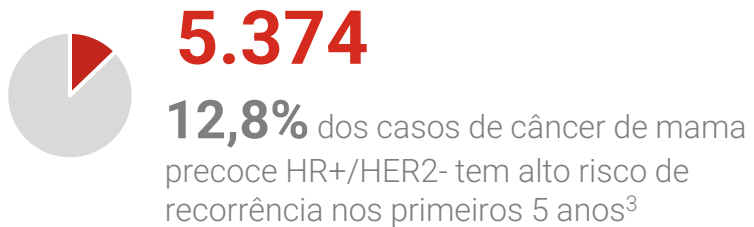
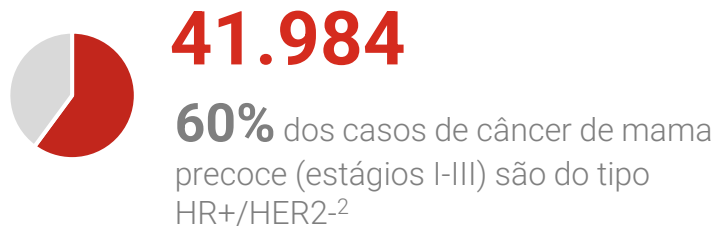
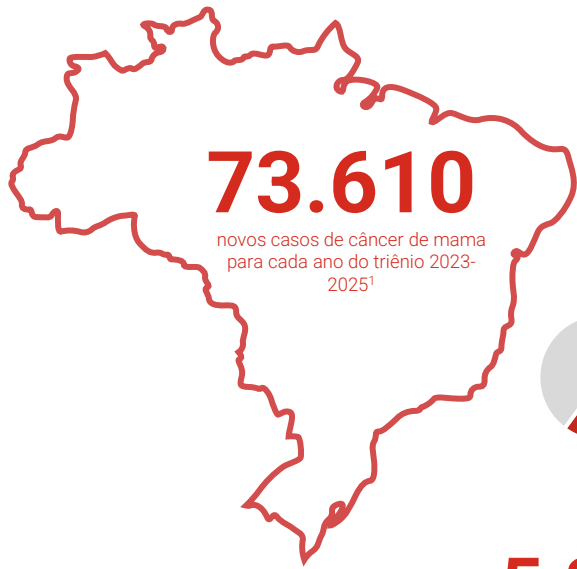
PAR: Abemaciclibe em combinação com TE

- Abemaciclibe em combinação com terapia endócrina está **aprovado no Brasil desde 2021** como tratamento adjuvante para pacientes adultos com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, RH+/HER2- e linfonodo positivo.¹
- Abemaciclibe em combinação com terapia endócrina é uma opção **mais eficaz** versus terapia endócrina isolada, conforme desfechos do **estudo fase 3** MonarchE para população-alvo²;
- Somente com a terapia endócrina (o que está atualmente disponível no Rol), **20 a 30% dessas pacientes irão recorrer e evoluir para uma doença metastática e incurável** com **alto impacto no Sistema de saúde e na sociedade**²⁻⁷;
- No câncer de mama inicial ainda existe a **possibilidade de cura** e oferecer um tratamento mais eficaz especialmente às pacientes de alto risco, pode **impedir que elas evoluam para uma doença incurável.**²⁻⁷
- Eli Lilly, detentora do registro de abemaciclibe, mediante **decisão anterior negativa** desta Agência em 2022, e com **consistentes e crescentes resultados positivos** de abemaciclibe nesta indicação, **submete novos dados para reavaliação desta agência e reconsideração da decisão anterior.**⁸

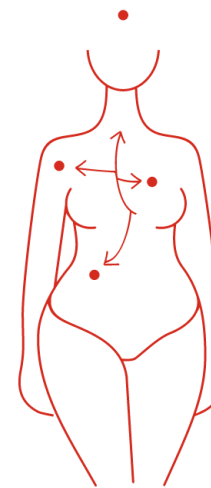
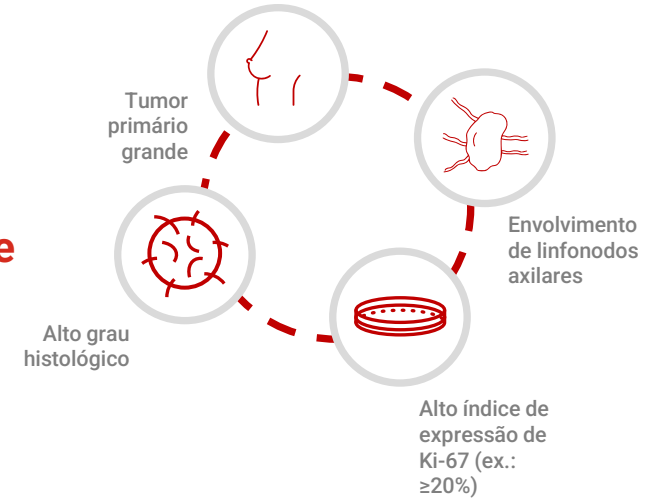
1. Verzenios. [Bula]. Porto Rico: Eli Lilly. Disponível em <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VERZENIOS>>, acesso em 13 de setembro de 2023. 2. Johnston, et al. J Clin Oncol. 2020;38(34):3987-3998.; 3. Howlader, et al. J Natl Cancer Inst. 2014;106(5):dju055; 4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 2005;365(9472):1687-1717; 5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 2015;386(10001):1341-1352; 6. Colleoni, et al. J Clin Oncol. 2016;34(9):927-935; 7. Cardoso, et al. Ann Oncol. 2020;31(12):1623-1649. 8. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Processo nº 33910.016644/2022-20: Nota técnica nº 18/2022/GCITS/GGRAS/DIRAD-RIPRO/DIPRO. Disponível em <<https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consultas-publicas-encerradas/consulta-publica-cp-no-97-tem-como-objetivo-receber-contribuicoes-para-a-revisao-da-lista-de-coberturas-dos-planos-de-saude>>, acesso em 13 de setembro de 2023.

População elegível para tratamento com abemaciclibe na adjuvância¹⁻⁴

(cenário inicial / adjuvante)



Características da doença inicial que indicam alto risco de recorrência⁵

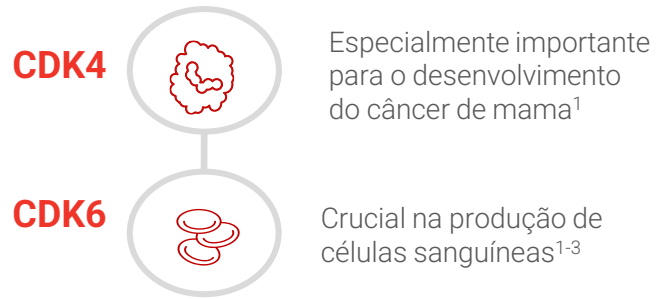


20-30% dos pacientes com CMI apresentam recorrência da doença²⁻⁴

A maioria desses pacientes desenvolvem recorrência a distância, levando à doença metastática que é incurável^{5,6}

Desenvolvimento Clínico de abemaciclibe no Câncer de Mama Inicial HR+/HER2-

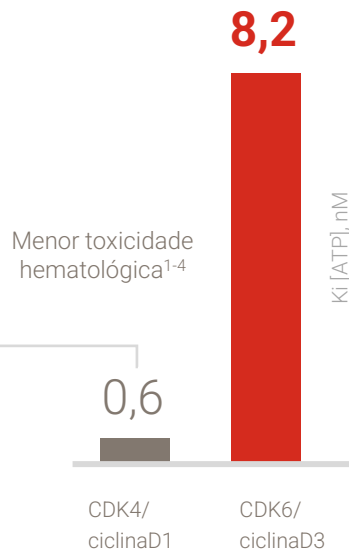
Abemaciclibe é um potente inibidor seletivo de CDK4&61-4



Em estudos enzimáticos, **abemaciclibe** demonstrou ser

14X
mais potente

em relação a inibição de **CDK4/ciclina D1** do que inibição de CDK6/ciclina D3¹⁻⁴



Estudo Monarch E¹

Ensaio clínico randomizado de fase III, aberto, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de abemaciclibe + terapia endócrina no tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama precoce, HR+ e HER2-, linfonodo positivo, com alto risco de recorrência.

Adultos com câncer de mama precoce HR+/HER2-, linfonodo positivo, com alto risco de recorrência.

Alto risco é definido como:

- ✓ ≥ 4 linfonodos axilares comprometidos, OU
- ✓ 1-3 linfonodos axilares comprometidos mais pelo menos uma das características abaixo:
 - Alto grau histológico (3)
 - Tumor primário grande (≥5cm)
 - Alto índice de expressão de Ki-67 (ex.: ≥20%)

Randomização 1:1
(n=5.637)


Estratificado por:

- Quimioterapia anterior
- Status menopausal
- Região

Recrutamento de julho 2017 a Agosto 2019;

Outros critérios:

- ✓ Mulheres ou homens
- ✓ Pré/pós-menopausa
- ✓ Com ou sem quimioterapia adjuvante/neoadjuvante anterior
- ✓ Sem metástases distantes



Abemaciclibe (150mg 2x/dia continuamente por 2 anos)
+
Terapia endócrina padrão (5 a 10 anos conforme indicação clínica)

Terapia endócrina padrão
(5 a 10 anos conforme indicação clínica)

Terapia endócrina conforme escolha médica

Período de tratamento = primeiros 2 anos no tratamento do estudo após randomização

Terapia endócrina à escolha do investigador (inibidores de aromatase, tamoxifeno, agonistas de GnRH)

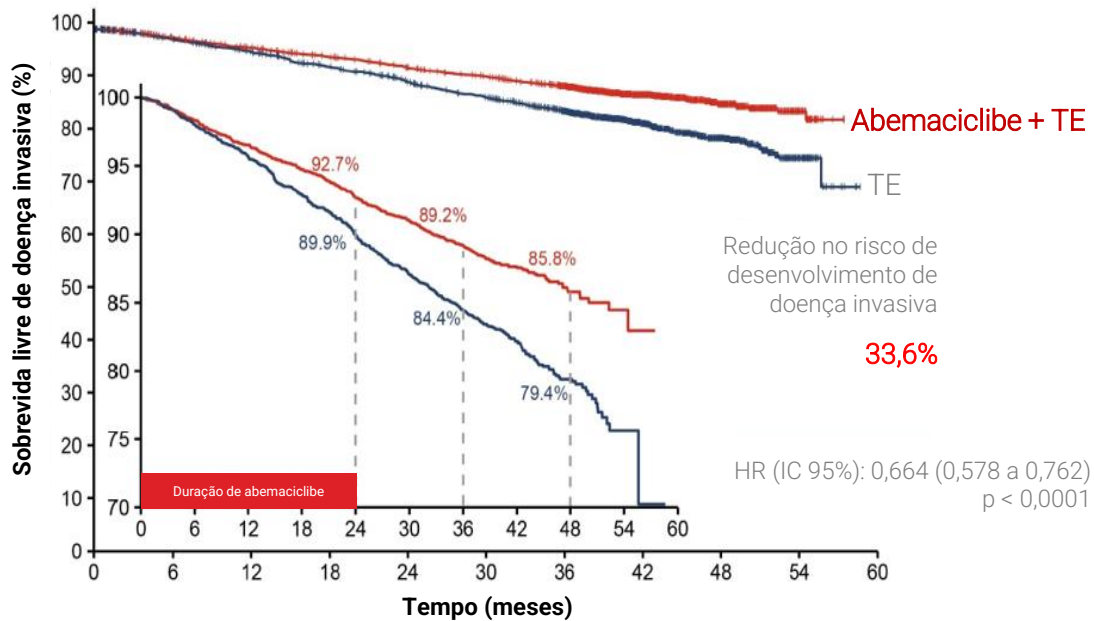
1. Gelbert, et al. Invest New Drugs. 2014;32(5):825-37; 2. Patnaik, et al. Cancer Discov. 2016;6(7):740-53; 3. Sicinska, et al. Mol Cell Biol. 2006 Nov;26(21):8052-60; 4. Torres-Guzmán, et al. Oncotarget. 2017;8(41):69493-69507. HR+: receptor hormonal positivo; HER2-: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; 1. Adaptado de Johnston, et al. J Clin Oncol. 2020;38(34):3987-3998.

Estudo Monarch E¹

Abemaciclibe (150 mg BID) + terapia endócrina padrão (como terapia inicial no câncer de mama precoce HR+/HER2-, com alto risco de recorrência)¹

1 Desfechos primários¹

Sobrevida livre de doença invasiva (SLDI)

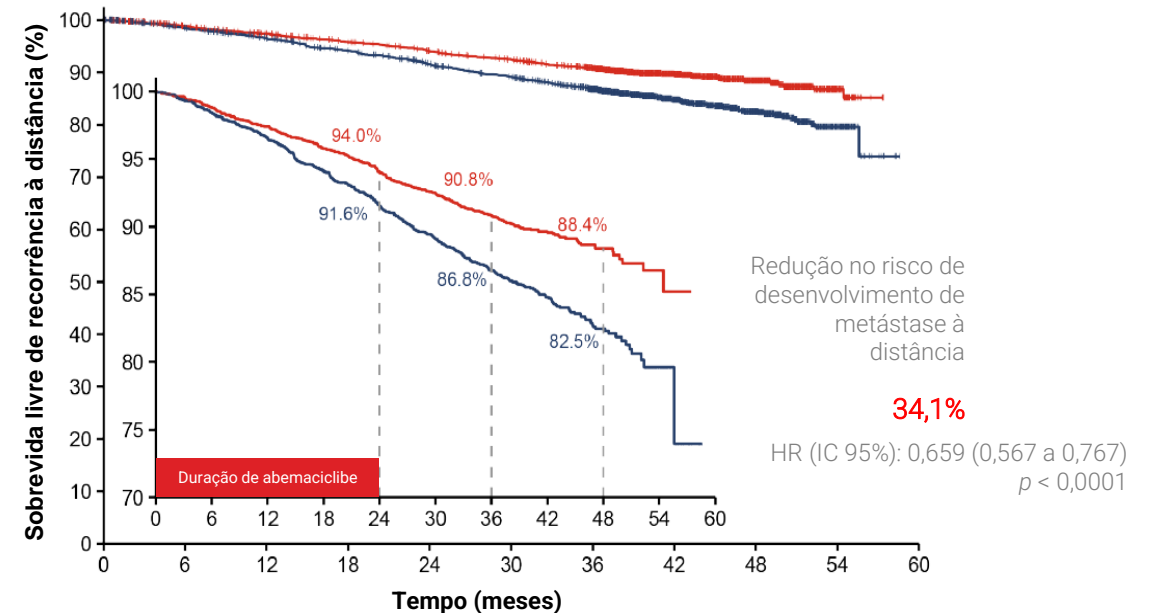


2 Desfechos secundários¹

- SLDI em pacientes com alta expressão de Ki-67 ($\geq 20\%$)
- Sobrevida livre de recorrência à distância
- Sobrevida global
- Segurança

Fatores de estratificação¹

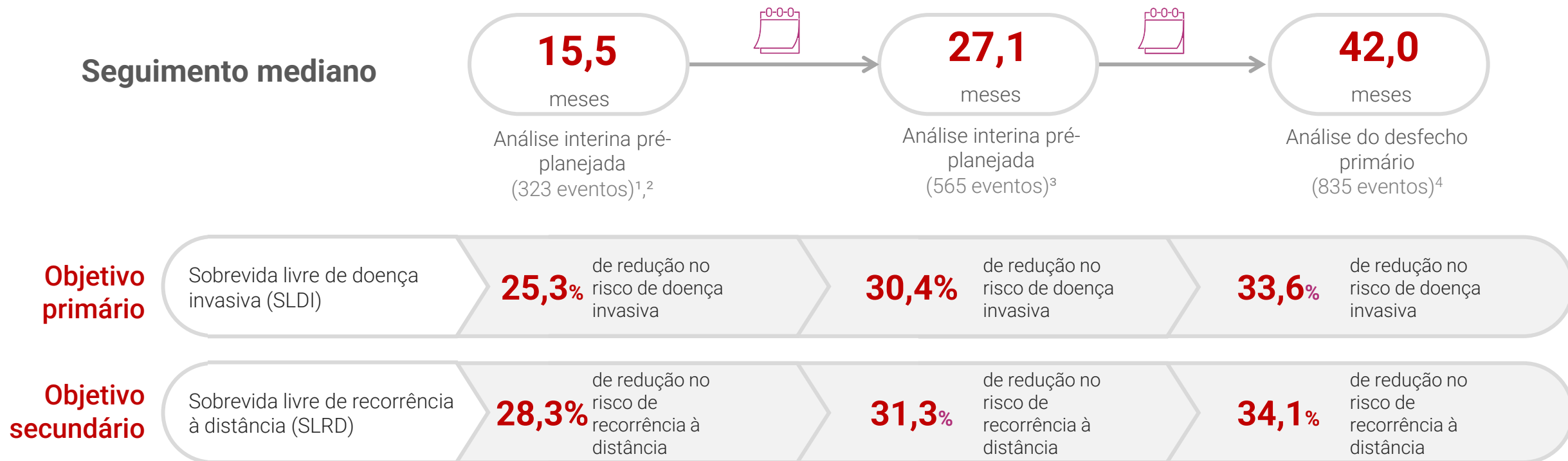
- QT prévia
- Estado menopausal
- Região geográfica



Dados referentes à população ITT

HR+: receptor hormonal positivo; HER2-: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina; ITT: Intention-to-treat; TE: terapia endócrina; QT: quimioterapia; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; 1. Adaptado de: Johnston SRD, et al. Lancet Oncol. 2023;24(1):77-90.

Monarch E: principais desfechos de eficácia^{1,2}



O seguimento adicional demonstrou aumento estatístico e clinicamente significativo na SLDI

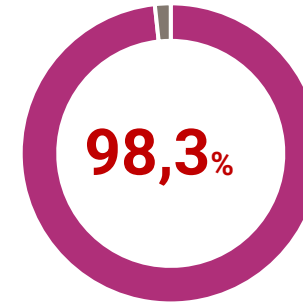
HR+: receptor hormonal positivo; HER2-: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; BID: duas vezes ao dia; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina. 1. Johnston SRD, et al. J Clin Oncol. 2020;38(34):3987-3998; 2. Johnston SD et al. ESMO 2020. 3. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study (annalsofclinicaloncology.org); <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.015>, acessado em 15 de outubro de 2021. 4. Johnston SRD, et al. Lancet Oncol. 2022:S1470-2045(22)00694-5

Monarch E: segurança¹

O **perfil de segurança** de abemaciclibe no estudo Monarch E foi **consistente** com os estudos Monarch anteriores, sem novas preocupações relacionadas à segurança

Os EAs mais comuns foram manejados com ajuste de dose permitindo que os pacientes mantivessem o tratamento

Resultados de estudos de PRO também suportam a tolerabilidade de abemaciclibe no estudo Monarch E



Mediana de **adesão** ao tratamento com abemaciclibe por dois anos²



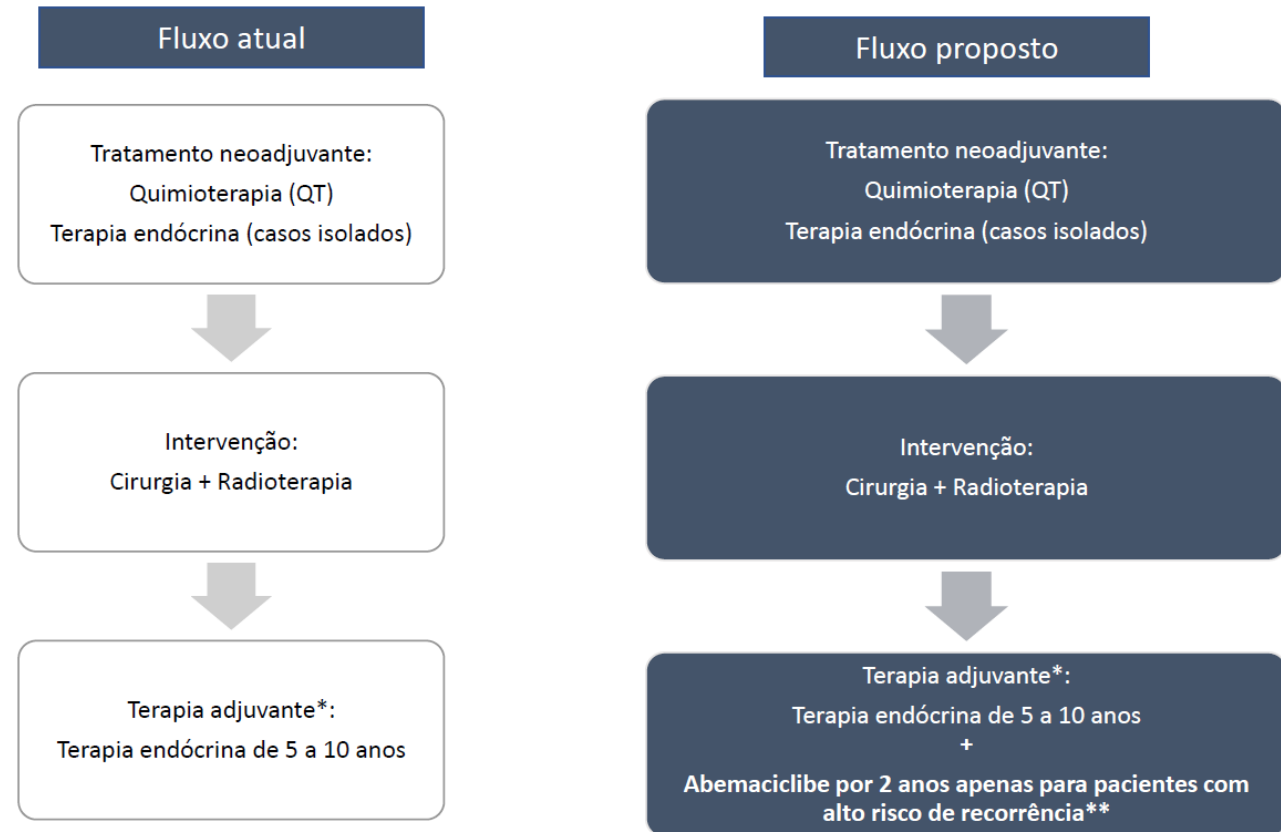
População ITT
5591 pacientes



Mediana de duração de abemaciclibe
17 meses

Abemaciclibe é recomendado nesta indicação pelos principais *guidelines* nacionais e internacionais

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), o National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e o Manual de Oncologia Clínica (MOC) recomendam positivamente e com alto nível de evidência o uso de abemaciclibe como tratamento adjuvante por 2 anos para pacientes com câncer de mama precoce com alto risco de recorrência em combinação com terapia endócrina.¹⁻³



* Em alguns casos também pode ser utilizada QT como terapia adjuvante; ** alto risco de recorrência definido como 4 linfonodos axilares comprometidos; ou 3 linfonos axilares comprometidos e pelo menos um dos critérios: grau histológico 3; tumor primário ≥ 5 cm; e/ou alto índice de expressão de Ki67 ($\geq 20\%$)

1. NCCN treatment guidelines: Breast Cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf; 2. Diretrizes SBOC. Mama: doença localizada adjuvância. https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/2023/finalizadas/Diretrizes-SBOC-2023---Mama-adjuvante-v9-FINAL.pdf; 3. MOC. <https://mocbrasil.com/moc-tumores-solidos/cancer-de-mama/>, acesso em Set2023.

As informações aqui apresentadas são confidenciais da Eli Lilly, não sendo permitida sua divulgação sem autorização e são parte do dossiê submetido para avaliação da ANS em 10-jul-2023 não devendo ser analisadas isoladamente.

Revisão sistemática

Pergunta: O uso de abemaciclibe em combinação a terapia endócrina em adultos com câncer de mama inicial, com alto risco de recorrência, RH-positivo, HER2-negativo, nodo-positivo, é eficaz e seguro comparado a terapia endócrina isolada?

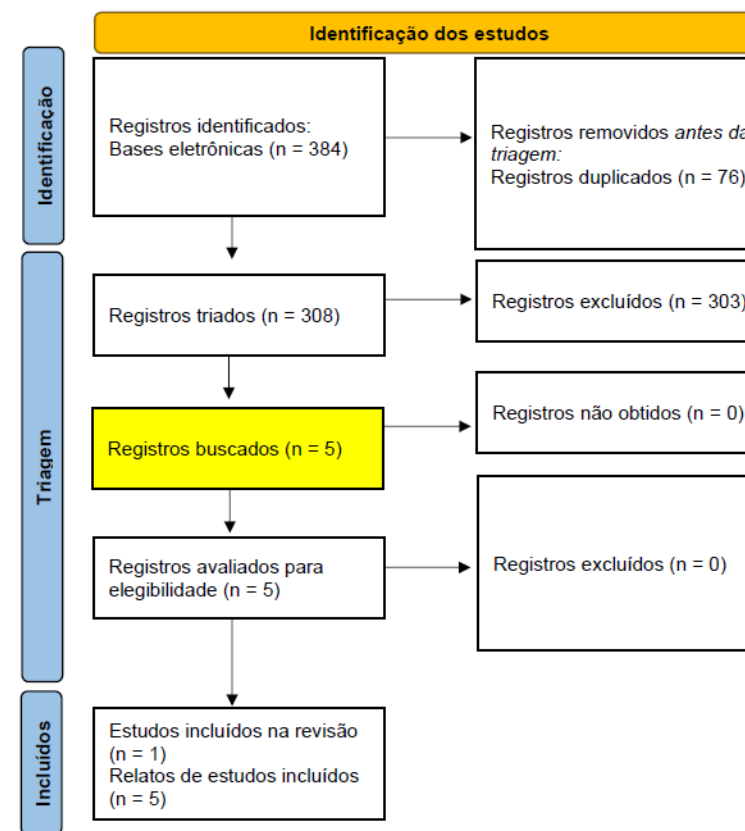
P Adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo com alto risco de recorrência

I Verzenios® (abemaciclibe) + terapia endócrina

C Terapia endócrina isolada

O Eficácia: Sobrevida livre de doença invasiva (SDLI); Sobrevida livre de recidiva distante (SLRD); Sobrevida global (SG).
Segurança: Incidência de eventos adversos (EAs) graves e não graves.
Desfechos relatados pelos pacientes: Qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS)

S Ensaios clínicos randomizados (ECRs) e revisões sistemáticas de ECRs

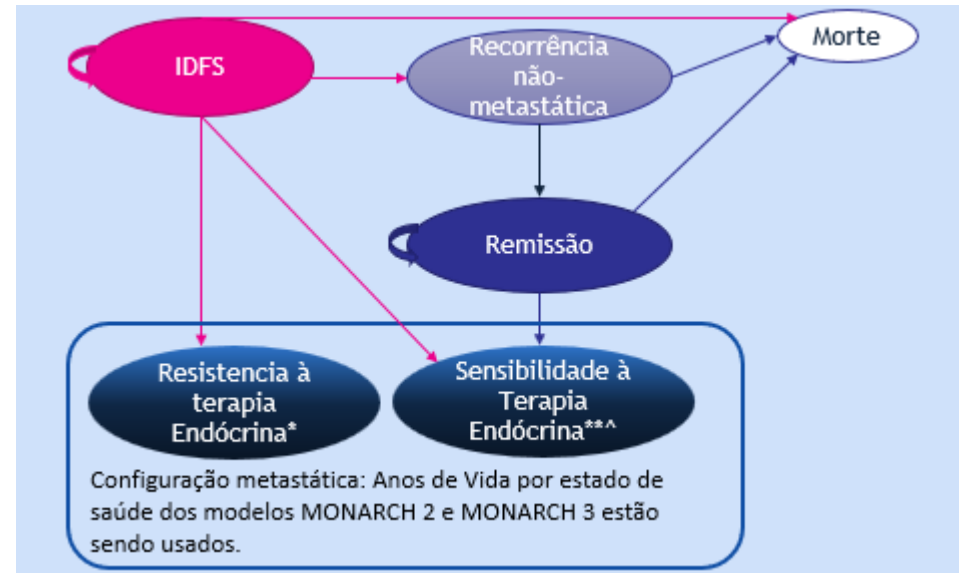


Todas as publicações identificadas se referem ao estudo monarchE, das quais três apresentam dados relevantes sobre eficácia e segurança (Johnston, 2020; Harbeck, 2021; Johnston, 2022), um apresenta dados de segurança e desfechos relatados pelos pacientes (PROs) como qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) (Rugo, 2022), e um apresenta dados de eficácia e segurança estratificados para população que recebeu quimioterapia neoadjuvante (Martin, 2022).

Avaliação econômica: custo-utilidade vs. TE isolada

- Comparar custos médicos diretos e desfechos de saúde, traduzidos em qualidade de vida
- Modelo de transição com 5 estados de saúde: SLDI, RNM, REM, RM, Morte
- Perspectiva da saúde suplementar
- Horizonte temporal de toda vida
- Desfechos: AV, AVAQ
- Inputs clínicos: estudo MonarchE (incluindo dado de utilities) e estudos de abemaciclibe no cenário metastático (Monarch2 e Monarch3)
- Custos: PF18% CMED e CBHPM
- Taxa de desconto: 5% para custos e desfechos

As estratégias de tratamento foram comparadas através da razão de custo-utilidade incremental (RCUI).



SLDI: Sobrevida livre de doença invasiva, RNM: recorrência não metastática, REM: remissão, RM: recorrência metastática, AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade, AV: anos de vida

Resultados da análise de Custo-utilidade

O tratamento com abemaciclibe associado à terapia endócrina:

- Apresentou uma razão de custo utilidade incremental de R\$278.232 por anos de vida ajustado por qualidade salvos e;
 - Uma razão de custo-efetividade incremental de R\$95.020 por anos de vida salvos.

Comparador	Custo total	Custo incremental	AV	AV incremental	AVAQ	AVAQ incremental
ABE +TE	R\$619.897	-	25,076	-	9,619	-
TE	R\$289.783	R\$230.113	21,624	2,422	8,792	0,827
RCUI (R\$ / AVAQ salvo)						R\$278.232
RCEI (R\$ / AV salvo)						R\$95.020

Abemaciclibe + terapia Endócrina é um tratamento mais efetivo em relação a terapia endócrina isolada e o custo incremental resulta do custo do tratamento com abemaciclibe por 2 anos durante a adjuvância

Análise do impacto orçamentário

A população elegível para abemaciclibe na indicação em discussão é bem delimitada e representa **1,9% do total de pacientes com câncer de mama, 7,3% do total de pacientes da saúde suplementar** (1389 pacientes no ano 1).

O cenário projetado, considera adoção gradual de ABE + TE ao longo do período de 5 anos, onde iniciaria com uma participação de 5%, acrescida de 5% a cada ano.

Market Share Projetado Próximos 5 anos

Comparador	Atual	2023	2024	2025	2026	2027
Abemaciclibe + TE	0%	5%	10%	15%	20%	25%
TE	100%	95%	90%	85%	80%	75%
Total market share	100%	100%	100%	100%	100%	100%
População Elegível à ABE+TE		1,389	1,405	1,420	1,435	1,449

Impacto orçamentário com isenção de ICMS

Cenário	2023	2024	2025	2026	2027	Acumulado
Atual	R\$ 16,655,147.92	R\$ 16,832,960.89	R\$ 17,010,773.86	R\$ 17,178,028.44	R\$ 17,334,550.83	R\$ 85,011,461.94
Projetado	R\$ 31,326,860.92	R\$ 46,489,661.90	R\$ 61,965,737.89	R\$ 77,707,326.48	R\$ 93,685,585.32	R\$ 311,175,172.51
Incremental	R\$ 14,671,713.00	R\$ 29,656,701.01	R\$ 44,954,964.03	R\$ 60,529,298.04	R\$ 76,351,034.49	R\$ 226,163,710.57

TE: terapia endócrina isolada; ABE+TE: abemaciclibe associado à terapia endócrina

Considerações finais

- Abemaciclib em combinação com TE é **mais efetivo** para pacientes com câncer de mama precoce RH+/HER2- de alto risco e linfonodo positivo na **redução de risco recidiva à distância e de doença invasiva** quando comparado à **terapia endócrina isolada**.
- Ainda que o impacto orçamentário da incorporação de abemaciclib resulte em **custo incremental para o Sistema**, essas **pacientes de alto risco** possuem uma **grande necessidade não atendida** e podem evoluir muito rapidamente para uma doença metastática. Por esta razão, **outras agências de ATS recomendaram positivamente** esta indicação em seus sistemas de saúde: NICE, CADTH, SMC, IQWiG¹⁻⁴
- Não há necessidade de adequação da capacidade instalada por ser um tratamento oral nas mesmas apresentações das indicações no cenário metastático, já incluídas no Rol em 2021⁵.

A inclusão desta indicação de abemaciclib na DUT 64. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde representa **ganhos para os profissionais de saúde e beneficiários** dos planos de saúde.

1. [Overview | Abemaciclib](#) with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive early breast cancer at high risk of recurrence | Guidance | NICE; 2. <https://www.cadth.ca/abemaciclib>; 3. [abemaciclib \(Verzenio\)](#) (scottishmedicines.org.uk); 4. [GBA](#); 5. Rol de Procedimentos e eventos em saúde. 2021. Anexo II da RN 465/2021. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_TEA.AL.pdf, acesso Mai 2022.

Lilly



FenaSaúde

Federação Nacional
de Saúde Suplementar

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

COSAÚDE – 19 de setembro de 2023

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Hellen Harumi Miyamoto

Superintendente de Avaliação de Tecnologias em Saúde e Cobertura Assistencial

Declaro que meu vínculo empregatício pode ser considerado um potencial conflito de interesses na discussão da incorporação da tecnologia em saúde.

DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO PROPOSTA

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

ANTECEDENTES – DISCUTIDO NA 5ª REUNIÃO COSAÚDE

28	Abemaciclibe	Em combinação com terapia endócrina, como tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama precoce	Desfavorável à incorporação ao Rol	No contexto do tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama precoce, os resultados do único ensaio clínico randomizado (MonarchE) apontam para um benefício clínico discreto do Abemaciclibe frente ao comparador, terapia endócrina. <u>A certeza da evidência foi classificada como baixa devido às limitações do estudo e ainda é incerta a duração do benefício de Abemaciclibe com terapia endócrina, uma vez que os dados ainda estão sendo coletados (os resultados refletem um follow-up de 2 anos).</u> Ademais, estima-se que a proposta de incorporação está associada a um alto impacto orçamentário no âmbito da saúde suplementar.
----	--------------	--	------------------------------------	--

Dois dos quatro estudos incluídos na atual submissão foram analisados anteriormente pela COSAÚDE

Tabela 7. Estratégia PICO para RSL

P	Adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo com alto risco de recorrência
I	Verzenios [®] (abemaciclibe) + terapia endócrina
C	Terapia endócrina isolada
O	Eficácia: <ul style="list-style-type: none">– Sobrevida livre de doença invasiva (SDLI);– Sobrevida livre de recidiva distante (SLRD);– Sobrevida global (SG). Segurança: <ul style="list-style-type: none">– Incidência de eventos adversos (EAs) graves e não graves. Desfechos relatados pelos pacientes: <ul style="list-style-type: none">– Qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS)
S	Ensaio clínico randomizado (ECRs) e revisões sistemáticas de ECRs

EVIDÊNCIAS - MonarchE

Panorama de evidências

MonarchE

- ECR **aberto** de fase III
- Desfecho primário: sobrevida livre de doença invasiva (SLDI)
- Desfechos secundários: sobrevida livre de recidiva à distância (SLRD), sobrevida global (SG) e segurança

Eficácia e segurança

- Johnston, 2020
- Harbeck, 2021
- Johnston, 2022
- Rugo, 2022

Qualidade de vida

- Rugo, 2022

Todos estudos de eficácia publicados são análises interinas

Study Type ⓘ : Interventional (Clinical Trial)

Actual Enrollment ⓘ : 5637 participants

Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: None (Open Label)

Primary Purpose: Treatment

Official Title: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined With Standard Adjuvant Endocrine Therapy Versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients With High Risk, Node Positive, Early Stage, Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Receptor 2 Negative, Breast Cancer

Actual Study Start Date ⓘ : July 12, 2017

Actual Primary Completion Date ⓘ : March 16, 2020

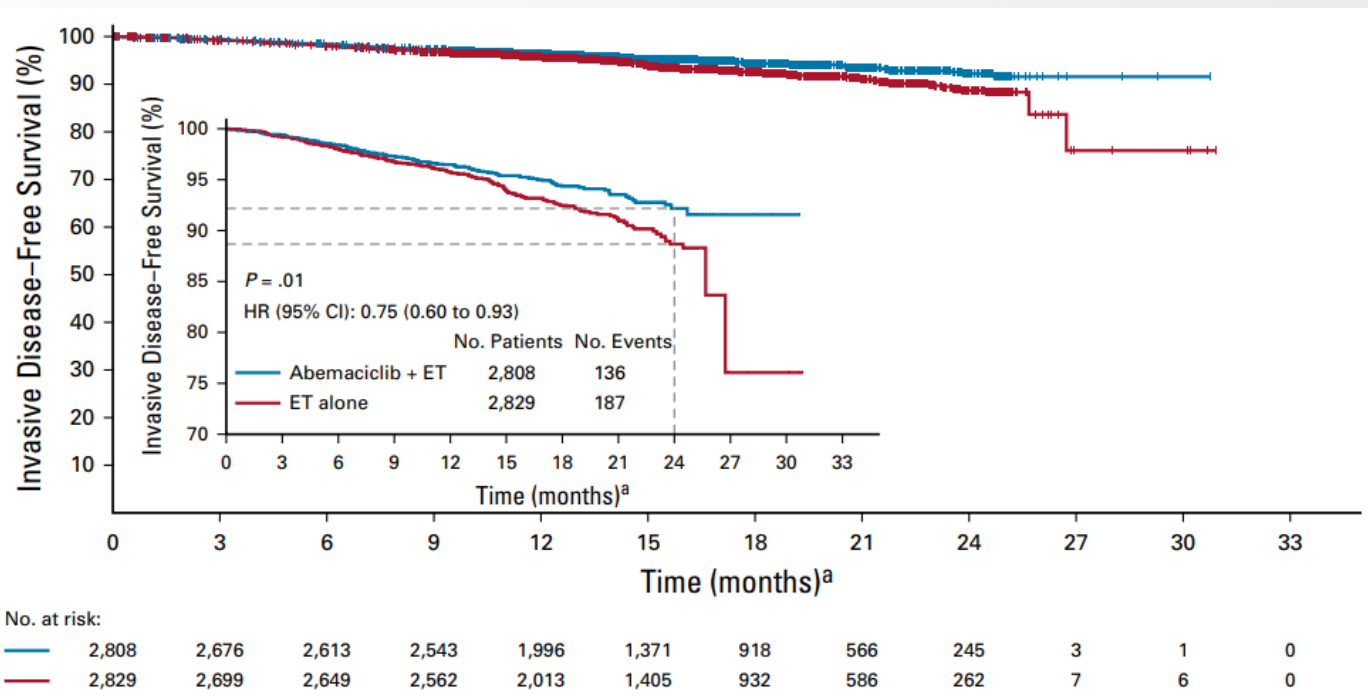
Estimated Study Completion Date ⓘ : May 28, 2029

Seguimento ≥ 10 anos

EVIDÊNCIAS – JOHNSTON 2020

Desfecho primário - Sobrevida livre de doença invasiva

SLDI é um desfecho substituto da sobrevida global



- A sobrevida global, um desfecho duro e finalístico, é definida pelo tempo da randomização até a morte
- A SLDI é definida pelo tempo da randomização até a primeira recidiva de tumor de mama invasivo ipsilateral, recidiva distante, morte associada a qualquer causa, câncer de mama invasivo contralateral ou segundo câncer primário invasivo não mamário

INCERTEZA

Redução em 25% da probabilidade de não ter doença invasiva até o momento da análise desse desfecho no grupo Abemaciclibe em comparação com o grupo TE

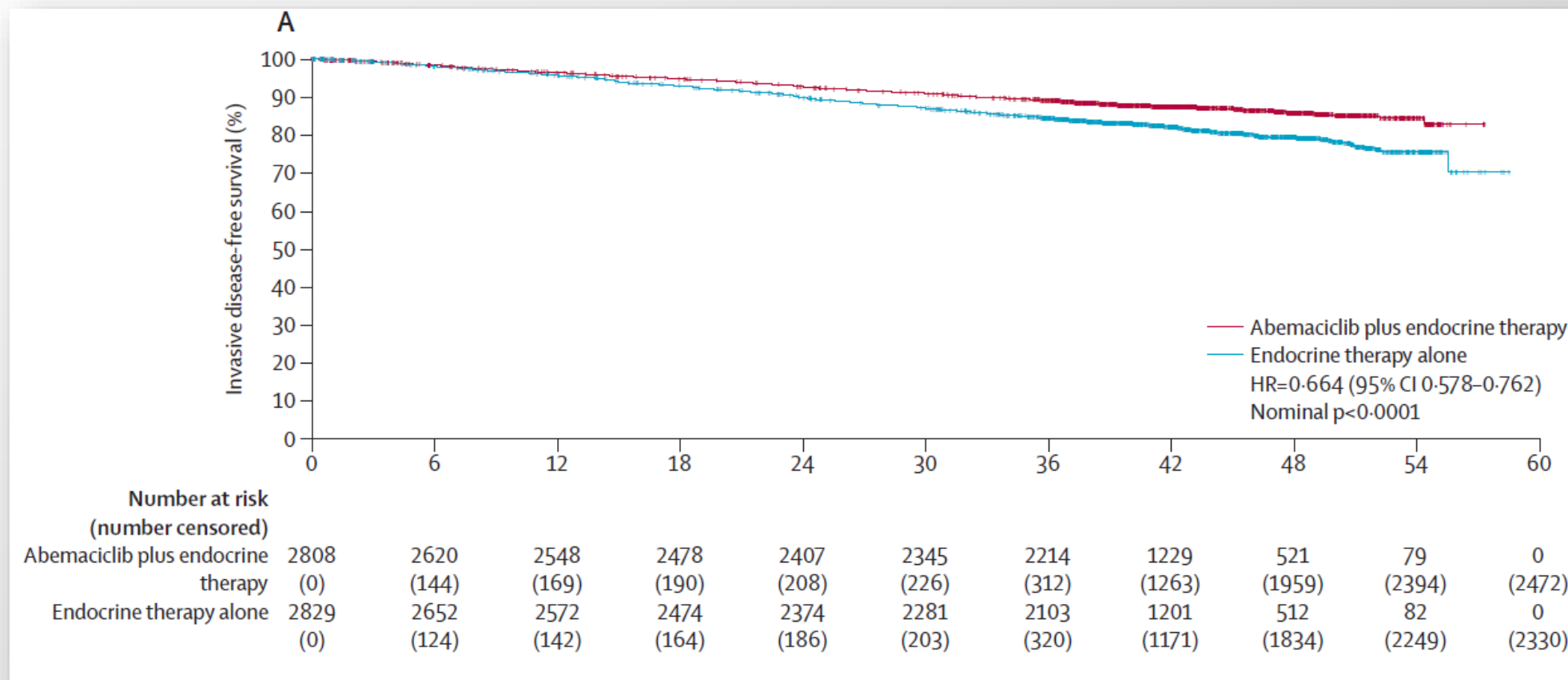
87,5% dos pacientes do grupo abemaciclibe não haviam concluído o tratamento no momento da análise

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

≥ 10% in Either Arm	Abemaciclib + ET (n = 2,791)			ET Alone (n = 2,800)		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	2,731 (97.9)	1,200 (43.0)	70 (2.5)	2,410 (86.1)	335 (12.0)	19 (0.7)
Diarrhea	2,294 (82.2)	212 (7.6)	0	199 (7.1)	3 (0.1)	0
Neutropenia	1,246 (44.6)	501 (18.0)	18 (0.6)	141 (5.0)	16 (0.6)	3 (0.1)
Fatigue	1,073 (38.4)	78 (2.8)	0	433 (15.5)	4 (0.1)	0
Leukopenia	1,027 (36.8)	301 (10.8)	4 (0.1)	171 (6.1)	10 (0.4)	0
Abdominal pain	948 (34.0)	37 (1.3)	0	227 (8.1)	9 (0.3)	0
Nausea	779 (27.9)	13 (0.5)	0	223 (8.0)	1 (0.0)	0
Anemia	638 (22.9)	47 (1.7)	1 (0.0)	90 (3.2)	9 (0.3)	1 (0.0)
Arthralgia	571 (20.5)	6 (0.2)	0	876 (31.3)	18 (0.6)	0
Hot flush	393 (14.1)	3 (0.1)	0	587 (21.0)	8 (0.3)	0
Lymphopenia	372 (13.3)	140 (5.0)	2 (0.1)	94 (3.4)	13 (0.5)	0
Thrombocytopenia	341 (12.2)	25 (0.9)	6 (0.2)	40 (1.4)	1 (0.0)	2 (0.1)
Vomiting	455 (16.3)	13 (0.5)	0	117 (4.2)	2 (0.1)	0
Constipation	288 (10.3)	1 (0.0)	0	142 (5.1)	0	0
Upper respiratory tract infection	285 (10.2)	6 (0.2)	0	214 (7.6)	0	0
Urinary tract infection	284 (10.2)	13 (0.5)	0	170 (6.1)	6 (0.2)	0
Decreased appetite	312 (11.2)	15 (0.5)	0	54 (1.9)	1 (0.0)	0
Headache	482 (17.3)	6 (0.2)	0	359 (12.8)	3 (0.1)	0
Cough	337 (12.1)	1 (0.0)	0	193 (6.9)	0	0
Lymphedema	285 (10.2)	2 (0.1)	0	208 (7.4)	0	0

EVIDÊNCIAS – JOHNSTON 2022

Desfecho primário - Sobrevida livre de doença invasiva – FU 4 anos

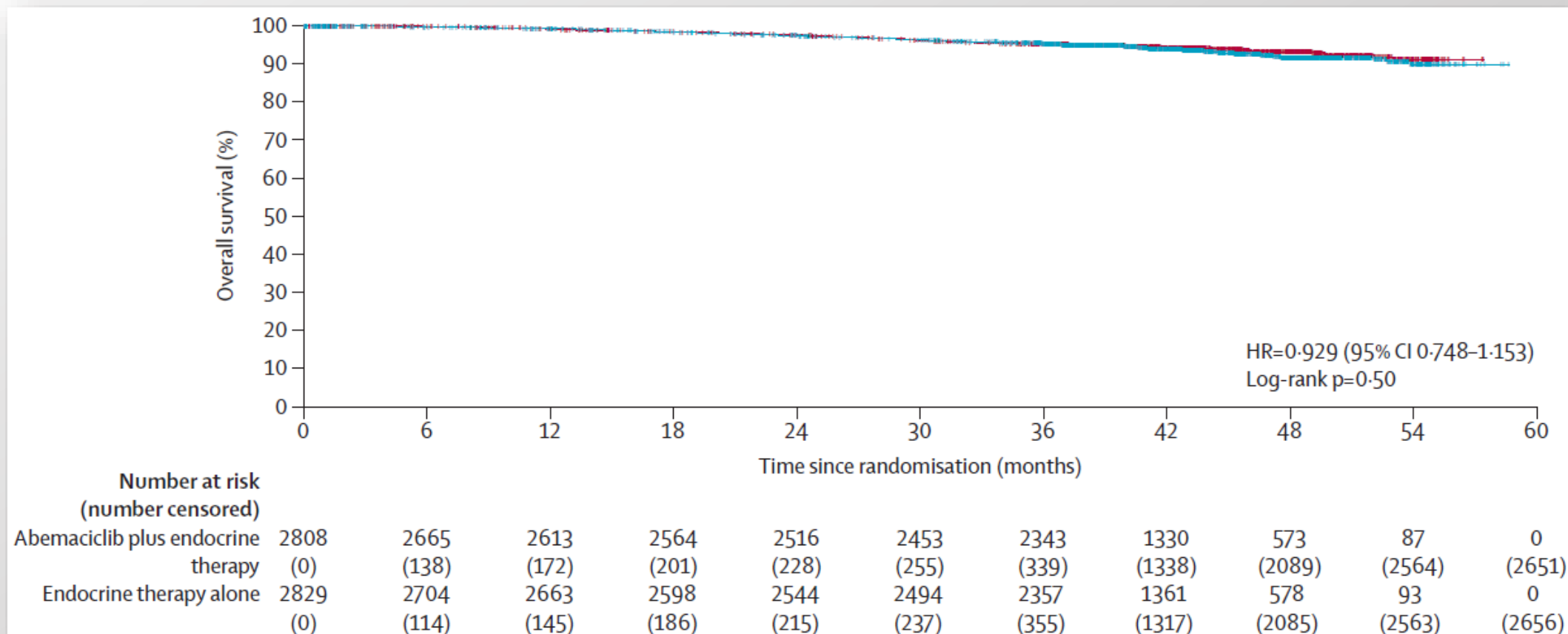


EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Johnston 2022

Sobrevida global – análise interina

- Sem diferença estatística entre os grupos
- Curvas KM sobrepostas
- Nenhum dos grupos alcançou a mediana
- Necessidade de resultados a longo prazo



EVIDÊNCIAS - SEGURANÇA

Rugo 2022

Segurança e QVRS - FU 2,25 ANOS

Table 1. Clinically relevant adverse events observed in the abemaciclib + ET arm regardless of causality

	Abemaciclib + ET (N = 2791)				ET alone (N = 2800)			
	Any grade	G1	G2	G ≥ 3	Any grade	G1	G2	G ≥ 3
≥10% in the abemaciclib + ET arm								
Patients with ≥1 AE, ^a n (%)	2745 (98.4)	165 (5.9)	1192 (42.7)	1388 (49.7)	2486 (88.8)	634 (22.6)	1396 (49.9)	456 (16.3)
Diarrhea	2331 (83.5)	1255 (45.0)	857 (30.7)	219 (7.8) ^d	242 (8.6)	184 (6.6)	52 (1.9)	6 (0.2)
Infections ^c	1429 (51.2)	245 (8.8)	1029 (36.9)	155 (5.6)	1102 (39.4)	229 (8.2)	790 (28.2)	83 (3.0)
Neutropenia	1278 (45.8)	178 (6.4)	554 (19.8)	546 (19.6)	157 (5.6)	66 (2.4)	68 (2.4)	23 (0.8)
Fatigue	1133 (40.6)	632 (22.6)	421 (15.1)	80 (2.9)	499 (17.8)	378 (13.5)	117 (4.2)	4 (0.1)
Nausea	824 (29.5)	623 (22.3)	187 (6.7)	14 (0.5)	252 (9.0)	198 (7.1)	52 (1.9)	2 (0.1)
Anemia	681 (24.4)	383 (13.7)	241 (8.6)	57 (2.0)	104 (3.7)	75 (2.7)	19 (0.7)	10 (0.4)
Headache	546 (19.6)	415 (14.9)	123 (4.4)	8 (0.3)	421 (15.0)	321 (11.5)	95 (3.4)	5 (0.2)
Vomiting	491 (17.6)	375 (13.4)	101 (3.6)	15 (0.5)	130 (4.6)	98 (3.5)	29 (1.0)	3 (0.1)
Stomatitis ^e	385 (13.8)	309 (11.1)	72 (2.6)	4 (0.1)	151 (5.4)	133 (4.8)	18 (0.6)	0 (0.0)
Thrombocytopenia	373 (13.4)	276 (9.9)	61 (2.2)	36 (1.3)	52 (1.9)	40 (1.4)	8 (0.3)	4 (0.1)
Decreased appetite	329 (11.8)	243 (8.7)	70 (2.5)	16 (0.6)	68 (2.4)	53 (1.9)	13 (0.5)	2 (0.1)
Alopecia	313 (11.2)	283 (10.1)	30 (1.1)	N/A	75 (2.7)	68 (2.4)	7 (0.3)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increase (ALT)	343 (12.3)	184 (6.6)	82 (2.9)	77 (2.8)	157 (5.6)	113 (4.0)	25 (0.9)	19 (0.7)
Aspartate aminotransferase increase (AST)	330 (11.8)	220 (7.9)	58 (2.1)	52 (1.9)	137 (4.9)	103 (3.7)	19 (0.7)	15 (0.5)
Rash	312 (11.2)	239 (8.6)	61 (2.2)	11 (0.4)	127 (4.5)	104 (3.7)	23 (0.8)	0 (0.0)
Other AEs of interest—composite terms								
VTE ^f	71 (2.5)	2 (0.1)	31 (1.1)	38 (1.4) ^h	17 (0.6)	0 (0.0)	9 (0.3)	8 (0.3)
PE ^g	28 (1.0)	N/A	N/A	28 (1.0) ⁱ	4 (0.1)	N/A	N/A	4 (0.1)
ILD ^j	89 (3.2)	44 (1.6)	34 (1.2)	11 (0.4)	37 (1.3)	26 (0.9)	10 (0.4)	1 (0.0)
Pneumonitis	49 (1.8)	21 (0.8)	21 (0.8)	7 (0.3)	10 (0.4)	7 (0.3)	3 (0.1)	0 (0.0)
Radiation pneumonitis	25 (0.9)	13 (0.5)	10 (0.4)	2 (0.1)	15 (0.5)	9 (0.3)	5 (0.2)	1 (0.0)
Increased transaminases ^k	433 (15.5)	241 (8.6)	94 (3.4)	98 (3.5)	209 (7.5)	143 (5.1)	38 (1.4)	28 (1.0)

MANEJO DE TOXICIDADES RELACIONADAS AOS INIBIDORES DE CDK4/6



- As ciclinas são notoriamente conhecidas por serem tratamentos tóxicos aos pacientes que as utilizam
- Em 2023, a SBOC lançou um guia que orienta o manejo da toxicidade desses medicamentos

Capítulo 2:

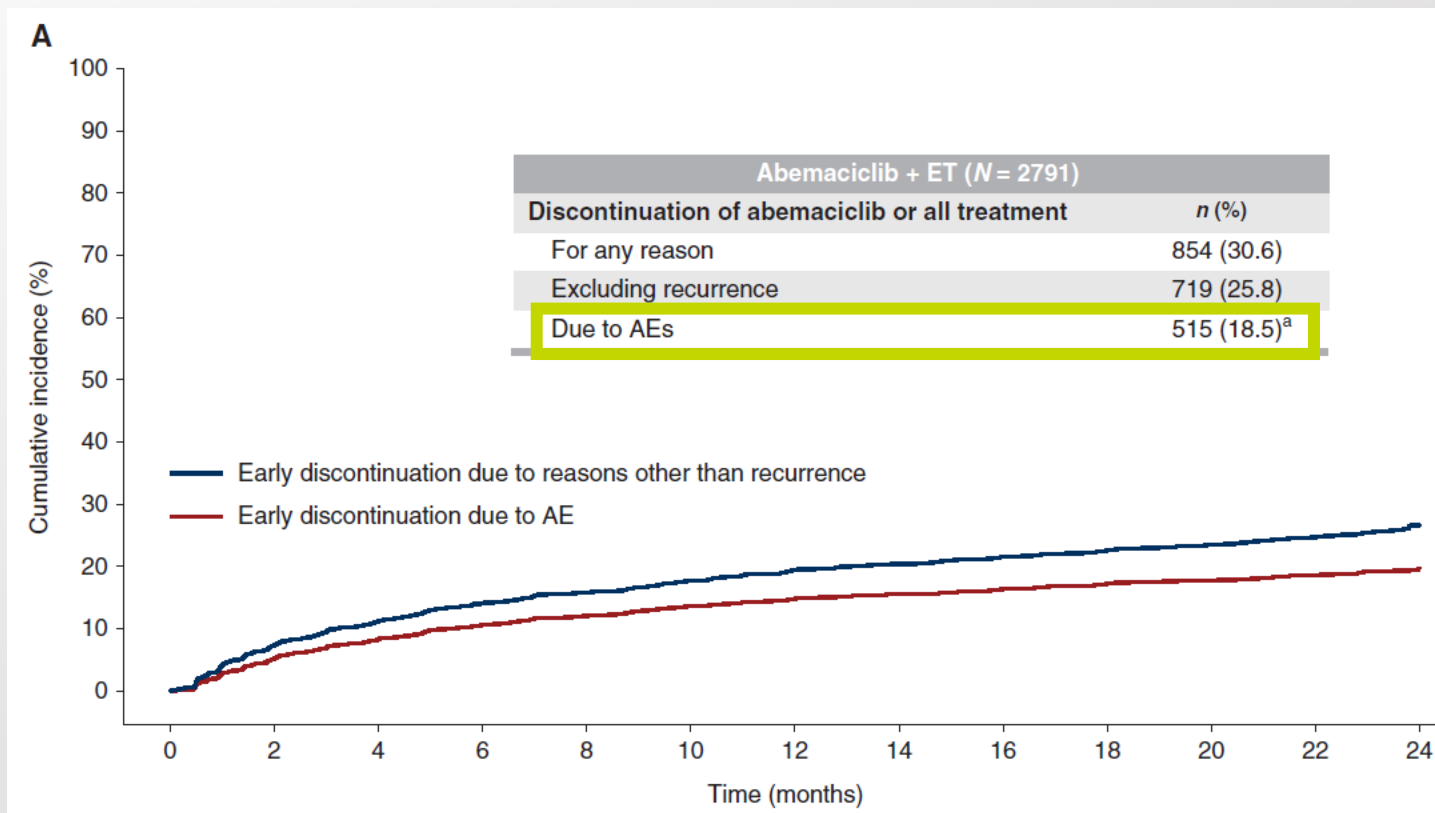
VISÃO GERAL DAS TOXICIDADES ASSOCIADAS AOS INIBIDORES DE CDK4/6

EVIDÊNCIAS - UTILITIES

Rugo 2022

Segurança e QVRS - FU 2,25 ANOS

Conclusions: In patients with high-risk EBC, adjuvant abemaciclib + ET has an acceptable safety profile and tolerability is supported by PRO findings. Most AEs were reversible and manageable with comedications and/or dose modifications, consistent with the known abemaciclib toxicity profile.



AVALIAÇÃO ECONÔMICA

- Incertezas com relação a eficácia/efetividade

Utilities

Os dados de Utilities utilizados no modelo foram derivados MonarchE(7). Como os dados não mostraram diferença significativa entre os braços de tratamento, as utilidades gerais foram aplicadas a ambos os braços de tratamento ao invés de utilidades específicas do tratamento. A Tabela 6 apresenta uma visão geral dos valores de utilities utilizadas em cada um dos estados de saúde do modelo.

Tabela 10. Resultados da análise de custo-utilidade.

Comparador	Custo total	Custo incremental	AV	AV incremental	AVAQ	AVAQ incremental
ABE +TE	R\$619.897	-	24,076	-	9,619	-
TE	R\$289.783	R\$230.113	21,624	2,422	8,792	0,827
RCUI (R\$ / AVAQ salvo)						R\$278.232
RCEI (R\$ / AV salvo)						R\$95.020

AV: anos de vida; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade; RCUI: razão de custo-utilidade incremental; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

**CERCA DE 7 VEZES O LIMIAR DE
CUSTO-EFETIVIDADE DEFINIDO
PELA CONITEC**



ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- A estimativa da população foi por meio do método epidemiológico

Tabela 1. Parâmetros do modelo econômico

Parâmetro	Valor	População elegível	Referência
Incidência de câncer de mama (CM) no Brasil	73.610	73.610	INCA 2023
% cobertura SS	25,80%	18.991	ANS, 2023
% de HR+/HER2-	60,10%	11.414	Franzoi et al., 2019 (2)
% de HR+/HER2- que é câncer de mama precoce	95,10%	10.855	Franzoi et al., 2019 (2)
% de pacientes de alto risco	12,80%	1.389	Song, et al., 2017 (3)
População elegível à ABE+TE		1.389	

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- Market share subestimado

Tabela 3. Cenário referência (atual).

Comparador	2024	2025	2026	2027	2028
Abemaciclibe + TE	0%	0%	0%	0%	0%
TE	100%	100%	100%	100%	100%

TE: Terapia Endócrina.

Tabela 4. Cenário projetado.

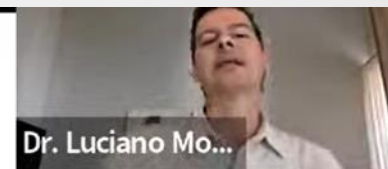
Comparador	2022	2023	2024	2025	2026
Abemaciclibe + TE	5%	10%	15%	20%	25%
TE	95%	90%	85%	80%	75%

TE: Terapia Endócrina.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Incorporação de Tecnologias em saúde: Terapia Antineoplásica Oral

Estimativa de impacto orçamentário conforme dossiês submetidos à ANS: *Market Share*



ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

RESUMO EXECUTIVO	
Ciclo	2019/2020
Nº UAT	221
Fonte	FormRol
Tecnologia em Saúde	Palbociclibe
Indicação de uso	Tratamento em primeira e segunda linhas de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo

Figura 1 - *Market share* – Palbociclibe para câncer de mama

Medicamento/ Ano	2019	2020	2021	2022	2023
Primeira linha de tratamento					
Palbociclibe	15%	20%	25%	30%	35%
Letrozol	20%	19%	18%	17%	16%
Anastrozol	20%	19%	18%	17%	16%
Fulvestranto	14%	13%	12%	11%	10%
Exemestano	18%	17%	16%	15%	14%
Tamoxifeno	13%	12%	11%	10%	9%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Base de dado proprietária CE:

- Duas operadoras / Período entre 01/2022 – 06/2022
- Market Share Inibidores de ciclina: 68% - 95% da população elegível

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- Impacto incremental calculado subestimado

Tabela 7. Impacto orçamentário incremental com a população total

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Acumulado
Atual	R\$ 16.655.147,92	R\$ 16.832.960,89	R\$ 17.010.773,86	R\$ 17.178.028,44	R\$ 17.334.550,83	R\$ 85.011.461,94
Projetado	R\$ 34.662.503,35	R\$ 53.232.170,43	R\$ 72.186.336,21	R\$ 91.468.779,87	R\$ 111.044.141,20	R\$ 362.593.931,05
Incremental	R\$ 18.007.355,42	R\$ 36.399.209,54	R\$ 55.175.562,35	R\$ 74.290.751,43	R\$ 93.709.590,37	R\$ 277.582.469,11

Tabela 6. Impacto orçamentário incremental com a população total com isenção de ICMS

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Acumulado
Atual	R\$ 16,655,147.92	R\$ 16,832,960.89	R\$ 17,010,773.86	R\$ 17,178,028.44	R\$ 17,334,550.83	R\$ 85,011,461.94
Projetado	R\$ 31,326,860.92	R\$ 46,489,661.90	R\$ 61,965,737.89	R\$ 77,707,326.48	R\$ 93,685,585.32	R\$ 311,175,172.51
Incremental	R\$ 14,671,713.00	R\$ 29,656,701.01	R\$ 44,954,964.03	R\$ 60,529,298.04	R\$ 76,351,034.49	R\$ 226,163,710.57

- NICE (2022) – incorporado com acordo comercial para desconto no preço da tecnologia.
- CADTH (2022) – incorporado mediante acordo comercial.
- CONITEC – não demandado

CONCLUSÃO NICE

making. However, it recognised that the extent to which invasive disease-free survival translates into long-term overall survival benefit is not known.

- **Reforçam as incertezas acerca dos resultados do desfecho substituto utilizado na análise**
- **A minimização dessa incerteza na incorporação dessa tecnologia para esses sistemas é traduzida no DESCONTO**

CONDIÇÕES DE INCORPORAÇÃO – CADTH (2022)

CONCLUSÃO CADTH

Conclusions

Based on data from the monarchE trial, ABE-ET demonstrated a statistically significant benefit compared with ET alone in improving IDFS in women and men with HR-positive, HER2-negative, node-positive early breast cancer at high risk of disease recurrence based on clinicopathological features and a Ki-67 score of at least 20%. DRFS was tested outside of the statistical hierarchy but appeared to be supportive of the primary efficacy results. **It is not yet clear whether IDFS benefits will translate to improved OS because the data remain immature and follow-up is ongoing.** The safety profile of ABE was consistent with the known adverse effects profile of ABE. Effects on HRQoL and health resource utilization remain uncertain due to high attrition and a lack of between-group statistical testing for these outcomes. Although

Using the sponsor-submitted price for ABE and publicly listed prices for all other drug costs, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for ABE-ET was \$78,438 per quality-adjusted life-year (QALY) gained compared with ET. At this ICER, ABE-ET is not cost-effective at a \$50,000 per QALY willingness-to-pay (WTP) threshold for patients with HR-positive, HER2-negative, node-positive early breast cancer at high risk of recurrence and Ki-67 score of at least 20%. A reduction in price is required for ABE-ET to be considered cost-effective at this threshold.

**RCEI convertido para
reais: R\$ 282.181,33/QALY**

**Necessária redução do
preço de pelo menos
24%**

- A price reduction of at least 24% for ABE would be required for ABE-ET to be considered optimal at a WTP threshold of \$50,000 per QALY compared to ET alone.

CONCLUSÕES

- A atualização das evidências não apresentaram resultados robustos de sobrevida global
- Baixa qualidade da evidência por ser ECR aberto e análises interinas publicadas
- Alta toxicidade de Abemaciclibe
- RCEI de R\$ 278.232/QALY
- Alta incerteza nas premissas utilizadas na análise econômica e AIO

Recomendação de **NÃO INCORPORAÇÃO** da tecnologia na Saúde Suplementar.



FenaSaúde

Federação Nacional
de Saúde Suplementar



www.fenasaude.org.br



[/fenasaude/](https://www.instagram.com/fenasaude/)



[/fenasaudeoficial](https://www.facebook.com/fenasaudeoficial)



[/fenasaude/](https://www.linkedin.com/company/fenasaude/)



[/FenaSaúdeCanal](https://www.youtube.com/channel/UCFenaSaúdeCanal)



[/fenasaudeoficial](https://www.tiktok.com/@fenasaudeoficial)



UAT – 108 -

ABEMACICLIBE COMO TRATAMENTO ADJUVANTE
DE PACIENTES ADULTOS COM CÂNCER DE MAMA
INICIAL, RH-POSITIVO, HER2-NEGATIVO, EM
ALTO RISCO DE RECORRENCIA

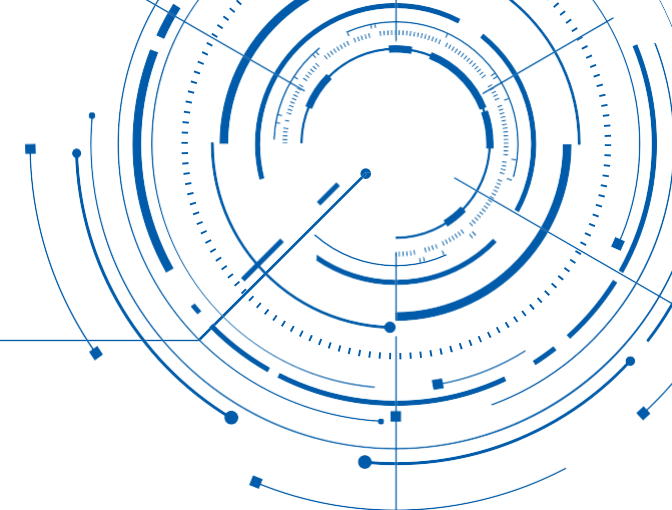
Setembro/2023



Confederação Nacional da Indústria

PELO FUTURO DA INDÚSTRIA

Análise do PTC



ABEMACICLIBE COMO TRATAMENTO ADJUVANTE DE PACIENTES ADULTOS COM CÂNCER DE MAMA INICIAL, RH-POSITIVO, HER2- NEGATIVO, EM ALTO RISCO DE RECORRENCIA

6.2.1. Avaliação da qualidade de evidência (GRADE)

Tabela 13. Sumário dos achados para eficácia e segurança

Quadro: Abemaciclibe + TE comparado a TE para câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo, com alto risco de recorrência.

População: adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo, com alto risco de recorrência

Contexto: ambulatorial

Intervenção: Verzenios® (abemaciclibe) + terapia endócrina

Comparação: terapia endócrina

Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Efeitos absolutos (IC95%)		Efeito relativo (IC95%)* Efeito absoluto (IC95%)	Qualidade da evidência (GRADE)	Interpretação
		Taxa de sobrevida sem abemaciclibe	Taxa de sobrevida com abemaciclibe			
Mediana de acompanhamento: 42 meses (IQR: 37 – 47) ^a						
Eficácia						
Sobrevida livre de doença invasiva	5.591 (1)	79,4% (77,5% - 81,1%)	85,8% (84,2% - 87,3%)	HR: 0,66 (0,58 – 0,76) RA: 6,4% (NR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^b	Abemaciclibe combinado a TE resulta em grande aumento no tempo livre de doença invasiva comparado a TE isolada
Sobrevida livre de recidiva distante	5.591 (1)	82,5% (80,7% - 84,1%)	88,4% (86,9% - 89,7%)	HR: 0,66 (0,57 – 0,76) RA: 5,9% (NR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^b	Abemaciclibe combinado a TE resulta em grande aumento no tempo livre de recidiva distante comparado a TE isolada
Sobrevida global	5.591 (1)	173/2829 (6,1%)	157/2808 (5,6%)	HR: 0,93 (0,75 – 1,1) RA: NR	⊕⊕○○ BAIXA ^b	Abemaciclibe combinado a TE pode resultar em aumento na sobrevida global comparado a TE isolada
Segurança						
Eventos adversos grau 3	5.591 (1)	1289/2791 (46,2%)	439/2800 (15,7%)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^c	Abemaciclibe combinado a TE resulta em aumento na taxa de eventos adversos grau 3 comparado a TE isolada

Análise do PTC

ABEMACICLIBE COMO TRATAMENTO ADJUVANTE DE PACIENTES ADULTOS COM CÂNCER DE MAMA INICIAL, RH-POSITIVO, HER2- NEGATIVO, EM ALTO RISCO DE RECORRENCIA

Proponente não calcula o Hazard Ratio da segurança do medicamento proposto nos eventos adversos grau3

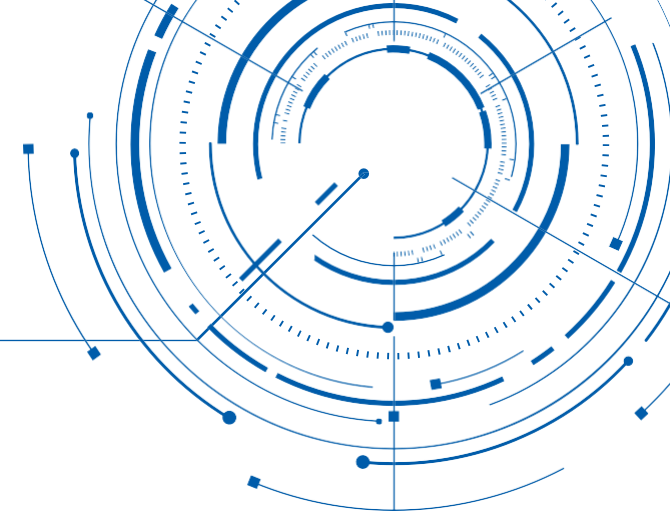
Relative risk: 2.9457 (95% CI 2.6793 to 3.2385)

z statistic: 22.342

Significance level $P < 0.0001$

NNT (Harm): 3.278 (95% CI 3.544 (Harm) to 3.049 (Harm))

O cálculo mostra que o Abemaciclibe aumenta em 3 vezes o número de eventos adversos de grau 03. Tem alto NNT indicando que 1 em cada 3 pacientes terá algum efeito adverso grave



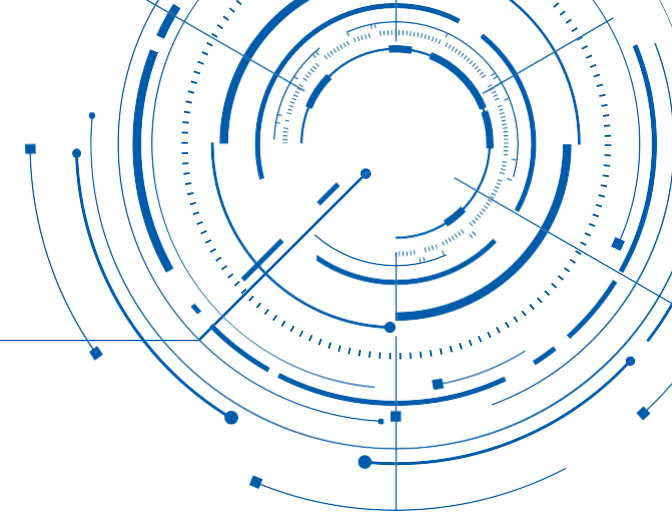
Análise do PTC

ABEMACICLIBE COMO TRATAMENTO ADJUVANTE DE PACIENTES ADULTOS COM CÂNCER DE MAMA INICIAL, RH-POSITIVO, HER2- NEGATIVO, EM ALTO RISCO DE RECORRENCIA

Proponente não calcula o Hazard Ratio da segurança do medicamento proposto nos eventos adversos grau3

“Em conclusão, a incorporação de um novo tratamento eficaz e seguro como o abemaciclibe no cuidado do paciente com câncer de mama inicial representa um avanço importante à Saúde Suplementar no Brasil.” pág. 75 PTC

Considerando que o Abemaciclibe aumenta em 3 vezes o número de eventos adversos de grau 03, tem alto NNT e a proposta é utilizá-lo como primeira linha de tratamento não pode-se afirmar que o tratamento é seguro em relação aqueles disponíveis.



Análise do PTC

ABEMACICLIBE COMO TRATAMENTO ADJUVANTE DE PACIENTES ADULTOS COM CÂNCER DE MAMA INICIAL, RH-POSITIVO, HER2- NEGATIVO, EM ALTO RISCO DE RECORRENCIA

Estudo de avaliação econômica em saúde

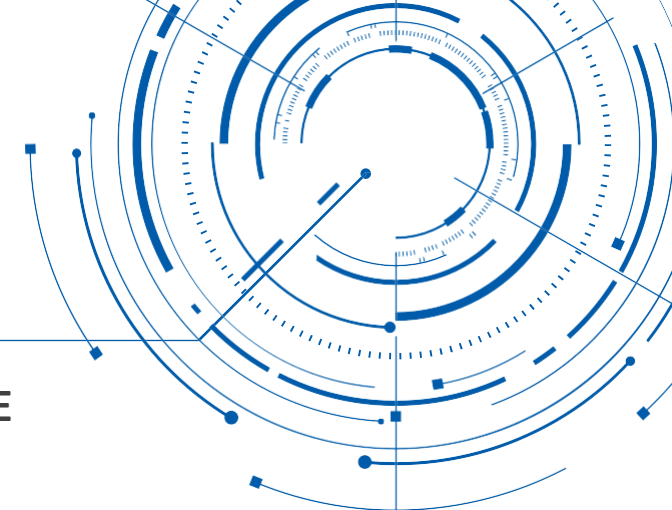
Tabela 10. Resultados da análise de custo-utilidade.

Comparador	Custo total	Custo incremental	AV	AV incremental	AVAQ	AVAQ incremental
ABE +TE	R\$619.897	-	24,076	-	9,619	-
TE	R\$289.783	R\$230.113	21,624	2,422	8,792	0,827
RCUI (R\$ / AVAQ salvo)						R\$278.232
RCEI (R\$ / AV salvo)						R\$95.020

AV: anos de vida; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade; RCUI: razão de custo-utilidade incremental; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Verzenios® (abemaciclibe) + Terapia Endócrina apresentou maior custo, com maior efetividade, quando comparado a TE em monoterapia.

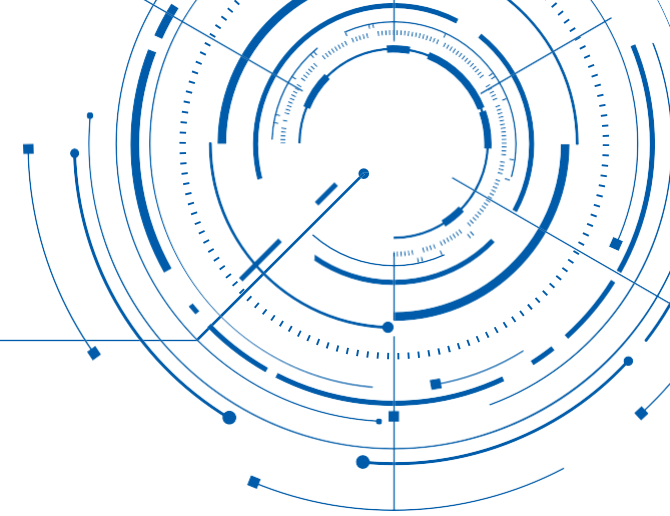
O valor correto do custo incremental é R\$ 330.114 e, portanto, os valores corretos do RCUI é R\$ 399.170 e do RCEI de R\$ 136.298



Análise do PTC

ABEMACICLIBE COMO TRATAMENTO ADJUVANTE DE PACIENTES ADULTOS COM CÂNCER DE MAMA INICIAL, RH-POSITIVO, HER2- NEGATIVO, EM ALTO RISCO DE RECORRENCIA

O Abemeciclíbe tem maior incidência de eventos adversos de grau 03 com razão de custo-efetividade incremental de R\$ 136.298





Núcleo de Avaliação em Tecnologia em Saúde(NATS)

Prof. Dr. Altacílio Aparecido Nunes
Coordenador

Prof. Dr. Antonio Pazin-Filho

Dr. Rildo Pinto da Silva

Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto - HC-FMRP

Universidade de São Paulo - USP

UAT Nº 108

ABEMACICLIBE EM COMBINAÇÃO COM TERAPIA ENDÓCRINA COMO TRATAMENTO ADJUVANTE DE PACIENTES ADULTOS COM CÂNCER DE MAMA PRECOCE, COM ALTO RISCO DE RECORRÊNCIA, RECEPTOR HORMONAL (RH) POSITIVO, RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO HUMANO 2 (HER 2) NEGATIVO E LINFONODO POSITIVO

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

20ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

19/09/2023

- **Protocolo:** 2023.2.000138
- **Proponente:** Eli Lilly
- **Nº UAT:** 108
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Abemaciclibe (Verzenios®) em combinação com terapia endócrina
- **Indicação de uso:** Tratamento adjuvante de adultos com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, receptor hormonal (RH) positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER 2) negativo e linfonodo positivo
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol para a mesma indicação de uso:** terapia endócrina

- **Nº UAT: 28 Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia/indicação de uso :** Abemaciclibe (Verzenios®) em combinação com terapia endócrina para o tratamento adjuvante de adultos com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, receptor hormonal (rh) positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (her2) negativo e linfonodo positivo.
- **RT Cosaúde:** 5ª e 7ª
- **Participação social ampliada:** CP nº 97 e AP nº 22

Decisão: Não incorporação. Com a seguinte motivação - NOTA TÉCNICA Nº 18/2022/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO, SEI Nº 33910.016644/2022-20:

- *No contexto do tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama precoce, os resultados do único ensaio clínico randomizado (MonarchE) apontam para um benefício clínico discreto do Abemaciclibe frente ao comparador, terapia endócrina.*
- *A certeza da evidência foi classificada como baixa devido às limitações do estudo e ainda é incerta a duração do benefício de Abemaciclibe com terapia endócrina, uma vez que os dados ainda estão na fase de coleta (os resultados refletem um follow-up de 2 anos).*
- *Ademais, estima-se que a proposta de incorporação está associada a um alto impacto orçamentário no âmbito da saúde suplementar.*

PERGUNTA DE PESQUISA

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

P (população)	Adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo positivo com alto risco de recorrência.
I (intervenção)	Abemaciclibe + terapia endócrina.
C (comparadores)	Terapia endócrina isolada.
O (desfecho)	Primários: Sobrevida global; Sobrevida livre de progressão; Eventos adversos graves. Secundários: Quaisquer eventos adversos; Taxa de resposta completa; Qualidade de vida.
T (tipos de estudos)	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência deles, foram considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, estudos de caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).

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

Quanto à qualidade metodológica - avaliada pelo RoB v-1:

- o alto risco de viés para a maioria dos domínios ocorreu em função estudo ser *open label*, e
- vários desfechos poderem ser afetados pela falta de mascaramento dos avaliadores dos desfechos e em função de taxa de perdas de seguimento.

Johnston 2020	+	+	+	-	-	-		-	+	-	-	-		-	-	-	-	+		-	+	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida global	Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida livre de progressão	Blinding of participants and personnel (performance bias): Eventos adversos graves	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualquer evento adverso	Blinding of participants and personnel (performance bias): Taxa de resposta completa	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualidade de vida	Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida global	Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida livre de progressão	Blinding of outcome assessment (detection bias): Eventos adversos graves	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualquer evento adverso	Blinding of outcome assessment (detection bias): Taxa de resposta completa	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualidade de vida	Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida global	Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida livre de progressão	Incomplete outcome data (attrition bias): Eventos adversos graves	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualquer evento adverso	Incomplete outcome data (attrition bias): Taxa de resposta completa	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualidade de vida	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

A associação de abemaciclibe mais terapia endócrina comparada à terapia endócrina isolada:

Sobrevida global :

- **A mediana não foi atingida no seguimento de 2 anos**, com 39 (1,4%) mortes observadas no grupo abemaciclibe e 37 (1,3%) no controle. (Johnston 2020)
- Seguimento - **mediana de acompanhamento de 42 meses**: 157/2808 (5,6%) pacientes no grupo de abemaciclibe morreram em comparação com 173/2829 (6,1%) no grupo de terapia endócrina isolada, sendo que a mediana se **SG não foi atingida**.
- HR 0,92; IC 95% 0,74 a 1,15; n = 5637; 1 ECR. (Johnston 2022)
- IC 95% **compatível com redução de 16% e aumento de 15% no risco de morte** com o uso de abemaciclibe comparado à terapia endócrina isolada.
- Certeza da evidência (GRADE) – MODERADA – Abemaciclibe associado à terapia endócrina provavelmente aumenta a sobrevida global (redução do risco de morte de 8%).

Sobrevida livre de progressão:*Sobrevida livre de doença invasiva*

- Após 2 anos de tratamento: HR 0,75; IC 95% 0,60 a 0,93; n = 5637; 1 ECR
 - IC 95% **compatível com redução de 7% a 40% do risco de progressão da doença invasiva** com o uso de abemaciclibe comparado à terapia endócrina. (Johnston 2020)
- Seguimento - mediana 42 meses: HR 0,66; IC 95% 0,57 a 0,76; n = 5637; 1 ECR
 - IC 95% **compatível com redução de 14% a 43% do risco de progressão da doença invasiva** com o uso de abemaciclibe comparado à terapia endócrina. (Johnston 2022)
- Certeza da evidência (GRADE) – BAIXA – Abemaciclibe associado à terapia endócrina pode aumentar a sobrevida livre de doença invasiva (redução do risco de progressão em 34%).

Sobrevida livre de progressão:

Sobrevida livre de metástase à distância

- Após 2 anos de tratamento: HR 0,72; IC 95% 0,56 a 0,92; n = 5637; 1 ECR
 - IC 95% compatível com redução de 8% a 44% do risco de metástase à distância com o uso de abemaciclibe comparado à terapia endócrina. (Johnston 2020)
- Seguimento - mediana 42 meses: HR 0,65; IC 95% 0,56 a 0,76; n = 5637; 1 ECR
 - IC 95% compatível com redução de 14% a 44% do risco de progressão da doença invasiva com o uso de abemaciclibe comparado à terapia endócrina. (Johnston 2022).
- Certeza da evidência (GRADE) – BAIXA – Abemaciclibe + terapia endócrina pode aumentar a sobrevida livre de metástase à distância (redução do risco de progressão em 35%).

Eventos adversos graves:

- Seguimento - mediana 42 meses: RR 2,96; 95% CI 2,71 a 3,24; n=5591; 1 ECR; (1393/2791 [49,7%] eventos no grupo abemaciclibe e 472/2800 [16,3%] no controle)
 - IC 95% compatível com aumento de 2,7 a 3,2 vezes no risco de eventos adversos graves com o uso de abemaciclibe comparado à terapia endócrina. (Johnston 2022).
- Certeza da evidência (GRADE) – BAIXA – Abemaciclibe + terapia endócrina pode aumentar a incidência de eventos adversos graves.

Quaisquer eventos adversos:

- Seguimento - mediana 42 meses: RR 1,11; 95% CI 1,09 a 1,12; n=5591; 1 ECR; (2745/2791 [98,4%] eventos no grupo abemaciclibe e 2486/2800 [88,8%] no controle).
 - IC 95% compatível com aumento de 9% a 12% no risco de quaisquer eventos adversos com o uso de abemaciclibe comparado à terapia endócrina. (Johnston 2022)
- Certeza da evidência (GRADE) – BAIXA – Abemaciclibe + terapia endócrina pode aumentar a incidência de quaisquer eventos adversos.

Qualidade de vida

Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer (FACT-B), escore 0 a 148, quanto menor melhor*

Seguimento - mediana 18 meses: FACT-B GP5, **diferença de média** (mudança da média) = - 3,33; IC 95% -4,33 a -2.33; n = 2737; 1 ECR (Rugo 2022)

- IC 95% compatível com piora de 4,33 a 2,33 na subescala de qualidade de vida.
- Certeza da evidência (GRADE) – BAIXA. Abemaciclibe + terapia endócrina pode resultar em piora da qualidade de vida.

**FACT-B: é um questionário multidimensional composto por 37 questões divididas em cinco domínios que avaliam dimensões distintas do bem-estar da entrevistada: bem-estar físico, social, emocional, funcional e subescala câncer de mama. Uma mudança positiva nas pontuações da escala representa uma melhora na qualidade de vida.*

Taxa de resposta completa – não avaliada

Resumo da certeza no conjunto final de evidências (GRADE):

- **Sobrevida global – Moderada.** Justificativa: Imprecisão - intervalo de confiança compreende redução importante ou não alteração do risco de morte (redução de um nível).
- **Sobrevida livre de progressão:**
 - **Sobrevida livre de doença invasiva – Baixa.** Justificativa: Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito, performance e detecção (redução de dois níveis).
 - **Sobrevida livre de metástase à distância – Baixa.** Justificativa: Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito, performance e detecção (redução de dois níveis).
- **Eventos Adversos Graves – Baixa.** Justificativa: Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito, performance e detecção (redução de dois níveis).
- **Quaisquer Eventos adversos – Baixa.** Justificativa: Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito, performance e detecção (redução de dois níveis).
- **Qualidade de vida – Baixa.** Justificativa: Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito, performance e detecção (redução de dois níveis)

Há evidências de certeza baixa a moderada sobre a eficácia do uso de abemaciclibe como um tratamento adjuvante em combinação a terapia endócrina em pacientes com diagnóstico confirmado de câncer de mama precoce em alto risco de recorrência, RH+ e HER2- e linfonodo positivo.

Os resultados, originados de um ECR, indicaram que, quando comparado à terapia endócrina isolada, o abemaciclibe:

- Pode resultar em redução do risco de progressão da doença, avaliada através de sobrevida livre de doença invasiva (34%) e livre de metástase à distância (35%) (baixa certeza da evidência)
- Pode aumentar a incidência de eventos adversos graves e quaisquer eventos adversos (baixa certeza da evidência)
- Pode resultar em piora da qualidade de vida (baixa certeza da evidência)

Obs.: Quanto à Sobrevida Global: cabe trazer a classificação como “Baixo risco de viés” não pelos dados disponíveis que exigem seguimento de longo prazo - Justificativa: apesar de estudo *open-label*, o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento da equipe e participante.

- A tecnologia foi avaliada no ano de 2022, UAT nº 28 “Abemaciclibe para câncer de mama precoce (RH+ e HER2-) com linfonodo positivo e alto risco de recorrência”. No momento de sua avaliação, o mesmo estudo (MonarchE) foi considerado, contudo a publicação Johnston et al., 2020 não apresentou desfecho de sobrevida global, visto que os resultados eram imaturos para análise no período de seguimento considerado (mediana de 14 meses de seguimento), nem dados sobre qualidade de vida dos participantes.
- Os demais desfechos avaliados em um seguimento de 42 semanas seguiram a mesma direção dos resultados apresentados no presente relatório, não mostrando diferença importante na interpretação dos dados, como pode ser verificado abaixo.

CONCLUSÃO COMPARATIVA – UAT Nº 28 E UAT Nº 108

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


- ❑ CADTH - A recomendação foi realizada mediante critérios clínicos e/ou as seguintes condições: *redução da custo-efetividade para um nível aceitável; os pacientes apresentarem boa performance com o tratamento e este deve ser continuado até a progressão da doença ou até um nível inaceitável de toxicidade.*
- ❑ NICE – A agência NICE recomenda abemaciclibe em conjunto a terapia endócrina, *dentro de sua autorização de comercialização*, como uma opção para o tratamento adjuvante de câncer de mama inicial RH-positivo, HER2-negativo e linfonodo-positivo em adultos cuja doença apresenta alto risco de recorrência.
- ❑ PBS – A recomendação foi desfavorável a incorporação do abemaciclibe na PBS. O PBAC não recomendou abemaciclibe em combinação com terapia endócrina (TE) para o tratamento de pacientes com câncer de mama precoce com alto risco de recorrência, RH-positivo e HER2-negativo, linfonodo positivo, invasivo, ressecado. *O PBAC considerou que era provável que o abemaciclibe em combinação com TE tenha proporcionado benefício clínico em relação ao comparador, mas a magnitude do benefício após o período observado era incerta.* O PBAC considerou que o modelo de custo-efetividade não era uma boa base para a tomada de decisão, principalmente devido à extrapolação incerta do benefício clínico associado ao abemaciclibe em relação ao comparador.


- ❑ SMC – *possui indicação em revisão para abemaciclibe* em combinação com terapia endócrina para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo com alto risco de recorrência. Em mulheres na pré ou perimenopausa, a terapia endócrina inibidora da aromatase deve ser combinada com um agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH).
- ❑ A CONITEC - Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.


- **Tipo de estudo:** Custo-utilidade
- **Comparador:** Terapia endócrina isolada
- **Razão de custo-utilidade incremental (RCUI):** R\$ 278.232/AVAQ
- **Elementos para cautela na interpretação dos resultados:** Imprecisão nos parâmetros de eficácia e segurança.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS:


- **População-alvo:** 1.321 pacientes em média, por ano.
- **Comparadores:** Terapia endócrina isolada
- **Difusão:** de 10% a 90% em cinco anos
- **Impacto orçamentário incremental:** R\$ 166.799.515,33 (média anual)
- **Observações:** . A diferença de valores entre proposta e parecer se dá pelo uso da tabela de custos CMED atualizada, aumento na base populacional com cobertura da saúde suplementar e utilização de dados de prevalência atualizados.




 DISQUE ANS
0800 701 9656


 Formulário eletrônico
www.gov.br/ans

 Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS


 Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105


 [ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)

 [@ANS_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)

 [company/ans_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)

 [@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)

 [ansreguladoraofic](https://www.youtube.com/ansreguladoraofic)



20ª Reunião Técnica da COSAÚDE

19/09/2023

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ALESSANDRA DE SOUZA	BIORED BRASIL CNS
2	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
3	ANETE MARIA GAMA	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
4	ANETE MARIA GAMA	ANS
5	ANNA PAULA N. DE SOUSA	ANS
6	ARN MIGOWSKI ROCHA DOS SANTOS	INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA)
7	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
8	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
9	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS/DIDES
10	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
11	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
12	CASSIO IDE ALVES	CASSIO IDE ALVES
13	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA
14	CRISTIANE SEDLMAYER DE SANTI	CRISTIANE SEDLMAYER DE SANTI
15	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
16	CRISTINA NOBUKO ONO	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
17	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
18	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ABRAMGE
19	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ABRAMGE
20	FABIO SILVA DE AZEVEDO	JANSSEN
21	FABRICIO IMANISHI RUZON	PFIZER
22	FERNANDA CENEVIVA DE ATHAYDE MONSEUR	SINOG
23	FERNANDO SEIXAS ALVES	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

24	FRANCISCO JOSE DE FREITAS LIMA	UNIMED DO BRASI
25	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
26	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
27	JOÃO PAULO DOS REIS NETO	UNIDAS
28	LUCIANA HOLTZ	ONCOGUIA
29	LUCIANO FERNANDES CHALA	COLÉGIO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA
30	LUISA REIS ABDALA	ELI LILLY DO BRASIL
31	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
32	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	ANS
33	MARIA ALICE MELLO CHAVES	UNIDAS
34	MARIA FEITOSA LACERDA	FUNDAÇÃO PROCON SP
35	MARIANA MICHEL BARBOSA	MARIANA MICHEL BARBOSA
36	MARIANA SCARANTI	REPRESENTANDO MSD
37	MARTA SUNDFELD	ANS
38	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
39	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
40	PAMELA SANTOS AZEVEDO	JANSSEN
41	PAULO HENRIQUE RIBEIRO FERNANDES ALMEIDA	PFIZER BRASIL
42	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAUDE
43	RAFAEL PEDREIRA VINHAS	ANS
44	RENATA DE CAMPOS LOPES DA SILVA	GGRAS/DIPRO/ANS
45	RILDO PINTO DA SILVA	RILDO PINTO DA SILVA
46	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BH/ UNIMED BRASIL
47	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
48	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE
49	VÂNIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS