

**[DADOS GERAIS DA PROPOSTA]**

**Data de envio do FormRol:** 10/07/2023  
**Protocolo:** 2023.2.000138  
**Nome da tecnologia em saúde:** abemaciclibe  
**Tipo de formulário:** Medicamentos  
**Tipo de proposta de atualização:** Incorporação de nova tecnologia em saúde ou nova indicação de uso no Rol

**[PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - PAR]****O MEDICAMENTO POSSUI REGISTRO VÁLIDO NA ANVISA?**

Sim

**A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA ESTÁ PREVISTA EM BULA REGISTRADA NA ANVISA?**

Sim

**SERÁ APRESENTADA UMA DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO - DUT PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO?**

Sim

**Nº DE REGISTRO NA ANVISA:**

112600199

**PRINCÍPIO ATIVO DO MEDICAMENTO:**

abemaciclibe

**NOME COMERCIAL DO MEDICAMENTO:**

Verzenios

**NOME DA EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO:**

Eli Lilly do Brasil Ltda

**VENCIMENTO DO REGISTRO:**

03/2029

**APRESENTAR A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NO ÂMBITO DA SAÚDE SUPLEMENTAR, ESTABELECENDO, OBRIGATORIAMENTE, A LINHA DE TRATAMENTO, A FASE OU ESTÁGIO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE EM QUE A TECNOLOGIA SERÁ UTILIZADA. ATENÇÃO: APENAS UMA LINHA DE TRATAMENTO, FASE OU ESTÁGIO POR FORMULÁRIO ELETRÔNICO.**

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

**MOTIVAÇÃO PARA APRESENTAÇÃO PARA A PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO:**

O objetivo do tratamento no câncer de mama inicial e localmente avançado é a cura. Infelizmente, estima-se que 30% de todos os casos de câncer de mama inicial (ou doença localmente avançada passível a tratamento cirúrgico) apresentará uma recidiva após o tratamento primário, resultando em uma doença recorrente invasiva ou distante. Abemaciclibe como tratamento adjuvante em combinação com terapia endócrina promove melhora significativa e clinicamente relevante em Sobrevida livre de doença Invasiva (SLDI) e Sobrevida livre de recidiva a distância (SLRD) comparado ao tratamento usual baseado em terapia endócrina apenas. As magnitudes dos efeitos absolutos e relativos em relação aos desfechos SLDI e SLRD são estatisticamente e clinicamente relevantes. Além disso, o efeito é sustentado e incremental ao longo do tempo, persistindo mesmo após o término do uso do medicamento.

**APRESENTAR A PROPOSTA DE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO - DUT:**

Propõe-se utilizar Verzenios em combinação a terapia endócrina para tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial, receptor hormonal positivo (RH+), receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (HER2-), linfonodo positivo, com alto risco de recorrência. Item 64 TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, abemaciclibe já consta com indicações para câncer de mama metastático, propõe-se a inclusão de nova indicação: Substância: Abemaciclibe Localização: Mama Indicação: 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.

**O PREÇO DO MEDICAMENTO ESTÁ LISTADO NA TABELA DA CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS - CMED?**

Sim

**PREÇO MÁXIMO CMED - PF 18%:**

20.945,73

**CÓDIGO GGREM DA APRESENTAÇÃO CORRESPONDENTE AO PREÇO INFORMADO:**

507619060022402

**[PROBLEMA DE SAÚDE]****DESCRIÇÃO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:**

O câncer de mama é o tipo de câncer com maior incidência no cenário mundial e segundo mais incidente em âmbito nacional. A classificação do câncer de mama pode ser realizada por meio da disseminação da doença ou do status hormonal. Esses parâmetros auxiliam o direcionamento terapêutico e permitem a avaliação prognóstica da condição.

O status dos receptores hormonais (RHs), receptor de progesterona (RP) e receptor de estrogênio (RE), e receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) são utilizados para a classificação do status hormonal, possibilitando a definição do subtipo luminal da neoplasia. Projeta-se que de 60% a 70% dos pacientes com o carcinoma de mama apresentam status RH positivo, indicando uma intensa importância clínica deste fator para tratamento e prognóstico. Para o receptor HER2, estima-se que entre 80% e 85% dos pacientes apresentam status negativo.

O câncer de mama inicial é caracterizado pela doença confinada a mama, com ou sem envolvimento linfonodal e com ausência de metástases à distância. Assim, o câncer de mama inicial contempla a doença até o estágio III.

A literatura aponta classificações de risco para o câncer de mama com diferentes critérios. Uma das características em comum que definem a doença de alto risco é a presença de linfonodo positivos. Outros fatores associados ao aumento do risco de recorrência locorregional ou de metástase distante são: alto grau histológico, comprometimento linfonodal, estágio TNM, radioterapia e índice Ki-67. Estima-se que em pacientes com câncer de mama inicial RH positivo, HER2 negativo, com linfonodos positivos a probabilidade de recorrência da doença ou morte em cinco anos é de 17,2%. Ainda, o risco de recorrência em dez anos pode chegar a 19,1% em pacientes com câncer de mama inicial RH positivo na pós-menopausa e em uso de inibidores de aromatase.

Nesta petição aborda-se o câncer de mama inicial, com receptor hormonal positivo (RH+), receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (HER2-), linfonodo positivo, com alto risco de recorrência.

**DIAGNÓSTICO - PADRÃO OURO PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:**

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDTs) do Câncer de Mama do Ministério da Saúde, publicadas em 2019, estabelecem a necessidade de biópsia da lesão quando há suspeita da neoplasia em exames de detecção precoce, como a mamografia, ou por exames físicos (identificação de nódulo mamário, geralmente único, isolado, endurecido e, muitas vezes, aderido ao tecido adjacente, podendo apresentar assimetria ou retração). Após confirmação do diagnóstico da doença por exame histopatológico, recomenda-se uma anamnese com foco no histórico familiar, presença de comorbidades, fatores de risco e evolução cronológica da doença.

As DDTs destacam ainda a necessidade de rastreamento através de mamografias em mulheres com idade de 50 a 69 anos, a cada dois anos como estratégia de detecção precoce do câncer de mama. A base do diagnóstico do câncer de mama segue o padrão de diagnóstico patomorfológico, em que os resultados do estudo histopatológico incluem o tipo histológico do tumor, seu grau de malignidade histológica, grau de avanço de acordo com a classificação TMN, informação sobre a completude do procedimento, infiltração das células neoplásicas nos vasos peridurais, expressão dos receptores de estrogênio e progesterona, expressão do receptor HER2 e, mais recentemente, índice Ki-67 de proliferação celular.

**TRATAMENTO - CONJUNTO DE INTERVENÇÕES EM SAÚDE ATUALMENTE UTILIZADO NO MANEJO CLÍNICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:**

O guideline do National Comprehensive Cancer Network (NCCN), um dos mais recentes, publicado em 2021 na versão 1.2022, direciona o tratamento adjuvante para o câncer de mama inicial baseado no status menopausal, status RH e HER2, além do tamanho do tumor e presença de comprometimento em linfonodos. São recomendados de uma forma geral, terapia endócrina adjuvante e quimioterapia seguida por terapia endócrina. Especificamente para pacientes tumor RH positivo e HER2 negativo, com câncer de mama de alto risco (=4 linfonodos positivos, ou uma três linfonodos positivos com um ou mais dos seguintes critérios: doença de grau 3, tamanho do tumor =5 cm, escore Ki-67 =20%), considera-se o uso de abemaciclibe adjuvante. No geral, pacientes com doença em estágio inicial podem ser submetidas a cirurgia do tumor primário (mastectomia ou lumpectomia), com ou sem radioterapia (RT) e realizar tratamento com quimioterápicos injetáveis como neoadjuvante e apresentam cobertura obrigatória de acordo com o rol da ANS. Estão incluídos, especificamente para o tratamento adjuvante de câncer de mama, os inibidores de aromatases (anastrozol, letrozol e exemestano) e tamoxifeno.

### **PROGNÓSTICO DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:**

O prognóstico do câncer de mama varia de acordo com o estágio da doença. Estágios iniciais, como o estágio 0 e I, têm uma taxa de sobrevida em 5 anos de 100%. No entanto, nos estágios II e III, as taxas de sobrevida diminuem para 93% e 72%, respectivamente. Há cerca de uma década, apenas 22% dos pacientes com câncer de mama em estágio IV sobreviviam por 5 anos, com uma mediana de sobrevida global de 2 a 3 anos. No caso de pacientes com câncer de mama RH positivo e HER2 negativo, aproximadamente 7 a 11% apresentam recidiva local nos primeiros 5 anos de tratamento, enquanto 30% eventualmente experimentam recorrência da doença com metástase após o tratamento com intenção curativa. Fatores como tamanho do tumor, número de linfonodos afetados e duração da terapia endócrina após a cirurgia estão associados a um maior risco de recidiva tardia após 5 anos.

### **QUAL A INCIDÊNCIA DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?**

Em 2020, foi estimado que mais de 2,2 milhões de novos casos tenham sido diagnosticados em ambos sexos, refletindo em uma taxa de incidência ajustada pela idade de 47,8 casos a cada 100.000 habitante.

Referência: Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil. 2020.

### **QUAL A PREVALÊNCIA DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?**

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que para cada ano do triênio 2023-25, sejam diagnosticados no Brasil 73.610 novos casos de câncer de mama, sendo portanto 66,54 casos novos a cada 100 mil mulheres. A prevalência do subtipo de câncer de mama receptor hormonal positivo (RH+) e receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (HER2-) é de 60,1% e a prevalência do câncer de mama inicial é de 95%. No caso dos tumores de alto risco, estima-se que sejam 12,8% dos casos de câncer de mama iniciais.

Referência: Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2023-25 - Incidência de Câncer no Brasil. 2023.; Franzoi MA, et al. Advanced Stage at Diagnosis and Worse Clinicopathologic Features in Young Women with Breast Cancer in Brazil: A Subanalysis of the AMAZONA III Study (GBECAM 0115). J Glob Oncol. 2019;5:1-10.

### **QUAL A TAXA DE MORTALIDADE DA DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE POR 100.000 HABITANTES?**

Em 2020, foi estimado que mais de 2,2 milhões de novos casos tenham sido diagnosticados em ambos sexos, a taxa de mortalidade ajustada por idade foi de 13,6 mortes a cada 100.000 habitante. De acordo com o Atlas de Mortalidade do INCA, a taxa de mortalidade padronizada pela população brasileira por câncer de mama no ano de 2019 foi de 8,41 mortes a cada 100.000 habitantes (população brasileira de 2010).

Referência: Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. Available from: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>

### **A POPULAÇÃO-ALVO (POPULAÇÃO DE INTERESSE) PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO É CONSTITUÍDA POR UM GRUPO ESPECÍFICO DE PACIENTES COM A DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE?**

Sim

### **DEFINIR A POPULAÇÃO-ALVO PARA A UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.**

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

**CONSIDERANDO O TOTAL DE PACIENTES COM A DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE, INFORMAR O PERCENTUAL DE PACIENTES QUE PERTENCE A POPULAÇÃO-ALVO.**

Para o cálculo da população elegível ao tratamento com abemaciclibe + terapia endócrina, considerou-se a incidência de Câncer de mama no Brasil, de acordo com os novos casos descritos pelo Instituto Nacional de Câncer – INCA de 2022. Para o ano de 2023, o INCA estimou 73.610 novos casos de câncer de mama, mas considerando os critérios de elegibilidade, esse número se reduz a 1.389 pacientes, ou seja, apenas 1.88% da população inicial apontada pelo INCA.

**EM COMPARAÇÃO AO CENÁRIO ATUAL, CASO IMPLEMENTADA, COMO A PAR IMPACTARÁ A ATUAL LINHA DE CUIDADO/MANEJO CLÍNICO DO PACIENTE? QUAIS SERÃO OS BENEFÍCIOS DESSA IMPLEMENTAÇÃO PARA OS PACIENTES? \***

Se incluída no Rol de procedimentos e eventos em saúde, as pacientes com cancer de mama inicial de alto risco terão maiores chances de prevenção de recidiva do que possuem hoje. O retardo ou prevenção da recidiva do cancer de mama metastático traz diversos benefícios às pacientes não apenas clínicos como também psíquicos. No momento do tratamento adjuvante (após cirurgia) as pacientes que possuem câncer de mama inicial de alto risco poderão receber abemaciclibe em combinação com terapia endócrina, intervenção esta que provou diminuir o risco de doença invasiva e recidiva à distância (desfechos preditores de sobrevida global) quando comparado ao uso da terapia endócrina isolada tanto nas primeiras análises de 19 e 27 meses (já apresentadas à esta agência) quanto nas análises de 42 meses, dados novos que embasam esta nova submissão.

**QUAL O IMPACTO ESPERADO DA PAR QUANTO À DEMANDA ANUAL DA TECNOLOGIA (QUANTIDADES ANUAIS DE SOLICITAÇÕES/EFETIVA UTILIZAÇÃO) PELOS BENEFICIÁRIOS DA SAÚDE SUPLEMENTAR? JUSTIFIQUE. \***

Apesar de câncer de mama inicial ser extremamente prevalente na saúde suplementar, apenas pacientes com alto risco de recorrência foram avaliadas e possuem benefício comprovado para o uso de abemaciclibe (pelo menos 4 linfonodos comprometidos ou de 1 a 3 desde que também tenha um dos seguintes critérios: tumor maior ou igual a 5cm; Ki67 maior ou igual a 20%; ou grau histológico maior ou igual a 3), o que é a menor parcela desta população (cerca de 12%). Dessa forma, espera-se cerca de mil novas pacientes por ano que poderiam ser beneficiar de abemaciclibe.

**[TECNOLOGIA EM SAÚDE]****CLASSE TERAPÊUTICA DO MEDICAMENTO:**

Inibidores da proteína quinase

**FORMA FARMACÊUTICA DO MEDICAMENTO:**

Comprimidos revestidos

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO:**

Oral

**TRATA-SE DE ASSOCIAÇÃO MEDICAMENTOSA DESCRITA EM BULA REGISTRADA NA ANVISA?**

Sim

**ESPECIFICAR A ASSOCIAÇÃO MEDICAMENTOSA PREVISTA EM BULA PROFISSIONAL REGISTRADA NA ANVISA:**

Verzenios está indicado em associação com terapia endócrina

**USO RESTRITO A HOSPITAIS (ADMINISTRAÇÃO PERMITIDA APENAS EM AMBIENTE HOSPITALAR), CONFORME DETERMINAÇÃO DA ANVISA?**

Não

**DESCREVER OS IMPACTOS/BENEFÍCIOS CLÍNICOS DO MEDICAMENTO PARA MORBIMORTALIDADE E QUALIDADE DE VIDA RELACIONADAS À DOENÇA/CONDIÇÃO DE SAÚDE:**

A adição de abemaciclibe a terapia endócrina é capaz de reduzir o risco de recidiva e eventos invasivos sem prejuízo importante à qualidade de vida e perfil manejável de eventos adversos, com evidência de benefício sustentado e progressivamente incremental mesmo após o término do período de tratamento. Especificamente, o medicamento prolonga o tempo de sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) e sobrevida livre de recorrência distante (SLRD), com redução de risco para estes eventos em 33,6% (IC95%: 42,2% a 23,8%) e 34,1% (IC95%: 43,3% a 23,3%), respectivamente. A incorporação de abemaciclibe preenche uma importante necessidade atualmente não-atendida no contexto do câncer de mama inicial RH-positivo, HER2-negativo com alto risco de recorrência.

**DESCREVER OS EVENTOS ADVERSOS/EFEITOS INDESEJÁVEIS/RISCOS RELACIONADOS À UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO, DETERMINANDO FREQUÊNCIA E GRAVIDADE:**

As reações adversas adicionais que ocorreram com uma incidência global de < 10% dos pacientes que receberam VERZENIOS mais terapia endócrina foram: prurido (8,1%), dispepsia (7,6%), disgeusia (5,2%), distúrbio das unhas (5,3%), aumento do lacrimejamento (5,2%), doença pulmonar intersticial/pneumonite (2,9%) e eventos tromboembólico venoso (2,4%). Mortes durante o tratamento ou durante o acompanhamento de 30 dias, independentemente da causalidade, foram relatadas em 15 casos (0,5%) de pacientes tratados com VERZENIOS mais terapia endócrina versus 16 casos (0,6%) de pacientes tratados com terapia endócrina. As causas de morte para os pacientes que receberam VERZENIOS mais terapia endócrina foram: parada cardíaca (n=1), insuficiência cardíaca (n=2), infarto do miocárdio (n=1), fibrilação ventricular (n=1), hemorragia cerebral (n=1), pneumonite (n=1), hipóxia (n=1), diarreia (n=1), deterioração geral da saúde física (n=1) e doença do estudo (n=4). Nada diferente foi observado no estudo Monarch-E quando comparado aos estudos de abemaciclibe no cenário metastático já incorporados ao Rol.

**EXISTE A NECESSIDADE DE OUTRAS TECNOLOGIAS DE APOIO (DIAGNÓSTICO OU TERAPÊUTICO) PARA VIABILIZAR A UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO (POR EXEMPLO, TESTE DIAGNÓSTICO PARA DETECÇÃO DE MARCADOR TUMORAL).**

Sim



**ESPECIFICAR AS TECNOLOGIAS DE APOIO NECESSÁRIAS. O PROPONENTE DEVERÁ, OBRIGATORIAMENTE, INFORMAR SE AS TECNOLOGIAS LISTADAS ESTÃO DISPONÍVEIS NO ROL. CASO NÃO ESTEJAM DISPONÍVEIS NO ROL, INFORMAR O CÓDIGO E O NOME DAS TECNOLOGIAS DE APOIO EM TABELA PROFISSIONAL E/OU NA TUS.**

Necessário conhecimento sobre a expressão de receptores de estrogênio e progesterona e expressão do receptor HER2, estes procedimentos estão contemplados no Rol da ANS conforme abaixo:

**ROL - DETECÇÃO DE RECEPTORES DE SECREÇÃO HORMONAL E/OU DETECÇÃO DE MARCADORES DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS E/OU DETECÇÃO DE FATORES DE PROLIFERAÇÃO CELULAR, DE ANGIOGÊNESE TUMORAL, ONCOGENES E PROTEÍNAS ASSOCIADAS E/OU ENSAIO DE RECEPTOR DE ESTROGÊNIO E PROGESTERONA EM BLOCO DE PARAFINA PROCEDIMENTOS ANATOMIA PATOLÓGICA E CITOPATOLOGIA PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS AMB HCO HSO REF PAC**

**DUT - HER-2** - Cobertura obrigatória para o diagnóstico de elegibilidade de pacientes com indicação de uso de medicação em que a bula determine a análise de presença/mutação dos genes para o início do tratamento.

**DE FORMA SINTÉTICA, COMO A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO SERÁ INSERIDA NA LINHA DE CUIDADO DO PACIENTE?**

A tecnologia será inserida como tratamento adjuvante para pacientes adultos com câncer de mama inicial, com receptor hormonal (RH)-positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2)-negativo, linfonodo-positivo, em alto risco de recorrência em combinação com a terapia endócrina. Atendendo a estes critérios de elegibilidade, o oncologista pode decidir prescrever abemaciclib em adjuvância ao tratamento usual já ofertado para esta população (terapia endócrina, disponível no Rol), com objetivo de reduzir o risco de doença invasiva e recidiva distante.

**PARA A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NESTE FORMULÁRIO ELETRÔNICO, A TECNOLOGIA FOI AVALIADA PELA CONITEC?**

Não

**PARA A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA NESTE FORMULÁRIO ELETRÔNICO, A TECNOLOGIA ESTÁ INCLUÍDA EM UM PCDT (PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS) DO MINISTÉRIO DA SAÚDE?**

Não

[TECNOLOGIA ALTERNATIVA]

**DEFINIR O COMPARADOR (TECNOLOGIA ALTERNATIVA) PRINCIPAL PARA A TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO. CONSIDERANDO A INDICAÇÃO DE USO PROPOSTA, SEMPRE QUE POSSÍVEL, O COMPARADOR PRINCIPAL DEVE SER UMA TECNOLOGIA CONTEMPLADA PELO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE:**

Cuidado usual (terapia endócrina isolada)

**JUSTIFIQUE A ESCOLHA DO COMPARADOR PRINCIPAL:**

A conduta alternativa para manejo do paciente da população-alvo desta submissão é o cuidado usual. Este cuidado usual é composto por terapia endócrina, sem outros tratamentos específicos. Para estimar o benefício de adicionar um novo tratamento adjuvante específico (como abemaciclib) ao cuidado usual, o comparador mais adequado deve ser justamente apenas o cuidado usual.

**QUAIS SÃO OS GANHOS/BENEFÍCIOS (POR EXEMPLO, MAIOR EFICÁCIA/EFETIVIDADE, MENOR CUSTO, MAIOR ADESÃO ETC.) ESPERADOS DA UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA EM PROPOSIÇÃO EM RELAÇÃO AO SEU COMPARADOR PRINCIPAL?**

Redução do risco de doença invasiva e recidiva distante (fatores preditivos de sobrevida), reduzindo assim o risco da progressão da doença a um estágio avançado sem viabilidade de cura.



**[EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS]****ESTRATÉGIA PICOT UTILIZADA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS NA LITERATURA CIENTÍFICA:****POPULAÇÃO:**

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

**INTERVENÇÃO:**

Verzenios® (abemaciclibe) + cuidado usual (terapia endócrina)

**COMPARADOR:**

Cuidado usual (terapia endócrina isolada)

**DESFECHOS (OUTCOMES):****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)

O desfecho de efetividade primário da análise foi o de AVAQ (anos de vida ajustados por qualidade), caracterizando, assim, uma análise de custo-utilidade. Também foi considerado o desfecho anos de vida (AV). Foram considerados como desfechos econômicos os custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como os custos de aquisição de medicamentos, exames, acompanhamento do paciente e eventos adversos. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada. As estratégias de tratamento foram comparadas através da

**TIPOS DE ESTUDOS:**

Ensaio clínico randomizado (ECRs) e revisões sistemáticas de ECRs

**AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS INCLUEM ESPECIFICAMENTE A POPULAÇÃO-ALVO (POPULAÇÃO DE INTERESSE)? JUSTIFIQUE.**

Sim. Todos os estudos contemplados na revisão sistemática (Johnston, 2020; Harbeck, 2021; Rugo, 2022; Matin M, 2022 e Johnston, 2022) têm como foco a população de mulheres adultas com câncer de mama inicial, com alto risco de recorrência, RH-positivo, HER2-negativo e nodo-positivo.

**A TECNOLOGIA É SEGURA? JUSTIFIQUE COM BASE NAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS.**

O perfil de segurança do abemaciclibe é considerado previsível, manejável e aceitável, conforme evidenciado por Rugo et al., (2020), com mediana de seguimento de 27 meses. As análises de desfechos relatados pelos pacientes revelaram resultados similares entre os dois grupos em escalas de qualidade de vida relacionada a saúde e no relato de “incômodo pelos efeitos colaterais do tratamento”. A maioria dos pacientes apresentaram diarreia leve ou moderada, e a maioria dos casos mais graves (grau =2) relataram apenas um episódio, com eventos concentrados nos primeiros meses de tratamento. Os resultados de segurança são consistentes com estudos prévios do abemaciclibe (estudos MONARCH-1, MONARCH-2 e MONARCH-3), onde os mais frequentes eventos adversos, de qualquer grau, foram diarreia e neutropenia, predominantemente de gravidade 1 ou 2, sendo considerados manejáveis na prática clínica.

**A TECNOLOGIA É EFICAZ? JUSTIFIQUE COM BASE NAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SELECIONADAS.**

O estudo monarchE é um ensaio clínico randomizado multicêntrico, adequadamente dimensionado e com validade interna satisfatória. O estudo demonstrou eficácia persistente e com grande magnitude de efeito para abemaciclib, prolongando o tempo de sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) e sobrevida livre de recorrência distante (SLRD), com redução de risco para estes eventos em 33,6% (IC95%: 42,2% a 23,8%) e 34,1% (IC95%: 43,3% a 23,3%), respectivamente.

#### **OS DESFECHOS AVALIADOS SÃO CLINICAMENTE RELEVANTES? JUSTIFIQUE.**

Sobrevida livre de doença invasiva e sobrevida livre de recidiva distante são aceitos por agências regulatórias como desfechos razoavelmente válidos para inferência de eficácia em sobrevida global, sendo amplamente utilizados em estudos de câncer de mama inicial. A avaliação destes desfechos em ensaios clínicos randomizados no câncer de mama é indicada pela diretriz STEEP (Hudis, 2007) e mais recentemente na STEEP 2.0 (Tolaney, 2021). Além disso, recidiva distante e doença invasiva são desfechos indesejáveis da perspectiva do paciente, que atribui um alto valor a alternativas terapêuticas capazes de evitá-los.

#### **APRESENTAR UMA SÍNTESE DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS E DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA (DESFECHOS CRÍTICOS).**

O estudo monarchE foi formalmente avaliado através do instrumento RoB 2, como apresentando 'algumas preocupações' (some concerns) em algumas um domínio (D4). O estudo é considerado satisfatoriamente válido, com baixa probabilidade de que o resultado final tenha sido influenciado de forma significativa por viés a favor da intervenção. De acordo com o sistema GRADE, a qualidade da evidência relacionada à eficácia clínica foi julgada como alta para os desfechos SLDI e SLRD e baixa para o desfecho SG (grande imprecisão). Em relação à segurança, a qualidade da evidência foi julgada como alta. A qualidade da evidência foi julgada como moderada para os desfechos relacionados a qualidade de vida (risco de viés).

**[INFORMAÇÕES ECONÔMICAS]****QUAL TIPO DE ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE (AES) FOI REALIZADO?**

Custo-utilidade;

**APRESENTAR UMA SÍNTESE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE - AES:**

O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-utilidade, uma vez que o modelo tem o objetivo de comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde, traduzidos em qualidade de vida, envolvidos no manejo do câncer de mama.

O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde. A análise de custo-utilidade realizada para a perspectiva do sistema de saúde suplementar, estimou uma maior eficácia de Verzenios® (abemaciclib) em combinação com Terapia Endócrina (medida por meio dos dados de eficácia para cada estado de saúde do modelo) em pacientes com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, HR positivo, HER2 negativo e linfonodo positivo, demonstrando um maior custo, com maior efetividade, quando comparado com o tratamento apenas Terapia Endócrina.

O custo total de ABE +TE foi de R\$619.897 comparado a R\$289.783 da terapia endócrina. O ABE +TE apresentou um QALY adicional de 0,827, obtendo uma RCEI de R\$278.232/QALY.

**APRESENTAR UMA SÍNTESE DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO - AIO:**

O câncer de mama receptor hormonal positivo (HR+) representa 70% de todos os cânceres de mama primários. A Terapia Endócrina adjuvante reduz a taxa de recorrência nesses pacientes, no entanto, uma proporção significativa ainda apresenta recorrência da doença. Isso aumentou o interesse em pesquisas com foco em terapias adicionais com o objetivo de prevenir recorrências. A adição de abemaciclib em todos os pacientes com câncer de mama precoce RH+/HER2- de alto risco na SS acarretaria um custo de R\$ 18 milhões a R\$ 93,7 milhões em cinco anos. Alternativamente, também se apresenta uma análise sem o imposto estadual (ICMS) uma vez que o produto encontra-se isento com impacto incremental de R\$14 milhões no ano 1.

---

[CAPACIDADE INSTALADA]

A ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO REQUER RECURSOS FÍSICOS E/OU HUMANOS ESPECIALIZADOS?

Não

---

**[DOCUMENTAÇÃO]****PTC/Revisão Sistemática**

1. Eli Lilly\_abemaciclibe\_ANS\_PTC.pdf

**Estudo de Análise de Impacto Orçamentário - AIO**

2. Eli Lilly\_abemaciclibe\_Dossie ANS\_\_AIO.pdf

**Planilha Análise Impacto Orçamentário - AIO**

3. ABE\_ANS\_AIO.xlsx

**Estudo de Avaliação Econômica em Saúde - AES**

4. ABE\_Dossie ANS\_AES.pdf

**Planilha Modelo Econômico - AES**

5. ABE\_ANS\_CUA\_ajustado.xlsx

**Fluxogramas da linha de cuidado/manejo clínico da doença/condição de saúde**

7. Eli Lilly\_abemaciclibe\_MonarchE\_ANS\_Fluxograma de cuidado.pdf

**Diretriz de Utilização - DUT**

- Proposta de DUT.pdf

**Bula profissional registrada na ANVISA (última versão)**

8. Eli Lilly\_abemaciclibe\_bula\_2023.pdf

**Declarações de potenciais conflitos de interesses**

- 10.1 Eli Lilly\_abemaciclibe\_ANS\_Conflito de interesses revisor 1\_Luisa Abdala.pdf
- 10.2 revisor 2\_Tomas Reinert.pdf
- 10.3. DECLARAAçAO\_CONFLITOS\_AUTOORES\_IE.pdf
- 10.4 DECLARAAçAO\_CONFLITOS\_AUTOORES\_RBG (002).pdf
- 10.5 DECLARAAçAO\_CONFLITOS\_AUTOORES\_NCB.pdf

**Evidências científicas**

- 6.1 ABE\_Evidencia Clinica\_Johnston2020.pdf
- 6.2 ABE\_Evidencia Clinica\_Harbeck 2021.pdf
- 6.3 ABE\_Evidencia Clinica\_Johnston 2022.pdf