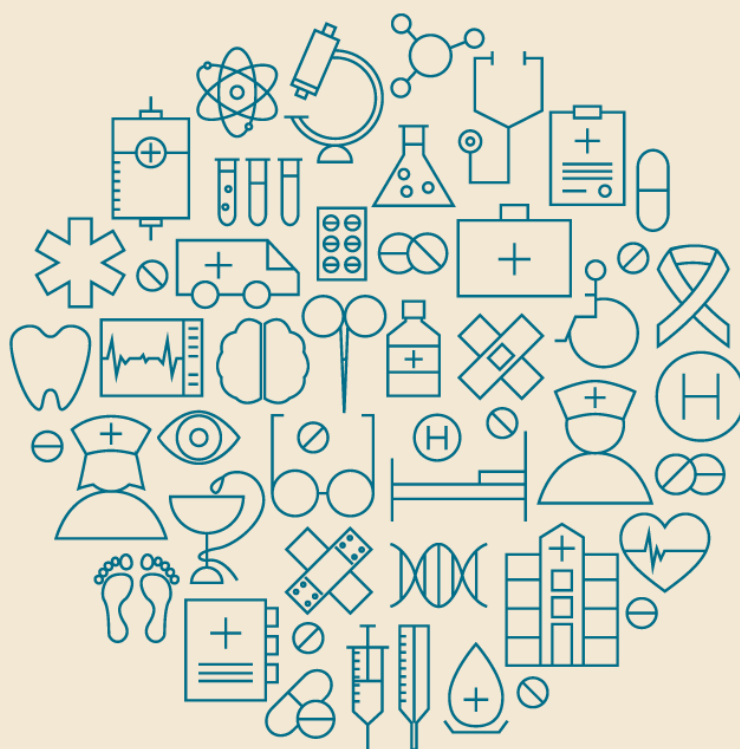


Palbociclib para o tratamento em primeira e segunda linhas de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo.



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

**Palbociclibe para o tratamento em primeira e
segunda linhas de pacientes com câncer de mama
avançado ou metastático RH-positivo e HER2-
negativo.**

Elaborado por:

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

Rio de Janeiro - RJ

Junho/2020

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

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|-----|
| Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos, apresentado pelo demandante. | 18 |
| Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos, realizado pelos pareceristas para a análise crítica da demanda..... | 21 |
| Figura 3. Estrutura do modelo de avaliação econômica. | 45 |
| Figura 4. Diagrama de tornado: Primeira linha de tratamento: Palbociclibe versus letrozol. . | 47 |
| Figura 5. Diagrama de tornado: Segunda linha de tratamento: Palbociclibe <i>versus</i> fulvestranto..... | 47 |
| Figura 6. Risco de viés estudos 1ª linha de tratamento (RoB 2.0). | 105 |
| Figura 7. Risco de viés estudos 2ª linha de tratamento (RoB 2.0). | 106 |

LISTA DE QUADRO

| | |
|--|-----------|
| Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento..... | 8 |
| Quadro 2. Pergunta estruturada pelo demandante para elaboração do relatório (PICO). | 17 |
| Quadro 3. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do palbociclibe apresentado pelo proponente. | 46 |
| Quadro 4. Estratégias de busca realizada pelo proponente e replicadas para a análise..... | 79 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Impacto orçamentário apresentado pelo proponente. | 50 |
| Tabela 2. Parâmetros considerados para o cálculo da população elegível. | 51 |
| Tabela 3. Custo dos tratamentos por paciente por ano. | 54 |
| Tabela 4. <i>Market share</i> adotado no cenário base. | 55 |
| Tabela 5. População elegível conforme o <i>Market share</i> estabelecido no cenário base. | 55 |
| Tabela 6. Impacto orçamentário no cenário base. | 57 |
| Tabela 7. <i>Market share</i> adotado no cenário projetado. | 58 |
| Tabela 8. <i>População elegível conforme o Market share estabelecido no cenário projetado.</i> .. | 58 |
| Tabela 9. Impacto orçamentário no cenário projetado. | 60 |
| Tabela 10. Impacto orçamentário incremental. | 60 |
| Tabela 11. Estudos excluídos e motivos. | 81 |
| Tabela 12. Principais características e resultados dos estudos incluídos 1ª linha de tratamento. | 82 |
| Tabela 13. Principais características e resultados dos estudos incluídos 2ª linha de tratamento. | 94 |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. Apresentação | 8 |
| 2. RESUMO EXECUTIVO | 9 |
| 3. CONDIÇÃO CLÍNICA..... | 11 |
| 3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos | 11 |
| 3.2. Tratamento recomendado..... | 13 |
| 4. A TECNOLOGIA..... | 15 |
| 4.1. Descrição | 15 |
| 4.2. Ficha técnica | 15 |
| 5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA..... | 17 |
| 5.1. Evidências apresentadas pelo proponente | 17 |
| 5.2. Avaliação crítica da demanda | 20 |
| 5.2.1. Avaliação da revisão sistemática submetida pelo proponente | 20 |
| 5.2.2. Pergunta, Estratégia de busca e Elegibilidade | 20 |
| 5.2.3. Estudos incluídos | 22 |
| 5.2.3.1. Palbociclibe mais letrozol x letrozol | 22 |
| 5.2.3.2. Palbociclibe mais fulvestranto x fulvestranto..... | 23 |
| 5.2.4. Resultados: Palbociclibe mais letrozol x letrozol | 25 |
| 5.2.5. Resultados: Palbociclibe mais fulvestranto x fulvestranto | 32 |
| 5.2.6. Outras evidências | 39 |
| 5.3. Avaliação da Qualidade da evidência | 43 |
| 5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)..... | 44 |
| 5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)..... | 49 |
| AIO recalculado | 51 |
| Cenário Base | 55 |
| Cenário projetado..... | 58 |
| Resultado do impacto orçamentário incremental..... | 59 |
| 5.6. Avaliação por outras agências de ATS..... | 61 |
| 5.7. Implementação..... | 63 |
| 6. Considerações finais..... | 64 |
| Referências | 67 |
| ANEXO 1 | 74 |
| ANEXO 2 | 79 |

| | |
|----------------|--------------------------------------|
| ANEXO 3 | 81 |
| ANEXO 4 | 82 |
| ANEXO 5 | 105 |
| ANEXO 6 | 107 |
| ANEXO 7 | 110 |
| ANEXO 8 | 114 |
| ANEXO 9 | 119 |
| ANEXO 10 | Erro! Indicador não definido. |

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, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do palbociclibe (Ibrance®) para o tratamento em primeira e segunda linhas, do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-, visando avaliar sua incorporação, no Rol.

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

| Nº de Protocolo | Nº da Unidade | Proponente |
|---------------------|---------------|--|
| 43637.53gSbBoliNWQc | 9564991 | Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC |

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Palbociclibe (Ibrance®) associado ao letrozol ou fulvestranto.

Indicação: Tratamento de primeira linha ou de segunda linha do câncer de mama metastático HR+/HER2-.

Introdução: O câncer de mama é um dos tipos de câncer mais comum em mulheres no mundo inteiro, representando a maior causa de mortalidade entre as mulheres. As estimativas de incidência de câncer de mama no Brasil em 2019 são de 59.700 casos novos, correspondente a 29,5% dos cânceres em mulheres, exceto o câncer de pele não melanoma. O câncer de mama pode ser classificado de acordo com a expressão de receptores hormonais (RHs) e receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Esta classificação é de extrema importância, pois prediz a resposta ao tratamento mais eficaz e ao prognóstico da doença. Trata-se de uma doença incurável, cujo tratamento tem por objetivo retardar a progressão da doença, mantendo a qualidade de vida e amenizando os sintomas. Atualmente, consta no rol da ANS como terapia antineoplásica para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-: anastrozol, letrozol, exemestano e tamoxifeno.

Pergunta: O uso associado de palbociclibe com letrozol ou com fulvestranto no tratamento de primeira linha ou de segunda linha do câncer de mama metastático HR+/HER2- é mais eficaz e seguro do que o tratamento com letrozol ou fulvestranto em monoterapia, respectivamente?

Evidências científicas: A revisão sistemática realizada pelo proponente incluiu 11 estudos, sendo seis referentes a comparação palbociclibe mais letrozol versus letrozol para o tratamento em 1ª linha e cinco estudos referente a comparação palbociclibe mais fulvestranto versus fulvestranto para o tratamento em 2ª segunda linha. Os autores da proposta não apresentaram uma avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, e tampouco discutiram as limitações e vieses presentes nos mesmos. Todos os estudos incluídos pelo requerente foram considerados elegíveis. Após a replicação da busca foram adicionados mais dois estudos, totalizando 13 publicações referentes a três estudos (PALOMA-1, PALOMA-2 e PALOMA-3). O estudo intitulado PALOMA-1, ensaio clínico de fase 2 aberto e randomizado, avaliou a eficácia e segurança do palbociclibe com letrozol em 165 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado, com HR+/HER2- que não receberam tratamento sistêmico para sua doença avançada. O estudo PALOMA-2, foi um ECR fase 3, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança do palbociclibe com letrozol em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado, HR+/HER2- que não receberam tratamento sistêmico para a doença avançada. Neste estudo 666 mulheres foram randomizadas para receber, em uma proporção 2:1, palbociclibe mais letrozol ou placebo mais letrozol. PALOMA-3 foi um ECR fase III, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, comparou palbociclibe mais fulvestranto com placebo mais fulvestranto em mulheres com câncer de mama metastático HR+/HER2- cuja doença progrediu após terapia endócrina anterior, independentemente de sua condição menopausa. Um total de 521 pacientes elegíveis foram randomizados para receber palbociclibe mais fulvestranto (n = 347) ou placebo mais fulvestranto (n = 174). No PALOMA-1 a mediana da SG foi de 37,5 meses (IC 95% 28,4 a não estimável; 30 eventos) no grupo palbociclibe mais letrozol e 33,3 meses (26,4 a não estimável; 31 eventos) no grupo letrozol (hazard ratio: 0,813; IC 95% 0,492 a 1,345; p=0,42). No PALOMA-2 após uma mediana de acompanhamento de, aproximadamente, 38 meses, a mediana da SLP observada foi de 27,6 meses para o grupo palbociclibe mais letrozol e de 14,5 meses para placebo mais letrozol (n=222) (HR: 0,611; IC95% 0,485–0,769). No PALOMA-3 a mediana da SLP foi de 9,5 meses (IC 95%: 9,2 a 11,0) no grupo palbociclibe mais fulvestranto comparado a 4,6 meses (3,5 a 5,6) no grupo placebo mais fulvestranto (hazard ratio: 0,46; IC 95%: 0,36 a 0,59; bilateral p<0,0001) na análise por intenção

de tratar, por meio da avaliação do investigador. Os dados de SG analisados até a data de corte de abril de 2018, apresentaram uma mediana de 34,9 meses (IC 95%: 28,8 a 40,0) no grupo palbociclibe mais fulvestranto e de 28,0 meses (IC 95%: 23,6 a 34,6) no grupo placebo mais fulvestranto.

Avaliação econômica: O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade do palbociclibe associado letrozol ou ao fulvestranto no tratamento de primeira e segunda linhas, respectivamente, de mulheres com câncer de mama RH+/HER2-. O estudo foi realizado na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde (SSS), considerando um horizonte temporal para a vida toda (*lifetime*) e aplicou uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos. O demandante apresentou um modelo de sobrevida particionada (*partitioned survival*), que incluiu três estados de saúde: SLP, progressão e morte. A associação palbociclibe mais letrozol em primeira linha de tratamento apresentou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 926.930,50/ QALY ganho quando comparado ao letrozol em monoterapia. Quando utilizado na segunda linha de tratamento o palbociclibe mais fulvestranto apresentaram um RCEI de R\$ 907.615,99/ QALY ganho quando comparado ao fulvestranto em monoterapia. A fragilidade dos dados de sobrevida global aumenta a incerteza nas estimativas de custo-efetividade incremental. Além de outras limitações do modelo econômico apresentado.

Avaliação de impacto orçamentário: O demandante considerou um horizonte temporal de 5 anos e a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde para analisar o impacto orçamentário da inclusão de palbociclibe associado ao letrozol ou ao fulvestranto no rol da ANS. Considerou um *market share* inicial para o palbociclibe de 15% em 2019, avançando progressivamente até 35% do mercado em 2023. A análise de impacto orçamentário submetida provavelmente superestimou os valores do impacto do palbociclibe. Dessa forma, foi proposto um novo cálculo do impacto orçamentário, para contornar as principais incertezas. Ao final de 5 anos é previsto um incremento de R\$287.705.355,59 se a associação palbociclibe mais letrozol for incorporada ao rol da saúde suplementar como 1ª linha para o tratamento de câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- em mulheres na pós-menopausa e um incremento de R\$45.445.407,79 se a associação de palbociclibe mais fulvestranto for incorporada como 2ª linha de tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- em mulheres na pré ou peri-menopausa. E considerando tanto a primeira como a segunda linha de tratamento, a inclusão de palbociclibe geraria um incremento de R\$333.150.763,39 ao final de cinco anos. Destacamos que mesmo na tentativa de contornar as incertezas do modelo apresentado pelo demandante a AIO recalculada também apresenta algumas fragilidades que devem ser levadas em consideração.

Experiência internacional: As agências internacionais de ATS NICE, CADTH, SMC e INFARMED recomendaram a uso da associação de palbociclibe mais letrozol ou fulvestranto para o tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH+/ HER2- depois de estabelecerem condições de custo-efetividade e impacto orçamento aprimoradas a um nível aceitável (os termos financeiros são confidenciais).

Considerações Finais: Em geral os benefícios iniciais do palbociclibe associado ao letrozol ou ao fulvestranto podem se traduzir em um controle mais longo da doença, mas os benefícios relacionados a sobrevida global são incertos e podem ser afetados pelos tratamentos usados na sequência, este efeito é desconhecido até o momento. Ademais, é necessário ponderar os custos e toxicidade adicionais com os quais o palbociclibe foi associado.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Considera-se câncer de mama metastático (CMM) quando a doença se propagou para além da mama e dos linfonodos ipsilaterais (axilar, mamilários internos, infra e supraclaviculares). O câncer de mama é um dos tipos de câncer mais comum em mulheres no mundo inteiro. Mundialmente, estima-se que cerca de 3.9 milhões de mulheres tiveram câncer de mama diagnosticado nos últimos 5 anos. Dado que algumas mulheres vivem com o câncer por muitos anos, a prevalência de câncer de mama metastático é ainda maior (BMJ, 2020). Estima-se que, em termos mundiais, de 6 a 10% das pacientes com câncer de mama sejam diagnosticadas já com CMM (Verma *et al.*, 2013). Mas é incerto o motivo pelo qual alguns cânceres de mama geram metástase (BMJ, 2020).

As estimativas de incidência de câncer de mama no Brasil em 2019 são de 59.700 casos novos, correspondente a 29,5% dos cânceres em mulheres, exceto o câncer de pele não melanoma. Há uma tendência de aumento das taxas de mortalidade por câncer de mama, padronizadas por idade, observadas entre 1980 e 2016, em todas as regiões do Brasil. Em 2016 ocorreram 16.069 mortes de mulheres por câncer de mama no país (INCA, 2019a).

Acredita-se que este aumento na incidência deste carcinoma nas últimas décadas esteja associado a fatores genéticos, estilo de vida, hábitos reprodutivos e meio ambiente (AMB, 2010). Apenas 1% dos cânceres de mama ocorrem em homens e aproximadamente 99% em mulheres. O risco aumentado em mulheres está associado ao fato dos hormônios ovarianos estimularem o desenvolvimento da mama e a duração a qual ela é exposta ao estrogênio e à progesterona (Santen, 2003; Siegel, Miller and Jemal, 2019).

Diversos sinais estão relacionados ao câncer de mama. Na abordagem diagnóstica do CMM é necessário a identificação de fatores de risco, uma história clínica completa e exame físico, investigações laboratoriais e imagens. A detecção precoce é essencial para uma maior sobrevivência dos pacientes (BMJ, 2020). A sobrevivência média após cinco anos em países de alta renda é aproximadamente 85%, e no Brasil é cerca de 80%. Em pacientes com CMM a taxa de sobrevivência de cinco anos diminuiu de 55% para 18% (Brasil. Ministério da Saúde., 2019a; Sant *et al.*, 2003).

Existem vários tipos de câncer de mama, os mais comuns são o carcinoma ductal, que começa nas células que revestem os dutos de leite, e o carcinoma lobular, que começa nos lóbulos; e qualquer um deles pode se tornar metastático (BMJ Best Practice, 2019; NIH - National Cancer

Institute, 2019). O câncer de mama metastático pode ser classificado de acordo com o comprometimento de órgãos (BMJ, 2020):

- Pacientes com doença somente nos ossos e tecidos moles: geralmente a doença neste grupo tem uma evolução mais indolente e a sobrevida é mais longa.
- Pacientes com doença visceral: geralmente têm uma doença mais agressiva e a sobrevida é mais curta.

De acordo com a *European Society for Medical Oncology* (ESMO), para fins prognósticos e terapêuticos o câncer de mama pode ser classificado em quatro subtipos de acordo com a expressão de biomarcadores (Senkus *et al.*, 2015):

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

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

A maioria dos cânceres de mama são RH+, cerca de 65 a 70%, detectados por imuno-histoquímica, tornando-os potencialmente suscetíveis a terapias endócrinas direcionadas a esse eixo por meio de terapia sistêmica (Kohler *et al.*, 2015).

3.2. Tratamento recomendado

Como o câncer de mama metastático é incurável, o objetivo do tratamento é estender a sobrevida geral, melhorar a qualidade de vida e controlar a doença. Embora cirurgia ou radioterapia para palição possam ser apropriadas em casos selecionados, o fator chave consiste em terapêutica sistêmica. Dependendo do subtipo de câncer de mama, a terapia sistêmica pode incluir terapia hormonal, terapia direcionada ou quimioterapia citotóxica. Embora a maioria das doenças dos pacientes responda inicialmente à terapia endócrina, eventualmente todos os pacientes poderão experimentar falhas no tratamento. A seleção e o sequenciamento de terapias hormonais dependem de fatores que incluem: preferência do paciente, comorbidades do paciente, status de desempenho, envolvimento de órgãos vitais, ritmo da doença e histórico prévio de exposição a tratamento adjuvante (Cardoso *et al.*, 2017; Rugo *et al.*, 2016).

As opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia, inclusive hormonioterapia). O tratamento sistêmico pode ser prévio (também dito neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). As modalidades terapêuticas combinadas podem ter intento curativo ou paliativo, sendo que todas elas podem ser usadas isoladamente com o intuito paliativo (Brasil. Ministério da Saúde., 2019a).

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

Na pré-menopausa, é comum tratar a paciente com um inibidor da função ovariana (como goserrelina) ou ablação ovariana e tamoxifeno ou mesmo um inibidor de aromatase (IA). Em mulheres na pós-menopausa, o inibidor da aromatase não esteroide (IANS), isto é, letrozol ou anastrozol, é o tratamento de primeira linha recomendado em HR +/HER2-. As opções posteriores de linhas de tratamento incluem ciclos de hormonioterapia ou terapias direcionadas, como everolimo mais IA, ou inibidores de CDK4/6 mais fulvestranto ou

fulvestranto em monoterapia. A quimioterapia deve ser reservada para pacientes com doença rapidamente progressiva ou resistência endócrina demonstrada (AMB, 2010).

Atualmente, consta no rol da ANS como terapia antineoplásica oral para tratamento do carcinoma de mama: Anastrozol, Capecitabina, Dietilelbestrol, Everolimus, Exemestano, Lapatinibe, Letrozol, Megestrol, Metotrexato, Tamoxifeno e Vinorelbina. Desses, Metotrexato, Capecitabina e Vinorelbina são utilizados na quimioterapia e Lapatinibe no tratamento do tumor metastático HER2+ (Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), 2018). Os demais são utilizados como tratamento endócrino do tumor receptor hormonal positivo (Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2018). Para terapia endócrina inicial de câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo está disponível na ANS: Anastrozol, Letrozol, Exemestano e Tamoxifeno.

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

O palbociclibe é um medicamento inibidor das quinases dependentes de ciclina (CDK) 4,6 (de segunda geração) selecionado de um grupo de compostos de piridopirimidina. Atua reduzindo a proliferação celular de linhas celulares de câncer de mama positivas para ER, bloqueando a progressão da célula de G1 para a fase S do ciclo celular (DrugBank, 2020; Wyeth, 2019).

4.2. Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio ativo: Palbociclibe

Nome comercial: Ibrance®

Apresentação: 75 mg, 100 mg ou 125 mg em embalagens contendo 21 cápsulas duras.

Registro na ANVISA: 121100467

Detentor do registro: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda

Fabricante: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH – Freiburg - Alemanha

Indicação aprovada na Anvisa: Para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/ HER2-, em combinação com inibidores de aromatase de terceira geração (anastrozol, letrozol ou exemestano) como terapia endócrina inicial em mulheres pós-menopausa; ou com fulvestranto em mulheres que receberam terapia prévia (Wyeth, 2019).

Indicação proposta pelo proponente: No tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/ HER2-, em combinação com letrozol na primeira linha de tratamento; e em combinação com fulvestranto na segunda linha de tratamento.

Posologia e forma de administração: A dose recomendada de palbociclibe é de 125 mg, administrada por via oral, uma vez ao dia, durante 21 dias consecutivos, seguido por sete dias sem tratamento (esquema 3/1) para compor um ciclo completo de 28 dias (Wyeth, 2019). Associado ao letrozol (2,5 mg, por via oral, uma vez ao dia, de forma contínua, durante o ciclo de 28 dias) ou fulvestranto (500 mg, administrada por via intramuscular, nos dias 1, 15, 29 e, posteriormente, uma vez ao mês) (AstraZeneca, 2019; Novartis, 2019).

Patente: BR112017025398A2 (Google Patents, 2018).

Contraindicações: Em pacientes com hipersensibilidade ao palbociclibe ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica (categoria D de risco de gravidez). Pacientes que recebem palbociclibe não devem amamentar. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Ibrance® e por 3 semanas após a última dose. Pacientes com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem utilizar este medicamento (Wyeth, 2019).

Precauções: Monitorar o hemograma devido ao risco de neutropenia. Para pacientes com neutropenia de grau 1 ou 2 nos primeiros 6 ciclos, deve-se monitorar os hemogramas para os ciclos subsequentes a cada 3 meses, antes do início de um ciclo e conforme indicação clínica. E para pacientes com neutropenia de grau 3 ou 4, recomenda-se a interrupção ou a redução da dosagem ou o adiamento do início dos ciclos de tratamento. Monitorar os pacientes quanto aos sintomas pulmonares indicativos de doença pulmonar intersticial/pneumonite. Em caso de sintomas novos ou agravados interromper o tratamento com palbociclibe imediatamente. Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de infecção. Ablação ovariana ou supressão com um agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) é mandatória para mulheres na pre/peri-menopausa em uso de palbociclibe associado a um inibidor de aromatase. Não foram obtidos dados clínicos sobre fertilidade em mulheres. A fertilidade masculina pode ser comprometida pelo tratamento com palbociclibe (Wyeth, 2019).

Eventos adversos: As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) relacionada ao uso de palbociclibe relatadas nos estudos clínicos randomizados foram neutropenia, infecções, leucopenia, fadiga, náusea, estomatite, anemia, alopecia e diarreia. As reações mais graves relatadas com maior frequência ($\geq 1\%$) relacionadas ao uso de palbociclibe e letrozol foram infecções (4,6%) e neutropenia febril (2,1%); relacionadas ao uso de palbociclibe e fulvestranto foram infecções (4,1%), pirexia (1,4%), neutropenia (1,2%) e neutropenia febril (0,9%) (Wyeth, 2019).

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do palbociclibe (Ibrance®) em associação ao letrozol ou ao fulvestranto para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

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

Quadro 2. Pergunta estruturada pelo demandante para elaboração do relatório (PICO).

| | |
|-----------------------|---|
| População | Mulheres adultas (acima de 18 anos de idade) com câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-. |
| Intervenção | Primeira linha: Palbociclibe associado ao letrozol. Segunda linha: Palbociclibe associado ao fulvestranto. |
| Comparador | Primeira linha: Letrozol em monoterapia. Segunda linha: Fulvestranto em monoterapia. |
| Desfecho | Sobrevida livre de progressão, qualidade de vida relacionada à saúde e perfil de segurança. |
| Tipo de estudo | Meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados. |

Fonte: dossiê SBOC.

Pergunta: O uso associado de palbociclibe com letrozol ou com fulvestranto no tratamento de primeira linha ou de segunda linha do câncer de mama metastático HR+/HER2- é mais eficaz e seguro do que o tratamento com letrozol ou fulvestranto em monoterapia, respectivamente?

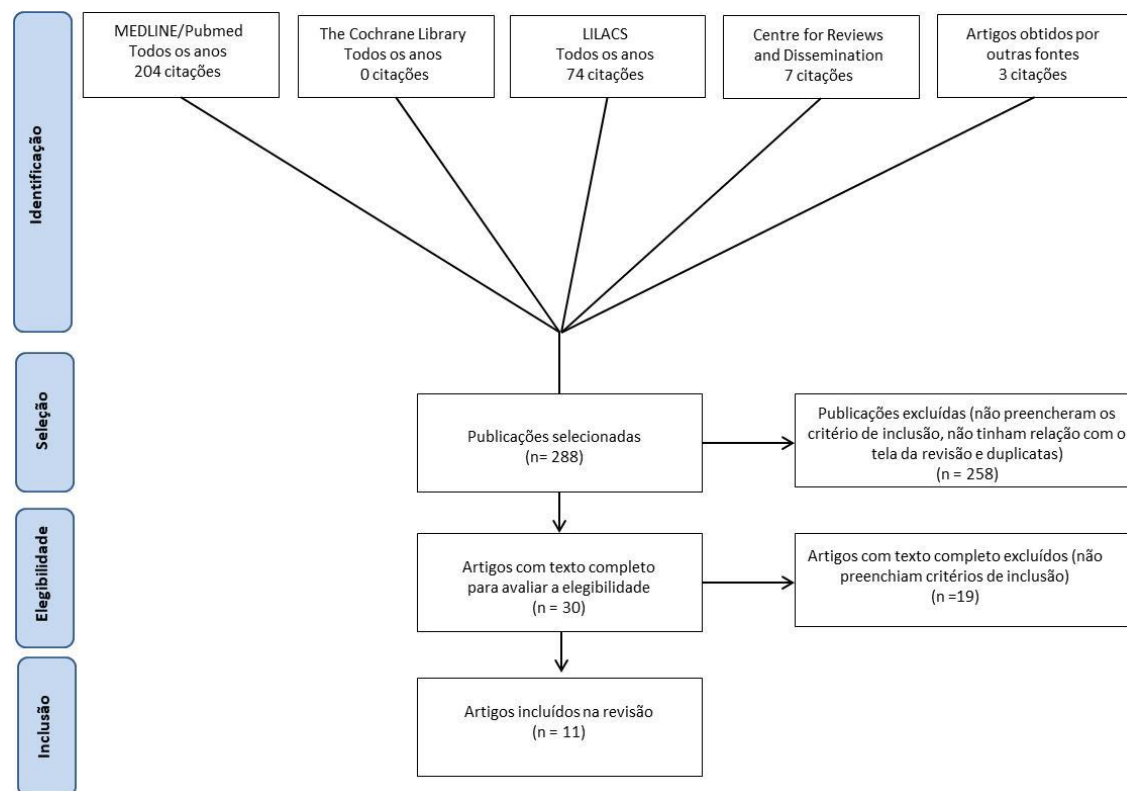
O demandante realizou as buscas nas bases de dados The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD) no dia 31 de janeiro de 2019. Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e buscas manuais de referências bibliográficas.

Foram adotados os seguintes critérios de elegibilidade para seleção e análise dos estudos identificados:

- Inclusão de estudos envolvendo pacientes com câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- que fizeram uso de palbociclibe em combinação a letrozol ou fulvestranto, dependendo da linha de tratamento. Inclusão de artigos completos de meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados;
- Exclusão de revisões narrativas, ensaios fase I, estudos de mundo real, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e relatos ou séries de casos.

O requerente localizou 288 estudos nas bases de dados. Após a seleção dos estudos, realizada por dois revisores, foram incluídos 11 artigos (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos, apresentado pelo demandante.



Fonte: dossiê SBOP.

Dos 11 estudos incluídos no Parecer Técnico Científico apresentado pelo demandante, seis eram referentes a comparação palbociclibe mais letrozol versus letrozol para o tratamento em 1ª linha (Bell *et al.*, 2016; Finn, Crown, *et al.*, 2016; Finn, Martin, *et al.*, 2016; Finn, 2015; Rugo *et al.*, 2018, 2019) e cinco estudos referentes a comparação palbociclibe mais fulvestranto versus fulvestranto para o tratamento em 2ª segunda linha (Cristofanilli *et al.*, 2016; Harbeck *et al.*, 2016; Turner *et al.*, 2015, 2018; Verma *et al.*, 2016). Os autores da proposta não apresentaram uma avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos,

e tampouco discutiram as limitações e vieses presentes nos mesmos. Todos os estudos incluídos pelo requerente foram considerados elegíveis e são descritos na seção seguinte.

5.2. Avaliação crítica da demanda

5.2.1. Avaliação da revisão sistemática submetida pelo proponente

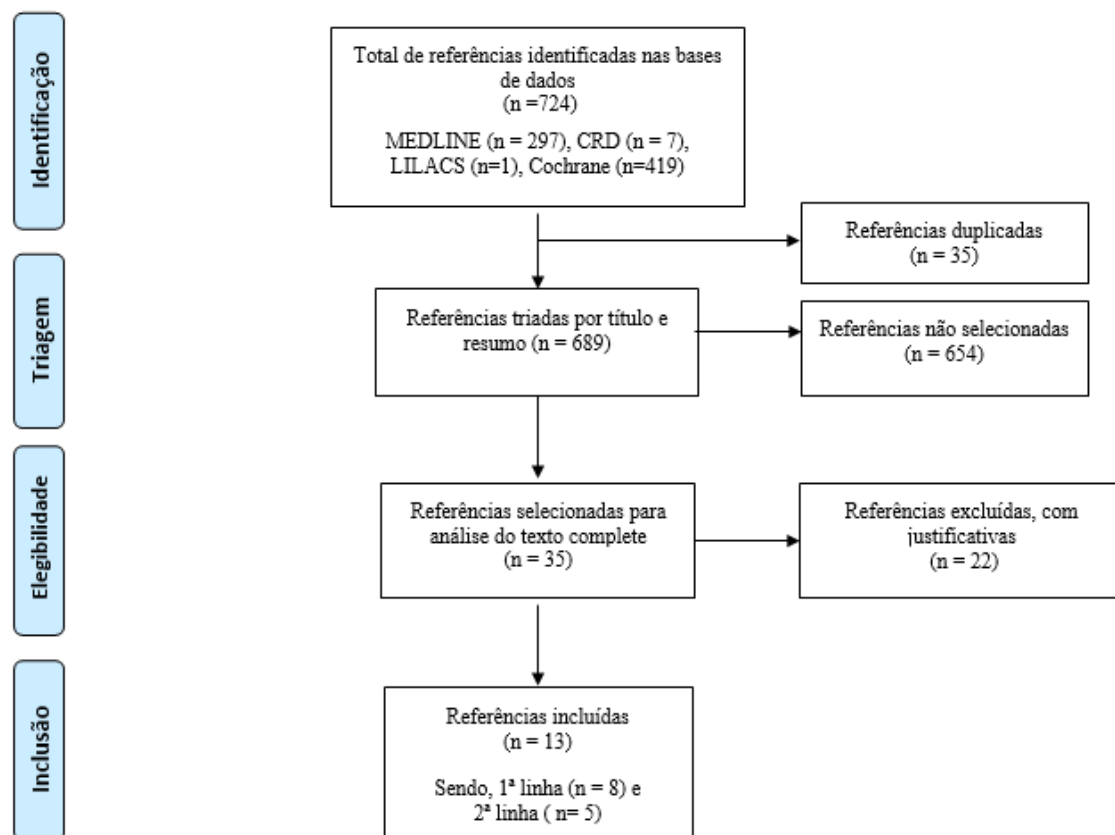
A revisão sistemática submetida pelo proponente foi avaliada de acordo com a ferramenta de avaliação para pareceres técnico-científicos recomendada pela ANS (BRASIL. Ministério da Saúde., 2017). Abaixo descrevemos as principais inconsistências, a avaliação completa encontra-se no **ANEXO 1**

- Não foram mencionados ou justificados a presença de conflitos de interesse nos estudos;
- Não incluiu todos os estudos relevantes. O demandante não incluiu os estudos de análise de subgrupo do estudo principal (PALOMA-2 e PALOMA-3).
- Não avaliou o risco de viés dos estudos
- Não avaliou a qualidade da evidência;
- Ausência de análise crítica dos resultados apresentados;
- Não deixou claro o status da menopausa considerado na população da primeira e segunda linhas.

5.2.2. Pergunta, Estratégia de busca e Elegibilidade

O PICO definido e estratégias de busca realizadas pelo proponente foram considerados adequados a pergunta de pesquisa. As buscas foram replicadas nas mesmas bases de dados no dia 25/05/2020 (**ANEXO 2**). Foram mantidos os critérios de elegibilidade na seleção dos estudos. Após a atualização das buscas nas bases de dados foram recuperadas 724 referências e após a seleção foram incluídos 13 estudos (Figura 2). As referências excluídas e as respectivas justificativas são apresentadas no **ANEXO 3**.

Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos, realizado pelos pareceristas para a análise crítica da demanda.



5.2.3. Estudos incluídos

Além dos 11 estudos incluídos pelo demandante, as novas busca e seleção resultaram na inclusão de mais dois estudos. Os estudos são apresentados abaixo de acordo com a linha de tratamento em que se enquadram. No **ANEXO 4** são relatadas as principais características destes estudos, como autor e ano, desenho e origem dos estudos; população avaliada, número da amostra e duração do estudo; intervenção e comparador(es) utilizados; desfechos avaliados; resultados da intervenção; qualidade metodológica; e limitações. Esses estudos foram avaliados quanto ao rigor metodológico por meio da ferramenta Risk of Bias Tool 2.0 da Cochrane (Sterne *et al.*, 2019) conforme demonstrado no **ANEXO 5**.

5.2.3.1. Palbociclibe mais letrozol x letrozol

Para a comparação palbociclibe mais letrozol versus letrozol para o tratamento em 1ª linha de tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- foram incluídos oito artigos (Bell *et al.*, 2016; Diéras *et al.*, 2019; Finn, Crown, *et al.*, 2016; Finn, Martin, *et al.*, 2016; Finn, 2015; Rugo *et al.*, 2018, 2019, 2020) referentes aos estudos PALOMA-1 e PALOMA-2 descritos abaixo.

O estudo intitulado PALOMA-1, foi um ensaio clínico randomizado de fase 2, aberto, que avaliou a eficácia e segurança do palbociclibe com letrozol em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado, com HR+/ HER2- que não receberam nenhum tratamento sistêmico para sua doença avançada. As pacientes foram matriculadas em duas coortes separadas que se acumularam sequencialmente: na coorte 1, pacientes apenas com base no receptor de estrogênio e no status negativo de HER2; enquanto na coorte 2 também era necessário que tivessem amplificação de ciclina D1 (CCND1), perda de p16 (INK4A ou CDKN2A) ou ambos. Os pacientes foram randomizados 1: 1 e estratificados por local da doença e intervalo livre de doença, para receber letrozol 2,5 mg mais placebo ou palbociclibe 125 mg mais letrozol 2,5 mg administrados uma vez ao dia por três semanas, seguidas de uma semana de descanso em ciclos de 28 dias. Os resultados foram publicados em três estudos (Bell *et al.*, 2016; Finn, Crown, *et al.*, 2016; Finn, 2015). A primeira publicação relatou os resultados

para os desfechos de sobrevida livre de progressão (SLP), resposta objetiva, benefício clínico, duração da resposta, sobrevida global (SG), segurança e análises de biomarcadores nos tecidos e soro. Bell et al., 2016 relataram os resultados para desfechos de dor relatados pelos pacientes e Finn et al. 2016, relataram os mesmos desfechos da primeira publicação em uma análise de subgrupos por idade, tipo histológico, histórico ou tratamento sistêmico neoadjuvante/adjuvante prévio e sítios de metástases distantes.

O estudo PALOMA-2, foi um ECR fase 3, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança do palbociclibe com letrozol em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado, HR+/ HER2- que não receberam tratamento sistêmico para a doença avançada. Neste estudo 666 mulheres foram randomizadas para receber, em uma proporção 2: 1, palbociclibe mais letrozol ou placebo mais letrozol. O desfecho primário foi a SLP e os desfechos secundários foram SG, taxa de resposta objetiva, resposta ao benefício clínico, resultados relatados pelo paciente, efeitos farmacocinéticos e segurança. A primeira publicação do estudo (Finn, Martin, *et al.*, 2016), com tempo mediano de seguimento de 23 meses relatou os resultados para SLP, SG, a resposta objetiva, duração da resposta, resposta de benefício clínico e segurança. Os desfechos de qualidade de vida (QV) são relatados na publicação de Rugo et al., 2018. Rugo et al., 2019 apresenta os resultados de SLP, QV e segurança com tempo mediano de seguimento de 37 meses.

5.2.3.2. Palbociclibe mais fulvestranto x fulvestranto

Para a comparação palbociclibe mais fulvestranto versus fulvestranto, para o tratamento em 2ª linha de tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-, foram incluídos cinco artigos (Cristofanilli *et al.*, 2016; Harbeck *et al.*, 2016; Turner *et al.*, 2015, 2018; Verma *et al.*, 2016) (Bell *et al.*, 2016; Diéras *et al.*, 2019; Finn, Crown, *et al.*, 2016; Finn, Martin, *et al.*, 2016; Finn, 2015; Rugo *et al.*, 2018, 2019, 2020), todos referentes ao estudo PALOMA-3 descritos abaixo.

O PALOMA-3 foi um ensaio clínico de fase III, randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, que comparou (na proporção de 2: 1) palbociclibe mais fulvestranto com placebo mais fulvestranto em mulheres com câncer de mama metastático HR+/ HER2- cuja doença progrediu após terapia endócrina anterior, independentemente de sua condição de menopausa. O estudo foi realizado em 144 locais. Consistiu em uma fase pré-randomização, uma

fase de randomização e tratamento e um período de acompanhamento pós-tratamento. Um total de 521 pacientes elegíveis foram randomizados na proporção de 2: 1 para receber palbociclibe mais fulvestranto (n = 347) ou placebo mais fulvestranto (n = 174) em ciclos de 28 dias. Todas as mulheres na pré ou peri menopausa também foram tratadas com um agonista da LHRH pelo menos quatro semanas antes da randomização e durante o tratamento. A randomização foi estratificada com base em três fatores: sensibilidade à terapia hormonal anterior, status da menopausa na linha de base e presença de metástases viscerais.

Turner et al., 2015 publicou os resultados dos desfechos de SLP avaliada pelo investigador, SG (dados imaturos), probabilidade de sobrevida em 1, 2 e 3 anos, resposta objetiva, duração da resposta, taxa de benefício clínico, farmacocinética, segurança. desfechos reportados pelos pacientes relacionados a QV (questionários EQ-5D, QLQ-C30 e QLQ-BR23). O estudo teve ponto de corte 05 de dezembro de 2014 e foi iniciado em 07 outubro de 2013. O tempo mediano de seguimento foi de 5,6 meses (Turner *et al.*, 2015).

Os desfechos relatados por Cristofanilli et al., 2016 foram SLP avaliada pelo investigador, resposta objetiva confirmada, benefício clínico, biomarcadores de tecido tumoral, incluindo genes (por exemplo, mutações PIK3CA), proteínas (por exemplo, expressão quantitativa de receptores de estrogênio e progesterona) e expressão de RNA; e segurança, incluindo tipo, incidência e gravidade de eventos adversos. O estudo teve ponto de corte 16 de março de 2015 e foi iniciado em 07 outubro de 2013. O tempo mediano de seguimento foi de 8,9 meses. Harbeck et al., 2016 publicou os resultados dos desfechos reportados pelos pacientes sobre QV (questionários EQ-5D, QLQ-C30 e QLQ-BR23).

Verma et al., 2016 publicaram os resultados para os desfechos de eventos adversos, com base no tipo, incidência, gravidade, tempo, seriedade e relação com o tratamento do estudo. Turner et al., 2018 publicou os dados de SG e dados de segurança atualizados. Os dados referentes à sobrevida global foram analisados na data de corte de 13 de abril de 2018, com 44,8 meses de acompanhamento.

5.2.4. Resultados: Palbociclibe mais letrozol x letrozol

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

Sobrevida Livre de progressão (SLP): Considerada desfecho primário nos estudos. Definida como o tempo desde a randomização até a progressão da doença radiológica ou morte em estudo. A documentação da progressão foi realizada pela avaliação objetiva da doença, calculada a partir das medidas da lesão, conforme definido pelo RECIST 1.0.

Na análise final de Finn et al., 2015 (PALOMA-1), 41 eventos de SLP tinham ocorrido no grupo palbociclibe e 59 ocorreram no grupo letrozol. A mediana da SLP foi de 20,2 meses (IC 95%: 13,8 a 27,5) para o grupo palbociclibe mais letrozol e 10,2 meses (5,7 a 12,6) para o grupo letrozol (hazard ratio: 0,488; IC 95%: 0,319 a 0,748, p unilateral = 0,0004).

Nos resultados de Finn et al., 2016a (PALOMA-1), pacientes com menos de 65 anos de idade, a SLP mediana foi de 18,8 meses (IC 95%: 12,8 a 26,1) com palbociclibe mais letrozol e 7,7 meses (IC 95%: 2,8 a 10,9) com letrozol em monoterapia (hazard ratio: 0,315; IC 95%: 0,184 a 0,539 p<0,00001). Em pacientes com idade ≥ 65 anos, a SLP mediana foi de 26,2 meses (IC 95%: 12,6 a não estimável) com palbociclibe mais letrozol e 12,9 meses (IC 95%: 5,7 a 22,2) com letrozol (hazard ratio: 0,505; IC 95%: 0,269 a 0,948; p=0,0155).

Para a avaliação por tipo histológico, em Finn et al., 2016a (PALOMA-1), palbociclibe mais letrozol aumentou a mediana da SLP em pacientes com carcinoma ductal e carcinoma lobular. A mediana da SLP na população ductal foi de 24,4 meses (IC 95%: 13,1 a 35,3) no grupo palbociclibe mais letrozol e de 11,1 meses (IC 95%: 7,3 a 13,3) no grupo letrozol (hazard ratio: 0,393; IC 95%: 0,239 a 0,647; p=0,00007). O subgrupo com carcinoma lobular foi limitado pelo pequeno número de pacientes em cada braço (n=18 no grupo palbociclibe, n=19 no grupo letrozol). A mediana da SLP neste subgrupo foi de 9,4 meses (IC 95%: 7,8 a 18,8) e 4,8 meses (IC95% 1,9 a 16,4), respectivamente (hazard ratio: 0,626; IC 95%: 0,282 a 1,391; p=0,123).

A mediana da SLP dos pacientes sem tratamento sistêmico neoadjuvante/adjuvante prévio relatados por Finn et al., 2016a (PALOMA-1), foi de 24,4 meses (95% IC: 13,1 a 35,3) com palbociclibe mais letrozol e de 8,2 meses (IC 95%: 5,7 a 12,5) com letrozol (hazard ratio: 0,341; IC 95%: 0,194 a 0,599; $p=0,00004$). Para pacientes com tratamento sistêmico prévio, os resultados foram de 16,1 meses (IC 95%: 11 a não estimável) versus 10,9 meses (IC 95%: 3,5 a 16,6), respectivamente (hazard ratio: 0,539; IC 95%: 0,302 a 0,962; $p=0,0169$). A mediana da SLP em pacientes com tratamento anti-hormonal prévio (65,5% das pacientes com tratamento sistêmico prévio) foi de 18,8 meses (IC 95%: 9,7 a não estimável) no grupo palbociclibe e de 12,9 meses (IC 95%: 2,1-21,8) no grupo letrozol (hazard ratio=0,460, IC 95%: 0,222 a 0,956; $p=0,0165$).

A mediana da SLP relatada por Finn et al., 2016b (PALOMA-2) foi de 24,8 meses (IC 95%: 22,1 a não estimável) no grupo palbociclibe mais letrozol, em comparação com 14,5 meses (IC 95%: 12,9 a 17,1) no grupo placebo mais letrozol (hazard ratio para progressão da doença ou morte: 0,58; IC 95%: 0,46 a 0,72; $p<0,001$ bilateral).

Em Rugo et al., 2019 (PALOMA-2) após uma mediana de acompanhamento de, aproximadamente, 38 meses, a mediana da SLP observada foi de 27,6 meses para o grupo palbociclibe mais letrozol e de 14,5 meses para placebo mais letrozol ($n=222$) (HR: 0.611 (95% CI 0.485–0.769), acessado pela central independente cega (BICR). Adicionalmente, foi observado que todos os subgrupos de pacientes foram beneficiados com o tratamento com palbociclibe. A melhora na SLP com o tratamento de palbociclibe mais letrozol foi mantida nas duas linhas subsequentes de terapia e, além disso, seu uso prorrogou a necessidade de quimioterapia (40,4 versus 29,9 meses para palbociclibe mais letrozol versus placebo mais letrozol, respectivamente).

Rugo et al., 2020 (PALOMA-2) relataram uma SLP, por análise de intenção de tratar, no grupo que alcançou a resposta objetiva, de 37,2 meses (IC 95%, 28,1 meses até não estimável) no braço do palbociclibe ($n = 194$) versus 27,4 meses (IC 95%, 22,0- 31,1 meses) no braço do placebo ($n = 77$; hazard ratio: 0,65; IC 95%, 0,46-0,92; $P = 0,007$). E, no grupo que não alcançou a resposta objetiva, de 16,5 meses para palbociclibe ($n = 250$) (IC 95%, 12,8- 22,2 meses) versus 8,2 meses (IC 95%, 5,6 - 11,0 meses) no braço do placebo ($n = 145$; taxa de risco 0,55; IC 95%, 0,43-0,70; $P <0,001$).

Sobrevida Global (SG): Tempo desde a data da randomização até a data da morte por todas as causas. Os pacientes que sabidamente estavam vivos pela última vez foram censurados na data do último contato. A análise de Kaplan-Meier foi usada para estimar a probabilidade do SG.

Em Finn et al., 2015 (PALOMA-1) a mediana da SG foi de 37,5 meses (IC 95% 28,4 a não estimável; 30 eventos) no grupo palbociclíbe mais letrozol e 33,3 meses (26,4 a não estimável; 31 eventos) no grupo letrozol (hazard ratio: 0,813; IC 95% 0,492 a 1,345; bilateral; $p=0,42$).

Em Finn et al., 2016b (PALOMA-2) os dados de SG não foram apresentados, pois eles estavam imaturos no momento da análise do desfecho primário, sendo que a análise da SG final foi programada para quando um total de 390 óbitos ocorresse por protocolo e em acordo com as agências regulatórias.

Taxa de resposta objetiva (TR): Definido de acordo com RECIST 1.0 a partir das medidas da lesão.

Finn et al., 2015 (PALOMA-1) relataram que uma maior proporção de pacientes no grupo palbociclíbe mais letrozol, em relação ao grupo letrozol, apresentou uma resposta objetiva ao tratamento, tanto na população por intenção de tratar (36 [43%, IC 95%: 32 a 54] versus 27 [33%, 23 a 45], $p=0,13$), quanto na população com doença mensurável (36 [55%, 43 a 68] versus 26 [39%, 28 a 52]; p unilateral = 0,047). Da mesma forma, uma maior proporção de pacientes na população por intenção de tratar alcançou benefício clínico [68 (81%, IC 95%: 71 a 89) versus 47 (58%, 47 a 69), p unilateral = 0,0009].

A taxa de resposta objetiva relatada por Finn et al., 2016b (PALOMA-2) para os pacientes que tinham sido randomizados para o grupo palbociclíbe mais letrozol foi de 42,1% (IC 95%: 37,5 a 46,9) e entre os do grupo palbociclíbe mais letrozol que apresentaram doença mensurável de acordo com RECIST, a taxa de resposta objetiva confirmada foi de 55,3% (IC 95%: 49,9 a 60,7); as taxas correspondentes para o grupo placebo mais letrozol foram de 34,7% (IC 95%, 28,4 a 41,3) e 44,4% (IC 95%, 36,9 a 52,2), respectivamente.

Benefício clínico: Definido conforme RECIST 1.0 como a resposta completa, resposta parcial ou estabilização da doença com duração de pelo menos 24 semanas.

Em Finn et al., 2016b (PALOMA-2) o benefício clínico foi de 84,9% (IC 95%: 81,2 a 88,1) dentre todos os pacientes randomizados para o grupo palbociclibe mais letrozol e 70,3% (IC 95%: 63,8 a 76,2) entre os pacientes randomizados no grupo placebo mais letrozol.

Qualidade de Vida (QV): No estudo PALOMA-1, medido por meio do questionário mBPI-sf, um questionário de auto-relato validado, composto por 13 perguntas que avaliam a gravidade e o impacto da dor na função diária. Inclui a Escala de Gravidade da Dor de 4 itens (pior dor, menos dor, dor média e dor agora) e a Escala de Interferência de Dor de 7 itens (atividade geral, humor, capacidade de caminhar, trabalho normal, relações com outras pessoas, sono e prazer da vida).

No estudo PALOMA-2, a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) específica do câncer de mama foi avaliada usando o questionário FACT-B. A QVRS do estado geral de saúde foi avaliada usando o EQ-5D.

Os escores de gravidade da dor relatados por Bell et al., 2016 (PALOMA-1) na linha de base foram similares em ambos os grupos de tratamento. A média dos escores de gravidade da dor observados pareceu estável ao longo do tempo até os últimos ciclos, com diminuição substancial no tamanho amostral. A diferença entre os grupos de tratamento na variação média, em relação à linha de base, foi estatisticamente significativa, favorecendo o grupo palbociclibe mais letrozol em alguns dos ciclos iniciais (ciclos 5, 6, 7, 8, 10, 12; $p < 0,05$; não foram realizados ajustes para multiplicidade). A média dos escores de interferência da dor para ambos os grupos de tratamento pareceu ser estável ao longo do tempo até os últimos ciclos, quando o número de pacientes decaiu substancialmente. Os pacientes no grupo palbociclibe mais letrozol também demonstraram uma redução numérica consistente dos escores de interferência da dor, em relação à linha de base, até os últimos ciclos. No entanto, esses valores não alcançaram significância estatística. A comparação entre os tratamentos,

baseada no modelo de medidas repetidas de efeitos mistos, demonstrou que não houve diferença significativa entre os dois grupos. Não foi observada diferença significativa nos escores de gravidade e interferência da dor.

No estudo de Rugo et al., 2018 (PALOMA-2) a média dos escores totais no baseline (\pm desvio padrão [DP]) para o questionário FACT-B, foi similar para os grupos palbociclibe mais letrozol e placebo mais letrozol ($101,5 \pm 19,1$ versus $103,2 \pm 18,7$) e comparável a indivíduos saudáveis. A variação total dos escores de FACT-B, em relação ao baseline, não foi significativamente diferente ($p=0,782$) entre o grupo palbociclibe mais letrozol ($-0,11$ [IC 95%: $-1,42$ a $1,21$]) e placebo mais letrozol ($0,22$ [IC 95%: $-1,68$ a $2,12$]). No questionário FACT-G, a média dos escores totais no baseline (\pm DP) foi similar para os grupos palbociclibe mais letrozol e placebo mais letrozol ($77,7 \pm 15,5$ versus $79,1 \pm 15,4$). A variação total, em relação ao baseline, dos escores de FACT-G não foi significativamente diferente ($p=0,883$) entre os grupos palbociclibe mais letrozol ($-0,39$ [IC 95%: $-1,46$ a $0,68$]) e placebo mais letrozol ($-0,53$ [$-2,08$ a $1,02$]). Similarmente, não foi observada diferença estatisticamente significativa na variação total, desde o baseline, na subescala de câncer de mama ($0,19$ [IC 95%: $-0,18$ a $0,56$] versus $0,83$ [IC 95%: $0,29$ a $1,37$]) e nos escores de FACT-B Trial Outcome Index (TOI) ($-0,10$ [IC 95%: $-1,00$ a $0,81$] versus $0,71$ [$-0,61$ a $2,02$]) entre os grupos palbociclibe mais letrozol e placebo mais letrozol, respectivamente. Os escores obtidos para os itens que avaliaram a dor nas partes do corpo avaliadas apresentaram melhora significativa em relação ao baseline ($-0,256$ [IC 95%: $-0,33$ a $-0,18$] versus $-0,098$ [IC 95%: $-0,21$ a $0,01$]; $p=0,018$). Não foi observada diferença estatisticamente significativa na variação em relação ao baseline dos escores totais de FACT-B obtidos pelos pacientes com ou sem neutropenia. Também não foi observada diferença estatisticamente significativa nos escores EQ-5D em qualquer ciclo de tratamento, exceto nos ciclos 11, 13 e 15 ($p<0,05$), onde os escores foram mais altos para os pacientes com neutropenia.

Rugo et al., 2018 (PALOMA-2) realizaram uma análise de tempo para deterioração da QVRS, o FACT-B demonstrou uma tendência positiva (hazard ratio [HR] <1), favorecendo palbociclibe mais letrozol, porém esse resultado não foi estatisticamente significativo (HR: $0,883$ [IC 95%: $0,673$ a $1,158$]; p unilateral= $0,1900$).

A qualidade de vida reportada por Rugo et al., 2019 (PALOMA-2), avaliada por meio dos escores totais do questionário FACT-B, foi mantida com o tratamento de palbociclibe mais letrozol. A variação total dos escores, em relação ao baseline, não foi significativamente diferente ($p=0,629$) entre os grupos de tratamento.

Eventos Adversos (EAs): Tipo, incidência, gravidade, gravidade de eventos adversos, sua relação com os medicamentos estudados e quaisquer anormalidades laboratoriais. Os eventos adversos foram classificados usando o sistema de classificação MedDRA 16.1 (PALOMA-1) e MedDRA 18.1 (PALOMA-2). A gravidade dos eventos foi classificada de acordo com o CTCAE 3.0 (PALOMA-1) e CTCAE 4.0 (PALOMA-2) sempre que possível.

Os EAs mais comuns reportados por Finn et al., 2015 (PALOMA-1), para o grupo palbociclibe mais letrozol foram neutropenia, leucopenia e fadiga. Todos os 83 pacientes que receberam palbociclibe mais letrozol apresentaram pelo menos um EA, em comparação a 65 (84%) dos 77 que receberam letrozol em monoterapia. Em relação aos eventos de todos os graus de neutropenia e leucopenia com o uso de palbociclibe mais letrozol, nenhum caso de neutropenia febril foi reportado. Dos EAs reportados (de qualquer causa), a diferença entre os grupos de tratamento foi significativa para anemia (p bilateral, $<0,0001$) e alopecia (p bilateral; $=0,0002$). EAs sérios que ocorreram em mais de um paciente no grupo palbociclibe mais letrozol foram embolia pulmonar [três (4%) pacientes], dor nas costas [dois (2%)] e diarreia [dois (2%)]. Nenhum EA sério ocorreu em mais de um paciente no grupo letrozol. Interrupções nas doses do tratamento devido a EAs foram realizadas em 27 (33%) pacientes no grupo palbociclibe mais letrozol em comparação com três (4%) pacientes no grupo letrozol.

Os EAs mais comuns em todos os subgrupos do estudo de Finn et al., 2016a (PALOMA-1), no grupo tratado com palbociclibe mais letrozol, foram neutropenia, leucopenia, fadiga e anemia. A análise da frequência de neutropenia, por grau, durante os primeiros seis ciclos de tratamento demonstrou que houve uma

tendência decrescente na neutropenia de graus 3 a 4 ao longo do tempo. Dentre aqueles que apresentaram neutropenia de grau 3 e 4, 71,7% não tiveram infecções de qualquer grau e não houve infecções de grau 3 ou 4.

Em Finn et al., 2016b (PALOMA-2) os EAs mais comuns no grupo palbociclibe associado com letrozol foram neutropenia, leucopenia, fadiga, náusea, artralgia e alopecia. Excluindo a neutropenia e a leucopenia, 57,0% dos pacientes relataram EAs com grau máximo de 1 ou 2 e 39,2% dos pacientes reportaram eventos de grau 3 ou mais. Os EAs hematológicos de qualquer grau incluíram neutropenia (ocorrendo em 79,5% dos pacientes do grupo palbociclibe mais letrozol versus 6,3% dos pacientes no grupo placebo mais letrozol), leucopenia (39,0% versus 2,3%), anemia (24,1% versus 9,0%) e trombocitopenia (15,5% versus 1,4%). Os EAs não hematológicos mais comuns foram fadiga (ocorrendo em 37,4% dos pacientes no grupo palbociclibe mais letrozol versus 27,5% no grupo placebo mais letrozol), náusea (35,1% versus 26,1%) e artralgia (33,3% versus 33,8%). EAs sérios de qualquer causa ocorreram em 19,6% dos pacientes no grupo palbociclibe mais letrozol e em 12,6% dos pacientes no grupo placebo mais letrozol. A neutropenia febril foi reportada como EAs sério em sete pacientes (1,6%) no grupo palbociclibe mais letrozol.

Em Rugo et al., 2019 (PALOMA-2) a neutropenia foi o EA de qualquer grau mais frequentemente reportado no tratamento com palbociclibe mais letrozol (81,8% versus 6,3% com placebo mais letrozol). No grupo palbociclibe mais letrozol, os eventos de neutropenia raramente levaram à descontinuação permanente do tratamento (1,8%) sendo que a neutropenia febril foi considerada rara (2,0%). EAs sérios, por qualquer causa, decorrentes do tratamento ocorreram em 23,6% dos pacientes no braço palbociclibe e em 15,3% no braço placebo. A infecção foi o EAs sério mais comum em ambos os braços (5,2% e 4,1%, respectivamente).

Diéras et al., 2020 (PALOMA-2) relataram que os EAs mais comuns foram neutropenia no braço palbociclibe mais letrozol (79,5%) e infecção no braço placebo mais letrozol (42,3%). As neutropenias de graus 3 e 4 foram relatadas em 249 (56,1%) e 46 (10,4%) pacientes, respectivamente, no braço do palbociclibe e em 2 (0,9%) e 1 (0,5%) pacientes no braço do placebo. A incidência de EAs graves foi de 19,6% nos pacientes que receberam palbociclibe mais letrozol. A frequência de neutropenia de qualquer grau foi maior no braço de palbociclibe mais letrozol versus o braço de placebo mais letrozol (95,3% vs. 18,9%), e de neutropenia

de grau 3/4 (67,1% vs. 1,4%). Os pacientes do grupo palbociclibe apresentaram um risco maior para: neutropenia (diferença de risco - DR 63,1 IC 95% 57,7; 67,9, $p<0,0001$); leucopenia (DR 23,4, IC 95% 19,3; 27,7, $p<0,0001$); redução de neutrófilos (DR 16,4, IC 95% 11,7; 20,9, $p<0,0001$); anemia (DR 14,2 IC 95% 8,5; 19,5, $p<0,0001$), trombocitopenia (DR 9,0, IC 95% 5,7; 12,3, $p<0,0001$); eventos não hematológicos foram alopecia (DR 17,1 IC 95% 10,4; 23,4, $p<0,0001$); fadiga (DR 9,9 IC 95% 2,3; 17,2, $p<0,0108$); náusea (DR 9,0 IC 95% 1,5; 16,2, $p<0,0186$). E os pacientes do grupo placebo+letrozol apresentaram um risco maior de ondas de calor (DF -9,7, IC 95% -17, -2,6, $p<0,0072$).

Rugo et al., 2020 (PALOMA-2) relataram perfil de segurança semelhante nos grupos que alcançaram (ou não) resposta objetiva, no entanto estes dados não foram apresentados. A porcentagem de pacientes no braço do palbociclibe sem redução da dose foi semelhante nos grupos que alcançaram e não alcançaram resposta objetiva (58,2% e 62,4%, respectivamente).

5.2.5. Resultados: Palbociclibe mais fulvestranto x fulvestranto

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

Sobrevida Livre de Progressão (SLP): Considerada desfecho primário. Definida como o tempo desde a data da randomização até a data da primeira documentação de progressão da doença ou morte por qualquer causa na ausência de progressão da doença documentada, o que ocorrer primeiro.

Em Turner et al., 2015 a mediana da SLP foi de 9,2 meses (IC 95%: 7,5 a não estimável) com o tratamento de palbociclibe mais fulvestranto e de 3,8 meses (IC 95%: 3,5 a 5,5) com placebo mais fulvestranto (hazard ratio para progressão da doença ou morte: 0,42; IC 95%: 0,32 a 0,56; $p<0,001$). Na análise de subgrupo, de acordo com fatores de estratificação, demográficos ou prognósticos, a diferença relativa na SLP entre o palbociclibe mais fulvestranto e placebo mais fulvestranto foi similar. Em pacientes com pré-menopausa ou peri-menopausa e pós-menopausa (hazard ratio para progressão da doença ou morte: 0,44 e 0,41, respectivamente; $p=0,94$ para interação entre o medicamento em estudo e o status de menopausa).

A mediana da SLP publicada por Cristofanilli et al., 2016 foi de 9,5 meses (IC 95%: 9,2 a 11,0) no grupo palbociclibe mais fulvestranto comparado a 4,6 meses (IC 95%: 3,5 a 5,6) no grupo placebo mais fulvestranto (hazard ratio: 0,46; IC 95%: 0,36 a 0,59; bilateral $p < 0,0001$) na análise por intenção de tratar, por meio da avaliação do investigador.

Os resultados de SLP apresentados por Verma et al., 2016 indicaram que não houve diferença na SLP entre os pacientes que tiveram neutropenia de grau ≥ 3 versus de grau ≤ 2 (mediana da SLP foi de 11,1 versus 11,0 meses, respectivamente, hazard ratio: 0,98 [IC95%: 0,64 a 1,51], teste de log-rank bilateral, $p = 0,93$).

Sobrevida Global (SG): Definido como o tempo desde a data da randomização até a data de todas as causas de morte. As pacientes sobreviventes foram censuradas na última data de contato. A análise de Kaplan-Meier foi usada para estimar a SG.

Na análise interina de Turner et al., 2015, os dados de SG estavam imaturos, com um total de 28 mortes (19 pacientes [5,5%] no grupo palbociclibe mais fulvestranto e 9 [5,2%] no grupo placebo mais fulvestranto).

No momento da análise de Cristofanilli et al., 2016 foram observadas 57 mortes, sendo 36 no grupo palbociclibe mais fulvestranto e 21 no grupo placebo mais fulvestranto (29% dos 197 eventos necessários para uma análise de SG).

Os dados de SG analisados até a data de corte de abril de 2018, publicados por Turner et al., 2018, apresentaram uma mediana de acompanhamento de 44,8 meses. Ao todo, 201 óbitos ocorreram no grupo palbociclibe mais fulvestranto e 109 ocorreram no grupo placebo mais fulvestranto. A mediana da SG foi de 34,9 meses (IC 95%: 28,8 a 40,0) no grupo palbociclibe mais fulvestranto e de 28,0 meses (IC 95%: 23,6 a 34,6) no grupo placebo mais fulvestranto. De acordo com a análise de Kaplan-Meier, a taxa estimada da SG em três anos foi de 50% (IC 95%: 44 a 55) no grupo palbociclibe mais fulvestranto e de 41% (IC 95%: 33 a 48) no grupo placebo mais fulvestranto.

Turner et al., 2018 realizaram uma análise por subgrupos, que estratificou as pacientes por presença ou ausência de sensibilidade à terapia endócrina prévia, presença ou ausência de metástase visceral e status menopausal. Os resultados de SG para o grupo de pacientes com sensibilidade à terapia endócrina prévia foram consistentes aos reportados na população geral do estudo. Já para aquelas que não apresentavam sensibilidade à terapia endócrina prévia documentada (n=111), a mediana da SG foi de 20,2 meses (IC 95%: 17,2 a 26,4) no grupo palbociclibe mais fulvestranto e de 26,2 meses (IC 95%: 17,5 a 31,8) no grupo placebo mais fulvestranto (HR: 1,14; IC 95%: 0,71 a 1,84; p=0,12 para interação). Quando estratificado por metástase visceral, observou-se uma mediana da SG de 27,6 meses (IC 95%: 24,4 a 31,2) no grupo palbociclibe mais fulvestranto e de 24,7 meses (IC 95%: 20,8 a 31,8) no grupo placebo mais fulvestranto para os pacientes que apresentavam metástase visceral (n=311) (HR para óbito: 0,85; IC 95%: 0,64 a 1,13). Para os pacientes sem metástase visceral (n=210), a mediana da SG foi de 46,9 meses (IC 95%: 39,3 a não estimado) no grupo palbociclibe mais fulvestranto e de 35,4 meses (IC 95%: 24,6 a não estimado) no grupo placebo mais fulvestranto (HR: 0,69; IC 95%: 0,46 a 1,04; p=0,44 para interação). Dentre as pacientes na pós-menopausa, os resultados de SG foram similares aos reportados pela população geral e para as pacientes na fase pré-menopausa ou perimenopausa (n=108), a mediana da SG foi de 38,0 meses (IC 95%: 24,4 a não estimado) para o grupo palbociclibe mais fulvestranto e de 38,0 meses (IC 95%: 22,2 a não estimado) no grupo placebo mais fulvestranto (HR: 1,07; IC 95%: 0,61 a 1,86; p=0,25 para interação).

Taxa de resposta objetiva (TR): definido como resposta completa ou parcial, de acordo com o RECIST v.1.1, registrado desde a randomização até a progressão da doença ou morte por qualquer causa. As definições RECIST v1.1 para resposta completa ou parcial são avaliadas por ressonância magnética. Resposta completa corresponde ao desaparecimento de todas as lesões alvo; a resposta parcial é caracterizada como uma diminuição de $\geq 30\%$ na soma do maior diâmetro das lesões alvo (mais longa para o eixo não nodal e curto para as lesões nodais alvo).

As taxas de resposta objetiva global em Turner et al., 2015 foram de 10,4% (IC 95%: 7,4 a 14,1) com palbociclibe mais fulvestranto e 6,3% (IC 95%: 3,2 a 11,0) com placebo mais fulvestranto (p=0,16).

No estudo de Cristofanilli et al., 2016, dentre as pacientes com doença mensurável na linha de base, 66 (24,6%; IC 95%: 19,6 a 30,2) do grupo palbociclibe mais fulvestranto demonstraram uma resposta objetiva (resposta parcial confirmada ou resposta completa) versus 15 (10,9%; 6,2 a 17,3) no grupo placebo mais fulvestranto (odds ratio [OR] 2,69; IC 95%: 1,43 a 5,26; bilateral $p=0,0012$).

Benefício clínico: Definida como resposta completa, parcial ou estabilização da doença em ≥ 24 semanas, de acordo com a versão 1.1 do RECIST registrada no período entre a randomização e a progressão da doença ou a morte por qualquer causa.

Em Turner et al., 2015 a taxa de benefício clínico (resposta ou doença estável prolongada) na análise interina foi de 34,0% (IC 95%: 29,0 a 39,3) com palbociclibe mais fulvestranto e 19,0% (IC 95%: 13,4 a 25,6) com placebo mais fulvestranto ($p<0,001$).

A taxa de benefício clínico apresentada por Cristofanilli et al., 2016, foi de 64% (IC 95%: 57,7 – 69,6%) para a combinação palbociclibe e fulvestranto versus 36% (IC95%: 28,2 – 44,8%) para fulvestranto e placebo.

Qualidade de Vida (QV): Medido por meio dos questionários EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23 e EQ-5D.

O EORTC-QLQ-C30 é um questionário de 30 itens composto por cinco subescalas funcionais de vários itens (funcionamento físico, emocional, cognitivo e social), três escalas de sintomas com vários itens (fadiga, náusea / vômito e dor) , uma subescala global de QV e 6 escalas de sintomas de item único avaliando outros sintomas relacionados ao câncer (dispneia, distúrbios do sono, perda de apetite, constipação, diarreia e o impacto financeiro do câncer). Para escalas funcionais e globais de QV, escores mais altos representam um melhor nível de funcionamento / QV. Para escalas orientadas a sintomas, uma pontuação mais alta representa uma gravidade maior dos sintomas.

O EORTC-QLQ-BR23 é um módulo complementar específico para câncer de mama de 23 itens do EORTC-QLQ-C30 e consiste em 4 escalas funcionais (imagem corporal, funcionamento sexual, prazer sexual, perspectiva futura) e 4 escalas de sintomas (lado sistêmico) efeitos mamários, sintomas nos braços, perturbados pela queda de cabelo).

O EQ-5D (versão 3L) é um instrumento breve, autoadministrado e validado, composto por 2 partes. A primeira parte consiste em 5 descritores do estado atual de saúde (mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor / desconforto e ansiedade / depressão). A segunda parte consiste no status geral de saúde do EQ-5D, medido pelo VAS. O EQ-5D VAS mede o estado de saúde autoavaliado do paciente em uma escala de 0 (pior estado de saúde imaginável) a 100 (melhor estado de saúde imaginável).

A qualidade de vida global relatada em Turner et al., 2015 foi mantida com o tratamento baseado em palbociclibe, mas foi deteriorada significativamente com o tratamento placebo mais fulvestranto (média da mudança global a partir da linha de base no escore de QLQ-C30 [variação de 0 a 100, com maiores escores indicando melhor QV]: -0,9 pontos versus -4,0 pontos; $p=0,03$).

Os resultados apresentados por Harbeck et al., 2016 indicaram semelhantes em ambos os grupos de tratamento na linha de base para os sintomas do EORTC QLQ-C30, exceto insônia (26,3 versus 32,9 para palbociclibe mais fulvestranto versus placebo mais fulvestranto). Os escores dos sintomas na linha de base estavam na extremidade inferior do intervalo da pontuação de 0 a 100, indicando baixa gravidade dos sintomas em ambos os grupos. Observou-se uma diminuição significativa na dor, em relação à linha de base, com o tratamento de palbociclibe mais fulvestranto em comparação ao placebo mais fulvestranto [-3,3 (IC 95%: -5,1 a -1,5) versus 2,0 (IC 95%: -0,6 a 4,6); $p=0,0011$], sendo que uma deterioração significativamente menor em relação à linha de base foi observada para náuseas/vômitos [1,7 (IC 95%: 0,4 a 3,0) versus 4,2 (IC 95%: 2,3 a 6,1); $p=0,0369$]. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos na variação global em relação aos valores da linha de base em quaisquer outros sintomas do EORTC QLQ-C30.

Harbeck et al., 2016 relataram que, na escala de sintomas específicos para o câncer de mama (QLQ-BR23), a queda de cabelo foi reportada por um número menor de pacientes do que o observado para as outras escalas, pois essa questão foi direcionada apenas aos pacientes que apresentaram esse sintoma. A queda de cabelo foi reportada por 14,8% versus 5,8% dos pacientes por *Common Terminology Criteria for Adverse Events* versão 4.0. Praticamente todos os eventos foram de grau 1 (adelgaçamento do cabelo). Além disso, 1,2% dos pacientes receberam palbociclibe mais fulvestranto e nenhum paciente que recebeu placebo mais fulvestranto reportou grau 2 (completa queda do cabelo). Foi observada uma deterioração significativamente maior, em relação à linha de base, no grupo palbociclibe para tristeza por conta da queda de cabelo [2,9 (IC 95%: -1,7 a 7,4) versus -6,0 (IC 95%: -12,3 a 0,3); p=0,0255]. Nenhuma diferença significativa entre os tratamentos foi observada em qualquer dos outros sintomas específicos para o câncer de mama.

Eventos Adversos (EAs): Foram classificados usando o sistema de classificação MedDRA v. 17.1. A severidade das toxicidades foi classificada de acordo com o NCI CTCAE v4.0 sempre que possível. As informações detalhadas incluem descrição do evento, duração, se o EA era sério, intensidade, relação com o medicamento do estudo, medidas tomadas e resultado clínico.

Os EAs mais comuns relatados no estudo de Turner et al., 2015 para o grupo palbociclibe mais fulvestranto foram neutropenia, leucopenia, fadiga e náusea. Os EAs hematológicos foram frequentes no grupo que recebeu terapia baseada em palbociclibe. A neutropenia (de qualquer grau) ocorreu em 78,8% dos pacientes que receberam palbociclibe mais fulvestranto versus 3,5% dos que receberam placebo mais fulvestranto, leucopenia foi reportada em 45,5% versus 4,1%, anemia em 26,1% versus 9,9% e trombocitopenia em 19,4% versus 0%, respectivamente. Os eventos não hematológicos mais comuns foram fadiga (38,0% no grupo palbociclibe mais fulvestranto versus 26,7% no grupo placebo mais fulvestranto), náusea (29,0% versus 26,2%) e cefaleia (21,2% versus 17,4%). EAs sérios (por qualquer causa) ocorreram em 9,6% dos pacientes no grupo palbociclibe mais fulvestranto e em 14,0% dos pacientes no grupo placebo mais fulvestranto.

Na publicação de Cristofanilli et al., 2016, a neutropenia (todos os graus) foi substancialmente mais frequente no grupo palbociclibe mais fulvestranto [registrado em 279 (81%) dos 345 pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo) do que no grupo controle [6 (3%) de 172

pacientes]. Leucopenia (todos os graus) também foi substancialmente mais comum no palbociclibe mais fulvestranto do que no grupo controle [171 (50%) dos 345 versus 7 (4%) dos 172]. Infecções, fadiga, náusea, anemia, trombocitopenia, alopecia, erupção cutânea e estomatite, entre outros, também foram mais comuns no grupo palbociclibe associado com fulvestranto. EAs sérios (todas as causas) ocorreram em 44 (13%) dos 345 pacientes no grupo palbociclibe mais fulvestranto e em 30 (17%) dos 172 pacientes no grupo placebo mais fulvestranto. Não ocorreram mortes em ambos os grupos como resultado de efeitos tóxicos relacionados ao tratamento durante o estudo ou em 28 dias de acompanhamento após a última dose do medicamento em estudo.

A taxa de incidência reportada para EA por Verma et al., 2016, para todos os ciclos de tratamento, de qualquer grau e grau 3 a 4, foi de 99% e 73%, respectivamente, no grupo palbociclibe mais fulvestranto e 90% e 22%, respectivamente, no grupo placebo mais fulvestranto. Uma diferença significativa (>10%) na incidência dos seguintes EAs emergentes ao tratamento ou por qualquer causa (todos os graus) foram reportados no grupo palbociclibe mais fulvestranto comparado ao grupo placebo mais fulvestranto: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, estomatite, alopecia e rash (todos com $p < 0,005$), bem como todas as infecções e fadiga (ambos com $p < 0,02$). A descontinuação devido a EAs foi baixa nos grupos palbociclibe (4%) e placebo mais fulvestranto (2%). A incidência de EAs sérios de qualquer causa foi de 12,8% no grupo palbociclibe mais fulvestranto e 17,4% no grupo placebo mais fulvestranto. O tipo de EAs sério mais frequentemente reportado no grupo palbociclibe foi infecção.

Verma et al., 2016 relataram no grupo palbociclibe mais fulvestranto toxicidades hematológicas de grau 3 e 4 para neutropenia (55,3% e 9,7%, respectivamente), leucopenia (41,5% e 1,2%), anemia (2,9% e 0%) e trombocitopenia (2,1% e 0,9%) por dados laboratoriais. Dentre os pacientes que apresentaram neutropenia de grau 3 a 4, apenas 3,2% reportaram anemia de grau 3 a 4 e 3,2% tinham trombocitopenia de grau 3 a 4.

Em Turner et al., 2018 o perfil de segurança da combinação palbociclibe mais fulvestranto se manteve consistente ao observado na análise primária. A neutropenia de grau 3 ou 4 ocorreu em 70% dos pacientes que receberam palbociclibe mais fulvestranto e esse evento não foi observado em nenhum paciente do grupo placebo mais fulvestranto; a anemia de grau 3 ou 4 ocorreu em 4% e em 2% dos pacientes, respectivamente; e a trombocitopenia de grau 3 ou 4 ocorreu em 3% dos pacientes do grupo palbociclibe mais fulvestranto e em nenhum paciente do grupo placebo mais fulvestranto. A neutropenia febril se

manteve incomum, ocorrendo em 1% dos pacientes que receberam palbociclibe mais fulvestranto e em nenhum que recebeu placebo mais fulvestranto. EAs não hematológicas de grau 3 ou 4 também foram incomuns dentre ambos grupos de tratamento.

5.2.6. Outras evidências

O demandante incluiu em uma seção a parte dois estudos observacionais (Stearns *et al.*, 2018; Taylor-Stokes *et al.*, 2018) e dois resumos de congresso (Diéras *et al.*, 2017; Turner *et al.*, 2017), que não respondem completamente à pergunta PICO; no entanto julgaram ser relevante os resultados destes estudos para demonstrar as vantagens clínicas do palbociclibe em pacientes com câncer de mama HR+/HER2- avançado ou metastático. As principais características e resultados destes estudos são descritos abaixo.

Neste parecer não são considerados estudos observacionais, dado o viés intrínseco a este delineamento, que coloca em risco os resultados de segurança e eficácia. Estudos de modelagem indicam que possíveis vieses em estudos observacionais podem ser grandes o suficiente para levar à falsa conclusão de que um tratamento produz benefício ou dano, sem nenhuma variedade de estratégias estatísticas capaz de ajustar com segurança este viés (Collins *et al.*, 2020). Ademais estão disponíveis vários ECR que avaliaram o medicamento e a condição clínica em questão.

Diéras *et al.*, 2017

Diéras *et al.*, 2017 apresentaram um resumo dos resultados de EAs hematológicas do estudo PALOMA-2 na 42ª edição do congresso da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), em setembro de 2017 (Diéras *et al.*, 2017). Os resultados apresentados neste resumo são semelhantes aos relatados do artigo de Diéras *et al.*, 2020 descrito acima.

Turner *et al.*, 2017

Turner *et al.*, 2017, apresentaram uma extensão dos resultados de eficácia e segurança do estudo PALOMA 3 no Simpósio San Antonio de Câncer de Mama em 2016. Nesta análise as pacientes foram acompanhadas por um período de nove meses (Turner *et al.*, 2017). A mediana do acompanhamento foi de 15,8 meses para o grupo palbociclibe mais fulvestranto e de 15,3 meses para o grupo placebo mais fulvestranto. A mediana da SLP foi de 11,2 meses para o braço palbociclibe *versus* 4,6 meses no braço placebo (*hazard ratio* [HR]: 0,497 [IC 95%: 0,398 a 0,620]; $p < 0,0001$). A mediana do tempo para início da quimioterapia subsequente (desde a randomização até o início do tratamento com quimioterapia pós-estudo) foi mais longa com palbociclibe mais fulvestranto (252 dias) do que com placebo mais fulvestranto (132 dias).

Stearns *et al.*, 2018

Stearns *et al.*, 2018 conduziram uma análise com os dados do Programa de Acesso Expandido ao Palbociclibe (EAP) no Canadá. Este programa fornece acesso interino ao palbociclibe para mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático com HR+/ HER2- que foram consideradas candidatas elegíveis à terapia com letrozol pelo médico assistente. Os critérios de elegibilidade incluíram mulheres de 18 anos ou mais, na pós-menopausa, com diagnóstico de câncer de mama metastático HR+/HER2-. O tratamento com palbociclibe mais letrozol continuou até progressão da doença, toxicidade inaceitável, retirada do consentimento ou disponibilidade comercial do palbociclibe (Stearns *et al.*, 2018).

Este foi um estudo aberto, de braço único e multicêntrico. Os desfechos avaliados foram segurança e qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS). Entre setembro de 2014 a maio de 2016, um total de 334 pacientes foi incluído no referido programa. A mediana da duração de tratamento com palbociclibe ao longo do estudo foi de 77 dias (variação de 2 a 245 dias). Pelo menos uma redução de dose ocorreu em 24,3% das pacientes e 3,6% delas descontinuaram permanentemente o tratamento com palbociclibe por conta de EAs relacionados ao tratamento. Os EAs mais comuns (>20%) de qualquer grau incluíram neutropenia (66,5%), fadiga (38%), infecção (25,4%) e náusea (22,5%). EAs de graus 3/4 incluiu neutropenia (54,5%), leucopenia (8,1%), fadiga (4,2%), anemia (3,9%), trombocitopenia (3,6%), infecção (3,3%) e neutropenia febril (2,1%).

O estado de saúde relativo à QVRS foi avaliado por meio dos desfechos reportados pelos pacientes, utilizando o questionário EQ-5D. A porcentagem de pacientes que completaram pelo menos uma questão do EQ-5D no *baseline* e no ciclo 6 variou de 95% a 100%. A porcentagem de pacientes com “problema extremo” foi baixa no *baseline* para mobilidade, cuidado pessoal, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão. A maioria dos pacientes reportou “sem problema” no *baseline* para mobilidade, cuidado pessoal e atividades usuais; no entanto, 50% reportaram “algum problema” em relação à dor/desconforto e ansiedade/depressão. O estado geral de saúde, avaliado pelos escores do índice EQ-5D e a EVA foi mantido durante o tratamento, com diferenças mínimas em relação ao *baseline*.

Dentre as limitações do estudo, destacamos a ausência de comparador, ausência de controle por fatores de confusão, amostra pequena, ausência de cálculo amostral adequado, avaliação de desfechos substitutos e um período curto de tempo de acompanhamento.

Taylor-Stokes *et al.*, 2018

Taylor-Stokes *et al.*, 2018 publicaram os dados do estudo IRIS (*Ibrance Real World Insights*), um estudo retrospectivo de revisão de prontuários de pacientes nos Estados Unidos, com câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- tratadas com palbociclibe em combinação com um IA como terapia inicial endócrina em mulheres na pós-menopausa ou em combinação com fulvestranto em mulheres com progressão da doença após terapia endócrina (Taylor-Stokes *et al.*, 2018).

Foram avaliados os seguintes desfechos: taxa de resposta objetiva (TR), taxa de benefício clínico e SLP em 6, 12, 18 e 24 meses. Entre junho e outubro de 2017, foram extraídos dados de 652 pacientes, 360 (55,2%) tratados com palbociclibe mais IA e 292 (44,8%) com palbociclibe mais fulvestranto. O tempo médio (DP) desde a primeira prescrição de palbociclibe mais IA foi de 23,5 (6,5) meses e o tempo médio desde a primeira prescrição de palbociclibe com mais fulvestranto foi de 14,1 (3,4) meses. Os inibidores de aromatase mais comumente prescritos foram letrozol (79,4%), anastrozol (15,3%) e examestano (5,3%).

No momento da extração dos dados, dentre o grupo que recebeu palbociclibe mais inibidor de aromatase, 78,9% ainda estavam recebendo o tratamento e, no grupo palbociclibe mais fulvestranto, 80,1%. Dentre as pacientes que receberam combinação palbociclibe mais inibidor de aromatase, 19,7% realizaram ajuste de dose, sendo a maioria com um único ajuste (84,5%). O tratamento foi descontinuado em 76 pacientes (21,1%), mais frequentemente devido a progressão da doença (73,7%). Para o grupo que recebeu palbociclibe mais fulvestranto, foram observados ajustes de dose em 14,4% das pacientes, sendo 80,9%, um único ajuste. A descontinuação do tratamento foi observada em 19,9% das pacientes, majoritariamente por conta de progressão da doença (48,3%).

Para o grupo palbociclibe mais inibidor de aromatase, após uma média de acompanhamento de 9,9 meses (desvio padrão [DP]: 5,2), 15,6% das pacientes apresentaram progressão da doença. A taxa de SLP em 12 meses foi de 84,1%, sendo 64,3% permaneceram livres de progressão por 24 meses. No momento da extração dos dados, 5,9% das pacientes havia falecido e as taxas de sobrevida em 12 e 24 meses foram de, respectivamente, 95,1% e 90,1%. Respostas objetivas foram obtidas por 79,5% das pacientes, incluindo 11,0% que apresentou resposta completa e 68,5%, resposta parcial. A taxa de benefício clínico, excluindo pacientes que apresentaram doença estável por menos de 24 semanas, foi de 93,8%.

Para as pacientes que receberam palbociclibe mais fulvestranto, a taxa de SLP em 12 meses foi de 79,8%. No momento da extração dos dados, 5,1% das pacientes foram a óbito, sendo observada uma taxa de sobrevida em 12 meses de 87,9%. Dentre as pacientes avaliáveis, 74,0% apresentaram respostas objetivas, sendo 8,5% respostas completas e 65,5%, respostas parciais. A taxa de benefício clínico, excluindo as pacientes com doença estável, foi de 93,2%.

Além dos vieses inerentes à estudos observacionais destacamos as seguintes limitações deste estudo: potencial viés de seleção, pois os dados foram coletados apenas por médicos dispostos a participar do estudo. Além disso os dados foram coletados apenas para pacientes que iniciaram o tratamento 6 meses antes da data de extração do registro para palbociclibe mais AI e 3 meses para palbociclibe mais fulvestranto. A combinação palbociclibe mais fulvestranto só foi aprovada nos EUA em fevereiro de 2016; consequentemente, dados de 18 e 24 meses não estavam disponíveis para a análise de Kaplan-Meier para esse grupo.

5.3. Avaliação da Qualidade da evidência

Para a comparação entre palbociclibe + letrozol versus letrozol a qualidade da evidência foi baixa para os desfechos de sobrevida global e de qualidade de vida; moderada para os desfechos de eventos adversos; e alta para sobrevida livre de progressão. No ANEXO 6 está disposta a graduação da qualidade da evidência, de acordo com os Critérios GRADE (*Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*), para essa comparação.

PARA A COMPARAÇÃO ENTRE PALBOCICLIBE + FULVESTRANTO VERSUS PLACEBO + FULVESTRANTO, A QUALIDADE DA EVIDÊNCIA VARIOU DE BAIXA (PARA OS DESFECHOS DE SOBREVIDA GLOBAL E QUALIDADE DE VIDA) A ALTA (PARA OS DESFECHOS DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO E EVENTOS ADVERSOS). NO

ANEXO 7 está disposta a graduação da qualidade geral da evidência, de acordo com os critérios GRADE

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

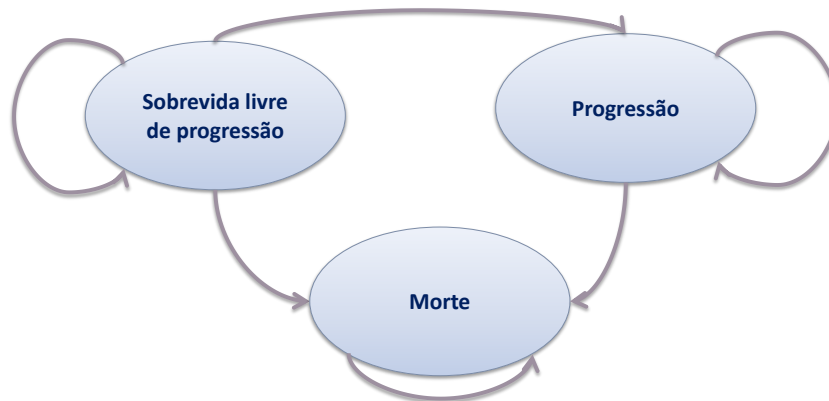
O PROPONENTE APRESENTOU UMA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DO PALBOCICLIBE ASSOCIADO AO LETROZOL E AO FULVESTRANTO, NO TRATAMENTO DE PRIMEIRA E SEGUNDA LINHA, RESPECTIVAMENTE, DO CÂNCER DE MAMA AVANÇADO OU METASTÁTICO HR+/HER2- EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA. OS COMPARADORES CONSIDERADOS FORAM A HORMONIOTERAPIA ISOLADA, O LETROZOL PARA A PRIMEIRA LINHA E FULVESTRANTO PARA A SEGUNDA LINHA DE TRATAMENTO. O DEMANDANTE INFORMOU QUE A ESCOLHA DOS COMPARADORES FOI BASEADA NOS ESTUDOS PALOMA 1 (FINN, 2015) E PALOMA 3 (TURNER *ET AL.*, 2015). O ESTUDO FOI AVALIADO A PARTIR DOS ELEMENTOS CONTIDOS NO ROTEIRO ELABORADO PELA EQUIPE TÉCNICA DA ANS COM BASE NAS DIRETRIZES METODOLÓGICAS PUBLICADAS PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE E ADAPTADAS PARA O CONTEXTO DA SAÚDE SUPLEMENTAR. A AVALIAÇÃO ENCONTRA-SE NO

ANEXO 8 do presente documento.

O estudo foi realizado na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde (SSS) brasileiro, considerando um horizonte temporal de tempo de acompanhamento por toda vida (*lifetime*). Os desfechos clínicos considerados foram sobrevida global (SG, em 1ª linha); sobrevida livre de progressão (SLP, em 1ª e 2ª linhas), caracterizada pelo número de anos de vida livres de progressão (PFLYs); anos de vida salvos (LY, do inglês *life years*) e anos de vida salvos ajustados à qualidade (QALYs). Os desfechos econômicos considerados foram os custos médicos diretos (custos de aquisição de medicamentos e procedimentos necessários para o acompanhamento dos pacientes) e custos para o manejo dos eventos adversos. Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos.

Foi apresentado um modelo de sobrevida particionada considerando três estados de transição SLP, progressão e morte (Figura 3). Os pacientes iniciam no modelo no estado de SLP, em tratamento com palbociclibe mais letrozol (ou fulvestranto) ou um de seus comparadores e ao longo dos ciclos do modelo, as pacientes livres de progressão podem permanecer neste estado, progredir para o estado de progressão ou morrer. Os pacientes em progressão podem permanecer neste estado ou morrer. Foram utilizados ciclos mensais, a cada ciclo os custos e desfechos são ponderados de acordo com a distribuição dos pacientes pelos estados de saúde.

Figura 3. Estrutura do modelo de avaliação econômica.



Fonte: dossiê SBOC.

Os dados de SLP e SG foram extraídos dos estudos PALOMA 1 (FINN, 2015) e PALOMA 3 (TURNER et al., 2015), ajustados com a curva de distribuição que apresentou o melhor ajuste visual para a simulação da coorte até o fim da vida dos pacientes. Os dados de utilidade usados no modelo foram extraídos do estudo realizado no Reino Unido com 100 participantes (Lloyd *et al.*, 2006). Para os dados de segurança, também extraídos dos estudos PALOMA 1 (FINN, 2015) e PALOMA 3 (TURNER et al., 2015), foram incluídos apenas os eventos adversos de grau maior ou igual a 3

(três) e com incidência superior a 10%. Os recursos utilizados no manejo dos eventos adversos foram definidos por especialistas e monetarizados de acordo com a Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos – 5ª edição (CBHPM).

Os custos dos tratamentos foram calculados com base nos preços fábrica (PF) com a incidência de imposto sobre circulação de mercadorias e serviços (ICMS) 18% de cada um dos medicamentos referência de cada substância ativa, extraídos da Lista de Preços de Medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de abril de 2019 (CMED, 2019). Para o cálculo do custo de tratamento, foram utilizadas as posologias preconizadas nas bulas. Para os custos pós-progressão foram utilizados os dados do estudo de Park et al., 2015, e os principais esquemas de tratamento relatados neste estudo (antraciclina, taxanos, capecitabina, gencitabina ou vinorelbina e sunitinibe, este, exclusivamente em 3ª linha) (Park, Lee and Ro, 2015).

Como resultado da avaliação econômica o palbociclibe mais letrozol na primeira linha de tratamento apresentou um incremento por paciente de R\$ 367.816,20/ PFLY e uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 926.930,50/ QALY ganho quando comparado ao letrozol em monoterapia. Quando utilizado na segunda linha de tratamento o palbociclibe mais fulvestranto apresentaram um incremento por paciente de R\$ 606.361,73 por PFLY e um RCEI de R\$ 907.615,99/ QALY ganho quando comparado ao fulvestranto em monoterapia. Ademais, os valores de RCEI informados pelos proponentes não condizem com os valores de efetividade e custo incrementais, dessa forma, reproduzimos a seguir, no Quadro 3, os valores atualizados.

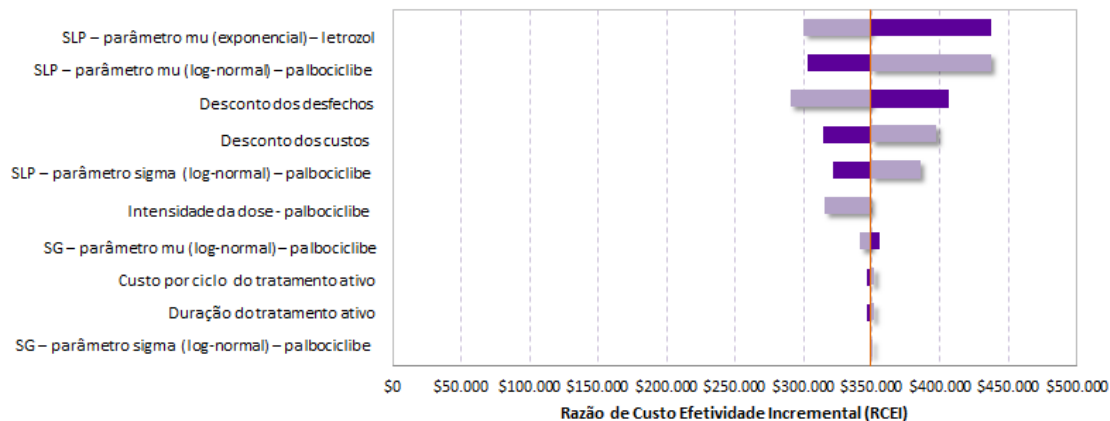
Quadro 3. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do palbociclibe apresentado pelo proponente.

| Item | Efetividade (QALYs) | Diferença de efetividade | Custo Total | Diferença de custo | RCEI |
|-----------------------------|---------------------|--------------------------|----------------|--------------------|-----------------------|
| Letrozol | 1,952 | - | R\$ 22.581,61 | - | - |
| Palbociclibe + Letrozol | 2,541 | 0,589 | R\$ 593.666,71 | R\$ 571.085,10 | R\$ 969.584,21 |
| Fulvestranto | 1,525 | - | R\$ 133.337,00 | - | - |
| Palbociclibe + Fulvestranto | 1,860 | 0,335 | R\$ 437.652,01 | R\$ 304.315,01 | R\$908.403,02 |

O demandante realizou uma análise de sensibilidade univariada, sendo que na primeira linha de tratamento o parâmetro de maior sensibilidade em relação ao resultado da análise foi a SLP do palbociclibe e do letrozol (**Figura 4**). E na segunda linha de tratamento, os parâmetros de maior

sensibilidade em relação ao resultado da análise foram as taxas de desconto em relação a custos e desfechos e o Hazard Ratio da SG do palbociclibe mais fulvestranto versus fulvestranto em monoterapia (**Figura 5**).

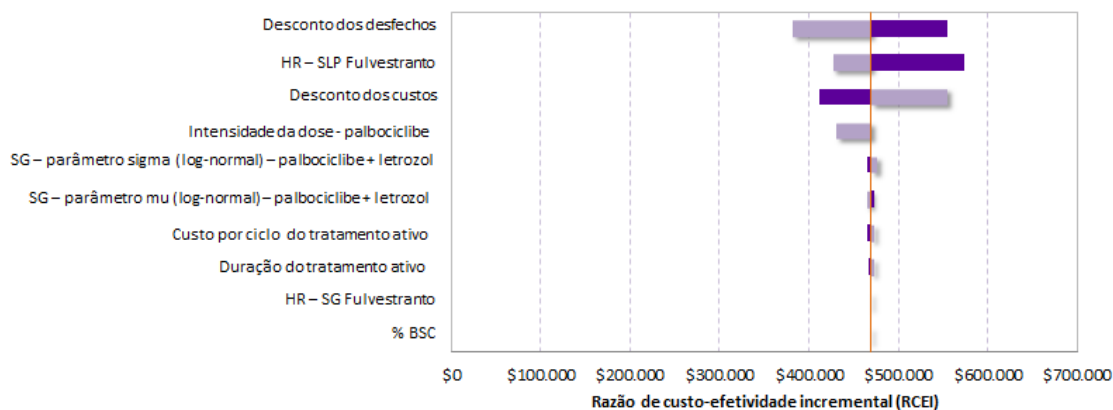
Figura 4. Diagrama de tornado: Primeira linha de tratamento: Palbociclibe versus letrozol.



SG: Sobrevida global. SLP: Sobrevida livre de progressão.

Fonte: dossiê SBOC.

Figura 5. Diagrama de tornado: Segunda linha de tratamento: Palbociclibe versus fulvestranto.



BSC: Melhores cuidados de suporte. HR: Hazard Ratio. SG: Sobrevida global. SLP: Sobrevida livre de progressão.

Fonte: dossiê SBOC.

Segue abaixo as principais limitações da avaliação econômica submetida pelo demandante.

- Para a comparação palbociclibe mais letrozol comparado ao letrozol, foram utilizados os dados do estudo PALOMA-1. Trata-se de um estudo de fase 2, aberto, portanto, propenso a resultados superestimados devido ao viés de ausência de cegamento. Além disso, foram observados desequilíbrios nas características iniciais dos pacientes,

favorecendo o grupo da intervenção, o mesmo foi observado nos subgrupos demográficos e clínicos, nas análises de sensibilidade e análise multivariada.

- Foi considerado a SG como desfecho clínico na comparação realizada em 1ª linha, com dados do estudo PALOMA 1 (FINN, 2015), no entanto o estudo referenciado não apresenta poder estatístico para medir este desfecho (esse não foi o desfecho primário desse estudo). Ademais, não foram relatados parâmetros de qualidade de vida neste estudo.
- Os custos relacionados ao estado pós-progressão para cada um das intervenções e comparadores, definidos por meio da opinião de especialistas, são incertos.
- Não foi informada a fonte dos custos de tomografia computadorizada realizada no acompanhamento dos pacientes.
- O modelo de sobrevida particionada utilizado considera a duração no estado pós-progressão em função das estimativas de SLP e SG, o que pode subestimar a duração no grupo palbociclibe mais letrozol e, posteriormente, o custo pós-progressão para esse grupo.
- Quanto a comparação realizada na segunda linha de tratamento entre palbociclibe mais fulvestranto, foram utilizados os dados do estudo PALOMA-3 (TURNER et al., 2015), o qual foi interrompido precocemente (embora após recrutamento completo). Estudos indicam que ECRs interrompidos precocemente por benefício, com menos de 500 eventos de SLP ou SG, superestimam sistematicamente os efeitos do tratamento (Bassler et al., 2010; Guyatt et al., 2011).
- Valores de utilidades foram extraídos do estudo de Lloyd et. al, 2006. Este estudo realizado com 100 participantes, relata os valores de utilidade do estado de saúde do público em geral do Reino Unido, de pacientes com câncer de mama metastático estável, respondente e progressivo e relata seis toxicidades relacionadas ao tratamento quimioterápico (Lloyd et al., 2006).
- Não foi possível verificar a fonte dos custos de hospitalização, acompanhamento e eventos adversos. Com relação aos custos do tratamento, acredita-se que os custos estão subestimados, uma vez que os valores considerados estão abaixo do valor CMED disponível em junho de 2020 (CMED, 2020). Como os demandantes utilizaram informações da CMED de abril de 2019, devido a flutuação do Dólar e à inflação, os valores da AIO devem ser interpretados com cautela.
- Por último, a análise de sensibilidade apresentada pelo demandante é pouco informativa. Não foi realizada análise de sensibilidade probabilística.

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 9 do presente documento.

No intuito de simular o impacto financeiro da inclusão do palbociclibe associado ao letrozol para o tratamento de primeira linha em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama RH+/HER2- e para o tratamento de segunda linha câncer de mama RH+/HER2- com a associação palbociclibe e fulvestranto, o demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário com o horizonte temporal de 5 anos. Foi adotada a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde. A hormonioterapia isolada foi definida como comparador. Sendo que na primeira linha de tratamento, letrozol, anastrozol, exemestano e fulvestranto (todos em monoterapia) foram os comparadores utilizados, e na segunda linha de tratamento o fulvestranto em monoterapia foi o comparador utilizado.

A estimativa da população elegível levou em consideração apenas dados de incidência de câncer de mama RH+ e HER2- avançado ou metastático disponíveis em diversos estudos científicos, realizados no Brasil (Liedke *et al.*, 2014), Estados Unidos (Dawood *et al.*, 2010), Noruega (Lobbezoo *et al.*, 2013) e informações de resumos de congresso (Clark *et al.*, 2013; Mitra *et al.*, 2016). Também consideraram o número de beneficiárias acima de 18 anos, que utilizam planos de saúde (ANS, 2018) e uma taxa média de crescimento da população feminina de 0,7% ao longo dos anos 2020, 2021, 2022 e 2023 (IBGE, 2018).

O demandante considerou a seguinte estimativa da distribuição atual do mercado dos medicamentos comparados na primeira linha de tratamento: letrozol 20%, exemestano 18%, fulvestranto 39% e anastrozol 23%. E no cenário proposto, um percentual de mercado progressivo para o palbociclibe, iniciando com 15% em 2019, avançando até 35% do mercado em 2023. Foi adotada a premissa de que o palbociclibe ocuparia igualmente o mercado de todos os seus concorrentes. Já na segunda linha de tratamento, o demandante considerou uma distribuição de mercado de 100% para o comparador (fulvestranto) e um percentual de mercado progressivo para o palbociclibe, iniciando com 15% em 2019, avançando até 35% em 2023.

Com relação aos custos utilizados na análise, foram considerados o preço fábrica com 18% de ICMS, extraídos lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de abril de 2019. Os custos anuais de todos os tratamentos foram ponderados pela mediana de

SLP. As quantidades unitárias (anastrozol, exemestano e letrozol), por miligrama (fulvestranto) ou por embalagem (palbociclibe), utilizadas no tempo mediano de SLP de cada tratamento, foram calculadas de acordo com as posologias preconizadas nas respectivas bulas dos medicamentos de referência. Os dados do tempo mediano de SLP para palbociclibe mais letrozol foram extraídos dos estudos PALOMA 2 (Finn, Martin, *et al.*, 2016) e de uma network meta-análise (Ayyagari *et al.*, 2018). Para a 2ª linha de tratamento, com palbociclibe mais fulvestranto, os dados foram oriundos do estudo PALOMA 3 (Turner *et al.*, 2015).

O resultado apresentado pelo demandante foi um impacto orçamentário incremental total de R\$ 584 milhões ao final de 5 anos, sendo R\$ 334 milhões para tratamento do palbociclibe associado ao letrozol em primeira linha e R\$ 249 milhões referente ao tratamento de palbociclibe associado ao fulvestranto em segunda linha (**Tabela 1**).

Tabela 1. Impacto orçamentário apresentado pelo proponente.

| Ano / Impacto incremental | 1ª linha Palbociclibe + Letrozol | 2ª linha Palbociclibe + Fulvestranto | Total (1ª e 2ª linha) |
|---------------------------|--|--|--------------------------|
| 2019 | R\$ 20.565.943 | R\$ 43.740.749 | R\$ 64.306.692 |
| 2020 | R\$ 53.024.169 | R\$ 47.149.829 | R\$ 100.173.998 |
| 2021 | R\$ 70.351.497 | R\$ 50.213.577 | R\$ 120.565.074 |
| 2022 | R\$ 87.050.662 | R\$ 52.891.779 | R\$ 139.942.441 |
| 2023 | R\$ 103.774.385 | R\$ 55.264.863 | R\$ 159.039.248 |
| Total 5 anos | R\$ 334.766.656 | R\$ 249.260.797 | R\$ 584.027.453 |

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

- Incertezas quanto ao percentual de pacientes elegíveis para cobertura do tratamento com palbociclibe tanto na primeira como na segunda linha, devido ao mix de estudos científicos e resumos de congresso utilizados para extração dos dados que embasou o cálculo da população elegível.
- Foram considerados apenas dados de incidência no cálculo da população elegível. Parâmetros como prevalência da condição clínica, mortes, taxa de falha e percentual de abandono do tratamento são importantes para identificar o quantitativo que melhor representa as condições reais de uso do medicamento.

- Não está claro se a população na segunda linha de tratamento inclui mulheres na pré/peri menopausa e pós menopausa.
- Não foram considerados os custos de administração do medicamento intramuscular (fulvestranto).
- Foram apresentados apenas os custos do tratamento nos três primeiros anos, sendo que foi descrito e calculado o impacto orçamentário em um horizonte temporal de cinco anos.
- A AIO submetida não considerou como comparador outros medicamentos disponíveis no rol da ANS para a mesma indicação, como tamoxifeno, exemestano e a associação de everolimo mais exemestano.
- O *market share* considerado no cenário referência da segunda linha de tratamento não incluiu alternativas de medicamentos disponíveis no mercado; foi presumido que 100% das pessoas em tratamento na segunda linha fazem o uso de fulvestranto, o que não representa a realidade.
- Não foi descrito o número total de ciclos considerados para o tratamento com palbociclibe e para os comparadores.
- Não foram consideradas as taxas e custos de eventos adversos relacionados ao uso de palbociclibe.

Considerando as limitações mencionadas acima não se pode afirmar que o cálculo do impacto orçamentário apresentado pelo demandante seja uma representação realista das consequências financeiras da incorporação do palbociclibe no rol da ANS.

AIO recalculado

Dessa forma, propomos um novo cálculo do impacto orçamentário, para contornar as principais incertezas quanto a proporção de pacientes elegíveis e estimativas de *market share* para outros comparadores considerados na análise.

No cálculo da população elegível foram considerados parâmetros diferentes daqueles apresentados pelo demandante. Foi mantido o mesmo horizonte temporal de cinco anos (de 2019 a 2023). As seguintes variáveis foram inseridas na análise: taxa de prevalência, incidência e mortalidade (Tabela 2).

Tabela 2. Parâmetros considerados para o cálculo da população elegível.

| Parâmetros populacionais e epidemiológicos | Referência | Valor (%) | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|--|------------|-----------|------|------|------|------|------|
|--|------------|-----------|------|------|------|------|------|

| | | | | | | | |
|---|---------------------------------|---------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Mulheres acima de 18 anos na ANS | (ANS, 2019) | | 20.127.011 | 20.376.989 | 20.616.288 | 20.846.342 | 21.069.294 |
| Prevalência de câncer mama (CM) no Brasil | (IARC/WHO, 2020) | 0,08% | 16.102 | 16.302 | 16.493 | 16.677 | 16.855 |
| Proporção de mulheres com CM clinicamente diagnosticadas no estadio IV (De novo) | (Liedke <i>et al.</i> , 2014) | 4% | 644 | 652 | 660 | 667 | 674 |
| Proporção de mulheres com CM diagnosticada clinicamente em estádios iniciais | Dossiê demandante | 96% | 15.458 | 15.650 | 15.833 | 16.010 | 16.181 |
| Proporção de casos de CM recorrentes entre as pacientes em adjuvância (recorrentes) | (Dawood <i>et al.</i> , 2010) | 25% | 3.864 | 3.912 | 3.958 | 4.002 | 4.045 |
| Número total de mulheres com CM avançado ou metastático (De novo + recorrentes) | Calculado | - | 4.508 | 4.564 | 4.618 | 4.670 | 4.720 |
| Proporção de mulheres com CM avançado ou metastático HR+/HER2- | (Lobbezoo <i>et al.</i> , 2013) | 66% | 2.976 | 3.013 | 3.048 | 3.082 | 3.115 |
| Mortalidade | SEER, 2020 | 1,20% | | | | | |
| Incidência de CM RH+ HER2- | SEER, 2020 | 0,085 % | | | | | |
| Pop. Com CM RH+ HER2- | Calculado | - | 2.976 | 2.942 | 2.910 | 2.877 | 2.845 |
| Proporção de mulheres na pós-menopausa com CM avançado ou metastático HR+/HER2- | (Lobbezoo <i>et al.</i> , 2013) | 70,90 % | 2.110 | 2.086 | 2.063 | 2.040 | 2.017 |
| Proporção de mulheres na pós-menopausa com CM avançado ou metastático HR+/HER2-, em hormonioterapia: 1ª linha | (Zanotti <i>et al.</i> , 2017) | 58,00 % | 1.224 | 1.210 | 1.196 | 1.183 | 1.170 |
| Proporção de mulheres na pré ou peri-menopausa com CM avançado ou metastático HR+/HER2- | (Lobbezoo <i>et al.</i> , 2013) | 29,10 % | 866 | 856 | 847 | 837 | 828 |
| Proporção de mulheres na pré ou peri-menopausa com CM avançado ou metastático HR+/HER2-, em hormonioterapia: 2ª linha | Dossiê demandante | 58,00 % | 502 | 497 | 491 | 486 | 480 |
| Total - população elegível | - | - | 1.726 | 1.707 | 1.688 | 1.669 | 1.650 |

Com relação aos custos dos medicamentos, os valores foram atualizados de acordo com a lista da CMED de janeiro de 2020. Foi considerado o preço de fábrica (PF) 18% de ICMS para todos os medicamentos, exceto para o letrozol, por não apresentar este valor, foi utilizado PF0%. Para todos os medicamentos foi considerado o de referência. Foram calculadas a quantidade de cada

medicamento e o número de ciclos por paciente, de acordo com as posologias preconizadas nas bulas dos referidos medicamentos. Foi considerado o custo de administração de medicamento injetáveis, no caso o fulvestranto, conforme informado no dossiê do Abemaciclibe (SBOC, 2019) **(Tabela 3)**.

Tabela 3. Custo dos tratamentos por paciente por ano.

| Medicamento | Apresentação | Preço por embalagem | Valor unitário | Custo ciclo 1 | Custo outros ciclos | Nº ciclos/ano | Custo tratamento/ 1º ano | Custo tratamento/ 2º ano |
|--------------------------------|-------------------------------------|---------------------|----------------|---------------|---------------------|---------------|--------------------------|--------------------------|
| Palbociclibe | Oral, 125mg embalagem com 21 caps | R\$ 16.309,05 | R\$ 776,62 | - | R\$ 16.309,05 | 13,04 | R\$212.670,01 | R\$212.670,01 |
| Letrozol | Oral, 2,5 mg, embalagem com 28cp | R\$ 658,15 | R\$ 23,51 | - | R\$ 658,15 | 13,04 | R\$8.582,28 | R\$8.582,28 |
| Palbociclibe + Letrozol | - | R\$ 658,15 | R\$ 23,51 | - | R\$ 16.967,20 | 13,04 | R\$221.252,29 | R\$221.252,29 |
| Anastrozol | Oral, 1mg, embalagem com 14cp | R\$ 743,73 | R\$ 53,12 | - | R\$ 1.487,46 | 13,04 | R\$19.396,48 | R\$19.396,48 |
| Exemestano | Oral, 25mg, embalagem com 30cp | R\$ 760,18 | R\$ 25,34 | - | R\$ 709,50 | 13,04 | R\$9.251,90 | R\$9.251,90 |
| Tamoxifeno | Oral, 20mg, embalagem com 30cp | R\$ 226,23 | R\$ 7,54 | - | R\$ 422,30 | 13,04 | R\$5.506,74 | R\$5.506,74 |
| Fulvestranto | IM, 250mg/5mL, embalagem com 2 unid | R\$ 7.181,00 | R\$ 3.590,50 | R\$ 21.543,00 | R\$ 7.181,00 | 13,04 | R\$110.339,31 | R\$95.666,53 |
| Aplicação fulvestranto* | | | R\$ 155,39 | R\$ 466,17 | R\$ 155,39 | | | |
| Total fulvestranto + aplicação | | | | R\$ 22.009,17 | R\$ 7.336,39 | | | |
| Palbociclibe + Fulvestranto | - | - | - | - | - | 13,04 | R\$323.009,32 | R\$308.336,54 |

*Valor apresentado no dossiê Abemaciclibe.

IM: intramuscular; cp: comprimidos; caps: cápsulas; unid: unidades.

Cenário Base

No cenário base, consideramos o quantitativo de mulheres de acordo com a tabela 2, estratificado de acordo com o market share definido pelo proponente para o cenário atual, no qual não se utiliza o palbociclibe. No *market share* do cenário base da primeira linha de tratamento acrescentamos o tamoxifeno, medicamento disponível no rol da ANS. Da mesma forma, na segunda linha, todos os medicamentos foram mantidos na distribuição de mercado. O Market share e a população no cenário base são apresentados nas tabelas 4 e 5 abaixo.

Tabela 4. Market share adotado no cenário base.

| Medicamento/ Ano | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|-------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Primeira linha de tratamento | | | | | |
| Palbociclibe | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Letrozol | 23% | 23% | 23% | 23% | 23% |
| Anastrozol | 23% | 23% | 23% | 23% | 23% |
| Fulvestranto | 17% | 17% | 17% | 17% | 17% |
| Exemestano | 21% | 21% | 21% | 21% | 21% |
| Tamoxifeno | 16% | 16% | 16% | 16% | 16% |
| Total | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Segunda linha de tratamento | | | | | |
| Palbociclibe | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Fulvestranto | 29% | 29% | 29% | 29% | 29% |
| Anastrozol | 15% | 15% | 15% | 15% | 15% |
| Letrozol | 15% | 15% | 15% | 15% | 15% |
| Exemestano | 27% | 27% | 27% | 27% | 27% |
| Tamoxifeno | 15% | 15% | 15% | 15% | 15% |
| Total | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |

Tabela 5. População elegível conforme o Market share estabelecido no cenário base.

| Medicamento/ Ano | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|-------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Primeira linha de tratamento | | | | | |
| Palbociclibe + letrozol | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Letrozol | 281 | 278 | 275 | 272 | 269 |
| Anastrozol | 281 | 278 | 275 | 272 | 269 |
| Fulvestranto | 208 | 206 | 203 | 201 | 199 |
| Exemestano | 257 | 254 | 251 | 248 | 246 |
| Tamoxifeno | 196 | 194 | 191 | 189 | 187 |
| Segunda linha de tratamento | | | | | |
| Palbociclibe + fulvestranto | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Fulvestranto | 355 | 351 | 347 | 343 | 339 |
| Anastrozol | 177 | 175 | 173 | 172 | 170 |

| | | | | | |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Letrozol | 177 | 175 | 173 | 172 | 170 |
| Exemestano | 330 | 327 | 323 | 319 | 316 |
| Tamoxifeno | 184 | 181 | 179 | 177 | 175 |

Dessa forma, considerando a população elegível à saúde suplementar, o impacto orçamentário total, ao final de cinco anos, sem o uso de abemaciclibe, seria de R\$ 155.756.859,08 no cenário base com os critérios para primeira linha e de R\$ 215.360.678,17 com os critérios para segunda linha, conforme consta na tabela 6.

Tabela 6. Impacto orçamentário no cenário base.

| 1ª linha | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | Total |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Palbociclibe + Letrozol | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 |
| Letrozol | R\$ 2.415.326,13 | R\$ 2.388.395,24 | R\$ 2.361.764,64 | R\$ 2.335.430,96 | R\$ 2.309.390,90 | R\$ 11.810.307,87 |
| Anastrozol | R\$ 5.458.787,52 | R\$ 5.397.922,04 | R\$ 5.337.735,21 | R\$ 5.278.219,46 | R\$ 5.219.367,31 | R\$ 26.692.031,53 |
| Exemestano | R\$ 2.377.363,38 | R\$ 2.350.855,78 | R\$ 2.324.643,74 | R\$ 2.298.723,96 | R\$ 2.273.093,19 | R\$ 11.624.680,04 |
| Tamoxifeno | R\$ 1.078.102,39 | R\$ 1.066.081,55 | R\$ 1.054.194,74 | R\$ 1.042.440,47 | R\$ 1.030.817,26 | R\$ 5.271.636,40 |
| Fulvestranto | R\$ 22.952.216,64 | R\$ 19.678.174,50 | R\$ 19.458.762,85 | R\$ 19.241.797,65 | R\$ 19.027.251,60 | R\$ 100.358.203,25 |
| TOTAL | R\$ 34.281.796,05 | R\$ 30.881.429,10 | R\$ 30.537.101,17 | R\$ 30.196.612,49 | R\$ 29.859.920,26 | R\$ 155.756.859,08 |
| 2ª linha | | | | | | |
| Palbociclibe + Fulvestranto | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 |
| Letrozol | R\$ 1.522.705,60 | R\$ 1.505.727,44 | R\$ 1.488.938,57 | R\$ 1.472.336,91 | R\$ 1.455.920,35 | R\$ 7.445.628,88 |
| Anastrozol | R\$ 3.441.409,52 | R\$ 3.403.037,81 | R\$ 3.365.093,93 | R\$ 3.327.573,14 | R\$ 3.290.470,70 | R\$ 16.827.585,09 |
| Exemestano | R\$ 3.056.610,06 | R\$ 3.022.528,86 | R\$ 2.988.827,66 | R\$ 2.955.502,23 | R\$ 2.922.548,38 | R\$ 14.946.017,19 |
| Tamoxifeno | R\$ 1.010.720,99 | R\$ 999.451,45 | R\$ 988.307,57 | R\$ 977.287,94 | R\$ 966.391,18 | R\$ 4.942.159,12 |
| Fulvestranto | R\$ 39.153.781,33 | R\$ 33.568.650,62 | R\$ 33.194.360,16 | R\$ 32.824.243,05 | R\$ 32.458.252,74 | R\$ 171.199.287,89 |
| TOTAL | R\$ 48.185.227,50 | R\$ 42.499.396,17 | R\$ 42.025.527,90 | R\$ 41.556.943,26 | R\$ 41.093.583,35 | R\$ 215.360.678,17 |

Cenário projetado

No cenário projetado mantemos o *market share* apresentado pelo proponente para a primeira linha de tratamento. Na primeira linha de tratamento acrescentamos o tamoxifeno dentre os comparadores. Na segunda linha, todos os medicamentos foram mantidos na distribuição de mercado. Tanto na primeira como na segunda linha, o palbociclibe apresenta um percentual de mercado progressivo, iniciando com 15% em 2019, avançando até 35% do mercado em 2023, o mesmo utilizado pelo demandante. Partiu-se da premissa de que o palbociclibe ocupará na mesma proporção o mercado dos medicamentos comparados (Tabela 7 e 8).

Tabela 7. *Market share* adotado no cenário projetado.

| 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% |
| Segunda linha de tratamento | | | | | |
| Palbociclibe | 15% | 20% | 25% | 30% | 35% |
| Fulvestranto | 26% | 25% | 24% | 23% | 22% |
| Anastrozol | 12% | 11% | 10% | 9% | 8% |
| Letrozol | 12% | 11% | 10% | 9% | 8% |
| Exemestano | 24% | 23% | 22% | 21% | 20% |
| Tamoxifeno | 12% | 11% | 10% | 9% | 8% |
| Total | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |

Tabela 8. *População elegível conforme o Market share estabelecido no cenário projetado.*

| Medicamento/ Ano | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|-------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Primeira linha de tratamento | | | | | |
| Palbociclibe + letrozol | 184 | 242 | 299 | 355 | 409 |
| Letrozol | 245 | 230 | 215 | 201 | 187 |
| Anastrozol | 245 | 230 | 215 | 201 | 187 |
| Fulvestranto | 171 | 157 | 144 | 130 | 117 |
| Exemestano | 220 | 206 | 191 | 177 | 164 |
| Tamoxifeno | 159 | 145 | 132 | 118 | 105 |
| Segunda linha de tratamento | | | | | |
| Palbociclibe + fulvestranto | 75 | 99 | 123 | 146 | 168 |
| Fulvestranto | 131 | 124 | 118 | 112 | 106 |
| Anastrozol | 58 | 52 | 47 | 41 | 36 |

| | | | | | |
|------------|-----|-----|-----|-----|----|
| Letrozol | 58 | 52 | 47 | 41 | 36 |
| Exemestano | 121 | 114 | 108 | 102 | 96 |
| Tamoxifeno | 60 | 55 | 49 | 44 | 38 |

Dessa forma, considerando a população elegível à saúde suplementar, o impacto orçamentário total ao final de cinco anos, no cenário projetado, seria de R\$ 443.462.214,67 com os critérios para primeira linha e de R\$ 260.806.085,97 com os critérios para segunda linha, conforme consta na tabela 9.

Resultado do impacto orçamentário incremental

Ao final de 5 anos é previsto um incremento de R\$287.705.355,59 se a associação palbociclibe mais letrozol for incorporada ao rol da saúde suplementar como 1ª linha para o tratamento de câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- em mulheres na pós-menopausa e um incremento de R\$45.445.407,79 se a associação de palbociclibe mais fulvestranto for incorporada como 2ª linha de tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- em mulheres na pré ou peri-menopausa. E considerando tanto a primeira como a segunda linha de tratamento, a inclusão de palbociclibe geraria um incremento de R\$333.150.763,39 ao final de cinco anos (tabela 10).

Destacamos que mesmo na tentativa de contornar as incertezas do modelo apresentado pelo demandante a AIO recalculada também apresenta algumas fragilidades que devem ser levadas em consideração, como a ausência dos custos relacionados aos eventos adversos, incertezas quanto a distribuição dos medicamentos no mercado e quanto ao total de pacientes elegíveis, devido a limitação deste dado na literatura e as várias suposições adotadas para se chegar a um número mais próximo da realidade.

Tabela 9. Impacto orçamentário no cenário projetado.

| 1ª linha | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | Total |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Palbociclibe + Letrozol | R\$ 40.609.205,81 | R\$ 53.541.884,22 | R\$ 66.181.115,26 | R\$ 78.531.834,99 | R\$ 90.598.905,87 | R\$ 329.462.946,16 |
| Letrozol | R\$ 2.100.283,59 | R\$ 1.973.022,16 | R\$ 1.848.337,54 | R\$ 1.726.188,10 | R\$ 1.606.532,80 | R\$ 9.254.364,19 |
| Anastrozol | R\$ 4.746.771,75 | R\$ 4.459.152,99 | R\$ 4.177.357,99 | R\$ 3.901.292,64 | R\$ 3.630.864,22 | R\$ 20.915.439,59 |
| Exemestano | R\$ 2.037.740,04 | R\$ 1.903.073,72 | R\$ 1.771.157,13 | R\$ 1.641.945,68 | R\$ 1.515.395,46 | R\$ 8.869.312,04 |
| Tamoxifeno | R\$ 875.958,19 | R\$ 799.561,16 | R\$ 724.758,88 | R\$ 651.525,29 | R\$ 579.834,71 | R\$ 3.631.638,23 |
| Fulvestranto | R\$ 18.901.825,47 | R\$ 15.048.015,79 | R\$ 13.735.597,31 | R\$ 12.450.574,95 | R\$ 11.192.500,94 | R\$ 71.328.514,46 |
| TOTAL | R\$ 69.271.784,85 | R\$ 77.724.710,04 | R\$ 88.438.324,12 | R\$ 98.903.361,66 | R\$ 109.124.034,00 | R\$ 443.462.214,67 |
| 2ª linha | | | | | | |
| Palbociclibe + Fulvestranto | R\$ 24.333.161,00 | R\$ 30.625.107,74 | R\$ 37.854.547,23 | R\$ 44.918.962,84 | R\$ 51.821.135,80 | R\$ 189.552.914,61 |
| Letrozol | R\$ 495.669,89 | R\$ 447.522,03 | R\$ 400.386,24 | R\$ 354.245,94 | R\$ 309.084,79 | R\$ 2.006.908,87 |
| Anastrozol | R\$ 1.120.244,83 | R\$ 1.011.427,66 | R\$ 904.897,83 | R\$ 800.617,88 | R\$ 698.550,88 | R\$ 4.535.739,08 |
| Exemestano | R\$ 1.115.152,52 | R\$ 1.056.771,96 | R\$ 999.554,65 | R\$ 943.481,91 | R\$ 888.535,32 | R\$ 5.003.496,35 |
| Tamoxifeno | R\$ 331.870,02 | R\$ 300.822,20 | R\$ 270.425,48 | R\$ 240.669,22 | R\$ 211.542,89 | R\$ 1.355.329,81 |
| Fulvestranto | R\$ 14.407.738,41 | R\$ 11.877.434,62 | R\$ 11.275.201,18 | R\$ 10.684.920,90 | R\$ 10.106.402,12 | R\$ 58.351.697,24 |
| TOTAL | R\$ 41.803.836,68 | R\$ 45.319.086,20 | R\$ 51.705.012,61 | R\$ 57.942.898,68 | R\$ 64.035.251,80 | R\$ 260.806.085,97 |

Tabela 10. Impacto orçamentário incremental.

| 1ª linha | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | Total |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Cenário base x cenário alternativo | R\$34.989.988,80 | R\$46.843.280,94 | R\$57.901.222,95 | R\$68.706.749,17 | R\$79.264.113,74 | R\$287.705.355,59 |
| 2ª linha | | | | | | |
| Cenário base x cenário alternativo | -R\$6.381.390,82 | R\$2.819.690,03 | R\$9.679.484,71 | R\$16.385.955,42 | R\$22.941.668,45 | R\$45.445.407,79 |
| Total | R\$28.608.597,98 | R\$49.662.970,97 | R\$67.580.707,66 | R\$85.092.704,59 | R\$102.205.782,19 | R\$333.150.763,39 |

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

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

O palbociclibe associado ao fulvestranto é recomendado pelo NICE, como uma opção para o tratamento do câncer de mama localmente avançado ou metastático HR+/HER2-, em pessoas que fizeram terapia endócrina prévia apenas se: exemestano mais everolimo for a alternativa mais apropriada para um inibidor de CDK 4/6 e se forem seguidas as condições no contrato de acesso comercial; no qual a Pfizer disponibiliza o palbociclibe para o NHS a um custo reduzido (termos financeiros deste contrato são confidenciais). O NICE recomenda o uso do palbociclibe associado ao fulvestranto por meio do *Cancer Drugs Fund* até que dados mais robustos estejam disponíveis, portanto, não é recomendado como uso rotineiro no NHS (NICE, 2020). Já a associação de palbociclibe com inibidor de aromatase, é recomendado pelo NICE, como uma opção de terapia inicial para o tratamento do câncer de mama localmente avançado ou metastático HR+/HER2-. Esta recomendação é condicional a um acordo no qual o fabricante fornece um desconto acordado (termos financeiros deste contrato são confidenciais) (NICE, 2017).

O CADTH recomenda o reembolso do palbociclibe em combinação com letrozol para o tratamento de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado HR+/HER2-, que não receberam tratamento prévio para doença metastática, sob a condição da relação custo-efetividade ser aprimorada a um nível aceitável. O tratamento deve continuar até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Os pacientes devem ter bom status de desempenho e não ser resistentes à terapia prévia com inibidores da aromatase em regime (neo) adjuvante, nem apresentar metástases ativas ou não controladas no sistema nervoso central (CADTH, 2016). O CADTH também recomenda o reembolso do palbociclibe em combinação com o fulvestranto para o tratamento de câncer de mama avançado localmente avançado ou metastático HR+/HER2-, cuja doença progrediu após terapia endócrina anterior, somente se a relação custo-efetividade e impacto orçamentário forem aprimorados para um nível aceitável (CADTH, 2019).

O SMC relatou ter aplicado uma flexibilidade maior ao avaliar o palbociclibe, devido a condição rara de fim de vida, e considerando o desconto confidencial no custo do medicamento fornecido pela empresa. A recomendação é para o tratamento do câncer de mama localmente avançado ou metastático HR+/HER2-, em combinação com um inibidor da aromatase; ou em combinação com fulvestranto em mulheres que receberam terapia endócrina prévia (SMC, 2019).

O PBAC recomenda o uso do palbociclibe em combinação com anastrozol ou letrozol, para o tratamento de primeira e segunda linha do câncer da mama localmente avançado ou metastático HR+/HER2-, seguindo os critérios: O paciente não deve ter sido tratado anteriormente com um inibidor da aromatase; a condição deve estar inoperável, o paciente não deve estar na pré-menopausa e deve ter um escore de status de desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental (OEC) da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2 ou menos (PBAC, 2018).

Em avaliação prévia, a INFARMED admite o uso do palbociclibe em meio hospitalar. Informou que o medicamento comprovou o valor terapêutico acrescentado face à alternativa comparadora e que os valores de custo-efetividade e impacto orçamental foram considerados aceitáveis, depois de negociadas das condições para utilização pelos hospitais e entidades do Serviço Nacional de Saúde. A recomendação é válida para o tratamento de câncer da mama localmente avançado ou metastático HR+/HER2-, em associação com um inibidor da aromatase ou em associação com fulvestranto em: - Mulheres peri ou pré-menopausa com tratamento prévio com um inibidor da aromatase com progressão durante o tratamento ou até 12 meses após o termino do tratamento; - Mulheres pós-menopausa sem tratamento hormonal prévio no contexto de doença avançada; - Mulheres pós-menopausa com tratamento prévio para a doença avançada com progressão durante o tratamento ou até 12 meses após o termino do tratamento (INFARMED, 2019).

5.7. Implementação

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

É essencial que sejam estabelecidos mecanismos de controle e monitoramento dos efeitos clínicos e eventos adversos. Ademais, aconselha-se que os pacientes em uso de palbociclibe sejam monitorados com exames clínicos e laboratoriais, principalmente quanto a neutropenia, infecções, leucopenia e anemia; além de acompanhar a incidência de fadiga, náusea, estomatite, alopecia e diarreia.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama avançado ou metastático é uma doença incurável, cujo tratamento tem por objetivo retardar a progressão da doença, mantendo a qualidade de vida e amenizando os sintomas.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do palbociclibe associado ao letrozol como terapia endócrina inicial para o tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH+/ HER2- de mulheres na pós-menopausa é baseada em dois estudos. PALOMA-1, que é um ECR fase II, aberto e o PALOMA-2, que é um ECR fase III, duplo-cego, os quais comparam a associação ao uso do letrozol em monoterapia. A evidência foi graduada como baixa para os desfechos de sobrevida global e qualidade de vida, moderada para eventos adversos e alta para os desfechos de sobrevida livre de progressão.

Em ambos os estudos, PALOMA-1 e PALOMA-2, há melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão e taxas de resposta geral mais altas em favor do palbociclibe mais letrozol em comparação com letrozol mais placebo. É necessário ponderar a significância clínica destes desfechos. Quanto a sobrevida global, há incertezas nos resultados apresentados; no estudo PALOMA-2 os dados não estavam maduros suficiente para estimar esta medida, e no PALOMA-1 o estudo não teve poder estatístico para este desfecho e o resultado foi não significativo entre os grupos comparados. A qualidade de vida dos pacientes em uso de palbociclibe mais letrozol não foi melhorada em comparação com o letrozol mais placebo e o número de pacientes que contribuíram para as avaliações diminuiu substancialmente ao longo do tempo, o que aumenta a incerteza quanto aos resultados de qualidade de vida.

Quanto aos eventos adversos, a associação de palbociclibe mais letrozol apresenta um perfil de toxicidades mais frequentes em comparação à letrozol em monoterapia, incluindo eventos adversos como neutropenia, fadiga, anemia, náusea e alopecia. Fazendo necessário o monitoramento rígido e ajustes de dose.

Apesar da toxicidade mais elevada da associação de palbociclibe mais letrozol, a qualidade de vida não diminuiu mais do que no grupo em uso de letrozol associado ao placebo; no entanto, não houve melhora na qualidade de vida dos pacientes que receberam palbociclibe mais letrozol em comparação com aqueles que receberam letrozol mais placebo.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do palbociclibe associado ao fulvestranto como segunda linha de tratamento do câncer de mama avançado ou metastático

RH+/HER2-, independentemente do status da menopausa, é baseada em um ECR fase III, duplo-cego (PALOMA-3) e compara a associação ao uso do fulvestranto em monoterapia, com evidência graduada como baixa para os desfechos de sobrevida global e qualidade de vida e alta para os desfechos de sobrevida livre de progressão e qualidade de vida.

O estudo PALOMA-3 relatou uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão a favor do palbociclibe mais fulvestranto em comparação com o fulvestranto em monoterapia. No entanto, o resultado de sobrevida global não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. A qualidade de vida dos pacientes que tomavam palbociclibe mais fulvestranto não diminuiu mais do que nos pacientes que tomaram fulvestranto. O palbociclibe mais fulvestranto foi associado a um número maior de eventos adversos em comparação com a monoterapia com fulvestranto, incluindo eventos adversos de grau 3 e 4, como neutropenia, leucopenia, anemia e trombocitopenia. Uma maior incidência de infecções também foi relatada no grupo palbociclibe mais fulvestranto. No entanto, EAs ligeiramente mais graves ocorreram no grupo fulvestranto.

Com relação a avaliação econômica, a associação palbociclibe mais letrozol em primeira linha de tratamento apresentou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 926.930,50/ QALY ganho quando comparado ao letrozol em monoterapia. Quando utilizado na segunda linha de tratamento o palbociclibe mais fulvestranto apresentaram um RCEI de R\$ 907.615,99/ QALY ganho quando comparado ao fulvestranto em monoterapia. A fragilidade dos dados de sobrevida global aumenta a incerteza nas estimativas de custo-efetividade incremental. Além de outras limitações do modelo econômico apresentado.

A análise de impacto orçamentário submetida provavelmente superestimou os valores do impacto do palbociclibe. Dessa forma, foi proposto um novo cálculo do impacto orçamentário, para contornar as principais incertezas. Ao final de 5 anos é previsto um incremento de R\$287.705.355,59 se a associação palbociclibe mais letrozol for incorporada ao rol da saúde suplementar como 1ª linha para o tratamento de câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- em mulheres na pós-menopausa e um incremento de R\$45.445.407,79 se a associação de palbociclibe mais fulvestranto for incorporada como 2ª linha de tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- em mulheres na pré ou peri-menopausa. E considerando tanto a primeira como a segunda linha de tratamento, a inclusão de palbociclibe geraria um incremento de R\$333.150.763,39 ao final de cinco anos. Destacamos que mesmo na tentativa de contornar as incertezas do modelo apresentado pelo demandante a AIO recalculada também apresenta algumas fragilidades que devem ser levadas em consideração, como a

ausência dos custos relacionados aos eventos adversos, incertezas quanto a distribuição dos medicamentos no mercado e quanto ao total de pacientes elegíveis, devido a limitação deste dado na literatura e as várias suposições adotadas para se chegar a um número mais próximo da realidade.

As agências internacionais de ATS NICE, CADTH, SMC e INFARMED recomendaram a uso da associação de palbociclibe mais letrozol ou fulvestranto para o tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH+/ HER2- depois de estabelecerem condições de custo-efetividade e impacto orçamento aprimoradas a um nível aceitável (os termos financeiros são confidenciais).

Dadas as preocupações de toxicidade com o palbociclibe (por exemplo, neutropenia), deve ser considerado o desenvolvimento de diretrizes ou processos para monitorar e gerenciar pacientes que recebem palbociclibe, caso este medicamento seja incorporado no rol da ANS.

Por último, destacamos que em geral os benefícios iniciais do palbociclibe associado ao letrozol ou ao fulvestranto podem se traduzir em um controle mais longo da doença, mas os benefícios relacionados a sobrevida global são incertos e podem ser afetados pelos tratamentos usados na sequência, este efeito é desconhecido até o momento. Ademais, é necessário ponderar os custos e toxicidade adicionais nos quais o palbociclibe foi associado.

REFERÊNCIAS

AMB. **Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama**. [s.l: s.n.].

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

ANS. **ANS TABNET: Informações em saúde suplementar**. Disponível em: <<http://www.ans.gov.br/anstabnet/index.htm>>.

____. Planilha do Análise do Impacto Orçamentário Modelo ANS. 2019.

ASTRAZENECA. **Bula de medicamento. Faslodex®: fulvestranto**. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510355730196/?nomeProduto=FASLODEX&substancia=21321>>.

AYYAGARI, R. *et al.* **Progression-free Survival With First-line Endocrine-based Therapies Among Postmenopausal Women With HR+/HER2– Metastatic Breast Cancer:: A Network Meta-analysis** *Clinical Therapeutics* Excerpta Medica Inc., , 1 Apr. 2018.

BELL, T. *et al.* Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer as first-line treatment. **Current Medical Research and Opinion**, v. 32, n. 5, p. 959–965, 2016.

BMJ. **Metastatic breast cancer**. Disponível em: <<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/718/>>. Acesso em: 21 jun. 2020.

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

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

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (adaptado)**. 4ª ed. [s.l.] Secretaria de Ciência TelEdm., 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama**. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Rastreamento_Mamografia_final.pdf>. Acesso em: 21 jun. 2020a.

____. **Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde**, 2019b.

BRUFISKY, A. *et al.* Treatment Patterns and Outcomes Associated With Palbociclib Plus Letrozole for Postmenopausal Women With HR+/HER2– Advanced Breast Cancer Enrolled in an Expanded Access Program. **Clinical Breast Cancer**, v. 19, n. 5, p. 317- 325.e4, 1 Oct. 2019.

CADTH. **Ibrance for Advanced Breast Cancer Resubmission**. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/ibrance-advanced-breast-cancer-resubmission-details>>. Acesso em: 10 jun. 2020.

____. **Ibrance (with Faslodex) for Advanced or Metastatic Breast Cancer**. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/ibrance-faslodex-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details>>.

Acesso em: 10 jun. 2020.

CARDOSO, F. *et al.* Correction to: 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). **Annals of Oncology**, v. 28, n. 12, p. 3111, Dec. 2017.

CLARK, O. A. C. *et al.* Costs of Hormonal Receptor Positive, Her 2 Negative Metastatic Breast Cancer (MBC-HR+) in Brazilian Private System (BPS): A Real World and Published Literature Analysis. **Value in Health**, v. 16, n. 7, p. A685, 1 Nov. 2013.

CMED. **Lista de Preços de Medicamentos.**

____. **Lista de Preços de Medicamentos.**

COLLINS, R. *et al.* The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 7, p. 674–678, 13 Feb. 2020.

CRISTOFANILLI, M. *et al.* Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phas. **The Lancet Oncology**, v. 17, n. 4, p. 425–439, 2016.

DAWOOD, S. *et al.* Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. **Annals of Oncology**, v. 21, n. 11, p. 2169–2174, Nov. 2010.

DEKOVEN, M. *et al.* Treatment pattern by hormone receptors and HER2 status in patients with metastatic breast cancer in the UK, Germany, France, Spain and Italy (EU-5): Results from a physician survey. **Journal of Comparative Effectiveness Research**, v. 1, n. 5, p. 453–463, Sep. 2012.

DIÉRAS, V. *et al.* MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for patients with HR+/HER2-advanced breast cancer. **Annals of Oncology**, v. 28, p. v74, Sep. 2017.

DIÉRAS, V. *et al.* Palbociclib with Letrozole in Postmenopausal Women with ER+/HER2–Advanced Breast Cancer: Hematologic Safety Analysis of the Randomized PALOMA-2 Trial. **The Oncologist**, v. 24, n. 12, p. 1514–1525, 2019.

DRUGBANK. **Palbociclib**. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB09073>>. Acesso em: 10 jun. 2020.

ETTL, J. *et al.* Hematologic adverse events following palbociclib (PAL) dose reduction in patients (pts) with hormone receptor–positive (HR+)/human epidermal growth factor receptor 2–negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC): Pooled analysis from randomized phase 2 an. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 15_suppl, p. 1060–1060, 2018.

FINN, R. S.; CROWN, J. P.; *et al.* Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: Expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. **Breast Cancer Research**, v. 18, n. 1, p. 1–14, 2016.

FINN, R. S.; MARTIN, M.; *et al.* Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 20, p. 1925–1936, 2016.

FINN, R. S. *et al.* Biomarker analyses of response to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition and endocrine therapy in women with treatment-naïve metastatic breast cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 26, n. 1, p. 110–121, 2020.

FINN, R. S. ET AL. **The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study- Clinic.** Disponível em: <<https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S1470204514711593?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1470204514711593%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F>>. Acesso em: 20 fev. 2020.

GELMON, K. A. *et al.* Efficacy and safety of palbociclib plus endocrine therapy in North American women with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. **Breast Journal**, v. 26, n. 3, p. 368–375, 2020.

GOOGLE PATENTS. **BR112017025398A2 - formas de dosagem sólidas de palbociclib.** Disponível em: <<https://patents.google.com/patent/BR112017025398A2/pt?q=BR112017025398A2>>. Acesso em: 9 jun. 2020.

HARBECK, N. *et al.* Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: Patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. **Annals of Oncology**, v. 27, n. 6, p. 1047–1054, 2016.

HERRSCHER, H. *et al.* Fulvestrant and palbociclib combination in heavily pretreated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer patients. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 179, n. 2, p. 371–376, 1 Jan. 2020.

IARC/WHO. **Cancer Today.** Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=20&type=2&statistic=1&prevalence=1&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&gr>. Acesso em: 17 jun. 2020.

IBGE. Projeção da população por sexo e idades simples, em 1º de julho - 2000/2060. Estimativa de mulheres para o ano de 2018. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, IBGE (Brasil)**, 2018.

IM, S.-A. *et al.* Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Therapy in Postmenopausal Asian Women With Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III, Randomized PALOMA-2 Study. **Journal of Global Oncology**, n. 5, p. 1–19, 2019.

INCA. **A situação do câncer de mama no Brasil : Síntese de dados dos sistemas.** [s.l: s.n.].

____. **A situação do câncer de mama no Brasil : Síntese de dados dos sistemas.** [s.l: s.n.].

INFARMED. **Relatório público de avaliação prévia do medicamento em meio hospitalar: Palbociclibe.** Disponível em: <<https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relatório+público+de+avaliação+de+ibrance+%28palbociclib%29+2019/8a80b456-686c-41ae-b1b5-aa9e9cded420?version=1.1>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

IORFIDA, M.; MAZZA, M.; MUNZONE, E. Fulvestrant in combination with cdk4/6 inhibitors for her2-metastatic breast cancers: Current perspectives. **Breast Cancer: Targets and Therapy**, v. 12, p. 45–56, 2020.

KOHLER, B. A. *et al.* Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 107, n. 6, Jun. 2015.

- LIEDKE, P. E. R. *et al.* Outcomes of breast cancer in Brazil related to health care coverage: A retrospective cohort study. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, v. 23, n. 1, p. 126–133, Jan. 2014.
- LLOYD, A. *et al.* Health state utilities for metastatic breast cancer. **British Journal of Cancer**, v. 95, n. 6, p. 683–690, 18 Sep. 2006.
- LOBBEZOO, D. J. A. *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. 507–514, Oct. 2013.
- MASUDA, N.; INOUE, K.; *et al.* Palbociclib in combination with fulvestrant in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-3 subgroup analysis of Japanese patients. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 3, p. 262–273, 2019.
- MASUDA, N.; MUKAI, H.; *et al.* Neutropenia management with palbociclib in Japanese patients with advanced breast cancer. **Breast Cancer**, v. 26, n. 5, p. 637–650, 2019.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS). Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde - 2018. p. 1–97, 2018.
- MITRA, D. *et al.* Real-World Treatment Patterns And Clinical Outcomes In Er+/Her2- Metastatic Breast Cancer: Results From A Multicountry Retrospective Medical Record Review. **Value in Health**, v. 19, n. 3, p. A137, May 2016.
- MUKAI, H. *et al.* Palbociclib in combination with letrozole in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-2 subgroup analysis of Japanese patients. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 3, p. 274–287, 2019.
- NCT03820830. **Palbociclib for HR Positive / HER2-negative Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer | Cochrane Library**. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01918969/full>>. Acesso em: 19 jun. 2020.
- NICE. **Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance [TA495]**. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta495>>. Acesso em: 10 jun. 2020.
- _____. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management, NICE guideline. n. July 2018, p. 62, 2018a.
- _____. Advanced Breast cancer. Diagnosis and treatment. 2018b.
- _____. **Palbociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer. Technology appraisal guidance [TA619]**. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta619>>. Acesso em: 10 jun. 2020.
- NIH - NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Breast Cancer Treatment (Adult) (PDQ®)–Health Professional Version - National Cancer Institute**. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq>>. Acesso em: 10 feb. 2020.
- NOVARTIS. Bula de medicamento. Femara®: letrozol. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**,

ANVISA., 2019.

PARK, I. H.; LEE, K. S.; RO, J. Effects of second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer. **Clinical Breast Cancer**, v. 15, n. 1, p. e55–e62, 1 Feb. 2015.

PATTERSON-LOMBA, O. *et al.* Systematic literature review of clinical trials of endocrine therapies for premenopausal women with metastatic HR+ HER2– breast cancer. **Breast Journal**, v. 25, n. 5, p. 880–888, 2019.

PBAC. **Public Summary Document. PBAC Meeting: Palbociclib**. Disponível em: <<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/palbociclib-psd-march-2018.pdf>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

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, 1 Sep. 2016.

____. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: Results from the PALOMA-2 trial. **Annals of Oncology**, v. 29, n. 4, p. 888–894, 2018.

RUGO, H. S. *et al.* Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 174, n. 3, p. 719–729, 2019.

RUGO, H. S. *et al.* Progression-free Survival Outcome Is Independent of Objective Response in Patients With Estrogen Receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Advanced Breast Cancer Treated With Palbociclib Plus Letrozole Compared With Letrozole: A. **Clinical Breast Cancer**, v. 20, n. 2, p. e173–e180, 2020.

SANT, M. *et al.* Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. **International Journal of Cancer**, v. 106, n. 3, p. 416–422, 1 Sep. 2003.

SANTEN, R. J. **Risk of breast cancer with progestins: Critical assessment of current data** Steroids. **Anais...Elsevier Inc.**, 2003 Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14667988/>>. Acesso em: 21 jun. 2020

SENKUS, E. *et al.* Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 26, p. v8–v30, Sep. 2015.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2019. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 69, n. 1, p. 7–34, 1 Jan. 2019.

SMC. **Palbociclib (Ibrance)**. Disponível em: <<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/palbociclib-ibrance-full-submission-smc2149/>>. Acesso em: 11 jun. 2020.

STEARNS, V. *et al.* Expanded-Access Study of Palbociclib in Combination With Letrozole for Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor–Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. **Clinical Breast Cancer**, v. 18, n. 6, p. e1239–e1245, 1 Dec. 2018.

STERNE, J. A. C. *et al.* RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **The BMJ**, v. 366, 2019.

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

- TAKAHASHI, M. *et al.* Palbociclib-letrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: Updated results from a Japanese phase 2 study. **Cancer Medicine**, 2020.
- TAMURA, K. Differences of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, palbociclib and abemaciclib, in breast cancer. **Japanese journal of clinical oncology**, v. 49, n. 11, p. 993–998, 2019.
- TAYLOR-STOKES, G. *et al.* Treatment patterns and clinical outcomes among patients receiving palbociclib in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant for HR+/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer in real-world settings in the US: Results from the IRIS study. **Breast**, v. 43, p. 22–27, 1 Feb. 2018.
- THOMSEN, C. *et al.* ABC3 Consensus: Assessment by a German Group of Experts. **Breast Care**, v. 11, n. 1, p. 61–70, 2016.
- TURNER, N. *et al.* **Abstract P4-22-06: Treatment postprogression in women with endocrine-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer who received palbociclib plus fulvestrant in PALOMA-3**Cancer Research. **Anais...American Association for Cancer Research (AACR)**, 15 Feb. 2017Disponível em: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/77/4_Supplement/P4-22-06>. Acesso em: 22 jun. 2020
- TURNER, N. C. *et al.* Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 3, p. 209–219, 2015.
- TURNER, N. C. *et al.* Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 20, p. 1926–1936, 2018.
- TURNER, N. C. *et al.* Cyclin E1 Expression and Palbociclib Efficacy in Previously Treated Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. **Journal of clinical oncology**, 2019.
- VARELLA, L. *et al.* **Real-world clinical outcomes and toxicity in metastatic breast cancer patients treated with palbociclib and endocrine therapy**Breast Cancer Research and TreatmentSpringer New York LLC, , 2019.
- VERMA, S. *et al.* HER Story: The Next Chapter in HER-2-Directed Therapy for Advanced Breast Cancer. **The Oncologist**, v. 18, n. 11, p. 1153–1166, Nov. 2013.
- _____. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). **The Oncologist**, v. 21, n. 10, p. 1165–1175, 2016.
- WALLER, J. *et al.* Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients Receiving Palbociclib for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer in Argentina: The IRIS Study. **Journal of Global Oncology**, v. 5, n. 5, p. JGO.18.00239, Dec. 2019.
- WATSON, G. A. *et al.* Real-World Experience of Palbociclib-Induced Adverse Events and Compliance With Complete Blood Count Monitoring in Women With Hormone Receptor–Positive/HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. **Clinical Breast Cancer**, v. 19, n. 1, p. e186–e194, 1 Feb. 2019.
- WILKIE, J. *et al.* Progression-Free Survival for Real-World Use of Palbociclib in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. **Clinical Breast Cancer**, v. 20, n. 1, p. 33–40, 2020.
- WYETH. **Bula de medicamento. Ibrance®: palbociclibe**. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351421885201946/?substancia=26024>>.

XI, J. *et al.* Retrospective analysis of treatment patterns and effectiveness of palbociclib and subsequent regimens in metastatic breast cancer. **JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 17, n. 2, p. 141–147, 1 Feb. 2019.

ZANOTTI, G. *et al.* Treatment patterns and real world clinical outcomes in ER+/HER2- post-menopausal metastatic breast cancer patients in the United States. **BMC Cancer**, v. 17, n. 1, p. 1–12, 2017.

ANEXO 1

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: Revisão Sistemática – IBRANCE® (palbociclib) para o tratamento em primeira e segunda linhas, do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-

| Seção/Item | Item n° | 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 | | | | Formulário de submissão |
| Autores | 2 | Identifica os autores. | X | | | | Formulário de submissão |
| 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 | | | | Pág. 4 |
| | 4.2 | O resumo executivo está em linguagem acessível. | X | | | | Pág. 4 |
| Contextualização | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|--|-----|---|---|---|---|--|---------------|
| Contexto | 5 | Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC. | | X | | | Pág. 9 |
| Pergunta do PTC | 6 | Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica. | X | | | | Pág. 9 |
| Métodos | | | | | | | |
| Fontes de informação e estratégia de busca | 7.1 | Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas. | X | | | | Pág. 10 |
| | 7.2 | Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas. | X | | | | Pág. 63 a 65 |
| | 7.3 | Indica a data em que a busca foi realizada. | X | | | | Pág. 10 |
| | 7.4 | Utiliza busca sem restrição de data. | X | | | | Pág. 10 |
| | 7.5 | Utiliza busca sem restrição de idioma. | X | | | | Pág. 10 |
| Etapas e critérios na seleção de estudos | 8.1 | Apresenta critérios para inclusão de estudos. | | | X | | Pág. 11 |
| | 8.2 | Apresenta critérios para exclusão de estudos. | X | | | | Pág. 11 |
| | 8.3 | Indica os desenhos de estudo considerados. | X | | | | Págs. 12 a 40 |

| | | | | | | | |
|--|-----|---|---|---|---|--|---------------|
| | 8.4 | Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa. | X | | | | Págs. 12 a 40 |
| | 8.5 | Apresenta a lista completa dos estudos incluídos. | X | | | | Págs. 12 a 40 |
| | 8.6 | Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão. | X | | | | Págs. 61 |
| Avaliação e interpretação das evidências | 9.1 | Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos. | | | X | | Págs. 12 a 40 |
| | 9.2 | Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado. | | X | | | - |
| | 9.3 | Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos. | X | | | | Págs. 40 a 50 |
| | 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 | | | | Págs. 40 a 50 |
| Discussão | | | | | | | |
| Discussão dos resultados | 10 | Discute os resultados dos estudos incluídos. | | | X | | Págs. 58 a 60 |
| Conclusões/recomendações do PTC | 11 | Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC. | X | | | | Págs. 60 |
| Relevância clínica | 12 | As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados. | | | X | | Págs. 58 a 60 |

| 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 | | Págs. 58 a 60 |
| Outros | | | | | | | |
| Referências | 15 | Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo. | X | | | | Págs. 66 a 69 |
| <i>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).</i> | | | | | | | |
| Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" | | | | | | | |
| Item nº | Não / Parcial | Justificativa | | | | | |
| Conflito de interesse | Não | Os autores não declaram se têm conflito de interesse. | | | | | |
| Contexto | Não | Não apresentaram uma contextualização do tema com os aspectos relevantes. | | | | | |
| Apresenta critérios para inclusão de estudos. | Parcial | Não está clara todos os critérios considerados para a inclusão, principalmente em relação ao status da menopausa em cada uma das linhas de tratamento. | | | | | |
| Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos. | Parcial | Não incluiu os estudos que relata os resultados de subgrupo do estudo principal incluído. | | | | | |
| Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com | Não | Não avaliou o risco de viés dos estudos e a qualidade da evidência. | | | | | |

| | | |
|--|---------|--|
| ferramenta ou método validado. | | |
| Discute os resultados dos estudos incluídos. | Parcial | Não há uma análise crítica dos resultados apresentados nos estudos. |
| As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados. | Parcial | Os critérios de recomendação não são claros, e não levam em consideração as limitações dos estudos que embasam a recomendação. |
| Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar. | Parcial | Não é perceptível quais são as características a serem consideradas para o tratamento indicado. |

ANEXO 2

Quadro 4. Estratégias de busca realizada pelo proponente e replicadas para a análise.

| Base de dados | Estratégia de busca | Resultados |
|-----------------------------|--|------------|
| PubMed 1ª linha | Search (((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasms" OR "Tumors, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Cancer" OR "Cancer, Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Mammary Cancer" OR "Cancer, Mammary" OR "Cancers, Mammary" OR "Mammary Cancers" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm" OR "Breast Malignant Neoplasms" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor" OR "Breast Malignant Tumors" OR "Cancer of Breast" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" OR "Mammary Carcinoma, Human" OR "Carcinoma, Human Mammary" OR "Carcinomas, Human Mammary" OR "Human Mammary Carcinomas" OR "Mammary Carcinomas, Human" OR "Human Mammary Carcinoma" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human")) AND ("palbociclib" [Supplementary Concept] OR "palbociclib" OR "6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(5-piperazin-1-ylpyridin-2-ylamino)-8H-pyrido(2,3-d)pyrimidin-7-one" OR "Ibrance" OR "PD 0332991" OR "PD0332991" OR "PD-0332991")) AND ("Letrozole"[Mesh] OR "Letrozole" OR "4,4'-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methylene)-bis(benzonitrile)" OR "CGS 20267" OR "CGS-20267" OR "CGS20267" OR "Femara" OR "Fémara")) | 130 |
| PubMed 2ª linha | (((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasms" OR "Tumors, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Cancer" OR "Cancer, Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Mammary Cancer" OR "Cancer, Mammary" OR "Cancers, Mammary" OR "Mammary Cancers" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm" OR "Breast Malignant Neoplasms" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor" OR "Breast Malignant Tumors" OR "Cancer of Breast" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" OR "Mammary Carcinoma, Human" OR "Carcinoma, Human Mammary" OR "Carcinomas, Human Mammary" OR "Human Mammary Carcinomas" OR "Mammary Carcinomas, Human" OR "Human Mammary Carcinoma" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human")) AND ("palbociclib" [Supplementary Concept] OR "palbociclib" OR "6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(5-piperazin-1-ylpyridin-2-ylamino)-8H-pyrido(2,3-d)pyrimidin-7-one" OR "Ibrance" OR "PD 0332991" OR "PD0332991" OR "PD-0332991")) AND ("fulvestrant" [Supplementary Concept] OR "fulvestrant" OR "7-(9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)nonyl)estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol" OR "ICI 182780" OR "ICI 182,780" OR "ICI-182780" OR "ZM 182780" OR "ZM-182780" OR "Faslodex")) | 167 |
| LILACS (BVS) 1ª linha | (tw:("Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama")) AND (tw:("palbociclib" OR "ibrance")) AND (tw:("letrozol" OR "letrozole" OR "femara")) | 81 |
| LILACS (BVS) 2ª linha | (tw:("Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama")) AND (tw:("palbociclib" OR "ibrance")) AND (tw:("fulvestrant" OR "fulvestranto" OR "Faslodex")) | 108 |
| Cochrane 1ª linha | "Breast Neoplasms" AND "palbociclib" OR "ibrance" AND "letrozol" OR "femara" | 211 |

| | | |
|----------------------|---|-----|
| Cochrane 2ª linha | "Breast Neoplasms" AND "palbociclib" OR "ibranse" AND "fulvestrant" OR "faslodex" | 208 |
| CRD | "Breast Neoplasms" AND "palbociclib" OR "ibranse" | 7 |

ANEXO 3

Tabela 11. Estudos excluídos e motivos.

| Estudo | Motivo da exclusão |
|--|--|
| (Diéras <i>et al.</i> , 2019) | Análise dos dados agrupados PALOMA-1, PALOMA-2 e PALOMA-3. |
| (Ettl <i>et al.</i> , 2018) | Análise dos dados agrupados PALOMA-1, PALOMA-2 e PALOMA-3. |
| (Watson <i>et al.</i> , 2019) | Tipo de estudo: observacional. |
| (Wilkie <i>et al.</i> , 2020) | Tipo de estudo: observacional. |
| (Finn <i>et al.</i> , 2020) | Tipo de desfecho: biomarcador. |
| (Patterson-Lomba <i>et al.</i> , 2019) | Revisão sistemática: incluí estudos já descritos na íntegra neste documento |
| (Iorfida, Mazza and Munzone, 2020) | Revisão da literatura: incluí estudos já descritos na íntegra neste documento |
| (Tamura, 2019) | Revisão da literatura: incluí estudos já descritos na íntegra neste documento |
| (Turner <i>et al.</i> , 2019) | Tipo de desfecho: expressão gênica. |
| (NCT03820830, 2019) | Protocolo de estudo. |
| (Varella <i>et al.</i> , 2019) | Tipo de estudo: observacional. |
| (Takahashi <i>et al.</i> , 2020) | Tipo de estudo: estudo de fase 2, aberto, não randomizado |
| (Herrscher <i>et al.</i> , 2020) | Tipo de estudo: observacional. |
| (Taylor-Stokes <i>et al.</i> , 2018) | Tipo de estudo: observacional. |
| (Brufsky <i>et al.</i> , 2019) | Tipo de estudo: observacional. |
| (Waller <i>et al.</i> , 2019) | Tipo de estudo: observacional. |
| (Xi <i>et al.</i> , 2019) | Tipo de estudo: observacional. |
| (Gelmon <i>et al.</i> , 2020) | Análise de subgrupo: população norte-americana incluída nos estudos PALOMA-2 e PALOMA-3. |
| (Im <i>et al.</i> , 2019) | Análise de subgrupo: população asiática do estudo PALOMA-2. |
| (Mukai <i>et al.</i> , 2019) | Análise de subgrupo: população japonesa do estudo PALOMA-2 |
| (Masuda, Inoue, <i>et al.</i> , 2019) | Análise de subgrupo: população japonesa do estudo PALOMA-3. |
| (Masuda, Mukai, <i>et al.</i> , 2019) | Análise de subgrupo: população japonesa dos estudos PALOMA-2 e PALOMA-3. |

ANEXO 4

Tabela 12. Principais características e resultados dos estudos incluídos 1ª linha de tratamento.

| Autor, Estudo, Delineamento, Origem | População, seguimento e duração do estudo | Intervenção e comparador | Desfechos | Resultados | Rigor metodológico (Risk of bias tool 2.0 – Cochrane) |
|---|---|--|---|---|---|
| Finn et al., 2015 PALOMA-1 Ensaio clínico randomizado fase 2, estudo aberto. Multicêntrico | Mulheres em pós menopausa (18 anos ou mais) com câncer de mama avançado HR+/HER2- , que nunca tiveram recebido terapia sistêmica como tratamento da doença avançada. O estudo teve ponto de corte 29 de novembro de 2013 e foi iniciado em dezembro de 2019. O tempo mediano de seguimento foi de 29,6 meses (IC95% 27,9-36,0) para o grupo palbociclibe mais letrozol e 27,9 meses (25,5-31,1) para o grupo letrozol. | 125 mg de palbociclibe por dia mais 2,5 mg de letrozol ou 2,5 mg de letrozol por dia. N total = 165 N grupo palbociclibe mais letrozol = 84 N grupo letrozol = 81 | Desfecho primário: SLP Desfechos secundários: resposta objetiva, benefício clínico, duração da resposta, SG e segurança. | Eficácia SLP: Palbociclibe mais letrozol: mediana de 20,2 meses (IC 95%: 13,8 a 27,5). Letrozol: mediana de 10,2 meses (5,7 a 12,6) (hazard ratio 0,488; IC 95% 0,319 a 0 748, unilateral, p=0,0004). Resposta objetiva: •População por intenção de tratar: Palbociclibe mais letrozol: 36 (43%, IC 95%: 32 a 54). Letrozol: 27 (33%, 23 a 45), p=0,13. •População com doença mensurável: Palbociclibe mais letrozol: 36 (55%, 43 a 68). Letrozol: 26 (39%, 28 a 52); unilateral, p=0,047. Benefício clínico: •População por intenção de tratar: Palbociclibe mais letrozol: 68 (81%, IC 95%: 71 a 89). Letrozol: 47 (58%, 47 a 69), unilateral p=0,0009. Duração da resposta: Palbociclibe mais letrozol: mediana de 20,3 meses (IC 95%: 13,4 a 25,8). Letrozol: 11,1 meses (9,3 a 31,6). SG: Palbociclibe mais letrozol: mediana de 37,5 meses (IC 95% 28,4 a não estimável; 30 eventos). Letrozol: 33,3 meses (26,4 a não estimável; 31 eventos; hazard ratio 0,813; IC 95% 0,492 a 1,345; bilateral; p=0,42). | Alto risco de viés. Não houve cegamento dos participantes e avaliadores. Não utilizou uma central independente para a avaliação. Distorção nos desfechos medidos objetivamente, como a avaliação da progressão. A decisão de permanecer em terapia dependia da avaliação da progressão pelos investigadores, o que gerou um risco aumentado de viés para estes resultados. Fatores como localização das metástases e intervalo livre de doença para |

| Autor, Estudo, Delineamento, Origem | População, seguimento e duração do estudo | Intervenção e comparador | Desfechos | Resultados | Rigor metodológico (Risk of bias tool 2.0 – Cochrane) |
|-------------------------------------|---|--------------------------|-----------|--|--|
| | | | | <p>Segurança</p> <p>Eventos adversos (EAs) mais comuns reportados para o grupo palbociclibe foram neutropenia, leucopenia e fadiga.</p> <p>Dos EAs reportados (de qualquer causa), a diferença entre os grupos de tratamento foi significativa para anemia (bilateral, $p < 0,0001$) e alopecia (bilateral, $p = 0,0002$).</p> <p>EAs sérios que ocorreram em mais de um paciente no grupo palbociclibe foram: embolia pulmonar (três [4%] pacientes), dor nas costas (dois [2%]) e diarreia (dois [2%]). Nenhum EA sério ocorreu em mais de um paciente no grupo letrozol.</p> <p>Interrupções nas doses do tratamento devido a EAs foram realizadas em 27 (33%) pacientes no grupo palbociclibe mais letrozol em comparação com três (4%) pacientes no grupo letrozol.</p> <p>A principal razão para a descontinuação em ambos os grupos de tratamento foi progressão da doença (42 [50%] pacientes no grupo palbociclibe versus 57 [70%] pacientes no grupo letrozol).</p> | <p>randomização não foram equilibrados nos grupos de tratamento.</p> |

| Autor, Estudo, Delineamento, Origem | População, seguimento e duração do estudo | Intervenção e comparador | Desfechos | Resultados | Rigor metodológico (Risk of bias tool 2.0 – Cochrane) |
|--|---|--|--|--|---|
| Bell et al., 2016 Subanálise do estudo PALOMA-1 | Mesma população PALOMA 1 | Mesma intervenção PALOMA 1 N grupo palbociclibe mais letrozol = 76 N grupo letrozol = 74 | Desfechos relacionados a dor relatados pelos pacientes, medidos através da utilização da ferramenta BPI (Brief Pain Inventory), reportada pela paciente. | <p>Escore de gravidade da dor ≤ 3: 83% de palbociclibe mais letrozol e 73% de letrozol.</p> <p>Escore de interferência da dor ≤ 3: 71% de palbociclibe mais letrozol e 76% de letrozol.</p> <p>Não há diferença significativa no tratamento global entre os dois grupos. Nenhuma diferença significativa foi observada nos escores de gravidade e interferência da dor.</p> <p>A média dos escores de gravidade da dor e de interferência da dor observados foram estáveis ao longo do tempo até os últimos ciclos, com diminuição substancial no tamanho amostral.</p> <p>A diferença entre os grupos de tratamento na mudança média da linha de base foi estatisticamente significativa, favorecendo o grupo palbociclibe mais letrozol em alguns dos ciclos anteriores (ou seja, ciclos 5, 6, 7, 8, 10, 12; $p < 0,05$; nenhum ajuste foi feito para multiplicidade).</p> <p>O grupo palbociclibe apresentou redução numérica dos escores de interferência da dor, em relação a linha de base, até os últimos ciclos. No entanto, esses valores não alcançaram significância estatística em qualquer ciclo.</p> | Alto risco de viés. Além das limitações mencionadas do estudo PALOMA-1, nesta análise os resultados não foram ajustados para o uso concomitante de opioides ou outros medicamentos utilizados para controlar a dor, que interferem diretamente no resultado do desfecho avaliado. |

| | | | | | |
|---|---|-----------------------------------|-------------------------------------|--|---|
| <p>Finn et al., 2016a</p> <p>Análise de subgrupo do estudo PALOMA-1</p> | <p>Mesma população PALOMA 1, dividida em subgrupos por idade, tipo histológico, histórico ou tratamento sistêmico neoadjuvante/adjuvante prévio e sítios de metástases distantes.</p> | <p>Mesma intervenção PALOMA 1</p> | <p>Mesmos desfechos do PALOMA-1</p> | <p>Eficácia</p> <p>Pacientes com menos de 65 anos de idade:</p> <p>SLP:</p> <p>Palbociclibe mais letrozol: mediana de 18,8 meses (IC 95%: 12,8 a 26,1)</p> <p>Letrozol: 7,7 meses (IC 95%: 2,8 a 10,9) (hazard ratio 0,315; IC 95%: 0,184 a 0,539 p<0,00001).</p> <p>Pacientes com ≥65 anos de idade:</p> <p>SLP:</p> <p>Palbociclibe mais letrozol: mediana de 26,2 meses (IC 95%: 12,6 a não estimável)</p> <p>Letrozol: mediana de 12,9 meses (IC 95%: 5,7 a 22,2) (hazard ratio=0,505; IC 95%: 0,269 a 0,948; p=0,0155).</p> <p>População ductal:</p> <p>SLP:</p> <p>Palbociclibe mais letrozol: mediana na foi de 24,4 meses (IC 95%: 13,1 a 35,3).</p> <p>Letrozol: mediana de 11,1 meses (IC 95%: 7,3 a 13,3) (hazard ratio=0,393; IC 95%: 0,239 a 0,647; p=0,00007).</p> <p>Carcinoma lobular:</p> <p>SLP:</p> <p>Palbociclibe mais letrozol: mediana de 9,4 meses (IC 95%: 7,8 a 18,8).</p> <p>Letrozol: mediana de 4,8 meses (IC95% 1,9 a 16,4) (hazard ratio=0,626; IC 95%: 0,282 a 1,391; p=0,123).</p> <p>Pacientes sem tratamento sistêmico neoadjuvante/adjuvante prévio:</p> <p>SLP:</p> <p>Palbociclibe mais letrozol: mediana de 24,4 meses (95% IC: 13,1 a 35,3).</p> <p>Letrozol: 8,2 meses (IC 95%: 5,7 a 12,5) (hazard ratio=0,341; IC 95%: 0,194 a 0,599; p=0,00004).</p> <p>Pacientes com tratamento sistêmico:</p> <p>SLP:</p> | <p>Alto risco de viés. Mesmas limitações do PALOMA-1.</p> |
|---|---|-----------------------------------|-------------------------------------|--|---|

Palbociclibe mais letrozol: mediana de 16,1 meses (IC 95%: 11 a não estimável).

Letrozol: 10,9 meses (IC 95%: 3,5 a 16,6) (hazard ratio= 0,539; IC 95%: 0,302 a 0,962; p=0,0169).

Pacientes com tratamento anti-hormonal prévio:

SLP:

Palbociclibe mais letrozol: mediana de 18,8 meses (IC 95%: 9,7 a não estimável).

Letrozol: mediana de 12,9 meses (IC 95%: 2,1-21,8) no grupo letrozol (hazard ratio=0,460, IC 95%: 0,222 a 0,956; p=0,0165).

Segurança

Com o uso de palbociclibe mais letrozol, a neutropenia de grau 3 e 4 foi o EA mais comum em todos os subgrupos.

A análise da frequência de neutropenia por grau durante os primeiros seis ciclos de tratamento demonstrou que houve uma tendência decrescente na neutropenia de graus 3 a 4 ao longo do tempo.

Dentre aqueles que apresentaram neutropenia de grau 3 e 4, 71,7% não tiveram infecções de qualquer grau e não houve infecção de grau 3 e 4.

| | | | | | |
|--------------------|---|---|---|---|----------------------|
| Finn et al., 2016b | Pacientes com câncer de mama avançado HR+/HER2-, consideradas com pós-menopausa. Além disso, tratamento prévio neoadjuvante ou adjuvante com um inibidor de aromatase não-esteroidal foi permitido a menos que a doença tenha recidivado enquanto o paciente estava recebendo a terapia ou em 12 meses após o cumprimento da terapia. | 125 mg de palbociclibe por dia mais 2,5 mg de letrozol ou placebo mais 2,5 mg de letrozol. N total=666. N palbociclibe mais letrozol=444. N placebo mais letrozol=222. | Desfecho primário: SLP. Desfechos secundários: SG, a resposta objetiva, duração da resposta, resposta de benefício clínico e segurança. | Eficácia Progressão da doença ou morte: Palbociclibe mais letrozol: 194 (43,7%). Letrozol: 137 (61,7%). SLP: Palbociclibe: mediana de 24,8 meses (IC 95%: 22,1 a não estimável). Letrozol: mediana de 14,5 meses (IC 95%: 12,9 a 17,1) (hazard ratio para progressão da doença ou morte: 0,58; IC 95%: 0,46 a 0,72; p <0,001 bilateral). O tempo de duração mediano do acompanhamento foi de 23 meses. Risco de progressão ou morte: Pacientes que tiveram um intervalo livre de doença menor ou igual a 12 meses: Palbociclibe: 22,3% Letrozol: 21,6%, hazard ratio: 0,50; IC 95%: 0,33 a 0,76 Intervalo livre de doença de mais de 12 meses: Palbociclibe: 40,1%. Letrozol: 41,9%, hazard ratio: 0,52; IC 95%: 0,36 a 0,73. Taxa de resposta objetiva: Palbociclibe (total): 42,1% (IC 95%: 37,5 a 46,9). Palbociclibe (apenas com doença mensurável): 55,3% (IC 95%: 49,9 a 60,7). Letrozol (total): 34,7% (IC 95%: 28,4 a 41,3). Letrozol (apenas com doença mensurável): 44,4% (IC 95%: 36,9 a 52,2). Taxa de resposta de benefício clínico: Palbociclibe: 84,9% (IC 95%: 81,2 a 88,1). Letrozol: 70,3% (IC 95%: 63,8 a 76,2). Segurança: Os EAs mais comuns no grupo palbociclibe foram neutropenia, leucopenia, fadiga, náusea, artralgia e alopecia. Excluindo a neutropenia e a leucopenia, 57,0% dos pacientes relataram EAs com grau máximo de 1 ou 2 e 39,2% dos pacientes reportaram eventos de grau 3 ou superior. | Baixo risco de viés. |
|--------------------|---|---|---|---|----------------------|

Os EAs hematológicos de qualquer grau incluíram neutropenia (ocorrendo em 79,5% dos pacientes do grupo palbociclíbe versus 6,3% dos pacientes no grupo placebo mais letrozol), leucopenia (39,0% versus 2,3%), anemia (24,1% versus 9,0%) e trombocitopenia (15,5% versus 1,4%).

Os EAs não hematológicos mais comuns foram a fadiga (ocorrendo em 37,4% dos pacientes no grupo palbociclíbe versus 27,5% no grupo placebo mais letrozol), náusea (35,1% versus 26,1%) e artralgia (33,3% versus 33,8%).

EAs sérios de qualquer causa ocorreram em 19,6% dos pacientes no grupo palbociclíbe e em 12,6% dos pacientes no grupo placebo mais letrozol.

A neutropenia febril foi reportada como EAs sério em sete pacientes (1,6%) no grupo palbociclíbe.

O principal motivo para descontinuação permanente do tratamento do estudo foi a progressão da doença, que ocorreu em 172 pacientes (38,7%) no grupo palbociclíbe em 125 pacientes (56,3%) no grupo placebo mais letrozol.

| Autor, Estudo, Delineamento, Origem | População, seguimento e duração do estudo | Intervenção e comparador | Desfechos | Resultados | Rigor metodológico (Risk of bias tool 2.0 – Cochrane) |
|--|---|----------------------------|--|---|---|
| Rugo et al., 2018 Subanálise do estudo PALOMA-2 | Mesmos população do PALOMA-2 | Mesma intervenção PALOMA 2 | QV reportada pelos pacientes do estudo PALOMA 2. Utilizando os questionários FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast) e EQ-5D (EuroQOL 5 dimensions). | <p>QV: Variação total dos escores de FACT-B (comparado ao baseline): Palbociclibe: -0,11 (IC 95%: -1,42 a 1,21) Letrozol: 0,22 (IC 95%: -1,68 a 2,12) p=0,782</p> <p>Variação total dos escores de FACT-G (comparado ao baseline): Palbociclibe: -0,39 (IC 95%: -1,46 a 0,68) Letrozol: -0,53 (-2,08 a 1,02) p=0,883</p> <p>Variação dos escores de dor (comparado ao baseline): Palbociclibe: -0,256 (IC 95%: -0,33 a -0,18) Letrozol: -0,098 (IC 95%: -0,21 a 0,01) p=0,018</p> <p>Score total de EQ5D: Palbociclibe: 0,74 (IC 95%: 0,72 a 0,75) Letrozol: 0,71 (IC 95%: 0,69 a 0,73) p=0,093</p> <p>QV dos pacientes que apresentaram ou não neutropenia: Não foi observada diferença estatisticamente significativa na variação em relação ao baseline dos escores totais de FACT-B obtidos pelos pacientes com ou sem neutropenia.</p> <p>Não foi observada diferença estatisticamente significativa nos escores EQ-5D em qualquer ciclo de tratamento, exceto nos ciclos 11, 13 e 15 (p<0,05), onde os escores foram mais altos para os pacientes com neutropenia.</p> | Baixo risco de viés. |

| | | | | | |
|-------------------------------------|--|-----------------------------------|--|--|----------------------|
| Rugo et al., 2019 | Mesma população PALOMA 2. | Mesma intervenção PALOMA 2. | Atualização dos dados de eficácia (SLP), QV reportada pelos pacientes (FACT-B) e segurança. | <p>Eficácia:</p> <p>SLP:</p> <p>Palbociclibe: 27,6 meses</p> <p>Letrozol: 14,5 meses</p> <p>(HR: 0,563; p unilateral<0,0001)</p> <p>Tempo para início da quimioterapia:</p> <p>Palbociclibe: 40,4 meses</p> <p>Letrozol: 29,9 meses</p> <p>Segurança:</p> <p>Mesmo com 15 meses adicionais de acompanhamento, não foram observados novos achados de segurança para palbociclibe mais letrozol.</p> <p>Taxa de descontinuação permanente por conta de qualquer EA emergente do tratamento:</p> <p>Palbociclibe: 12,2%</p> <p>Letrozol: 5,9%</p> <p>Neutropenia:</p> <p>A neutropenia foi o EA de qualquer grau mais frequentemente reportado no tratamento de palbociclibe mais letrozol (81,8% versus 6,3% com placebo mais letrozol). Contudo, no grupo palbociclibe mais letrozol, raramente os eventos de neutropenia levaram à descontinuação permanente do tratamento (1,8%) e a neutropenia febril foi rara (2,0%).</p> <p>QV:</p> <p>A QV reportada pelos pacientes foi mantida com o tratamento de palbociclibe mais letrozol.</p> <p>A variação total dos escores, em relação ao baseline, não foi significativamente diferente (p=0,629) entre os grupos de tratamento.</p> | Baixo risco de viés. |
| Subanálise do estudo PALOMA-2 | O estudo teve ponto de corte em 31 de maio de 2017 e foi iniciado em fevereiro de 2013. O tempo mediano de seguimento foi de 37,6 (37,2-38,0) meses no braço de palbociclibe-letrozol e 37,3 (36,3-37,9) meses no braço de placebo-letrozol. | | | | |

| | | | | | |
|---------------------|---------------------------|-----------------------------|--|---|--|
| Diéras et al., 2020 | Mesma população PALOMA 2. | Mesma intervenção PALOMA 2. | Desfechos de segurança: Eventos adversos: descrição do evento, duração, severidade, época e gravidade. EA hematológicos foram baseados em dados laboratoriais. | <p>Interrupção do tratamento: 55,2% (n = 245) palbociclibe mais letrozol e 72,5% (n = 161) placebo mais letrozol</p> <p>Motivo principal de descontinuação: progressão da doença (38,5% para palbociclibe mais letrozol 56,8% para placebo mais letrozol) e ocorrência de eventos adversos (7,4% para palbociclibe mais letrozol vs. 4,5% para placebo mais letrozol).</p> <p>O EA mais comum foi neutropenia no braço palbociclibe mais letrozol (79,5%) e infecção no braço placebo mais letrozol (42,3%). Neutropenia de grau 3 e 4 foram relatadas em 249 (56,1%) e 46 (10,4%) pacientes, respectivamente, no braço do palbociclibe e em 2 (0,9%) e 1 (0,5%) pacientes no braço do placebo.</p> <p>A incidência de EAs graves foi de 19,6% nos pacientes que receberam palbociclibe mais letrozol.</p> <p>Frequência de neutropenia de qualquer grau foi maior no braço de palbociclibe mais letrozol versus o braço de placebo mais letrozol (95,3% vs. 18,9%), e de neutropenia de grau 3/4 (67,1% vs. 1,4%).</p> <p>Pacientes do grupo palbociclibe apresentaram um risco maior para: Neutropenia (diferença de risco - DR 63,1 IC 95% 57,7; 67,9, p<0,0001), Leucopenia (DR 23,4, IC 95% 19,3; 27,7, p<0,0001), Redução de neutrófilos (DR 16,4, IC 95% 11,7; 20,9, p<0,0001), Anemia (DR 14,2 IC 95% 8,5; 19,5, p<0,0001), Trombocitopenia (DR 9,0, IC 95% 5,7; 12,3, p<0,0001).</p> <p>Eventos não hematológicos: Alopecia (DR 17,1 IC 95% 10,4; 23,4, p<0,0001), Fadiga (DR 9,9 IC 95% 2,3; 17,2, p<0,0108), Náusea (DR 9,0 IC 95% 1,5; 16,2, p<0,0186).</p> | <p>Risco de viés moderado.</p> <p>Não foi permitido qualquer ajuste da dose do letrozol, mas interrupções de dosagem foram permitidas. Para o palbociclibe houve ajuste de dose. O estudo não tem poder estatístico para avaliar este desfecho e o tempo de acompanhamento pode não ter sido suficientemente longo para que sejam detectados os eventos adversos relacionados ao uso da intervenção.</p> |
|---------------------|---------------------------|-----------------------------|--|---|--|

Pacientes do grupo placebo+letrozol apresentaram um risco maior para: ondas de calor (DF -9,7, IC 95% -17. -2,6, $p < 0,0072$).

| | | | | | |
|----------------------|------------------------------|-----------------------------------|--|---|--|
| Rugo et al., 2020 | Mesma população PALOMA 2. | Mesma intervenção PALOMA 2. | Mesmo desfechos do Finn et al., 2016b, para subgrupos de pacientes que alcançaram (ou não) de a Resposta Objetiva (RO), definida como resposta completa confirmada ou resposta parcial de acordo com a versão 1.1 do RECIST. | <p>Estabilidade da doença por 24 semanas: Grupo não-RO: Palbociclibe 72,8% x placebo 53,8%</p> <p>SLP (ITT) Grupo RO: 37,2 meses (IC 95%, 28,1 meses até não estimável) no braço do palbociclibe (n = 194) versus 27,4 meses (IC 95%, 22,0- 31,1 meses) no braço do placebo (n = 77; hazard ratio: 0,65; IC 95%, 0,46- 0,92; P = 0,007). Grupo não-RO: palbociclibe (n = 250) foi de 16,5 meses (IC 95%, 12,8- 22,2 meses) versus 8,2 meses (IC 95%, 5,6 - 11,0 meses) no braço do placebo (n = 145; taxa de risco 0,55; IC 95%, 0,43-0,70; P <0,001).</p> <p>Segurança Perfil de segurança semelhante nos grupos RO e não-RO: dados não apresentados. A porcentagem de pacientes no braço do palbociclibe sem redução da dose foi semelhante tanto na RO como no grupo não-RO (58,2% e 62,4%, respectivamente).</p> <p>Pacientes com redução da dose devido a EA (n) Grupo RO: palbociclibe 80 (41,2) x placebo +letrozol 2 (2,6) Grupo não-RO: palbociclibe 94 (37,6) x placebo +letrozol 2 (1,4) Descontinuado devido a EA relacionado ao tratamento (n) Grupo RO: palbociclibe 8 (4,1) x placebo +letrozol 0 Grupo não-RO: palbociclibe 13 (5,2) x placebo +letrozol 0 Pacientes com interrupção da dose ou atraso devido a EA (n) Grupo RO: palbociclibe 165 (85,1) x placebo +letrozol 14 (18,2) Grupo não-RO: palbociclibe 184 (73,6) x placebo +letrozol 26 (17,9) Descontinuado devido a EA relacionado ao tratamento (n) Grupo RO: palbociclibe 11 (5,7) x placebo +letrozol 1 (1,3) Grupo não-RO: palbociclibe 21 (8,4) x placebo +letrozol 3 (2,1)</p> | <p>Risco de viés moderado. Análise post hoc, não controlada para comparações múltiplas. Os dados de segurança dos grupos que alcançaram (ou não) a resposta objetiva não apresenta intervalo de confianças e valor de p.</p> |
|----------------------|------------------------------|-----------------------------------|--|---|--|

Tabela 13. Principais características e resultados dos estudos incluídos 2ª linha de tratamento.

| Autor, Estudo, Delineamento, Origem | População, seguimento e duração do estudo | Intervenção e comparador | Desfechos | Resultados | Rigor metodológico (Risk of bias tool 2.0 – Cochrane) |
|--|---|--|--|--|---|
| Turner et al., 2015 PALOMA-3 Ensaio clínico randomizado fase 3, duplo cego. Multicêntrico | Mulheres acima de 18 anos de idade, com câncer de mama avançado, HR positivo e HER-2 negativo caso elas apresentassem progressão ou recidivada da doença após tratamento prévio. Não foi permitido o cross-over em caso de progressão da doença. O estudo teve ponto de corte 05 de dezembro de 2014 e foi iniciado em 07 outubro de 2013. O tempo mediano de seguimento foi de 5,6 meses. | 125mg de palbociclibe mais 500 mg de fulvestranto ou placebo mais fulvestranto. N total=521. N palbociclibe e fulvestranto=347. N placebo e fulvestranto=174. | Desfecho primário: SLP avaliada pelo investigador. Desfechos secundários: SG, probabilidade de sobrevida em 1, 2 e 3 anos, resposta objetiva, duração da resposta, taxa de benefício clínico, desfechos reportados pelos pacientes, farmacocinética e segurança. O desfecho autorreportado pelas pacientes incluiu QV (questionários EQ-5D, QLQ-C30 e QLQ-BR23). | 238 pacientes (68,6%) continuaram recebendo tratamento com palbociclibe-fulvestranto e 75 pacientes (43,1%) com placebo mais fulvestranto. A duração mediana do acompanhamento dos pacientes foi de 5,6 meses. Eficácia SLP: Palbociclibe: mediana de 9,2 meses (IC 95%: 7,5 a não estimável). Fulvestranto: 3,8 meses (IC 95%: 3,5 a 5,5) (hazard ratio para progressão da doença ou morte: 0,42; IC 95%: 0,32 a 0,56; p<0,001). Taxas de resposta objetiva global: Palbociclibe: 10,4% (IC 95%: 7,4 a 14,1). Fulvestranto: 6,3% (IC 95%: 3,2 a 11,0) (p=0,16). Taxa de benefício clínico: Palbociclibe: 34,0% (IC 95%: 29,0 a 39,3). Fulvestranto: 19,0% (IC 95%: 13,4 a 25,6) (p<0,001). | Baixo risco de viés. |

| Autor, Estudo, Delineamento, Origem | População, seguimento e duração do estudo | Intervenção e comparador | Desfechos | Resultados | Rigor metodológico (Risk of bias tool 2.0 – Cochrane) |
|-------------------------------------|--|-----------------------------|---|--|---|
| | | | | SG (dados imaturos): Palbociclibe: 19 mortes (5,5%). Fulvestranto: 9 mortes (5,2%). Segurança: Neutropenia (de qualquer grau): Palbociclibe: 78,8%. Fulvestranto: 3,5%. Leucopenia: Palbociclibe: 45,5%. Fulvestranto: 4,1%. Anemia: Palbociclibe: 26,1%. Fulvestranto: 9,9%. Trombocitopenia: Palbociclibe: 19,4%. Fulvestranto: 0%. EAs sérios: Palbociclibe: 9,6%. Fulvestranto: 14,0%. QV: Média da mudança global da linha de base no escore de QLQ-C30: Palbociclibe: -0,9 pontos. Fulvestranto: -4,0 pontos; p=0,03 | |
| Cristofanilli et al., 2016 | Mesma população PALOMA 3. | Mesma intervenção PALOMA 3. | Mesmos desfechos de Turner et al., 2015 | O tempo mediano de acompanhamento foi de 8,9 meses. 128 (37%) dos 347 pacientes no grupo palbociclibe descontinuaram o tratamento por conta da progressão da doença, comparado a 107 (61%) dos 174 pacientes no grupo placebo | Baixo risco de viés. |
| Subanálise do estudo PALOMA-3 | O estudo teve ponto de corte 16 de março de 2015 e foi iniciado em 07 outubro de 2013. O tempo | | | | |

| Autor, Estudo, Delineamento, Origem | População, seguimento e duração do estudo | Intervenção e comparador | Desfechos | Resultados | Rigor metodológico (Risk of bias tool 2.0 – Cochrane) |
|-------------------------------------|---|--------------------------|-----------|--|---|
| | mediano de seguimento foi de 8,9 meses. | | | <p>mais fulvestranto.</p> <p>Eficácia:</p> <p>SLP:</p> <p>Palbociclibe: 145 (de 347 pacientes) eventos.</p> <p>Fulvestranto: 144 (de 174 pacientes) eventos.</p> <p>População ITT:</p> <p>Palbociclibe: mediana de 9,5 meses (IC 95%: 9,2 a 11,0).</p> <p>Fulvestranto: mediana de 4,6 meses (3,5 a 5,6) (hazard ratio 0,46; IC 95%: 0,36 a 0,59; bilateral p<0,0001).</p> <p>Resposta objetiva:</p> <p>Pacientes com doença mensurável:</p> <p>Palbociclibe: 66 (24,6%; IC 95%: 19,6 a 30,2).</p> <p>Fulvestranto: 15 (10,9%; 6,2 a 17,3) (OR 2,69; IC 95% 1,43 a 5,26; bilateral p=0,0012).</p> <p>Tempo para resposta:</p> <p>Palbociclibe: 112 dias (interquartil 58 a 160).</p> <p>Fulvestranto: 57 dias (52 a 106).</p> <p>Segurança:</p> <p>Neutropenia (todos os graus):</p> <p>Palbociclibe: 81%</p> <p>Fulvestranto: 3%</p> <p>Leucopenia (todos os graus):</p> | |

| Autor, Estudo, Delineamento, Origem | População, seguimento e duração do estudo | Intervenção e comparador | Desfechos | Resultados | Rigor metodológico (Risk of bias tool 2.0 – Cochrane) |
|---|---|-----------------------------|--|---|---|
| | | | | <p>Palbociclibe: 50% Fulvestranto: 4%. EAs sérios (todas causalidades): Palbociclibe: 13% Fulvestranto:17%.</p> <p>Não ocorreram mortes em ambos grupos como resultado de efeitos tóxicos relacionados ao tratamento durante o estudo ou em 28 dias de acompanhamento após a última dose do medicamento em estudo.</p> | |
| Harbeck et al., 2016 Subanálise do estudo PALOMA-3 | Mesma população PALOMA 3. | Mesma intervenção PALOMA 3. | QV reportada pelos pacientes do estudo PALOMA 3. | <p>Da linha de base até o ciclo 14, ≥96,9% dos pacientes no grupo palbociclibe mais fulvestranto e ≥95,8% no grupo placebo mais fulvestranto, respectivamente, completaram ≥1 questão do EORTC QLQ-C30 e 93,8% e ≥95,8% completaram ≥1 questão no EORTC QLQ-BR23.</p> <p>QV global: Palbociclibe: 66,1 (IC 95%: 64,5 a 67,7). Fulvestranto: 63,0 (IC 95%: 60,6 a 65,3) p=0,0313.</p> <p>Observou-se um atraso significativamente maior na deterioração da QV no palbociclibe mais fulvestranto versus controle (mediana não atingida, hazard ratio:</p> | Risco de viés moderado. Foram detectadas diferenças nas taxas de mielossupressão entre os braços do tratamento que podem ter influenciado a pontuação do paciente, causando limitação na interpretação dos escores funcionais emocionais. |

| Autor, Estudo, Delineamento, Origem | População, seguimento e duração do estudo | Intervenção e comparador | Desfechos | Resultados | Rigor metodológico (Risk of bias tool 2.0 – Cochrane) |
|-------------------------------------|---|--------------------------|-----------|--|---|
| | | | | <p>0,641; IC 95%: 0,451 a 0,910; unilateral $p=0,0065$).</p> <p>Escalas funcionais (QLQ-C30) (diferença para linha de base): Os escores da linha de base para as cinco escalas funcionais QLQ-C30 foram semelhantes entre os grupos com níveis de função elevados em ambos.</p> <p>Palbociclib: 2,7 (IC 95%: 1,1-4,3).</p> <p>Fulvestranto: -1,9 (IC 95%: -4,2 a 0,5); $p=0,0016$.</p> <p>Escalas de sintomas (QLQ-C30) (diferença para linha de base): Os resultados médios da linha de base para os sintomas do EORTC QLQ-C30 foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento para todos os sintomas exceto insônia (26,3 versus 32,9 para palbociclibe mais fulvestranto versus placebo mais fulvestranto).</p> <p>Palbociclib: -3,3 (IC 95%: -5,1 a -1,5).</p> <p>Fulvestranto: 2,0 (IC 95%: -0,6 a 4,6); $p=0,0011$.</p> <p>Náuseas/vômitos:</p> <p>Palbociclib: 1,7 (IC 95%: 0,4 a 3,0).</p> <p>Fulvestranto: 4,2 (IC 95%: 2,3 a 6,1); $p=0,0369$.</p> <p>Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em</p> | |

| Autor, Estudo, Delineamento, Origem | População, seguimento e duração do estudo | Intervenção e comparador | Desfechos | Resultados | Rigor metodológico (Risk of bias tool 2.0 – Cochrane) |
|-------------------------------------|---|--------------------------|-----------|---|---|
| | | | | <p>quaisquer outros sintomas do EORTC QLQ-C30.</p> <p>Escalas funcionais QLQ-BR23:</p> <p>Os escores médios da linha de base para as escalas funcionais de imagem corporal, do funcionamento sexual, do prazer sexual e da perspectiva futura, foram geralmente semelhantes em ambos os grupos de tratamento.</p> <p>Não foi observada diferença significativa entre os grupos na variação global dos escores de qualquer uma das escalas em relação aos valores da linha de base.</p> <p>Baseada na interpretação das ICs 95% da mudança global em relação a linha de base em cada grupo de tratamento, foi observada uma melhora significativa na imagem corporal e perspectiva futura no grupo palbociclibe.</p> <p>Foi verificada uma deterioração significativa no prazer sexual em ambos grupos.</p> <p>Escala de sintomas específicos para o câncer de mama (QLQ-BR23):</p> <p>Queda de cabelo:</p> <p>Palbociclibe: 14,8%.</p> <p>Fulvestranto: 5,8%.</p> <p>Adelgaçamento do cabelo:</p> | |

| Autor, Estudo, Delineamento, Origem | População, seguimento e duração do estudo | Intervenção e comparador | Desfechos | Resultados | Rigor metodológico (Risk of bias tool 2.0 – Cochrane) |
|--|---|-----------------------------|---------------------------------------|--|---|
| | | | | <p>Palbociclib: 1,2%</p> <p>Fulvestranto: 0%</p> <p>Tristeza por conta da queda de cabelo:</p> <p>Palbociclib: 2,9 (IC 95%: -1,7 a 7,4).</p> <p>Fulvestranto: -6,0 (IC 95%: -12,3 a 0,3); p=0,0255.</p> | |
| <p>Verma et al., 2016</p> <p>Subanálise do estudo PALOMA-3</p> | Mesma população PALOMA 3. | Mesma intervenção PALOMA 3. | Segurança, com ênfase em neutropenia. | <p>Mediana do acompanhamento dos pacientes foi de 8,9.</p> <p>Taxa de incidência de EA de qualquer grau:</p> <p>Palbociclib: 99%</p> <p>Fulvestranto: 73%</p> <p>Taxa de incidência de EA de grau 3 e 4:</p> <p>Palbociclib: 90%</p> <p>Fulvestranto: 22%</p> <p>Uma diferença significativa (>10%) na incidência dos seguintes EAs decorrentes do tratamento ou por qualquer causa (todos os graus) foram reportados no grupo palbociclib comparado ao grupo placebo mais fulvestranto: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, estomatite, alopecia e rash (todos com p<0,005), bem como todas as infecções e fadiga (ambos com p<0,02).</p> <p>A descontinuação devido a EAs foi similarmente baixa nos grupos</p> | Baixo risco de viés. |

| Autor, Estudo, Delineamento, Origem | População, seguimento e duração do estudo | Intervenção e comparador | Desfechos | Resultados | Rigor metodológico (Risk of bias tool 2.0 – Cochrane) |
|-------------------------------------|---|--------------------------|-----------|--|---|
| | | | | <p>palbociclibe mais fulvestranto (4%) e placebo mais fulvestranto (2%).</p> <p>Incidência de EAs sérios de qualquer causalidade:</p> <p>Palbociclibe: 12,8%.</p> <p>Fulvestranto: 17,4%.</p> <p>O tipo de EAs sério mais frequentemente reportado no grupo palbociclibe mais fulvestranto foi infecção (2,0% versus 4,1% no grupo placebo mais fulvestranto).</p> <p>No grupo palbociclibe, foram observadas toxicidades hematológicas de grau 3 e 4 para neutropenia (55,3% e 9,7%, respectivamente), leucopenia (41,5% e 1,2%), anemia (2,9% e 0%) e trombocitopenia (2,1% e 0,9%) por dados laboratoriais. Dentre os pacientes que apresentaram neutropenia de grau 3 a 4, apenas 3,2% reportaram anemia de grau 3 a 4 e 3,2% tinham trombocitopenia de grau 3 a 4.</p> <p>O tempo mediano desde a primeira dose de palbociclibe mais fulvestranto até o aparecimento do primeiro episódio de neutropenia de qualquer grau foi de 15 (variação, 13 a 140) dias e do primeiro episódio de neutropenia de grau 3 foi de 16</p> | |

| Autor, Estudo, Delineamento, Origem | População, seguimento e duração do estudo | Intervenção e comparador | Desfechos | Resultados | Rigor metodológico (Risk of bias tool 2.0 – Cochrane) |
|-------------------------------------|---|--------------------------|-----------|---|---|
| | | | | <p>(variação, 13- 293) dias. O tempo mediano desde a primeira dose até a primeira ocorrência de anemia de grau 3 ou trombocitopenia foi de 39,5 (variação, 15 a 225) e 26,5 (variação, 15 a 92) dias, respectivamente. Para o braço palbociclibe, 28% dos pacientes tiveram uma redução de dose (de 125 a 100 mg ou de 125 mg diretamente para 75 mg) e 6% fizeram duas reduções de dose. A modificação da dose pareceu ser efetiva na redução do risco de subsequente neutropenia de graus 3 e 4.</p> <p>Não houve diferença na SLP entre os pacientes que tiveram neutropenia de grau ≥ 3 versus de grau ≤ 2 (mediana da SLP foi de 11,1 versus 11,0 meses, respectivamente, hazard ratio: 0,98 [IC95%: 0,64 a 1,51], teste de log-rank bilateral, $p=0,93$).</p> <p>Para os pacientes do grupo palbociclibe que não fizeram redução da dose, mas uma interrupção da dose ou atraso do ciclo devido à neutropenia, não houve efeito na SLP (mediana da SLP de 9,5 versus 9,9 meses, hazard ratio 0,84 [IC 95%: 0,61 a 1,17] teste de log-rank bilateral, $p=0,31$).</p> | |

| Autor, Estudo, Delineamento, Origem | População, seguimento e duração do estudo | Intervenção e comparador | Desfechos | Resultados | Rigor metodológico (Risk of bias tool 2.0 – Cochrane) |
|-------------------------------------|--|-----------------------------|--------------------------------------|--|--|
| | | | | <p>Embora a neutropenia de grau 3 a 4 tenha ocorrido em 221 (65%) dos 340 pacientes no grupo palbociclibe, a neutropenia febril foi reportada em apenas três (0,9%) dos pacientes desse grupo de tratamento e em dois (0,6%) de 172 pacientes no grupo placebo mais fulvestranto.</p> <p>Incidência de infecções de todos os graus:</p> <p>Palbociclibe: 42%.</p> <p>Fulvestranto: 30%.</p> <p>As infecções foram principalmente de grau 1 e 2 em gravidade.</p> <p>Menos de 2% dos pacientes do grupo palbociclibe apresentaram neutropenia grau 3 e 4 e infecções de grau 3 e 4 simultaneamente.</p> | |
| Turner et al., 2018 | Mesma população PALOMA 3. | Mesma intervenção PALOMA 3. | SG e dados de segurança atualizados. | <p>Eficácia:</p> <p>SG:</p> <p>Palbociclibe: 34,9 meses (IC 95%: 28,8 a 40,0)</p> <p>Fulvestranto: 28,0 meses (IC 95%: 23,6 a 34,6)</p> <p>Taxa estimada da SG em três anos:</p> <p>Palbociclibe: 50% (IC 95%: 44 a 55)</p> <p>Fulvestranto: 41% (IC 95%: 33 a 48)</p> <p>Segurança:</p> <p>O perfil de segurança da combinação</p> | Risco de viés moderado. Estudo interrompido precocemente; não teve poder estatístico para calcular SG. |
| Subanálise do estudo PALOMA-3 | Os dados referentes à sobrevida global foram analisados na data de corte de 13 de abril de 2018, com 44,8 meses de acompanhamento. | | | | |

| Autor, Estudo, Delineamento, Origem | População, seguimento e duração do estudo | Intervenção e comparador | Desfechos | Resultados | Rigor metodológico (Risk of bias tool 2.0 – Cochrane) |
|-------------------------------------|---|--------------------------|-----------|--|---|
| | | | | <p>palbociclibe mais fulvestranto se manteve consistente ao observado na análise primária.</p> <p>A neutropenia de grau 3 ou 4 ocorreu em 70% dos pacientes que receberam palbociclibe mais fulvestranto e esse evento não foi observado em nenhum paciente do grupo placebo mais fulvestranto.</p> <p>A neutropenia febril se manteve incomum, ocorrendo em 1% dos pacientes que receberam palbociclibe mais fulvestranto e em nenhum que recebeu placebo mais fulvestranto.</p> <p>EAs não hematológicas de grau 3 ou 4 também foram incomuns dentre ambos grupos de tratamento.</p> | |

ANEXO 5

Figura 6. Risco de viés estudos 1ª linha de tratamento (RoB 2.0).

| Estudos | Domínios do risco de viés | | | | | | |
|-------------------|---------------------------|----|----|----|----|-------|--|
| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Geral | |
| | Finn et al., 2015 | | | | | | |
| | Bell et al., 2016 | | | | | | |
| | Finn et al., 2016a | | | | | | |
| | Finn et al., 2016b | | | | | | |
| | Rugo et al., 2018 | | | | | | |
| | Rugo et al., 2019 | | | | | | |
| | Diéras et al., 2020 | | | | | | |
| Rugo et al., 2020 | | | | | | | |

Domínios:

- D1: Risco de viés decorrente do processo de randomização
D2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas
D3: Risco de viés devido à falta de dados de resultados
D4: Risco de viés na medição do resultado
D5: Risco de viés na seleção do resultado relatado

Julgamento:

- Alto
 Moderado
 Baixo

Figura 7. Risco de viés estudos 2ª linha de tratamento (RoB 2.0).

| | Domínios do risco de viés | | | | | Geral |
|----------------|----------------------------|----|----|----|----|-------|
| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | |
| Estudos | Turner et al., 2015 | + | + | + | + | + |
| | Cristofanilli et al., 2016 | + | + | + | + | + |
| | Harbeck et al., 2016 | - | + | + | + | - |
| | Verma et al., 2016 | + | + | + | + | + |
| | Turner et al., 2018 | + | + | + | + | - |

Domínios:

D1: Risco de viés decorrente do processo de randomização
D2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas
D3: Risco de viés devido à falta de dados de resultados
D4: Risco de viés na medição do resultado
D5: Risco de viés na seleção do resultado relatado

Julgamento:

- Moderado
+ Baixo

ANEXO 6

GRADE: QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA PARA A COMPARAÇÃO PALBOCICLIBE + LETROZOL VERSUS PLACEBO + LETROZOL.

| Avaliação da qualidade | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|------------------------|------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|---------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Palbociclibe mais letrozol | Placebo mais letrozol | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |

SLP

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|-----------------|-----------------|--|--|--------------|------------|
| 1 ^a | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | 35.7/444 (8.0%) | 19.5/222 (8.8%) | HR 0.6111 (0.4900 para 0.7700) | 33 menos por 1.000 (de 44 menos para 19 menos) | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | IMPORTANTE |
|----------------|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|-----------------|-----------------|--|--|--------------|------------|

SG

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|---------------|---------------|---------------------------------------|--|---------------|---------|
| 1 ^b | ensaios clínicos randomizados | grave ^c | não grave | não grave | grave ^d | nenhum | 30/84 (35.7%) | 31/81 (38.3%) | HR 0.813 (0.492 para 1.345) | 58 menos por 1.000 (de 171 menos para 95 mais) | ⊕⊕○○ BAIXA | CRÍTICO |
|----------------|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|---------------|---------------|---------------------------------------|--|---------------|---------|

Eventos adversos

| Avaliação da qualidade | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância | |
|------------------------|-------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|---|-----------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------|---------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Palbociclibe mais letrozol | Placebo mais letrozol | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | | |
| 1 ^e | ensaios clínicos randomizados | grave ^f | não grave | não grave | não grave | nenhum | O EA mais comum foi neutropenia no braço palbociclibe mais letrozol (79,5%) e infecção no braço placebo mais letrozol (42,3%). Neutropenia de grau 3 e 4 foram relatadas em 249 (56,1%) e 46 (10,4%) pacientes, respectivamente, no braço do palbociclibe e em 2 (0,9%) e 1 (0,5%) pacientes no braço do placebo. A incidência de EAs graves foi de 19,6% nos pacientes que receberam palbociclibe mais letrozol. Frequência de neutropenia de qualquer grau foi maior no braço de palbociclibe mais letrozol versus o braço de placebo mais letrozol (95,3% vs. 18,9%), e de neutropenia de grau 3/4 (67,1% vs. 1,4%). Pacientes do grupo palbociclibe apresentaram um risco maior para: Neutropenia (diferença de risco - DR 63,1 IC 95% 57,7; 67,9, p<0,0001), Leucopenia (DR 23,4, IC 95% 19,3; 27,7, p<0,0001), Redução de neutrófilos (DR 16,4, IC 95% 11,7; 20,9, p<0,0001), Anemia (DR 14,2 IC 95% 8,5; 19,5, p<0,0001), Trombocitopenia (DR 9,0, IC 95% 5,7; 12,3, p<0,0001). Eventos não hematológicos: Alopecia (DR 17,1 IC 95% 10,4; 23,4, p<0,0001), Fadiga (DR 9,9 IC 95% 2,3; 17,2, p<0,0108), Náusea (DR 9,0 IC 95% 1,5; 16,2, p<0,0186). | | | | ⊕⊕⊕○ MODERADA | | CRÍTICO |

Qualidade de vida

| Avaliação da qualidade | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|------------------------|-------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|--|-----------------------|-------------------|-------------------|---------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Palbociclibe mais letrozol | Placebo mais letrozol | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| 1 ^a | ensaios clínicos randomizados | grave ^g | não grave | não grave | grave ^d | nenhum | <p>A QVRS relatada pelo paciente, avaliada pelo escore total do FACT-B, foi mantida com palbociclibe+letrozol.</p> <p>A mudança geral da linha de base nos escores totais do FACT-B não foi significativamente diferente (P = 0,629) entre os braços de palbociclibe+letrozol e placebo+letrozol.</p> <p>Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento na mudança dos escores da linha de base para qualquer uma das subescalas avaliadas.</p> | | | | ⊕⊕○○ BAIXA | CRÍTICO |

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

Explicações

- a. Baseado nos resultados do estudo de Rugo et al., 2019, que representa a atualização dos dados do estudo PALOMA-2, com tempo mediano de seguimento de 38 meses.
- b. Baseado nos resultados do estudo de Finn et al., 2015, que representa os dados do estudo PALOMA-1, com tempo mediano de seguimento de 29,6 meses para o grupo palbociclibe mais letrozol e 27,9 meses para o grupo letrozol.
- c. Não houve cegamento dos participantes e avaliadores. Não utilizou uma central independente para a avaliação. Distorção nos desfechos medidos objetivamente, como a avaliação da progressão. A decisão de permanecer em terapia dependia da avaliação da progressão pelos investigadores, o que gerou um risco aumentado de viés para estes resultados. Fatores como localização das metástases e intervalo livre de doença para randomização não foram equilibrados nos grupos de tratamento.
- d. Intervalos de confiança largos, excedendo o considerado pela Cochrane de 0,25 nas estimativas dicotômicas, para mais ou para menos. Além do resultado da estimativa cruzar a linha de não efeito.
- e. Baseado nos resultados do estudo de Diéras et al., 2020, que representa a atualização dos dados do estudo PALOMA-2, com tempo mediano de seguimento de 23 meses.
- f. Não foi permitido qualquer ajuste da dose do letrozol, mas interrupções de dosagem foram permitidas. Para o palbociclibe houve ajuste de dose. O estudo não tem poder estatístico para avaliar este desfecho e o tempo de acompanhamento pode não ter sido suficientemente longo para que sejam detectados os eventos adversos relacionados ao uso da intervenção.
- g. Não há informações sobre os pacientes em risco e não está claro quantos pacientes responderam em que momento após o término do tratamento, a taxa de resposta não pode ser estimada.

ANEXO 7

GRADE: QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA PARA A COMPARAÇÃO PALBOCICLIBE + FULVESTRANTO VERSUS PLACEBO + FULVESTRANTO.

| Avaliação da qualidade | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|------------------------|------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------|-------------------|---------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Palbociclibe + fulvestranto | Placebo + fulvestranto | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |

SLP

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|-----------------|-----------------|------------------------------------|---|--------------|------------|
| 1 ^a | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | 145/347 (41.8%) | 114/174 (65.5%) | HR 0.46 (0.36 para 0.59) | 268 menos por 1.000 (de 337 menos para 189 menos) | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | IMPORTANTE |
|----------------|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|-----------------|-----------------|------------------------------------|---|--------------|------------|

SG

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|-----------------|-----------------|------------------------------------|--|---------------|---------|
| 1 ^b | ensaios clínicos randomizados | grave ^c | não grave | não grave | grave ^d | nenhum | 201/347 (57.9%) | 109/174 (62.6%) | HR 0.81 (0.64 para 1.03) | 77 menos por 1.000 (de 159 menos para 11 mais) | ⊕⊕○○ BAIXA | CRÍTICO |
|----------------|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|-----------------|-----------------|------------------------------------|--|---------------|---------|

Eventos adversos

| Avaliação da qualidade | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância | |
|------------------------|-------------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|---|------------------------|-------------------|-------------------|--------------|-------------|---------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Palbociclibe + fulvestranto | Placebo + fulvestranto | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | | |
| 1 ^e | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | A taxa de incidência reportada para EA para todos os ciclos de tratamento, de qualquer grau e grau 3 a 4, foi de 99% e 73%, respectivamente, no grupo palbociclibe mais fulvestranto e 90% e 22%, respectivamente, no grupo placebo mais fulvestranto. Uma diferença significativa (>10%) na incidência dos seguintes EAs emergentes ao tratamento ou por qualquer causa (todos os graus) foram reportados no grupo palbociclibe mais fulvestranto comparado ao grupo placebo mais fulvestranto: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, estomatite, alopecia e rash (todos com p<0,005), bem como todas as infecções e fadiga (ambos com p<0,02). A descontinuação devido a EAs foi baixa nos grupos palbociclibe (4%) e placebo mais fulvestranto (2%). A incidência de EAs sérios de qualquer causa foi de 12,8% no grupo palbociclibe mais fulvestranto e 17,4% no grupo placebo mais fulvestranto. O tipo de EAs sério mais frequentemente reportado no grupo palbociclibe foi infecção. Grupo palbociclibe mais fulvestranto toxicidades hematológicas de grau 3 e 4 para neutropenia (55,3% e 9,7%, respectivamente), leucopenia (41,5% e 1,2%), anemia (2,9% e 0%) e trombocitopenia (2,1% e 0,9%) por dados laboratoriais. Dentre os pacientes que apresentaram neutropenia de grau 3 a 4, apenas 3,2% reportaram anemia de grau 3 a 4 e 3,2% tinham trombocitopenia de grau 3 a 4. | | | | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | | CRÍTICO |

Qualidade de Vida

| Avaliação da qualidade | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|------------------------|-------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|---|------------------------|-------------------|-------------------|---------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Palbociclibe + fulvestranto | Placebo + fulvestranto | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| 1 ^f | ensaios clínicos randomizados | grave ^g | não grave | não grave | grave ^d | nenhum | QV global: Palbociclibe: 66,1 (IC 95%: 64,5 a 67,7); Fulvestranto: 63,0 (IC 95%: 60,6 a 65,3) p=0,0313. Atraso significativamente maior na deterioração da QV no palbociclibe mais fulvestranto versus controle (mediana não atingida, hazard ratio: 0,641; IC 95%: 0,451 a 0,910; unilateral p=0,0065). Os escores da linha de base para as cinco escalas funcionais QLQ-C30 foram semelhantes entre os grupos com níveis de função elevados em ambos: Palbociclibe: 2,7 (IC 95%: 1,1-4,3); Fulvestranto: -1,9 (IC 95%: -4,2 a 0,5); p=0,0016. Os resultados médios da linha de base para os sintomas do EORTC QLQ-C30 foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento para todos os sintomas exceto insônia (26,3 versus 32,9 para palbociclibe mais fulvestranto versus placebo mais fulvestranto): Palbociclibe: -3,3 (IC 95%: -5,1 a -1,5); Fulvestranto: 2,0 (IC 95%: -0,6 a 4,6); p=0,0011. Náuseas/vômitos: Palbociclibe: 1,7 (IC 95%: 0,4 a 3,0); Fulvestranto: 4,2 (IC 95%: 2,3 a 6,1); p=0,0369. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em quaisquer outros sintomas do EORTC QLQ-C30. Escalas funcionais QLQ-BR23: Os escores médios da linha de base para as escalas funcionais de imagem corporal, do funcionamento sexual, do prazer sexual e da perspectiva futura, foram geralmente semelhantes em ambos os grupos de tratamento. Não foi observada diferença significativa entre os grupos na variação global dos escores de qualquer uma das escalas em relação aos valores da linha de base. | | | ⊕⊕○○ BAIXA | CRÍTICO | |

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

Explanations

- a. Baseado nos resultados do estudo de Cristofanilli et al., 2016, que representa a atualização dos dados do estudo PALOMA-3, com tempo mediano de seguimento de 8,9 meses.
- b. Baseado nos resultados do estudo de Turner et al., 2018, que representa a atualização dos dados do estudo PALOMA-3, com tempo mediano de seguimento de 44,8 meses.
- c. Estudo interrompido precocemente; não teve poder estatístico para calcular SG.
- d. O resultado da estimativa cruza a linha de não efeito.
- e. Baseado nos resultados do estudo Verma et al., 2016, que representa a atualização dos dados do estudo PALOMA-3.
- f. Baseado nos resultados do estudo de Harbeck et al., 2016, que representa a atualização dos dados do estudo PALOMA-3.
- g. Diferenças nas taxas de mielossupressão entre os braços do tratamento podem ter influenciado a pontuação do paciente e podem limitar a interpretação dos escores funcionais emocionais.

ANEXO 8

ANÁLISE DE ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020

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

Estudo em análise: Análise de Custo-Efetividade – IBRANCE® (palbociclib) para o tratamento em primeira e segunda linhas, do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-

| Seção/Item | Item n° | Conteúdo para Verificação | Sim | Não | Parcial | NA | Pág. nº |
|-----------------------------------|---------|---|-----|-----|---------|----|-------------------|
| Elementos de identificação | | | | | | | |
| Título | 1 | Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação. | X | | | | Capa e contracapa |
| Identificação | 2 | Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização. | X | | | | Capa e contracapa |
| 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 | | | | Pág. 4 |
| 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 | | Pág. 8 |
| Métodos analíticos | | | | | | | |

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

| | | | | | | | |
|---|----|--|---|---|---|---|---------------|
| Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável) | 13 | Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade. | | X | | | Pág. 12 |
| 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 | | Págs. 10 - 13 |
| Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável) | 15 | No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra. | | | | X | NA |
| Método de modelagem | 16 | Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise. | | | X | | Págs. 9 e 10 |
| 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 | | Págs. 19 - 22 |
| Resultados | | | | | | | |
| Parâmetros do estudo | 18 | Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos. | | | X | | Págs. 16 - 19 |
| Estimativa de custos e desfechos incrementais | 19 | Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais. | X | | | | Págs. 13 - 16 |

| | | | | | | | |
|---|----------------------|--|---|---|---|--|---------------|
| Caracterização da incerteza | 20 | Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental. | | | X | | Págs. 19 - 22 |
| 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 | | | | Pág. 23 |
| <p><i>Fontes:</i> Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. <i>Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica</i>. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed. Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. <i>Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica</i>. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27. Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. <i>Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica</i>. <i>Epid.e Serv. de Saúde</i>.2017 out-dez; 6(4): 895-898.</p> | | | | | | | |
| Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" | | | | | | | |
| Item nº | Não / Parcial | Justificativa | | | | | |
| Antecedentes e objetivos | Parcial | Trecho não contextualiza de forma abrangente o tema. | | | | | |
| População-alvo e subgrupos | Parcial | Não informou as características da população considerada na análise. | | | | | |

| | | |
|---|---------|---|
| Contexto e localização | Não | Não apresenta os aspectos relevantes da perspectiva adotada (saúde suplementar). Também não informou a quantidade de pessoas atendidas na saúde suplementar. Não há informação sobre o reembolso e copagamento. |
| Mensuração da efetividade | Parcial | Não foi descrito os critérios de seleção dos estudos selecionados para a extração dos dados. |
| Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável) | Não | Não foram considerados desfechos baseados em preferência. Dados de utilidade extraídos do estudo Lloyd et al. 2006, o demandante não informou as características da população e os métodos empregados neste estudo. |
| Estimativa de recursos e custos | Parcial | Foram utilizadas diversas fontes de dados, não foi possível checar a informação. Ademais, consideraram a opinião de especialistas para algumas variáveis. |
| Método de modelagem | Parcial | Descrito de forma imparcial, não está claro quais premissas foram adotadas para a extrapolação dos dados e justificativa dos parâmetros utilizados. |
| Métodos analíticos de apoio | Parcial | Realizou análise de sensibilidade univariada, no entanto não foi explorado os fatores que interferiram no modelo, não avaliou a heterogeneidade e não foi apresentado análise de sensibilidade probabilística. |
| Parâmetros do estudo | Parcial | Não relata os parâmetros da população considerada na análise. |
| Caracterização da incerteza | Parcial | Não foi explorado os fatores que interferiram no modelo, conforme apontado na análise de sensibilidade. |
| Achados, limitações, generalização e conhecimento atual | Não | Não discute os resultados encontrados e não apresenta as limitações do estudo. |
| Conflito de interesse | Não | Não declarado |

ANEXO 9

ANÁLISE DE ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020

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

Estudo em análise: Análise de Impacto Orçamentário – IBRANCE® (palbociclib) para o tratamento em primeira e segunda linhas, do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-.

| Seção/Item | Item nº | Conteúdo para Verificação | Sim | Não | Parcial | NA | Pág. nº |
|---|---------|---|-----|-----|---------|----|-------------|
| Definições fundamentais da análise | | | | | | | |
| Descrição do problema | 1 | Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada. | | X | | | – |
| Identificação da tecnologia | 2 | Identifica a tecnologia em saúde proposta. | X | | | | Pág. 6 |
| Identificação de comparador | 3 | Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores. | X | | | | Págs. 6 e 7 |
| Perspectiva da análise | 4 | Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar. | X | | | | Pág. 6 |
| Horizonte temporal | 5 | Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise. | X | | | | Pág. 9 |
| Cenários a serem avaliados | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|----|---|---|--|---|---|---------------|
| Quotas de mercado | 6 | Descreve a estimativa de quotas de mercado. | X | | | | Págs. 13 e 14 |
| Cenário de referência | 7 | Descreve o cenário de referência. | X | | | | Págs. 13 e 14 |
| Cenário alternativo 1 | 8 | Descreve o cenário alternativo 1. | X | | | | Págs. 13 e 14 |
| Cenário alternativo 2 | 9 | Descreve o cenário alternativo 2 (se houver). | X | | | | Págs. 13 e 14 |
| 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 | | Págs. 7 a 9 |
| Definição de subgrupos | | | | | | | |
| Necessidade de restrição | 12 | Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada. | X | | | | Págs. 7 a 9 |
| Caracterização das restrições | 13 | Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas. | X | | | | Págs. 7 a 9 |
| Custos | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|--|----|--|---|---|---|--|---------------|
| Componentes e fontes (intervenção) | 14 | Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas. | | | X | | Págs. 10 e 11 |
| Componentes e fontes (comparadores) | 15 | Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas. | | | X | | Págs. 10 e 11 |
| Custos associados | 16 | Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver). | | | X | | Págs. 10 e 11 |
| Custos não incluídos | 17 | Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver). | | | X | | Pág. 15 |
| Ajustes | 18 | Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver). | | X | | | – |
| Impacto orçamentário estimado e discussão | | | | | | | |
| Método | 19 | Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha. | X | | | | Págs. 13-14 |
| Impacto por cenário | 20 | Apresenta o impacto orçamentário por cenário. | | | X | | Págs. 14-16 |
| Impacto incremental | 21 | Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado. | X | | | | Págs. 17 |
| Discussão | 22 | Apresenta as limitações da análise e as considerações finais. | | X | | | – |
| 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 | | | | Pág. 19 |

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 |
|-------------------------------------|---------------|--|
| Descrição do problema | Não | Não descreveu uma contextualização do assunto abordado. |
| Método | Parcial | Não consideram a prevalência da doença. Utilizou diversas fontes foram utilizadas para calcular a população elegível. Estudos internacionais, com população diferente da brasileira e com várias limitações metodológicas. |
| Componentes e fontes (intervenção) | Parcial | Não foi incluído a redução de doses devido a eventos adversos. Não foi explicado como foi estabelecido os valores de <i>market share</i> dos medicamentos. |
| Componentes e fontes (comparadores) | Parcial | Não incluiu custos relacionado a eventos adversos. A proporção de <i>Market access</i> e de ciclos de tratamento também não foi referenciada. |
| Custos associados | Parcial | Não foi possível conferir os custos associados a terapia nas referências informadas. |
| Custos não incluídos | Parcial | Não incluiu custos indiretos, o requerente não justificou. |
| Ajustes | Não | Não descrito. |
| Impacto por cenário | Parcial | Não está claro se a população do cenário 2 engloba pacientes com pré/ peri menopausa e pós-menopausa. |
| Discussão | Não | Não discute os resultados encontrados e limitações do estudo. |
| Conflito de interesse | Não | Não declara. |

