

**Parecer técnico-científico, avaliação econômica em saúde e impacto
orçamentário**

**Abemaciclibe (Verzenios®) para o tratamento de câncer de mama
precoce, receptor hormonal (RH) positivo, receptor do fator de
crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, linfonodo positivo
e com alto risco de recorrência**

Em suporte ao formulário de pedido de incorporação de Abemaciclibe (Verzenios®), conforme solicitação da Eli Lilly, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS).

Autores: André Luis Ferreira de Azeredo da Silva, Bruna Stella Zanotto e Gabriela Vilela
Revisora: Fabiana Fernandes Santiago

26 de dezembro de 2024

Abemaciclib (Verzenios®) para o tratamento de câncer de mama precoce, receptor hormonal (RH) positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, linfonodo positivo e com alto risco de recorrência

Autores: André Ferreira Azeredo da Silva, Gabriela Vilela e Bruna Stella Zanotto, representantes da HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA.

Revisado por: Fabiana Fernandes Santiago, na condição de representante da Eli Lilly.

Declaração:

Esse dossiê completo foi desenvolvido pelos consultores da empresa HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA Gabriela Vilela, Bruna Stella Zanotto e André Ferreira Azeredo da Silva a partir de questão de pesquisa e proposta de incorporação definida pela contratante. A contratante não interferiu no processo de identificação e seleção de parâmetros, elaboração do modelo ou síntese dos resultados. Todas as sugestões feitas pela Eli Lilly and Company foram discutidas previamente, cabendo a HTAnalyze sua incorporação ou não de acordo com critérios técnicos. A veracidade das informações apresentadas pode ser verificada em contato com os autores através do e-mail projects@htanalyze.com

SUMÁRIO EXECUTIVO

Tecnologia: Abemaciclibe (Verzenios®) em associação à terapia endócrina (TE).

Indicação: Tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama precoce, receptor hormonal (RH) positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, linfonodo positivo e com alto risco de recorrência.

Demandante: Eli Lilly do Brasil.

Introdução: O câncer de mama é uma das principais causas de morbimortalidade, constituindo um relevante problema de saúde pública. Estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) apontam que, no Brasil, serão diagnosticados 73.610 novos casos de câncer de mama no triênio 2023-2025, correspondendo a uma taxa de incidência de 66,54 casos por 100 mil mulheres¹. É a principal causa de morte por câncer no Brasil, destacando a urgência em oferecer tratamentos mais eficazes e específicos... No Brasil, desconsiderando os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama feminina é o mais incidente e em todas as regiões geográficas do país¹.

Atualmente, o tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS) de pacientes com câncer de mama precoce de alto risco de recorrência é regido pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT, 2019) e pelo recentemente aprovado Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para câncer de mama². O padrão de tratamento empregado é a terapia endócrina com inibidores de aromatase, tamoxifeno e outras terapias já padronizadas. Embora essas terapias representem avanços significativos, uma parcela importante de pacientes continua a sofrer recorrência da doença, indicando uma necessidade não atendida por tratamentos sistêmicos adjuvantes mais eficazes.

A introdução do abemaciclibe, o primeiro inibidor de CDK 4/6 aprovado no mundo pelas principais agências regulatórias no contexto de doença precoce e de alto risco de recorrência, incluindo a ANVISA, oferece uma oportunidade importante para preencher essa lacuna terapêutica. Sua relevância clínica e econômica tem sido reconhecida, com o reembolso do medicamento já recomendado por agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) do Canadá, Escócia e Inglaterra no contexto do tratamento adjuvante, oferecendo uma nova abordagem no manejo de câncer de mama precoce com alto risco de recorrência. Isso representa uma oportunidade crucial de melhorar o

tratamento de pacientes que, hoje, são tratadas no SUS da mesma forma que pacientes de baixo e médio risco, mas que têm um prognóstico muito mais desafiador.

Pergunta: O uso de abemaciclibe (Verzenios®) em associação à terapia endócrina (TE) é eficaz e seguro como tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama precoce, RH positivo, HER-2 negativo e linfonodo positivo, e com alto risco de recorrência, comparado à terapia endócrina isolada?

Evidências científicas: Inicialmente foram identificados 1.024 registros nas bases de dados Pubmed, Embase e Cochrane Library. Após remoção das duplicatas, 838 títulos e resumos foram triados, dos quais 50 artigos foram selecionados para leitura na íntegra. Foram identificadas 11 publicações relevantes para a presente avaliação de tecnologia em saúde, sendo todas as publicações referentes ao estudo randomizado monarchE, um estudo multicêntrico, de fase III, conduzido em 38 países, em que 5.637 pacientes (sendo 297 brasileiras – 5,26%) foram randomizadas para receber abemaciclibe + terapia endócrina (ABE+TE, n=2.808) ou terapia endócrina somente (TE, n= 2829). A primeira análise interina (ponto de corte: março de 2020), com mediana de acompanhamento de 15,5 meses, demonstrou resultado favorável ao abemaciclibe, com redução do risco de recidiva invasiva, a qual atingiu tanto significância estatística quanto relevância clínica para sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) (HR: 0,75; IC95%: 0,60 – 0,93) e sobrevida livre de recorrência à distância (SLRD) (HR: 0,72; IC95%: 0,56 – 0,92). Em análise subsequente apresentada no ESMO 2023, com *follow up* mais maduro e seguimento com mediana de 54 meses de acompanhamento, os resultados foram não apenas consistentes com as análises anteriores, mas também foi observado um incremento na magnitude do benefício ao longo dos anos para os dois desfechos - SLDI (HR: 0,664; IC95%: 0,578 – 0,762) e SLRD (HR: 0,659; IC95%: 0,567 – 0,767) nos pacientes tratados com abemaciclibe em combinação com TE versus TE isolada, mesmo após o término de 2 anos de tratamento com abemaciclibe + TE. Destaca-se nessa análise de abemaciclibe o seu efeito *carry over*, termo este utilizado para descrever o benefício duradouro das terapias sistêmicas após a interrupção do tratamento inicial. Este termo foi usado pela primeira vez para descrever o benefício persistente do tamoxifeno adjuvante além de 5 anos após o término do tratamento com a terapia endócrina. No cenário adjuvante, o *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)* mostrou que 5 anos de tamoxifeno adjuvante resultaram numa

redução de 41% no risco de recorrência em câncer de mama, com redução de 34% na mortalidade câncer de mama específica aos 15 anos, em comparação a placebo. O benefício da redução do risco pareceu ser constante ao longo do período de 15 anos, com diferenças absolutas de 11,4% aos 5 anos, 13,6% aos 10 anos e 11,8% aos 15 anos quando comparamos tamoxifeno com controle³. De forma semelhante, quando se acompanha a evolução ao longo do tempo, tendo como foco o impacto do uso de abemaciclibe em reduzir risco de recidiva à distância, nota-se que aos 2 anos havia 2.9% menos eventos invasivos em termos absolutos para o grupo abemaciclibe, aos 3 anos esse número era de 4.4%, aos 4 anos se seguimento a diferença foi de 5.6%, e finalmente na última atualização, aos 5 anos, há 7.1% menos eventos invasivos com o uso de abemaciclibe, mostrando claramente que após o término dos 2 anos de tratamento adjuvante com abemaciclibe + TE, houve separação contínua das curvas de sobrevida livre de recidiva à distância, evidenciando o efeito *carry over* anteriormente descrito.

Os eventos adversos (EAs) graus 3 ou 4 mais comuns foram neutropenia (19,6% vs. 0,9%), leucopenia (11,4% vs. 0,4%) e diarreia (7,8% vs. 0,2%), nos grupos ABE+TE e TE, respectivamente. Em relação à qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), os resultados foram similares entre os grupos, sem evidência de diferença clinicamente relevante no incômodo ocasionado pelos efeitos adversos do tratamento, fadiga, artralgia ou sintomas endócrinos⁴.

Avaliação GRADE: A certeza no conjunto das evidências indica alta confiança nos resultados para os desfechos sobrevida livre de doença invasiva, sobrevida livre de recidiva à distância e eventos adversos. Para os desfechos relatados pelos pacientes (PRO) a confiança, avaliada pelo GRADE, é moderada.

Avaliação econômica: Foi elaborado um modelo de sobrevida particionada (PartSA) com cinco estados de saúde (sobrevida livre de doença invasiva, recorrência não metastática, remissão, recorrência metastática e morte) para analisar a de custo-utilidade. O horizonte temporal adotado foi por toda a vida (50 anos) e os custos incluíram aquisição de medicamentos, cuidados de suporte, tratamentos pós-progressão e EAs. As fontes de dados incluíram o estudo monarchE e literatura. A incerteza foi avaliada por meio de análises de sensibilidade unidirecional, probabilística e de cenários.

O preço proposto para a incorporação de abemaciclibe na presente submissão é de R\$ 11.968,30 (caixa com 60 comprimidos de 150 mg), o que corresponde a um desconto de 45% em relação do preço de fábrica com ICMS de 18% e de 22% em relação ao preço máximo de venda ao governo com ICMS de 18% (Tabela CMED 2024) . Os custos totais descontados ao longo da vida foram estimados em R\$ 250.304,44 para ABE + TE e R\$ 81.277,49 para TE em monoterapia. Os anos de vida ajustados por qualidade (AVAQs) totais descontados foram de 10,02 para ABE TE e 9,40 para TE em monoterapia. O uso de ABE+TE resultou em maiores ganhos de AVAQs e anos de vida ganhos (AVGs) devido à melhoria nas taxas de SLDI, e à menor proporção de pacientes com recorrência da doença. A adição de ABE a TE gerou uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 270.728,54/AVAQ em comparação a TE em monoterapia.

Avaliação de impacto orçamentário: O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido utilizando uma planilha eletrônica, sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro, com um horizonte temporal de cinco anos (2026 a 2030). A análise seguiu as recomendações internacionais de boas práticas e as diretrizes brasileiras para avaliação de tecnologias em saúde. A estimativa da população-alvo baseou-se em dados extraídos do DATASUS, com foco nos procedimentos cirúrgicos relacionados ao câncer de mama (CID-10: C50). A média de 28.388 procedimentos anuais foi utilizada como estimativa da quantidade anual esperada de casos de câncer de mama precoce (operável) no SUS. Sobre esse valor, foram consideradas as proporções de pacientes RH positivo/HER2 negativo (70%) e de pacientes com alto risco de recidiva (12,8%), conforme literatura, obtendo-se a estimativa média de 2.544 casos incidentes candidatos ao tratamento ao ano no SUS. O caso-base comparou o cenário atual, em que os pacientes recebem apenas TE, com um cenário alternativo, em que abemaciclibe é incorporado gradualmente, com 10% a 50% de incorporação ao longo de 5 anos. A incorporação do abemaciclibe no SUS resultará em um custo incremental médio anual de R\$ 109,59 milhões ao longo de cinco anos, acumulando um total de R\$ 547,99 milhões nesse período.

Experiência internacional: O abemaciclibe associado à terapia endócrina para o tratamento adjuvante é amplamente recomendado por agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) para pacientes com câncer de mama inicial,

RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo positivo e com alto risco de recorrência. Essas recomendações refletem seu impacto clínico significativo em melhorar os desfechos de pacientes que se enquadram nesse perfil, com benefícios reconhecidos tanto em termos de sobrevida livre de recorrência, recidiva à distância, bem como de qualidade de vida.

No Reino Unido, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) aprovou o uso de abemaciclibe em combinação com terapia endócrina como uma opção de tratamento adjuvante para pacientes com câncer de mama inicial RH positivo, HER2 negativo e linfonodo positivo, com características clínicas e patológicas que indicam alto risco de recorrência.

A *Canadian Drug Agency* (CDA), anteriormente conhecida como CADTH, recomendou o reembolso do abemaciclibe para pacientes adultos com câncer de mama inicial RH positivo e HER2 negativo, após ressecção cirúrgica, com alto risco de recorrência. A recomendação é baseada em características de alto risco, como o envolvimento de linfonodos e um escore Ki-67 superior ou igual a 20%. A agência sugere que o medicamento seja prescrito por clínicos especializados em terapia sistêmica.

Na Escócia, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomendou o uso de abemaciclibe em combinação com a terapia endócrina para o tratamento adjuvante de adultos com câncer de mama inicial RH positivo, HER2 negativo e linfonodo positivo, com alto risco de recorrência. O SMC também observou que mulheres em pré e perimenopausa tratadas com inibidores de aromatase devem receber, adicionalmente, um agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (LHRH).

Além dessas recomendações, as principais diretrizes clínicas, como a ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), ESMO (*European Society for Medical Oncology*), NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), o consenso de St. Gallen 2023, e a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) também endossam o uso de abemaciclibe como parte do tratamento adjuvante para câncer de mama inicial de alto risco. Essas recomendações são baseadas em dados que demonstram melhorias na sobrevida livre de doença invasiva e no controle da recorrência à distância.

Outras diretrizes, como AGO (Alemanha), AIOM (Itália), CSCO (China) e a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC também recomendam abemaciclibe por sua reconhecida eficácia, reforçando a sua adoção como parte integrante de

estratégias terapêuticas em cenários adjuvantes para pacientes com alto risco de recorrência. Essas diretrizes oferecem uma base sólida para a utilização do abemaciclibe no contexto clínico global, ampliando a possibilidade de cura e controle do câncer de mama em populações de alto risco e, portanto, vulneráveis.

Conclusão: A incorporação do abemaciclibe como terapia adjuvante ao tratamento do câncer de mama precoce RH positivo, HER2 negativo, linfonodo positivo e com alto risco de recorrência é uma estratégia essencial para abordar uma necessidade terapêutica ainda não atendida. No contexto atual, os tratamentos vigentes no SUS, conforme o PCDT para câncer de mama, incluem terapias endócrinas, como inibidores de aromatase e tamoxifeno². No entanto, um percentual considerável de pacientes com alto risco continua a apresentar recorrência da doença. O abemaciclibe, o primeiro inibidor de CDK 4/6 aprovado globalmente, tem se mostrado capaz de reduzir o risco de desenvolvimento de doença invasiva em 32%, o que é um avanço substancial no tratamento dessas pacientes⁵.

A incorporação ao SUS de abemaciclibe como uma opção terapêutica a pacientes com CM precoce HR+, HER2- e com alto risco de recorrência — que representam hoje cerca de 12,8% dos casos novos diagnosticados — assegura um tratamento mais efetivo, aumentando as chances de cura. Essa adição complementará diretamente os objetivos da Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer (PNPCC), que busca garantir o acesso ao cuidado integral, melhorar a qualidade de vida das pacientes e reduzir a mortalidade associada ao câncer de mama.

LISTA DE SIGLAS

ABE	Abemaciclibe
AIO	Análise de Impacto Orçamentário
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVAQ	Anos de vida ajustados por qualidade
CDA	<i>Canadian Drug Agency</i> (previamente conhecido como CADTH)
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
COFINS	Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social
DALYs	Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (<i>Disability-adjusted life years</i>)
EA	Eventos Adversos
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ENI	Estudo não intervencional
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
HER-2	receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
ICMS	Imposto sobre a circulação de mercadorias e de serviços
IQR	Intervalo interquartil
MS	Ministério da Saúde
NHS	<i>National Health System</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
QALY	<i>Quality-adjusted life years</i>
QoL	<i>Quality of Life</i>
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RAM	Reações Adversas ao Medicamentos
RCUI	Razão de Custo-Utilidade Incremental
RH	Receptor hormonal
RMP	Razão de Mortalidade Padronizada
RWD	<i>Real World Data</i>
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM (SUS)
SIH	Sistema de Informações Hospitalares do SUS
SUS	Sistema Único de Saúde
TE	Terapia endócrina

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Taxa padronizada por idade estimada para incidência (casos por 100.000 pessoas) de câncer de mama em mulheres	18
Figura 2: Fluxo de tratamento indicado para pacientes RH-positivo, HER2-negativo na pós menopausa	35
Figura 3: Fluxo de tratamento indicado para pacientes RH-positivo, HER2-negativo na pré menopausa	36
Figura 4: Fluxo de tratamento no contexto da terapia adjuvante	37
Figura 5: Fluxograma de seleção de estudos	54
Figura 6: Desenho do estudo MonarchE.....	55
Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) no momento da análise interina (mediana de 15 meses de acompanhamento)	62
Figura 8: Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de recidiva distante (SLRD) no momento da análise interina (mediana de 15 meses de acompanhamento)	63
Figura 9: Curvas de Kaplan-Meier para Sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) na população com intenção de tratar no acompanhamento adicional (AFU1) [mediana de 27 meses de acompanhamento].....	66
Figura 10: Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de recidiva distante (SLRD) na população com intenção de tratar no acompanhamento adicional (AFU1) [mediana de 27 meses de acompanhamento].....	66
Figura 11: Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) na população com intenção de tratar no acompanhamento por 5 anos [mediana de 54 meses de acompanhamento]	71
Figura 12: Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de recidiva distante (SLRD) na população com intenção de tratar no acompanhamento por 5 anos [mediana de 54 meses de acompanhamento]	71
Figura 13: Gráfico de barras do status de sobrevida ao longo do tempo Pacientes na subpopulação da Coorte 1 que morreram ou tiveram metástases distantes	72
Figura 14: Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) na subpopulação da Coorte 1 em acompanhamento por 5 anos [mediana de 54 meses de acompanhamento]	73

Figura 15: Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de recidiva distante (SLRD) na subpopulação da Coorte 1 em acompanhamento por 5 anos [mediana de 54 meses de acompanhamento]	74
Figura 16: Pontuações MMRM por braço de tratamento	77
Figura 17: Distribuição de respostas para FACT-ES C5 – “eu tenho diarreia”	78
Figura 18: Pontuação total do FACT-B em subgrupos etários.....	81
Figura 19: Avaliação do risco de viés do estudo MonarchE segundo a RoB 2.....	84
Figura 20: Estrutura do modelo.	92
Figura 21: Análise de sensibilidade determinística: diagrama de tornado.....	121
Figura 22: Análise de sensibilidade probabilística: Gráfico de dispersão.....	122

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características clínicas e demográficas principais na linha de base.....	60
Tabela 2: Recorrência de eventos.....	63
Tabela 3: Evolução dos dados de SLDI e SLRD na população com intenção de tratar na primeira análise interina e na AFU1	67
Tabela 4: Locais de recidiva à distância na análise AFU1 [27,1 meses de seguimento]	67
Tabela 5: Dados de segurança mensurados na AFU1 [27,1 meses de seguimento]	68
Tabela 6: Resumo dos resultados de eficácia	75
Tabela 7: Pontuações MMRM por braço de tratamento para FACT-ES C5 “Estou com diarreia”	79
Tabela 8: Taxas de EA por faixas etárias	81
Tabela 9: Principais características do modelo.	94
Tabela 10: Características basais das pacientes.	95
Tabela 11: Resumo das fontes de dados de eficácia clínica e métodos de parametrização	97
Tabela 12: Incidência de eventos adversos graus I/II incluídos no modelo.....	99
Tabela 13: Incidência de eventos adversos grau ≥ 3 incluídos no modelo.....	100
Tabela 14: Utilidades por estado de saúde.....	101
Tabela 15: Desutilidades relacionados a eventos adversos.....	102
Tabela 16: Regimes posológicos	103
Tabela 17: Custos dos medicamentos.....	103
Tabela 18: Custos de administração via intravenosa (por esquema terapêutico, não por droga).	104
Tabela 19: Uso de recurso, frequência e uso unitário para o estado de saúde SLDI...	105
Tabela 20: Tipo de medicamento de MCS em uso concomitante em cada braço	106
Tabela 21: Custo dos medicamentos usados para os MCSs e dosagem utilizadas ...	107
Tabela 22: Uso de recursos por estado de saúde RNM.....	108
Tabela 23: Custo unitário por recurso.....	109
Tabela 24: Uso de recurso por estado de saúde remissão.....	110
Tabela 25: Recorrência Metastática - Resistente à TE SLP	111
Tabela 26: Recorrência Metastática - Resistente à TE	113

Tabela 27: Recorrência Metastática - Sensível à TE SLP	115
Tabela 28: Recorrência Metastática - Sensível à TE SPP	116
Tabela 29: Custo médio por paciente com o manejo de eventos adversos, considerando a frequência de ocorrência	117
Tabela 30: Avaliação da custo-utilidade incremental do ABE+TE versus TE monoterapia.	119
Tabela 31: Resultados da análise de sensibilidade probabilística.	122
Tabela 32: Resultado de procedimentos por ano para os códigos de CID C50.	128
Tabela 33: Cotas de mercado para o cenário de referência	129
Tabela 34: Custos por medicamento	130
Tabela 35: Custos dos eventos adversos	131
Tabela 36: Impacto orçamentário total da inclusão de abemaciclibe para tratamento de câncer de mama precoce HR+/HER2- de alto risco de recorrência no Sistema Único de Saúde (SUS)	133
Tabela 37: Impacto orçamentário total da inclusão de abemaciclibe para tratamento de câncer de mama precoce HR+/HER2- de alto risco de recorrência no Sistema Único de Saúde (SUS) considerando uma redução de 43% da dose nos primeiros 6 meses de tratamento	134

SUMÁRIO

<i>Apresentação</i>	17
1. Contexto	18
1.1. Aspectos Clínicos e Epidemiológicos	18
1.2. Etiologia	20
1.3. Impacto da Doença	26
1.4. Abordagem Terapêutica.....	27
1.5. Tratamento Disponível.....	28
1.5.1. Diretrizes Nacionais (DDT 2019, PCDT 2024 do Ministério da Saúde e SBOC).....	29
1.5.2. Diretrizes Internacionais (NCCN, ASCO, ESMO).....	33
European Society for Medical Oncology (ESMO) 2024	39
1.6. Motivação da Submissão deste Parecer	40
2. A Tecnologia	41
2.1. Descrição.....	41
2.2. Ficha Técnica	42
2.3. Comparadores	46
2.4. Preço Proposto para incorporação	47
3. Avaliação por Outras Agências de ATS	47
3.1. Recomendação de Agências de ATS Internacionais (NICE, SMC, CADTH).....	47
4. Evidência Científica	49
4.1. Revisão Sistemática	50
4.2. Resultados	53
4.2.1. Publicações relacionadas ao estudo MonarchE	54
4.2.2. Avaliação do Risco de viés e da confiança nas estimativas	83
4.3. Conclusões sobre as evidências de eficácia e segurança	85
5. Análise de custo-utilidade	88

5.1.	Objetivo da análise	88
5.2.	Tipo de análise e justificativa	88
5.2.1.	Perspectiva	89
5.2.2.	População alvo	89
5.2.3.	Horizonte Temporal	89
5.2.4.	Taxa de desconto	90
5.2.5.	Comparador	90
5.3.	Estrutura do modelo	90
5.3.1.	Pressupostos do Modelo por Estados de Saúde	92
5.4.	Parâmetros clínicos do modelo.....	95
5.4.1.	Eficácia do Abemaciclibe.....	95
5.4.2.	Eventos Adversos	99
5.4.3.	Dados de Utilidade	101
5.5.	Parâmetros de utilização de recursos e custos do modelo	103
5.5.1.	Custos com medicamentos	103
5.5.2.	Custos com administração	104
5.5.3.	Custos por estado de saúde.....	105
5.5.4.	Custo com eventos adversos	117
5.6.	Análise de sensibilidade	118
5.6.1.	Análise de sensibilidade determinística	118
5.6.2.	Análise de sensibilidade probabilística	119
5.7.	Resultados	119
5.7.1.	Análises de Sensibilidade Univariadas Determinísticas	119
5.7.2.	Análise de Sensibilidade Probabilística.....	122
5.8.	Discussão	123
6.	<i>Análise de Impacto Orçamentário</i>	126
6.1.	Objetivo da análise	126
6.1.1.	Cenários em comparação e tratamentos considerados.....	126
6.1.2.	Estimativa da população-alvo	127
6.1.3.	Cotas de Mercado e Taxa de Incorporação de abemaciclibe	129
6.1.4.	Custos considerados.....	130
6.2.	Resultados	132
6.2.1.	Análise do Caso-Base para o Impacto Orçamentário.....	132

6.2.2.	Análises de Sensibilidade Univariadas Determinísticas	134
6.3.	Discussão	136
7.	<i>Considerações Finais</i>	136
8.	<i>Apêndices</i>	140
9.	<i>Referências</i>	145
10.	<i>ANEXO 1 - Bula aprovada na ANVISA</i>	155
11.	<i>ANEXO 2 - Declarações de Conflito de Interesse</i>	180

Apresentação

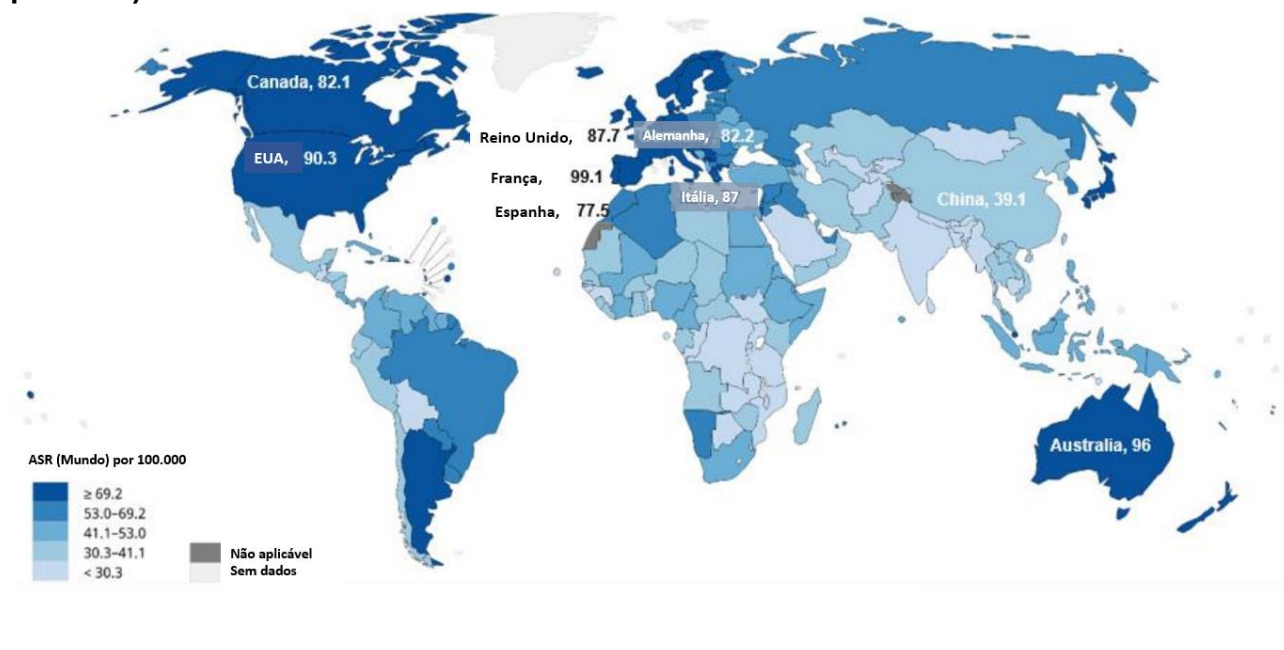
Este documento apresenta as avaliações de eficácia e de segurança, custo-utilidade e impacto orçamentário de abemaciclibe (Verzenios®) em combinação com terapia endócrina como tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama precoce, RH positivo, HER-2 negativo, linfonodo positivo, e com alto risco de recorrência, visando a incorporação do medicamento no Sistema Único de Saúde (SUS). As avaliações de custo-utilidade e de impacto orçamentário serão apresentadas em relatório específico.

1. Contexto

1.1. Aspectos Clínicos e Epidemiológicos

Na maioria dos países, o câncer de mama ocupa o primeiro lugar em incidência e mortalidade. A maioria ocorre em mulheres e menos de 1% ocorre em homens. Entre as mulheres, o câncer de mama é responsável por um em cada quatro casos relacionados ao câncer e uma em cada seis mortes relacionadas ao câncer^{6,7}. Conforme estatísticas do Globocan, em 2020, foi estimado que mais de 2,2 milhões de novos casos tenham sido diagnosticados em ambos sexos, refletindo em uma taxa de incidência ajustada pela idade de 47,8 casos a cada 100.000 habitantes¹. Neste mesmo período, a taxa de mortalidade ajustada por idade foi de 13,6 mortes a cada 100.000 habitantes⁶. Também foi o câncer mais prevalente, com uma taxa estimada em cinco anos de 201,6 por 100.000 habitantes, sendo o câncer mais comum, responsável por 11,7% dos novos casos de câncer.

Figura 1: Taxa padronizada por idade estimada para incidência (casos por 100.000 pessoas) de câncer de mama em mulheres



Fonte: Globocan ⁶

No Brasil, o câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais incidente e primeira causa de morte por câncer na população feminina⁸. Em 2020, ocorreram 17.825 óbitos por câncer de mama feminina, o equivalente a um risco de 16,47 mortes por 100 mil mulheres⁹. Segundo os dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), são estimados 73.610 novos casos

de câncer de mama para cada ano do triênio 2023-2025 no Brasil, correspondendo a um risco estimado de 66,54 casos novos a cada 100 mil mulheres¹.

O câncer de mama é uma doença heterogênea, multifatorial, com grande variação em suas características morfológicas e moleculares e em sua resposta clínica. O avançar da idade é o principal fator de risco e se relaciona ao acúmulo de exposições ao longo da vida e às próprias alterações biológicas decorrentes do envelhecimento^{10,11}. Fatores endócrinos/história reprodutiva, fatores comportamentais/ambientais e fatores genéticos/hereditários também são fatores de risco bem estabelecidos¹².

O câncer de mama é frequentemente categorizado com base na extensão anatômica da doença (incluindo tamanho do tumor, *status* nodal e metástase), na presença ou ausência de biomarcadores e no estadiamento segundo a definição da *American Joint Committee on Cancer* – AJCC (Estágio 0 a Estágio IV).

De acordo com a expressão de biomarcadores, pode ser classificado em quatro subtipos:

- Luminal A: expressam receptores hormonais (RHs), de estrogênio (RE) ou de progesterona (RP) positivos, baixa expressão de Ki-67, um marcador de proliferação celular, 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 mama¹³.
- Luminal B: são RE positivos, podem ser PR negativos e têm uma alta expressão de Ki67 (maior que 20%) Eles são geralmente de grau histológico intermediário/alto. Representa o grupo de tumores luminais com o pior prognóstico pois o Ki67 elevado os faz crescer rápido¹⁴. Cerca de 10 a 20% dos cânceres de mama no mundo são tumores luminais B¹³.
- 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 mama¹³.
- Tipo HER2: são negativos para RHs e HER2-positivo. Estima-se que a prevalência mundial deste subtipo seja 5-15% dos cânceres de mama¹³.

Esses subtipos são comumente agrupados em quatro categorias com base na expressão imuno-histoquímica dos receptores hormonais: receptor de estrogênio positivo, receptor de progesterona positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano positivo e triplo-negativo¹⁴.

Estima-se que a maioria das pacientes (60-70%) com câncer de mama sejam classificadas como RH positivo (+) e HER2 negativo (-) (Luminal A e B), configurando o subtipo

mais comum^{15,16}. A determinação do *status* dos RH e do HER2 é uma prática padrão e de extrema importância após o diagnóstico do câncer de mama, pois fornece informações fundamentais para o prognóstico da doença e para prever a resposta aos tratamentos. Geralmente, o *status* positivo de RH e negativo de HER2 estão associados a um melhor prognóstico^{17,18}.

A proporção de casos de câncer de mama pode ser também estimada de acordo com os subtipos moleculares. Em 2019, um estudo brasileiro estimou que, em mulheres com até 40 anos de idade, a proporção de pacientes com *status* HER2 negativo foi de 70,4% e RH-positivo de 71,1%. Em mulheres acima de 40 anos, as proporções de HER2 negativo e RH-positivo foram maiores, de 77,7% e 79,4%, respectivamente¹⁹.

O estudo AMAZONA III, realizado no Brasil entre 2016 e 2018, examinou as características sociodemográficas e clínico-patológicas de 2.950 pacientes com câncer de mama. A mediana de idade das pacientes foi de 53,9 anos, sendo que a maioria apresentou doença não metastática, em estágio II e III (68,6%), predominantemente do subtipo histológico ductal infiltrante (80,9%). O subtipo mais comum de câncer foi o luminal A (48%), seguido por luminal B HER2-positivo (17%), triplo-negativo (15,6%) e luminal B HER2-negativo (12,1%)²⁰.

As diferenças entre pacientes atendidas no SUS e no Sistema Suplementar de Saúde (SSS) também foram destacadas, refletindo desigualdades no diagnóstico e no estágio da doença. O SUS diagnosticou mais frequentemente casos de câncer de mama em estágios avançados e subtipos mais agressivos, como o luminal B HER2-positivo (19,2% no SUS versus 14,2% no SSS) e HER2-positivo (8,8% no SUS versus 5,1% no SSS). Em contrapartida, no setor privado, houve maior proporção de pacientes diagnosticadas no estágio I, enquanto no SUS a prevalência de casos no estágio III foi superior (33,5% no SUS versus 14,7% no SSS)²⁰. Esses dados refletem a diferença no acesso à triagem, ao diagnóstico precoce e a recursos terapêuticos entre os dois sistemas.

1.2. Etiologia

Os diversos fatores de risco para câncer de mama incluem fatores modificáveis e não-modificáveis. Os principais fatores não-modificáveis incluem sexo feminino, primariamente devido à maior estimulação hormonal pela ação do estrogênio e da progesterona, bem como disrupções no balanço destes hormônios (8,9). Menos de 1% de todos os casos ocorrem em

homens; no entanto, o câncer de mama masculino é uma doença rara que, no momento do diagnóstico, tende a se apresentar de forma mais avançada comparado ao feminino ²¹.

Outros fatores não-modificáveis incluem idade avançada (cerca de 80% dos pacientes com câncer de mama têm pelo menos 50 anos de idade, e mais de 40% têm pelo menos 65 anos de idade); história familiar (aproximadamente 13 – 19% dos pacientes têm um parente de primeiro grau com a mesma condição); história familiar de câncer de ovário; mutações genéticas, em especial nos genes *BRCA1* e *BRCA2*; história reprodutiva; densidade do tecido mamário (razão entre o tecido glandular e o tecido adiposo da mama); história pessoal de câncer de mama; e exposição prévia a radioterapia no tórax. Os principais fatores de risco modificáveis incluem uso de medicamentos (especialmente terapia de reposição hormonal), sedentarismo, obesidade; consumo de álcool e tabagismo²².

Diagnóstico

O diagnóstico preconizado pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do câncer de mama do Ministério da Saúde é o exame físico (na presença de nódulo mamário) seguido de biópsia. A biópsia da lesão é feita quando há suspeita de neoplasia em exames de detecção precoce, como mamografia ou exame físico (nódulo mamário podendo apresentar assimetria ou retração). O objetivo da biópsia inicial é obter um material suficiente para diagnóstico, sempre utilizando a conduta menos invasiva, para evitar desnecessária excisão cirúrgica de lesões benignas. Uma nova anamnese é recomendada após confirmação diagnóstica por estudo histopatológico, com ênfase na história familiar, comorbidades, fatores de risco e a evolução cronológica da doença. E um novo exame físico completo deve ser realizado para identificar novos sítios (ou potenciais sítios) da doença. O subtipo de câncer é diagnosticado geralmente por imuno-histoquímica⁹.

O diagnóstico precoce do câncer de mama, seguido de tratamento adequado e em tempo oportuno, está diretamente associado a um melhor prognóstico. No entanto, quando o diagnóstico é tardio, as chances de cura diminuem significativamente⁹. A sobrevida dos pacientes é reduzida conforme o avanço da doença no momento do diagnóstico e a presença de metástases complica ainda mais o quadro clínico, resultando em menor sobrevida e pior qualidade de vida²³.

A base do diagnóstico do câncer de mama segue o padrão de diagnóstico patomorfológico, em que os resultados do estudo histopatológico incluem: tipo histológico do tumor e seu grau de malignidade, grau de avanço de acordo com a classificação TMN,

expressão dos receptores de estrogênio e progesterona, expressão do receptor HER2 e, mais recentemente, índice Ki-67 de proliferação celular²⁴.

Os casos de câncer invasivos podem ser divididos em padrões histopatológicos morfológicos distintos: sendo os mais proeminentes o carcinoma ductal invasivo (CDI) e o carcinoma lobular invasivo (CLI). Enquanto o carcinoma ductal invasivo é responsável pela maior parte dos casos recém-diagnosticados, a incidência do carcinoma lobular invasivo exibiu uma tendência ascendente significativa²⁵. Dos carcinomas in situ não invasivos, mais de 80% são ductais e cerca de 10% são lobulares²⁶. Os CLIs são mais frequentemente doenças multicêntricas, apresentando-se ao diagnóstico em ambas as mamas, em sua maioria acometendo mulheres mais idosas e tipicamente apresenta positividade para receptores hormonais, com prognóstico mais favorável comparado a pacientes com CDI. Existem ainda outros subtipos mais raros como carcinoma tubular, o medular, o mucinoso ou colóide, o papilífero ou ainda tumores que se comportam como mistos. Estes são bem raros e costumam ter um excelente prognóstico.

O câncer de mama pode, ainda, ser classificado em termos moleculares pela análise genética do material histopatológico ou, mais comumente, por imuno-histoquímica. A classificação molecular do câncer de mama revolucionou o entendimento dessa doença ao utilizar a análise de perfis de expressão gênica para identificar subtipos intrínsecos do câncer de mama. Essa classificação foi feita a partir de estudos de microarranjo de DNA²⁷ e baseado nisso atualmente utilizamos a imuno-histoquímica (método mais barato e facilmente replicado) para a classificação dos tumores. Os cinco subtipos considerados para decisão terapêutica são luminal A, luminal B, luminal híbrido, HER2 positivo triplo negativo, que variam totalmente na evolução clínica e principalmente no prognóstico. Na prática clínica, pacientes com câncer de mama são estratificadas e tratados com base na expressão de certos receptores de tumor que foram demonstrados como importantes biomarcadores preditivos e prognósticos, além dos critérios clínico-patológicos. O status dos receptores hormonais de estrógeno e progesterona e a avaliação do status do HER2 são os mais utilizados. O status de RH e HER2 são denotados como positivos ou negativos.

Pacientes com tumores RH positivo e HER2 negativo são os mais comuns dentre todos os subtipos de câncer de mama, representando 70% dos casos, sendo essa a população de interesse da presente submissão (Quadro 1).

Quadro 1: Informações fundamentais no relatório patológico do câncer de mama

Tipo histológico de acordo com a classificação da OMS
Grau histológico de acordo com o sistema <i>Scarff-Bloom-Richardson</i> modificado por Elston e Ellis.
Êmbolo vascular peritumoral ou linfático
Status do receptor hormonal (RE ou RP)
Status do receptor do fator de crescimento humano epidermal 2 (HER2)
Margem de excisão (mm)
Tamanho do tumor; tumor único ou múltiplos tumores
Carcinoma <i>in situ</i> (tipo, grau e percentual)
Status do linfonodo
Estágio patológico de acordo com o sistema TNM
Escore Ki67 de acordo com diretrizes internacionais*

Abreviações: RE, receptor de estrogênio; RP, receptor de progesterona; mm, milímetros; TNM, tumor, nodo e metástase. * particularmente relevante para câncer de mama RH-positivo, HER2-negativo.

Estadiamento e classificação de risco

A maioria dos pacientes com câncer de mama apresenta doença inicial ou localizada que pode ser tratada com tratamento cirúrgico com intenção curativa) (estágios I a III), enquanto uma parcela menor é diagnosticada com câncer de mama avançado ou metastático (estágio IV)²⁸. Este dossiê contempla os Estágios II-III com comprometimento de linfonodos e alto risco de recorrência.

A abordagem terapêutica é norteada de acordo com o sistema TNM (tamanho do **Tumor**, condição dos **linfoNodos** axilares e presença de **Metástase** distante). Atualmente seguimos a recomendação da 8ª edição da classificação TNM mais atual foi publicada em 2017 pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e a avaliação correta de todos os elementos permite que seja possível determinar o estágio do câncer, sendo este o fator prognóstico mais importante ²⁹. O câncer de mama não-metastático (localizado) pode ser agrupado em duas grandes categorias:

- Estágio inicial: incluindo pacientes com estágio I, IIA, ou um subconjunto de doença em estágio IIB (T2N1);
- Localmente avançado: incluindo o subgrupo de pacientes com estágio IIB (T3N0) e estágio IIIA a IIIC ³⁰.

O estadiamento é empregado com intuito de classificar a neoplasia de acordo com sua extensão (locorregional e a distância), para estabelecer padrões que auxiliam na orientação

da abordagem terapêutica e prognóstico dos casos. De acordo com as AJCC, o estágio pode ser classificado em 8 categorias, a depender da classificação TNM, conforme apresentado no Quadro 2.

Quadro 2: Estadiamento do câncer de mama, segundo a AJCC

Estágio	Descrição
0	TisN0M0
I	T1N0M0
IIA	T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0
IIB	T2N1M0, T3N0M0
IIIA	T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0
IIIB	T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0
IIIC	Qualquer T, N3M0
IV	Qualquer T, qualquer N, M1

Tis: carcinoma in situ; T0: sem evidência de tumor primário; T1: tumor com até 1 cm em sua maior dimensão, incluindo T1mic (microinvasão - extensão de células neoplásicas além da membrana basal: tumor com até 0,1 cm em sua maior dimensão), T1a tumor com até 0,5 cm em sua maior dimensão, T1b tumor com mais de 0,5 e até 1 cm em sua maior dimensão, T1c tumor com mais de 1 cm e até 1 cm em sua maior dimensão; T2: tumor com mais de 1 cm e até 5cm em sua maior dimensão; T3: tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão; T4: qualquer T com extensão para pele ou parede torácica, incluindo T4a extensão para a parede torácica, T4b edema (incluindo peau d'orange), ulceração da pele da mama, nódulos cutâneos satélites na mesma mama, T4c associação do T4a e T4b, T4d carcinoma inflamatório; Tx: o tumor não pode ser avaliado; N0: Ausência de metástase; N1: Linfonodo(s) homolateral(is) móvel(is) comprometido(s); N2: Metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), fixos uns aos outros ou fixos a estruturas vizinhas ou metástase clinicamente aparente somente para linfonodo(s) da cadeia mamária interna homolateral, incluindo N2a Metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is) fixo(s) uns aos outros ou fixos a estruturas vizinhas e N2b Metástase clinicamente aparente somente para linfonodo(s) da cadeia mamária interna homolateral, sem evidência clínica de metástase axilar; N3: Metástase para linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem comprometimento do(s) linfonodo(s) axilar(es), ou para linfonodo(s) da mamária interna homolateral clinicamente aparente na presença de evidência clínica de metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), ou metástase para linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem comprometimento do(s) linfonodo(s) axilar(es) ou da mamária interna, incluindo N3a Metástase para linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(is), N3b Metástase para linfonodo(s) da mamária interna homolateral e para linfonodo(s) axilar(es) e N3c Metástase para linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is); M0: sem metástase a distância; M1: com metástase a distância; Mx: Metástase à distância não pode ser avaliada

O câncer de mama inicial é tratado com intenção curativa, no entanto aproximadamente 20-30% das mulheres com câncer de mama inicial RH positivo podem apresentar recidiva da doença, geralmente com metástase incurável^{3,31,32}. Para os tumores luminais o risco de recidiva existe durante toda a vida e incluem tamanho tumoral (quanto maior o tamanho maior o risco), envolvimento dos linfonodos axilares, alto grau histológico e altas taxas de expressão/alto índice de Ki-67. Como exemplo a associação da interrupção da hormonioterapia adjuvante em 5 anos associada ao comprometimento linfonodal (mais que 4 linfonodos) confere um risco de 50% de recidiva a distância em 20 anos³³. Atualmente, não há

uma única definição padrão de câncer de mama inicial de alto risco com base nesses fatores de risco.

O grau tumoral é um fator prognóstico que indica o potencial agressivo da neoplasia. É determinado pela avaliação de características morfológicas (formação de túbulos, pleomorfismo nuclear e contagem mitótica calibrada), avaliando um valor de 1 (favorável) a 3 (desfavorável) para cada característica e totalizando as pontuações para todas as três categorias.

Embora existam fatores de risco bem reconhecidos para recidiva da doença, não há uma definição padrão única de alto risco. Neste dossiê, foram definidos como de alto risco os seguintes critérios:

- Envolvimento tumoral patológico em ≥ 4 linfonodos axilares ipsilaterais ou
- Envolvimento tumoral patológico em 1-3 linfonodos axilares ipsilaterais associado a pelo menos um (01) dos seguintes critérios:
 - i) Doença de grau histológico 3 (elevado) e/ou;
 - ii) Tamanho do tumor primário patológico ≥ 5 cm e/ou;
 - iii) Índice Ki-67 de $\geq 20\%$.

Prognóstico

O prognóstico do câncer de mama inicial é melhor nos estágios iniciais: pacientes no estágio 0 e I apresentam taxa de quase 100% de sobrevida em 5 anos, reduzindo para 93% e 72% nos estágios II e III, respectivamente^{34,35}. Alguns pacientes apresentam recidiva com câncer metastático em que a doença progride a outras partes do corpo, como ossos, fígado e pulmão. O câncer que progride a um estágio avançado é considerado incurável. Nesses casos, o prognóstico é reduzido substancialmente: há cerca de uma década, a estimativa era de que apenas 22% dos pacientes com doença em estágio IV sobreviviam seus próximos 5 anos, com uma mediana de sobrevida global (SG) entre 2 a 3 anos. Nos últimos anos, após a introdução dos inibidores de CDK4/6 associados a hormonioterapia no estadió IV, observamos benefícios estatística e clinicamente significativos com aumento da mediana de SG para mais de 5 anos, tanto em ensaios clínicos randomizados^{36,37} como em meta-análises e estudos com dados de mundo real^{38,39}.

Em relação ao subconjunto de pacientes de interesse a esta submissão, de alto risco de recorrência, RH positivo, HER2 negativo, cerca de 7 a 11% apresentam recidiva local nos 5

primeiros anos do tratamento e 30% eventualmente vivenciam uma recorrência da doença com metástase após tratamento com intenção curativa⁴⁰.

1.3. Impacto da Doença

O câncer de mama implica em importante fardo humanístico em todos os estágios da doença. Pacientes com câncer de mama inicial apresentam menores níveis de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) comparado a pacientes sem câncer de mama e mulheres com estágios mais altos de câncer de mama relatam pior QVRS do que aquelas com estágios mais baixos. Logo, a QVRS deteriora à medida que os estágios do câncer progridem⁴¹.

Em uma pesquisa transversal de 2018 conduzida em 12 províncias na China de 2013 a 2014, a QVRS em pacientes com câncer de mama (estágios I-III: 91,1%; estágio IV: 8,9%) foi comparada a pacientes com lesões pré-cancerígenas. A pontuação média de utilidade do EQ-5D (onde zero é equivalente à morte e 1 representa a melhor saúde imaginável) foi significativamente menor em pacientes com câncer de mama em comparação com aqueles com lesões pré-cancerígenas (0,781 versus 0,887, respectivamente, $p<0,001$). Da mesma forma, as pontuações foram menores em pacientes com doença em estágio III ($p<0,001$) em comparação com os estágios I-II⁴².

Os sintomas da doença e efeitos adversos do tratamento são as principais razões para redução na qualidade de vida. Os principais sintomas físicos, emocionais e sociais incluem fadiga, solidão, depressão, falta de esperança, perturbação na imagem corporal e redução do tempo de lazer com amigos e outras atividades sociais⁴¹.

A longa duração do tratamento e as incertezas em relação à progressão da doença também afetam negativamente a habilidade dos pacientes em lidar com a doença⁴³. Além disso, pacientes brasileiros com câncer de mama perdem 1,3 vezes mais anos de vida por morte prematura e perda da saúde em comparação com pacientes de outros países da América Latina, segundo dados de 2017. Quando comparados a países da União Europeia e aos Estados Unidos, essa diferença mais do que dobra⁴⁴.

Pacientes com câncer de mama apresentam problemas moderados a graves relacionados a ansiedade e depressão dentro do primeiro ano do diagnóstico^{45,46}, demonstrando o importante fardo psicológico associado à doença. Em outro trabalho envolvendo mais de 1.000 participantes em remissão, mais da metade das pacientes relataram problemas cognitivos, fadiga, medo de recorrência, sofrimento emocional e problemas relacionados a identidade e luto. Além dos problemas psíquicos, a progressão da

doença leva a prejuízo na QVRS por impacto negativo na capacidade de trabalhar e cumprir tarefas usuais do cotidiano^{47,48}. A progressão da doença está associada à piora de sintomas físicos como dor, fadiga, distúrbios do sono e efeitos adversos do próprio tratamento. Dor física também é um sintoma que aumenta em intensidade e frequência à medida que o câncer progride para estágios mais avançados, particularmente em casos de metástase distante em comparação à doença locorregional. De maneira geral, os achados indicam importante impacto da doença mesmo em estágio inicial, que se exacerbam na progressão e na recorrência. A prevenção da recidiva e progressão a um estágio avançado protegem os pacientes de uma dor mais grave e maiores prejuízos à QVRS.

Evidências denotam o impacto adverso do câncer de mama inicial na funcionalidade/incapacidade. Mobilidade restrita do ombro, linfedema e dor no braço/ombro está associado a uma baixa QVRS. Um estudo de 2014 avaliou a QVRS de pacientes operadas de câncer de mama em períodos iniciais e investigou sua relação com dor, força de preensão manual, incapacidade e estado emocional. Os resultados mostraram que a reabilitação de pacientes que foram submetidas à cirurgia de câncer de mama deve ser focada na melhora da dor no ombro, incapacidade, estado emocional e força de preensão manual, o que pode melhorar a QVRS nesses pacientes em períodos iniciais⁴⁹.

O impacto econômico do câncer de mama também é significativo, sendo a principal causa de anos de vida perdidos ajustados pela incapacidade (DALYs). Em 2017, a doença foi responsável por cerca de 17,7 milhões de DALYs em todo o mundo, com uma taxa de 216 DALYs padronizadas por idade a cada 100 mil habitantes^{50,51}. No cenário nacional, um estudo estimou que, em 2004, foram perdidos 297 DALYs por cada 100 mil mulheres devido ao câncer de mama⁵². Este incorre em aumento direto nos custos relacionados ao tratamento, com impacto indireto através de absenteísmo no trabalho e recursos financeiros e humanos com cuidadores⁵³⁻⁵⁵.

1.4. Abordagem Terapêutica

O objetivo do tratamento tanto no câncer de mama inicial quanto no localmente avançado é a cura. Infelizmente, estima-se que 30% de todos os casos de câncer de mama inicial ou doença localmente avançada passível a tratamento cirúrgico apresentará uma recidiva após o tratamento primário, resultando em uma doença recidivada loco-regionalmente ou à distância. No subgrupo de pacientes em que a presente submissão se propõe (aqueles com alto risco de recidiva), esta proporção é substancialmente maior, com risco triplicado em

relação às pacientes sem critérios de alto risco para recorrência: *hazard ratio* para sobrevida livre de doença invasiva de 3,07 (IC 95%: 2,45-3,83) e para sobrevida livre de recidiva à distância de 3,15 (IC 95%: 2,49-3,97)^{36,56}.

1.5. Tratamento Disponível

O arsenal terapêutico do câncer de mama não metastático é amplo; e inclui desde cirurgia do tumor primário, radioterapia (como tratamento local), tratamento sistêmico (seja com quimioterapia e/ou hormonioterapia), normalmente combinadas. O caso, o tratamento medicamentoso pode ser prévio a cirurgia (neoadjuvante) ou após a cirurgia (adjuvante)⁵⁷. Tanto no tratamento da doença metastática quanto na adjuvância é fundamental considerar o status menopausal da paciente para o uso de hormonioterapia. Assim os inibidores da aromatase em monoterapia não devem ser prescritos enquanto houver função ovariana.

Especialmente na adjuvância as opções de tratamento hormonal são tamoxifeno, indicado para mulheres na pré e na pós-menopausa, ou inibidor da aromatase, indicado apenas para mulheres na pós-menopausa⁵⁸. Mulheres na pré-menopausa candidatas a uso de inibidores da aromatase devem ter sua função ovariana bloqueada, isto pode ser feito com o uso de análogos do hormônio liberador de gonadotrofina ou ainda outros meios de supressão da função ovariana, como a ooforectomia cirúrgica ou eventualmente actínica. A supressão e ablação ovariana em combinação com medicamento endócrino é opção terapêutica nos casos de câncer invasivo⁵⁹ e deve ser considerado para as pacientes com alto risco de recidiva⁶⁰.

Pacientes com câncer de mama avançado ou metastático HER2 negativo e status positivo de receptor de estrogênio 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^{57-59,61}. O abemaciclibe é o único inibidor de cinase 4/6 dependente de ciclina – CDK4/6 – aprovado atualmente para o câncer de mama RH positivo, HER2 negativo e linfonodo positivo no Brasil^{61,62}.

É importante destacar que na hormonioterapia, o *status* menopausal da paciente deve ser considerado. Os inibidores da aromatase em monoterapia não devem ser prescritos enquanto houver função ovariana. Assim, as opções de tratamento hormonal adjuvante são

tamoxifeno, indicado para mulheres na pré e na pós-menopausa, ou inibidor da aromatase, indicado apenas para mulheres na pós-menopausa⁵⁸. Mulheres na pré-menopausa tornadas na pós-menopausa por análogos do hormônio liberador de gonadotrofina ou por outros meios de supressão da função ovariana, como a ooforectomia cirúrgica ou actínica, devem ser tratadas como mulheres na pós-menopausa. A supressão e ablação ovariana em combinação com medicamento endócrino é opção terapêutica nos casos de câncer invasivo⁵⁹.

1.5.1. Diretrizes Nacionais (DDT 2019, PCDT 2024 do Ministério da Saúde e SBOC)

Diretrizes do Ministério da Saúde (2019)

No geral, pacientes com doença em estágio inicial podem ser submetidas a cirurgia do tumor primário (mastectomia ou cirurgia conservadora), com ou sem radioterapia (RT).

As cirurgias são atualmente conhecidas como radicais (mastectomias) ou conservadoras (que preservam parcialmente a mama) e, no caso dos tumores invasivos são habitualmente associadas a avaliação axilar, podendo mais conservadoras (como na pesquisa de linfonodo sentinela)^{63,64} ou esvaziamento axilar de níveis variados (dependendo do comprometimento linfonodal)⁶⁵.

Após tratamento local definitivo, a terapia sistêmica adjuvante pode ser oferecida baseada nas características do tumor primário como tamanho, grau, número de linfonodos envolvidos, status dos receptores hormonais de RE e RP, e do HER2. Em alguns casos, pacientes com doença invasiva em estágio inicial (especialmente HER2 positivo ou triplo-negativo) podem ser tratados com terapia neoadjuvante primeiro, seguido de cirurgia. As DDTs do Ministério da Saúde preconizam que pacientes com qualquer grau de positividade no exame imunohistoquímico para receptores hormonais devem, salvo casos de contraindicação absoluta, receber hormonioterapia adjuvante ou paliativa; quanto maior o escore de positividade, maior o benefício do tratamento⁶⁶. De acordo com as diretrizes da *American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP)* de 2018, o câncer de mama é classificado como HER2-positivo quando a expressão de HER2 é pontuada como 3+ por imuno-histoquímica (IHQ) ou 2+ na IHQ com amplificação genética por hibridização in situ reflexa (ISH). Ao contrário, tumores com pontuações IHQ 0 e 1+, ou 2+ com ISH negativo, são clinicamente HER2-negativos porque não apresentam uma resposta significativa aos medicamentos anti-HER2 tradicionais. O ISH é usado como um teste reflexo quando o resultado da IHQ é ambíguo (pontuação 2+)⁶⁷.

As opções de tratamento hormonal adjuvante são: tamoxifeno (TMX) na dose de 20 mg/dia, indicado nos casos de mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa, ou um inibidor da aromatase (IA), indicado apenas para mulheres na pós-menopausa. Os IA incluem anastrozol (1 mg/dia), letrozol (2,5 mg/dia) e exemestano (25 mg/dia). A supressão ovariana combinada ao uso de TMX ou IA na pré-menopausa não é preconizado pelas DDTs. O uso de TMX é indicado por 5 anos nos casos de mulheres na pré-menopausa; na pós-menopausa, é recomendado o uso de IA por 5 anos ou a modalidade de *switch* (troca de medicamento após 2-3 anos de uso) até completar 5 anos. O uso de TMX estendido por 10 anos pode ser considerado individualmente em pacientes com tumores de alto risco de recidiva.

Além disso, as DDTs recomendam que pacientes de risco intermediário a alto devem ser considerados inicialmente para tratamento com quimioterapia adjuvante, desde que não haja contraindicação. Para pacientes de alto risco, o esquema de quimioterapia adjuvante preconizado pelas DDTs é apresentado na Quadro 3.

Quadro 3: Tratamento adjuvante para pacientes de alto risco. Ministério da Saúde, 2019

Pacientes de alto risco	
Pré-menopausa	Pós-menopausa
- FAC ou FEC por 6 ciclos ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m² semanal por 12 ciclos; - FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m² semanal por 8 ciclos; - Se RH positivo: tamoxifeno por 5 anos, caso paciente em pós-menopausa. Ao fim deste período, considerar 5 anos de inibidor de aromatase como adjuvância estendida. Caso em pré-menopausa, considerar terapia estendida por 10 anos com tamoxifeno.	- FAC ou FEC por 6 ciclos, ou - AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m² semanal por 12 ciclos; - FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100 mg/m² a cada 21 dias; - Paclitaxel 80 mg/m² semanal por 8 ciclos; - Se RH positivo: tamoxifeno ou inibidor de aromatase (letrozol, anastrozol e exemestano) upfront, ou switch.

Esquemas quimioterápicos: AC–doxorrubicina 60mg/m² mais ciclofosfamida 600mg/m²; FAC– 5- fluorouracila 500mg/m² mais doxorrubicina 50mg/m² mais ciclofosfamida 500mg/m²; FEC – 5- fluorouracila 500mg/m² mais epirrubicina 100 mg/m² mais ciclofosfamida 500mg/m²; TC – docetaxel (taxotere) 75 mg/m² mais ciclofosfamida 600 mg/m². Fonte: Diretrizes do Ministério da Saúde (2019) ⁵⁷

Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica de Câncer de Mama (25 de novembro de 2024)

Hormonioterapia Adjuvante

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) recentemente aprovado para câncer de mama, a hormonioterapia é indicada para pacientes com tumores que expressam receptores hormonais (RH positivos)². A escolha do medicamento depende do status menopausal da paciente:

- Pós-menopausa: Preferem-se os inibidores de aromatase, como anastrozol, letrozol ou exemestano.
- Pré-menopausa: O tratamento pode incluir tamoxifeno isolado ou combinado com supressão ovariana (exemplo: goserrelina ou ooforectomia).

O PCDT recomenda que a hormonioterapia seja mantida por um período mínimo de cinco anos, podendo ser estendida para até dez anos em pacientes com alto risco de recorrência. Monitorar sinais de resistência endócrina é essencial, permitindo ajustes no esquema terapêutico em caso de progressão ou recidiva da doença.

Decisão pelo Tratamento Adjuvante

Conforme o PCDT, a escolha do tratamento adjuvante deve levar em consideração características clínicas e patológicas do tumor, tais como:

- Tamanho do tumor.
- Grau histológico.
- Expressão de biomarcadores (RH e HER2).
- Status menopausal.
- Presença de linfonodos comprometidos.
- Condições gerais da paciente.

O protocolo sugere o uso de ferramentas prognósticas, como o sistema PREDICT, para auxiliar na decisão terapêutica. Pacientes com risco intermediário ou alto de recidiva são fortes candidatas ao uso combinado de quimioterapia e hormonioterapia. O esquema terapêutico deve ser discutido detalhadamente com a paciente, considerando preferências individuais, tolerância ao tratamento e conformidade com as diretrizes nacionais.

Tumores Hormônio-Positivos HER2-Negativos

Para pacientes com tumores RH positivos e HER2 negativos, o PCDT recomenda um tratamento sistêmico adjuvante que pode incluir:

- Quimioterapia.
- Hormonioterapia.
- Radioterapia combinada em casos específicos.

O uso de tamoxifeno, anastrozol, letrozol e exemestano está indicado com base nas características moleculares e clínicas do tumor².

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

Em 2024 a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) publicou recomendações para o tratamento adjuvante do câncer de mama que englobam dois pilares: quimioterapia e hormonioterapia. Este, por sua vez, é indicado segundo o *status* menopausal⁴⁴. Os esquemas de quimio e hormonioterapia adjuvantes recomendados estão representados na Quadro 4. A sociedade sugere ainda critérios (i) tumores < 5 mm ou LFN negativo e sem nenhum outro aspecto de mau prognóstico; ii) pacientes na pós-menopausa com até 3 LFN positivos e baixo risco genômico) para identificar pacientes que não necessitam de quimioterapia adjuvante, de modo a evitar riscos desnecessários associados a um tratamento cujos benefícios não compensarão devido ao perfil de toxicidade.

Para mulheres na perimenopausa, o tratamento iniciado com tamoxifeno, durante 2-3 anos, pode ser depois substituído por IA por mais 2-3 anos, caso as concentrações hormonais confirmem que a mulher entrou no climatério.

O uso de iCDK4/6 tem sido foco de numerosos estudos na doença inicial. Os resultados de 3 estudos testando a combinação de HT + iCDK4/6 vs. HT foram apresentados: Pallas e Penelope-B (palbociclib) e Monarch-E (abemaciclib). Apenas neste último foi demonstrado benefício com a adição de abemaciclib por 2 anos ao tratamento padrão de paciente de alto risco (Quadro 4).

Quadro 4: Tratamento adjuvante recomendado para pacientes com câncer de mama RH-positivo, HER2-negativo. Adaptado de Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 2024

Tratamento	Recomendações
Quimioterapia adjuvante	- Doxorrubicina + ciclofosfamida + filgrastima (dose densa) → paclitaxel semanal (ou paclitaxel dose densa) - Doxorrubicina + ciclofosfamida (dose padrão) → paclitaxel semanal (ou docetaxel) - Doxorrubicina + ciclofosfamida (dose padrão) - Docetaxel + ciclofosfamida + avaliar individualmente a necessidade de G-CSF - Ciclofosfamida (oral ou endovenosa) + metotrexato + 5-fluorouracila
Hormonioterapia adjuvante	Mulheres na pré-menopausa

	- Tamoxifeno por 5 a 10 anos, individualizar tratamento de acordo com risco de recidiva - Supressão ovariana por 2-5 anos em combinação com tamoxifeno ou IA por 5 anos Mulheres na pós-menopausa - Tamoxifeno por 5 a 10 anos - Anastrozol por 5 a 10 anos - Letrozol por 5 a 10 anos - Exemestano por 5 a 10 anos - Inibidor de aromatase por 2-3 anos seguido por tamoxifeno e continuado até pelo menos 5 anos de tratamento endócrino
--	--

Fonte: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

1.5.2. Diretrizes Internacionais (NCCN, ASCO, ESMO)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – versão 5.2024

As diretrizes mais recentes da NCCN, publicadas na versão 5.2024, continuam a oferecer recomendações detalhadas para o tratamento adjuvante do câncer de mama inicial, com base em fatores como status hormonal (RH), expressão de HER2, tamanho tumoral e envolvimento linfonodal. O documento traz:

1. **Quimioterapia e Terapia Endócrina:** Pacientes com tumores RH-positivos e HER2-negativos recebem terapia endócrina adjuvante para reduzir o risco de recorrência e aqueles considerados de alto risco para recidiva à distância, apesar da terapia endócrina adjuvante, recebem quimioterapia adjuvante. A quimioterapia e a terapia endócrina devem ser administradas sequencialmente, com a terapia endócrina administrada após a quimioterapia.

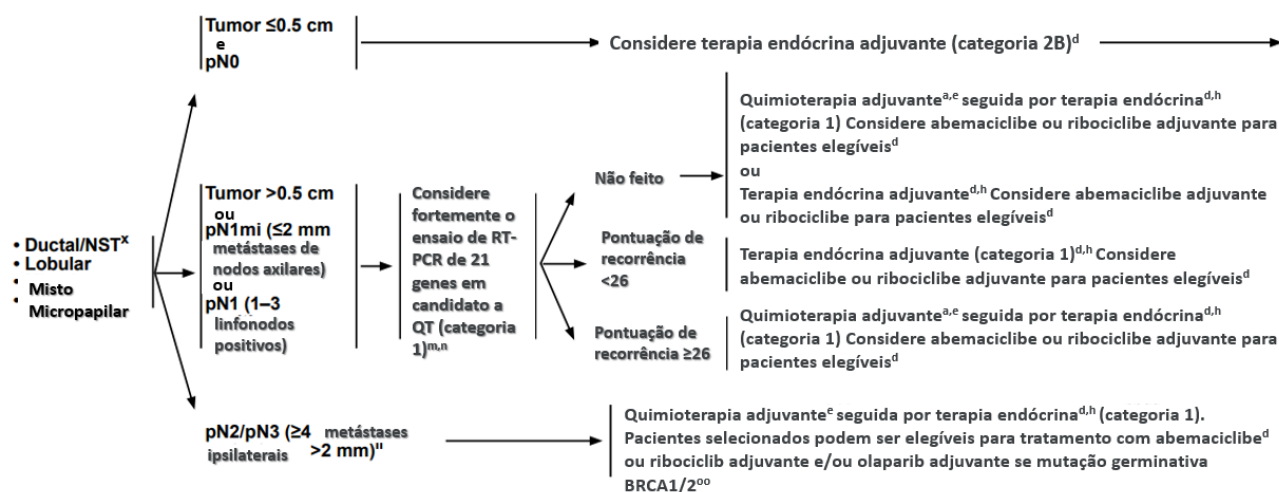
Para pacientes com quatro ou mais linfonodos envolvidos, o painel recomenda quimioterapia adjuvante sistêmica seguida de terapia endócrina (categoria 1). Pacientes com menos de quatro linfonodos envolvidos ou com pN1mi e metástase de linfonodo axilar menor ou igual a 2 mm são, na maioria das vezes, candidatos à quimioterapia, além da terapia endócrina. O painel recomenda que a tomada de decisão clínica para quimioterapia adjuvante seja baseada em elementos de estratificação de risco, como características clínicas, estágio do tumor, patologia e

comorbidades. Se o paciente não for candidato à quimioterapia, o painel recomenda apenas terapia endócrina adjuvante (categoria 2A).

2. **Uso de Abemaciclib:** De acordo com a diretriz, 2 anos de terapia adjuvante CDK 4/6 com abemaciclib deve ser considerada em combinação com a terapia endócrina em pacientes com câncer de mama RH-positivo/HER2-negativo, câncer de mama de alto risco (categoria 1). Recomendação que reflete os resultados positivos do estudo *monarchE* na redução do risco de recidiva. No estudo, a adição de 2 anos de abemaciclib à terapia endócrina reduziu o risco absoluto de recorrência em 4 anos em 6,4% (HR 0,664, IC95% 0,578-0,762, $P < 0,0001$) em pacientes com câncer de mama de alto risco RH-positivo/HER2-negativo, definido como 4 ou mais linfonodos patologicamente envolvidos confirmados no pré-operatório e/ou na cirurgia, ou 1–3 linfonodos patologicamente envolvidos com pelo menos um cofator de alto risco associado (grau 3 e/ou tamanho ≥ 5 cm e/ou Ki 67% $\geq 20\%$).
3. **Terapia Endócrina:** De acordo com o painel, as opções de terapia endócrina incluem inibidor da aromatase (com supressão da função ovariana - OFS para pacientes na pré-menopausa) ou tamoxifeno (com ou sem OFS para pacientes na pré-menopausa). A opção de terapia endócrina preferida para pacientes na pós-menopausa é um inibidor de aromatase (IA). Vários estudos avaliaram os IA no tratamento de pacientes na pós-menopausa com câncer de mama em estágio inicial. Esses estudos utilizaram IA como terapia adjuvante inicial, como terapia sequencial após 2 a 3 anos de tamoxifeno ou como terapia estendida após 4,5 a 6 anos de tamoxifeno. Os IAs não são ativos no tratamento de pacientes com ovários funcionais e não devem ser usados.
4. **Considerações sobre Quimioterapia:** A NCCN continua a recomendar quimioterapia adjuvante antes da terapia endócrina para pacientes de alto risco, especialmente aqueles com tumores maiores ou com envolvimento linfonodal extenso. O benefício incremental de adicionar quimioterapia adjuvante à terapia endócrina em pacientes com baixo risco clínico de recorrência, como aqueles com tumores muito pequenos, de baixo grau e linfonodos negativos é relativamente pequeno. A decisão de administrar ou não quimioterapia adjuvante em pacientes com tumores HR-positivos e HER2-negativos é baseada em muitos fatores, como status dos linfonodos, tamanho, grau, invasão linfovascular, idade, presença de comorbidades e/ou resultados de um teste de perfil de expressão gênica. Esquemas baseados em doxorrubicina e ciclofosfamida, seguidos de paclitaxel ou docetaxel, são amplamente indicados.

Figura 2: Fluxo de tratamento indicado para pacientes RH-positivo, HER2-negativo na pós menopausa

TRATAMENTO ADJUVANTE SISTÊMICO: DOENÇA RH-POSITIVA – HER2-NEGATIVA^b
 PACIENTES NA PÓS-MENOPAUSA com TUMORES pT1–3 e pN0 ou pN+



^bEmbora pacientes com cânceres com coloração IHC de 1% a 100% ER sejam considerados ER-positivos e elegíveis para terapias endócrinas, há dados mais limitados sobre o subgrupo de cânceres com resultados ER-baixo-positivos (1% a 10%). O grupo ER-baixo-positivo é heterogêneo com comportamento biológico relatado frequentemente semelhante aos cânceres ER-negativos; portanto, a consideração individualizada dos riscos versus benefícios da terapia endócrina e terapias adjuvantes adicionais deve ser incorporada à tomada de decisão.

^dConsulte Terapia com inibidor endócrino adjuvante ± CDK4/6 e Princípios da terapia endócrina adjuvante.

^eRegimes de terapia pré-operatória/adjuvante.

^hConsidere a terapia adjuvante com bifosfonatos para redução do risco de metástase à distância por 3 a 5 anos em pacientes na pós-menopausa (natural ou induzida) com tumores de alto risco com linfonodos negativos ou positivos.

ⁱExistem poucos dados sobre o papel dos ensaios de expressão gênica em pacientes com ≥4 linfonodos axilares ipsilaterais. As decisões de administrar quimioterapia adjuvante para esse grupo devem ser baseadas em fatores clínicos.

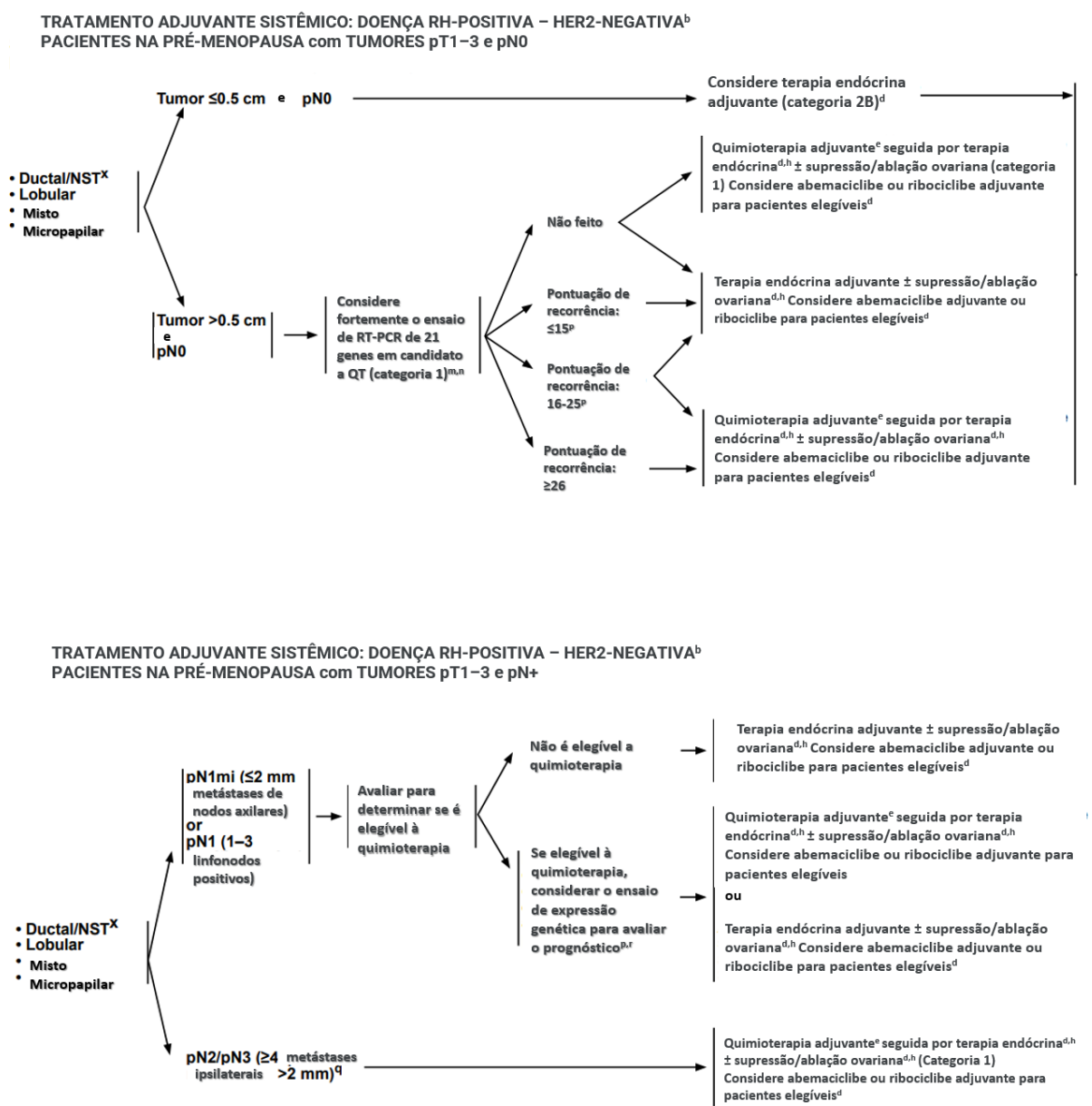
^mOutros ensaios de expressão gênica prognóstica podem ser considerados para ajudar a avaliar o risco de recorrência, mas não foram validados para prever a resposta à quimioterapia. Consulte Ensaios de expressão gênica para consideração de terapia sistêmica adjuvante (BINV-N).

ⁿPacientes com tumores T1b com histologia de baixo grau e sem LVI devem ser tratados com monoterapia endócrina, pois o estudo TAILORx não incluiu pacientes com tais tumores.

^{oo}A adição de 1 ano de olaparib adjuvante é uma opção para pacientes selecionados com mutação BRCA1/2 da linha germinativa após a conclusão da quimioterapia adjuvante.

^rDe acordo com a OMS, o carcinoma de NST abrange vários padrões, incluindo padrão medular, cânceres com expressão neuroendócrina e outros padrões raros

Figura 3: Fluxo de tratamento indicado para pacientes RH-positivo, HER2-negativo na pré-menopausa



^bEmbora pacientes com cânceres com coloração IHC de 1% a 100% ER sejam considerados ER-positivos e elegíveis para terapias endócrinas, há dados mais limitados sobre o subgrupo de cânceres com resultados ER-baixo-positivos (1% a 10%). O grupo ER-baixo-positivo é heterogêneo com comportamento biológico relatado frequentemente semelhante aos cânceres ER-negativos; portanto, a consideração individualizada dos riscos versus benefícios da terapia endócrina e terapias adjuvantes adicionais deve ser incorporada à tomada de decisão.

^dConsulte Terapia com inibidor endócrino adjuvante ± CDK4/6 e Princípios da terapia endócrina adjuvante.

^eRegimes de terapia pré-operatória/adjuvante.

^hConsidere a terapia adjuvante com bifosfonatos para redução do risco de metástase à distância por 3 a 5 anos em pacientes na pós-menopausa (natural ou induzida) com tumores de alto risco com linfonodos negativos ou positivos.

^mOutros ensaios de expressão gênica prognóstica podem ser considerados para ajudar a avaliar o risco de recorrência, mas não foram validados para prever a resposta à quimioterapia. Consulte Ensaios de expressão gênica para consideração de terapia sistêmica adjuvante.

ⁿPacientes com tumores T1b com histologia de baixo grau e sem LVI devem ser tratados com monoterapia endócrina, pois o estudo TAILORx não incluiu pacientes com tais tumores.

^{oo}A adição de 1 ano de olaparibe adjuvante é uma opção para pacientes selecionados com mutação da linha germinativa BRCA1/2 após a conclusão da quimioterapia adjuvante. Em pacientes elegíveis para olaparibe adjuvante e abemaciclibe ou ribociclibe, a sequência ideal não é conhecida.

^xDe acordo com a OMS, o carcinoma de NST abrange vários padrões, incluindo padrão medular, cânceres com expressão neuroendócrina e outros padrões raros

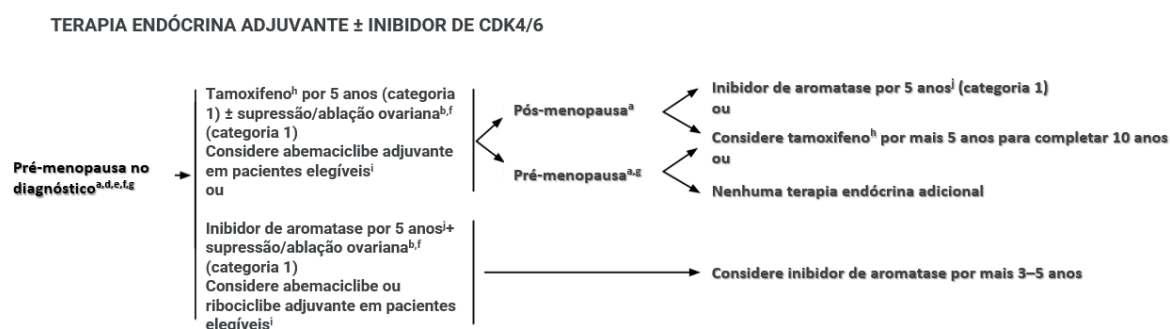
^{Em}Em pacientes na pré-menopausa com RS <26, a adição de quimioterapia à terapia endócrina foi associada a uma menor taxa de recorrência distante em comparação com a monoterapia endócrina, mas não está claro se o benefício foi devido aos efeitos de supressão ovariana promovidos pela quimioterapia.

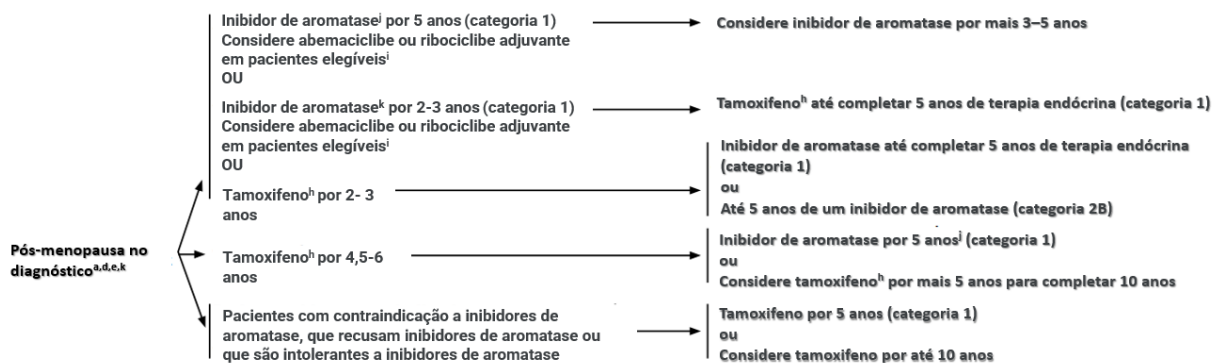
^{Existem}Existem poucos dados sobre o papel dos ensaios de expressão gênica em pacientes com ≥4 linfonodos axilares ipsilaterais. As decisões de administrar quimioterapia adjuvante para esse grupo devem ser baseadas em fatores clínicos.

^{Ensaio}Ensaio de expressão gênica para consideração de terapia sistêmica adjuvante.

As terapias endócrinas recomendadas para pacientes com câncer de mama no contexto adjuvante estão representadas na Figura 4.. Especificamente para pacientes tumor RH positivo e HER2 negativo, com câncer de mama de alto risco (≥4 linfonodos positivos, ou um a três linfonodos positivos com um ou mais dos seguintes critérios: doença de grau 3, tamanho do tumor ≥5 cm, escore Ki-67 ≥20%), pode ser considerado o uso de abemaciclibe adjuvante.

Figura 4: Fluxo de tratamento no contexto da terapia adjuvante





^aDefinição de Menopausa (BINV-O). ^d Avaliação basal da densidade óssea recomendada para pacientes que recebem um inibidor de aromatase que estão em risco de osteoporose (por exemplo, idade >65, histórico familiar, esteroides crônicos).

^bUma discussão equilibrada dos riscos e benefícios associados à terapia de supressão ovariana é crítica, incluindo os potenciais efeitos colaterais da menopausa prematura. Inibidor de aromatase ou tamoxifeno por 5 anos mais supressão ovariana deve ser considerado, com base nos resultados dos ensaios clínicos SOFT e TEXT, para pacientes na pré-menopausa com maior risco de recorrência (ou seja, idade jovem, tumor de alto grau, envolvimento de linfonodos).

^dAvaliação basal da densidade óssea recomendada para pacientes que recebem um inibidor de aromatase que estão em risco de osteoporose (por exemplo, idade >65, histórico familiar, esteroides crônicos).

^eO uso de um bifosfonato (oral/IV) ou denosumabe é aceitável para manter ou melhorar a densidade mineral óssea e reduzir o risco de fraturas em pacientes na pós-menopausa (natural ou induzida) recebendo terapia adjuvante com inibidor da aromatase. Um biossimilar aprovado pela FDA é um substituto apropriado para o denosumabe.

^fAs evidências sugerem que a magnitude do benefício da ablação ovariana cirúrgica ou por radiação em pacientes na pré-menopausa com câncer de mama HR-positivo é semelhante à obtida apenas com CMF.

^gOs dados de segurança dão suporte à administração de agonistas de GnRH antes ou com quimioterapia, especialmente se houver o objetivo de aumentar a preservação da fertilidade. Eles também podem ser iniciados após a quimioterapia em pacientes que permanecem na pré-menopausa.

^hAlguns ISRSs, como fluoxetina e paroxetina, diminuem a formação de endoxifeno, 4-OH tamoxifeno e metabólitos ativos do tamoxifeno, e podem afetar sua eficácia. Recomenda-se cautela sobre a coadministração desses medicamentos com tamoxifeno. No entanto, os SNRIs (citalopram e venlafaxina) parecem ter impacto mínimo no metabolismo do tamoxifeno. No momento, com base nos dados atuais, o painel recomenda contra o teste do gene CYP2D6 para pacientes que estão sendo considerados para terapia com tamoxifeno.

ⁱEm pacientes com câncer de mama HR-positivo/HER2-negativo, 1) para aquelas com câncer de mama de alto risco (ou seja, aquelas com ≥4 linfonodos positivos (confirmados no pré-operatório e/ou na cirurgia), ou 1-3 linfonodos positivos com doença de grau 3 ou tamanho do tumor ≥5 cm (na imagem pré-operatória e/ou na cirurgia), 2 anos de abemaciclibe adjuvante podem ser considerados em combinação com terapia endócrina (categoria 1, preferencial). O risco de TEV deve ser considerado ao combinar abemaciclibe com tamoxifeno. 2) Para aquelas com qualquer envolvimento de linfonodo (excluindo envolvimento de linfonodo microscópico), ou se nenhum envolvimento de linfonodo for tamanho do tumor >5 cm, ou se o tamanho do tumor for 2-5 cm, Grau 2 (e alto risco genômico ou Ki-67 ≥20%) ou Grau 3, três anos de ribociclibe com inibidor de aromatase podem ser considerados (Categoria 1, preferencial). Notavelmente, os inibidores adjuvantes de CDK4/6 foram estudados em pacientes de alto risco que receberam principalmente quimioterapia adjuvante/neoadjuvante; há dados limitados naqueles que não receberam quimioterapia. Em pacientes elegíveis para olaparibe adjuvante (ver BINV-L) e abemaciclibe ou ribociclibe, o benefício e a sequência ideal não são conhecidos.

^jOs três inibidores seletivos de aromatase (ou seja, anastrozol, letrozol, exemestano) mostraram perfis semelhantes de eficácia antitumoral e toxicidade em estudos randomizados nos cenários adjuvante e pré-operatório. A duração ideal dos inibidores de aromatase na terapia adjuvante é incerta. Pacientes com envolvimento de linfonodos podem se beneficiar da duração prolongada do inibidor de aromatase (7,5-10 anos no total).

^kSe a paciente não estiver na pós-menopausa, a avaliação sequencial do estado hormonal é recomendada para considerar um agente endócrino alternativo

American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2024

A ASCO recomenda o uso de abemaciclibe para pacientes com câncer de mama RH-positivo, HER2-negativo em estágios iniciais, com alto risco de recorrência. Essas diretrizes são baseadas nos resultados do estudo *monarchE*, que demonstrou uma redução significativa na recorrência da doença ao utilizar abemaciclibe por dois anos em combinação com terapia endócrina. Pacientes elegíveis para essa terapia incluem aqueles com envolvimento de quatro ou mais linfonodos, ou um a três linfonodos positivos e outros fatores de alto risco, como tumores ≥ 5 cm, grau histológico 3 ou escore Ki-67 $\geq 20\%$. Uma revisão do FDA sustentou a recomendação, especialmente em pacientes com Ki-67 alto (que compõem Coorte 1 do estudo). A terapia endócrina continua sendo o padrão, com o abemaciclibe oferecendo uma proteção adicional contra a recidiva em pacientes com risco mais elevado¹⁵.

European Society for Medical Oncology (ESMO) 2024

As diretrizes da ESMO também refletem os dados mais recentes de estudos clínicos, recomendando abemaciclibe adjuvante por 2 anos em adição à terapia endócrina para pacientes com câncer de mama precoce estágios II-III de alto risco (4 ou mais linfonodos envolvidos, 1 a 3 linfonodos positivos, com tumor ≥ 5 cm ou grau histológico 3 ou Ki-67 alto, isto é, $\geq 20\%$). A ESMO destaca que o benefício clínico dessa terapia se sustenta em uma redução na recorrência da doença, e reforça a necessidade de acompanhamento próximo para monitorar efeitos colaterais, como diarreia, uma toxicidade comum associada ao abemaciclibe⁶⁸.

St. Gallen International Breast Cancer Conference (2024)

A St. Gallen International Breast Cancer Conference de 2024 também endossou o uso de abemaciclibe como tratamento adjuvante para pacientes com câncer de mama precoce em situações de alto risco, independentemente de Ki-67. O consenso é de que o abemaciclibe deve ser considerado para pacientes com características clínicas e patológicas específicas, como a presença de múltiplos linfonodos positivos ou características tumorais agressivas. O debate durante a conferência focou em como melhor identificar esses pacientes e integrar a

terapia ao tratamento padrão, destacando a importância de uma abordagem personalizada e baseada em risco ⁶⁹.

1.6. Motivação da Submissão deste Parecer

No contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), as limitações no tratamento adjuvante do câncer de mama inicial são significativas, e há uma clara necessidade não-atendida de inovações capazes de reduzir a recidiva e a mortalidade, além de melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) das pacientes. O câncer de mama RH-positivo, HER2-negativo é um dos tipos mais comuns, mas as opções terapêuticas adjuvantes atuais no SUS permanecem praticamente inalteradas há décadas. Pacientes com perfis de alto risco (como grande envolvimento linfonodal ou tumores agressivos) são frequentemente tratados com os mesmos esquemas de pacientes de menor risco, apesar das diferenças prognósticas, o que resulta em sobretratamento ou subtratamento de subgrupos específicos.

Uma das maiores limitações do tratamento atual, principalmente no SUS, é o fato de que a terapia endócrina, embora amplamente utilizada, enfrenta desafios relacionados à resistência. Entre 15% e 20% dos tumores RH-positivos são resistentes de forma intrínseca à hormonioterapia, e até 40% dos pacientes podem desenvolver resistência durante o tratamento. Isso leva a recidivas e a um risco aumentado de metástase, mesmo após o tratamento inicial.

Aproximadamente 20-30% das mulheres diagnosticadas com câncer de mama precoce correm risco de seu câncer retornar, geralmente com metástases distantes incuráveis³, evidenciando a necessidade urgente de intervenções que possam reduzir essas recidivas e prolongar a sobrevida. Além disso, o desenvolvimento de metástases está associado a um impacto negativo na QVRS, aumento dos custos em saúde e maiores complicações físicas e emocionais.

Nesse cenário, o abemaciclibe traz benefícios demonstrados no tratamento adjuvante, especialmente na sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) e na sobrevida livre de recidiva à distância (SLRD), como evidenciado pelo estudo monarchE. O medicamento é capaz de reduzir significativamente o risco de recorrência, em comparação com a terapia endócrina isolada, algo de grande relevância no manejo do câncer de mama no SUS. Ademais, trata-se do primeiro e único inibidor da cinase dependente de ciclina (CDK 4/6) capaz de proporcionar benefício clínico significativo para pacientes com câncer de mama precoce RH positivo, HER2 negativo, de alto risco. O processo de avaliação de tecnologias em saúde precisa considerar

tanto os benefícios clínicos quanto o impacto econômico, uma vez que intervenções que reduzem recidivas e aumentam a sobrevida podem, em longo prazo, reduzir os custos associados ao tratamento de metástases e hospitalizações repetidas, além de melhorar a qualidade de vida das pacientes.

Um estudo de custos realizado no Canadá em 2023 denota aumento exponencial por caso de câncer de mama segundo o estágio da doença. O estudo estimou o custo do tratamento por caso segundo o estágio e o subtipo molecular do tumor. O custo médio para tratamento por caso de carcinoma ductal in situ foi de C\$ 14.505, e para os estágios I, II, III e IV foram de C\$ 39.263, C\$ 76.446, C\$ 97.668 e C\$ 370.398, respectivamente; quando ponderado pela proporção do subtipo molecular na população, o resultado foi igualmente observado, com custos de C\$ 31.749, C\$ 66.758, C\$ 111.368 e C\$ 289.598 para os casos em estágios I a IV. O estudo demonstrou diferença de custos da magnitude de 10,9 vezes entre os estágios I e IV e de 35,6 vezes entre o estágio IV e o carcinoma ductal in situ, evidenciando o aumento dos custos do tratamento com a progressão da doença, principalmente nos casos metastáticos.

Ademais, pacientes com câncer de mama em estágio inicial removido por cirurgia, mas com alto risco recidiva, precisam de opções terapêuticas que previnam ou retardem o retorno do câncer, prolonguem a sobrevida, mantenham a qualidade de vida e possuam perfil de segurança aceitável, com toxicidade manejável.

Dessa forma, o abemaciclib apresenta-se como uma opção promissora para preencher lacunas existentes no tratamento adjuvante do câncer de mama precoce no SUS, oferecendo um potencial significativo de prolongar a sobrevida e reduzir a carga da doença para pacientes de alto risco.

2. A Tecnologia

2.1. Descrição

O abemaciclib é um inibidor duplo de CDK4/6 com atividade antitumoral, aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) primeiramente para doença metastática, em março de 2019, e posteriormente, em agosto de 2021, para o cenário adjuvante para pacientes com câncer de mama RH positivo HER2 negativo com linfonodos positivos e de alto risco de recorrência. No Brasil, é indicado em combinação com terapia endócrina para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama precoce,

com alto risco de recorrência (1-3 linfonodos positivos com um dos co-fatores de risco – grau histológico 3, tamanho tumoral ≥ 5 cm, Ki-67 $\geq 20\%$ - ou ≥ 4 linfonodos positivos), receptor hormonal positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo e linfonodo positivo.

Este medicamento atua como um inibidor competitivo da adenosina trifosfato, bloqueando a proliferação celular ao impedir a progressão do ciclo celular nas fases G1, S e G2/M. O abemaciclibe inibe a fosforilação da proteína supressora de crescimento retinoblastoma (Rb), prevenindo assim a proliferação de células cancerígenas e promovendo a senescência celular e apoptose. Seu perfil de segurança permite a administração diária contínua, facilitando um regime de tratamento que pode durar 28 dias.

A eficácia do abemaciclibe se estende a populações que podem não se beneficiar apenas da terapia endócrina, especialmente aquelas que já são ou que rapidamente se tornam resistentes a essa abordagem. Os dados pré-clínicos sugerem que o CDK4 é crucial no desenvolvimento do câncer de mama, enquanto o CDK6 desempenha um papel importante na produção de células sanguíneas. O abemaciclibe é altamente seletivo para o CDK4, sendo 14 vezes mais ativo nesse alvo do que no CDK6.

Em pacientes com câncer de mama precoce os eventos adversos (EAs) associados ao abemaciclibe geralmente foram de baixo grau e controláveis, e não houve diferenças clinicamente significativas nas pontuações de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), mesmo com a combinação de terapias ao longo do tempo. Além disso, o abemaciclibe é o primeiro e único inibidor de CDK4/6 a demonstrar uma redução significativa no risco de recorrência em pacientes com câncer de mama precoce de alto risco com 2 anos de tratamento e benefícios sustentados em 5 anos.

2.2. Ficha Técnica

Tipo: medicamento (classe terapêutica: inibidor da proteína quinase).

Princípio Ativo: abemaciclibe

Nome comercial: Verzenios®

Apresentação: Verzenios® é apresentado na forma de comprimidos revestidos com 50 ou 100 mg de abemaciclibe, em embalagens contendo 30 comprimidos, ou com 150 ou 200 mg de abemaciclibe, em embalagens contendo 30 ou 60 comprimidos, com validade de 36 meses.

Detentor do registro: Eli Lilly do Brasil Ltda.

Indicação aprovada na Anvisa: Verzenios® é indicado para tratamento de câncer de mama inicial e avançado ou metastático. No tratamento do câncer de mama inicial, é indicado em combinação com terapia endócrina para tratamento adjuvante de pacientes adultos com alto risco de recorrência, receptor hormonal (RH) positivo, HER2 negativo e linfonodo positivo. Já no tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, é indicado nos casos de receptor hormonal positivo (e receptor do fator de crescimento humano epidérmico 2 negativo : em combinação com um inibidor da aromatase como terapia endócrina inicial; em combinação com fulvestranto como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina; como agente único, após progressão da doença após o uso de terapia endócrina e 1 ou 2 regimes quimioterápicos anteriores para doença metastática.

Indicação proposta: Tratamento adjuvante (abemaciclibe em combinação com terapia endócrina) de pacientes adultos com câncer de mama inicial, com alto risco de recorrência, receptor hormonal positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo e linfonodo positivo.

Forma de Administração e Posologia: Verzenios® é administrado por via oral, com ou sem alimentos. O medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. No câncer de mama precoce/inicial, a dose recomendada de Verzenios® é 150 mg via oral, duas vezes ao dia, em combinação com terapia endócrina. Recomenda-se que o tratamento com Verzenios® continue por um período de 2 anos ou até a recorrência da doença, ou toxicidade inaceitável. O tratamento de algumas reações adversas pode exigir a interrupção da dose e/ou redução da dose. Se a redução da dose for necessária, é recomendado que a dose seja reduzida em 50 mg por vez, e que Verzenios® seja descontinuado para os pacientes que não conseguirem tolerar 50 mg duas vezes ao dia.

Contraindicações: Verzenios® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao produto ou a qualquer um de seus componentes da fórmula.

Precauções: Diarreia: a incidência de diarreia ocorreu em pacientes que receberam Verzenios® em estudos de câncer de mama. Instruir os pacientes de que ao primeiro sinal de intestino solto, eles devem iniciar terapia antidiarreica como loperamida, aumentar os fluidos orais e notificar seu médico ou profissional de saúde para instruções adicionais e acompanhamento apropriado. Para diarreia grau 2 persistente, grau 3 ou 4 ou diarreia que exija hospitalização, suspender Verzenios® até que a toxicidade se resolva para ≤ grau 1, e depois reiniciar Verzenios® na próxima dose mais baixa, conforme bula. Neutropenia: foi relatada neutropenia grau ≥ 3 em pacientes que receberam Verzenios® em estudos de câncer

de mama. Realize hemogramas completos antes do início da terapia com Verzenios®, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses, mensalmente durante os próximos 2 meses e conforme clinicamente indicado. A modificação da dose é recomendada para os pacientes que desenvolvem neutropenia graus 3 ou 4 (vide Bula). Aumento de alanina aminotransferase (ALT): foi relatado aumento de ALT grau ≥ 3 em pacientes que receberam Verzenios® em estudos de câncer de mama. Monitore a ALT antes do início da terapia com Verzenios®, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses, mensalmente durante os próximos 2 meses e conforme clinicamente indicado. Com base no nível das elevações de ALT, pode ser necessária a modificação da dose de Verzenios® (verificar bula). Tromboembolismo venoso: foram relatados eventos tromboembólicos venosos em pacientes tratados com Verzenios® combinado com fulvestranto ou inibidores da aromatase em estudos de câncer de mama. Monitore os pacientes para sinais e sintomas de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar. Caso necessário, tratar conforme clinicamente apropriado. Doença pulmonar intersticial/pneumonite: foi relatada doença pulmonar intersticial e/ou pneumonite em pacientes recebendo Verzenios®. Monitorar pacientes para sintomas pulmonares indicativos de doença pulmonar intersticial/pneumonite e tratar conforme clinicamente apropriado. Baseado na gravidade da doença pulmonar intersticial/pneumonite, pode ser requerida modificação na dose de Verzenios®. Potencial reprodutivo: mulheres com potencial reprodutor devem utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento e por 3 semanas após a última dose de Verzenios®. Gravidez (categoria C): com base nos achados em animais, Verzenios® pode causar dano fetal quando administrado para uma mulher grávida. Em estudos em animais, Verzenios® foi teratogênico e causou diminuição do peso fetal nas exposições maternas que foram semelhantes à exposição clínica humana, com base na área sobre a curva (AUC) na dose humana recomendada. Não existem dados disponíveis em seres humanos que informem o risco associado ao medicamento. Informe as mulheres grávidas sobre o possível risco para o feto. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Lactação: não existem dados sobre a presença de Verzenios® no leite materno, os efeitos de Verzenios® sobre a criança lactente ou os efeitos de Verzenios® sobre a produção de leite. Tendo em vista que muitos medicamentos são excretados no leite humano e em virtude do potencial de reações adversas graves em crianças lactentes devido a Verzenios®, aconselhe a mulher lactante a descontinuar a amamentação durante o tratamento com Verzenios®. Uso pediátrico: A segurança e a eficácia de Verzenios® em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Uso

geriátrico: em geral, nenhuma diferença na segurança ou eficácia foi observada entre pacientes ≥ 65 anos de idade e pacientes mais jovens. Dos 2.791 pacientes tratados com Verzenios® no monarchE, 15,4% tinham 65 anos ou mais e 2,7% tinham 75 anos ou mais. Dos 900 pacientes que receberam Verzenios® nos estudos MONARCH 1, MONARCH 2 e MONARCH 3, 38% tinham 65 anos ou mais e 10% tinham 75 anos ou mais. As reações adversas mais comuns ($\geq 5\%$) de grau 3 ou 4 em pacientes com ≥ 65 anos de idade nos estudos MONARCH 1, 2 e 3 foram neutropenia, diarreia, fadiga, náusea, desidratação, leucopenia, anemia, infecções e aumento da ALT. Pacientes com insuficiência hepática: nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado (Child-Pugh A ou B). Reduzir a frequência de dose ao administrar Verzenios® a pacientes com comprometimento hepático grave (Child-Pugh C). Pacientes com insuficiência renal: nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com comprometimento renal leve ou moderado ($\text{CLcr} \geq 30\text{-}89$ mL/min, estimado por Cockcroft-Gault 12 [C-G]). A farmacocinética de Verzenios® em pacientes com comprometimento renal grave ($\text{CLcr} < 30$ mL/min, C-G), nefropatia em estágio terminal ou em pacientes em diálise é desconhecida. Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: não foram realizados estudos para determinar os efeitos de Verzenios® sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Eventos adversos: As reações adversas adicionais que ocorreram com uma incidência global de $< 10\%$ dos pacientes que receberam VERZENIOS mais terapia endócrina foram: prurido (8,1%), dispepsia (7,6%), disgeusia (5,2%), distúrbio das unhas (5,3%), aumento do lacrimejamento (5,2%), doença pulmonar intersticial/pneumonite (2,9%) e eventos tromboembólico venoso (2,4%). Mortes durante o tratamento ou durante o acompanhamento de 30 dias, independentemente da causalidade, foram relatadas em 15 casos (0,5%) de pacientes tratados com VERZENIOS mais terapia endócrina versus 16 casos (0,6%) de pacientes tratados com terapia endócrina. As causas de morte para os pacientes que receberam VERZENIOS mais terapia endócrina foram: parada cardíaca (n=1), insuficiência cardíaca (n=2), infarto do miocárdio (n=1), fibrilação ventricular (n=1), hemorragia cerebral (n=1), pneumonite (n=1), hipóxia (n=1), diarreia (n=1), deterioração geral da saúde física (n=1) e doença do estudo (n=4).

Mecanismo de ação: Verzenios® (abemaciclib) é um inibidor de CDK4/6. As CDKs desempenham um papel essencial na regulação do ciclo celular, permitindo a transição da célula entre as suas diferentes fases. As CDK4/6, quando em complexo com a ciclina tipo D, são reguladoras críticas da progressão do ciclo celular, regulando as primeiras fases de G1

nas células em proliferação por meio da fosforilação da proteína do retinoblastoma. A ciclina D1 é um alvo transcricional importante do receptor de estrogênio. Após ligação do ligante de estrogênio com seu receptor, a ciclina D1 é criticamente necessária para a transição da fase de reprodução celular de G1 para S de um modo dependente de CDK/ciclina D. A ativação das CDK4/6 é essencial para a proliferação do ciclo celular, sendo um dos mecanismos de crescimento do câncer de mama. O tratamento com abemaciclibe pode levar a um efeito antitumoral prolongado por indução de senescência das células tumorais, bem como apoptose e modificação de mecanismos celulares levando a redução do crescimento do câncer através da inibição seletiva de CDK4/6.

2.3. Comparadores

Na presente submissão, abemaciclibe está sendo comparado exatamente com o comparador disponível no SUS, a terapia endócrina com tamoxifeno, anastrozol, exemestano. Trata-se de um cenário de avaliação de tecnologia em que há um bom alinhamento entre o comparador da vida real (terapia endócrina disponível no SUS) e o comparador utilizado no ensaio clínico randomizado principal (monarchE).

Destaca-se que o abemaciclibe é o primeiro e único inibidor de cinase dependente de ciclina (CDK) 4 e 6 aprovado no Brasil para tratamento de câncer de mama precoce.

2.4. Preço Proposto para incorporação

O preço proposto para incorporação é de R\$ 11.968,30 por caixa contendo 60 comprimidos de 150 mg. Considerando valores vigentes para 2024, esse preço corresponde a um desconto de 45% em relação do preço de fábrica com ICMS de 18% e de 22% em relação ao preço máximo de venda ao governo com ICMS de 18% (**Quadro 5**).

Quadro 5: Preço proposto para a tecnologia

Apresentação	Preço proposto para a incorporação	Preço máximo de venda ao governo com ICMS 18% (2024)	Preço de fábrica com ICMS 18% (2024)
Abemaciclibe, 150 mg, caixa com 60 comprimidos	R\$ 11.968,30	R\$ 17.175,73	R\$ 21.888,28

3. Avaliação por Outras Agências de ATS

3.1. Recomendação de Agências de ATS Internacionais (NICE, SMC, CADTH)

O reembolso de abemaciclibe em associação a terapia endócrina para o tratamento adjuvante já foi recomendado por inúmeras agências internacionais de ATS, tais como NICE, CADTH, SMC, IQWiG, INAMI, AIFA e órgãos governamentais de países como Espanha, México e Singapura.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Desde 2022, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda abemaciclibe em combinação com terapia endócrina como uma opção para tratamento adjuvante de câncer de mama precoce RH positivo, HER2 negativo, linfonodo-positivo em adultos com alto risco de recorrência, definido pelas seguintes características clínico-patológicas: ao menos 4 linfonodos axilares positivos ou 1 a 3 linfonodos axilares positivos e pelo menos: doença grau 3 ou tamanho tumoral ≥ 5 cm⁵⁹.

A razão de custo-efetividade incremental (ICER) da combinação em comparação à terapia endócrina isolada foi de £ 9.164 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganho, abaixo do limiar aceitável pelo *National Health Service* – NHS, que é de aproximadamente £ 30.000/AVAQ. Em uma série de cenários considerados nas análises

de sensibilidade, as estimativas permaneceram dentro da faixa considerada custo-efetiva dos recursos do NHS. Na modelagem, foram feitas extrapolações a respeito da sobrevida livre de doença invasiva ao longo de um horizonte de tempo de vida (*life-time*), da duração do efeito do tratamento e suposições sobre reduções terapêuticas que geraram incertezas. Desse modo, ainda que haja incerteza na estimativa, o comitê considerou que o verdadeiro valor do RCEI provavelmente não estaria acima do limiar do NICE e que seria custo-efetiva⁵⁹. A incorporação foi realizada com acordo comercial de preço, fornecendo o medicamento com desconto ao NHS⁵⁹.

Canada's Drug Agency (CDA- AMC)

Em outubro de 2022, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomendou o reembolso condicional do abemaciclibe em combinação com terapia endócrina para tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial RH positivo, HER2 negativo, linfonodo positivo, com alto risco de recorrência (definido com base em características clínico-patológicas e uma pontuação Ki-67 de pelo menos 20%)⁷⁰. A decisão foi ratificada em outubro de 2024 pela Agência de Medicamentos do Canadá, *Canada's Drug Agency*, antigo CADTH, recomendando que os planos públicos de medicamentos reembolsem o medicamento desde as seguintes condições fossem atendidas: i) fosse prescrito apenas por médicos com experiência em fornecer tratamento sistêmico e ii) o custo fosse reduzido. Na análise econômica, o medicamento não foi considerado custo-efetivo em comparação à terapia endócrina isolada, com um impacto orçamentário em 3 anos de aproximadamente US\$ 228.000.000 aos cofres públicos. As evidências sugeriram que uma redução de 51% no preço seria necessária para garantir que o abemaciclibe, em combinação com terapia endócrina fosse custo-efetivo, considerando um limiar de US\$ 50.000 por ano de vida ganho ajustado pela qualidade (QALY)⁷¹.

A condição foi alicerçada na necessidade não atendida da doença a que o medicamento viria a suprir e a nas evidências de eficácia e segurança apresentadas, que demonstravam que os pacientes tratados com abemaciclibe em combinação com a terapia endócrina apresentavam retorno tardio do câncer. A agência considerou que a tecnologia atendia às necessidades não atendidas de tratamentos eficazes que reduzissem ou prevenissem o risco de recidiva do câncer de mama, prolongassem a sobrevida com um perfil de toxicidade aceitável (isto é, com efeitos adversos

controláveis) e mantivessem a qualidade de vida; além de ser acessível devido à administração oral⁷¹.

Scottish Medicines Consortium (SMC)

O *Scottish Medicines Consortium* (SMC), em dezembro de 2022, manifestou parecer favorável à incorporação do abemaciclibe no contexto adjuvante para uso no sistema de saúde de Escócia, considerando que o tratamento representa um avanço terapêutico importante, oferecendo benefício na sobrevida livre de doença invasiva. A agência emitiu parecer favorável à incorporação de abemaciclibe em combinação à terapia endócrina para tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo com alto risco de recorrência. A agência considerou o SLDI como um desfecho primário aceitável no câncer de mama inicial e que o estudo monarchE foi capaz de demonstrar que a adição de abemaciclibe à terapia endócrina usual produz benefício clinicamente relevante em termos de SLDI, com base em dados de 27,7 meses de acompanhamento⁷².

Outros países que também obtiveram recomendação positiva para o reembolso de abemaciclibe em combinação com terapia endócrina para o tratamento adjuvante, seguindo mecanismos de avaliação e financiamento distintos:

- Alemanha⁷³;
- Bélgica⁷⁴;
- Espanha⁷⁵;
- Itália⁷⁶;
- México⁷⁷;
- Singapura⁷⁸;
- Suécia⁷⁹.

4. Evidência Científica

O objetivo desta sessão é apresentar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de abemaciclibe como tratamento adjuvante à terapia endócrina, comparado à terapia endócrina isolada, no tratamento de pacientes adultos com câncer de mama inicial, RH positivo, HER2 negativo, linfonodo-positivo, com alto risco de recorrência, visando a sua incorporação no SUS.

4.1. Revisão Sistemática

Para a revisão da literatura, foi elaborada uma questão de pesquisa e estruturada no formato do acrônimo PICO (P: população, I: intervenção, C: comparador, O: Desfecho/*Outcome*) (Quadro 6).

Quadro 6: Pergunta estruturada para buscas sistemáticas

População	Adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo com alto risco de recorrência (≥ 4 linfonodos positivos, ou 1 a 3 linfonodos positivos com um ou mais dos seguintes critérios: doença de grau 3, tamanho do tumor ≥ 5 cm, escore Ki-67 $\geq 20\%$),
Intervenção (tecnologia)	Verzenios® (abemaciclibe) + terapia endócrina
Comparação	Terapia endócrina isolada.
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Eficácia: – Sobrevida livre de doença invasiva (SLDI); – Sobrevida livre de recidiva distante (SLRD); – Sobrevida global (SG)*. Segurança: – Incidência de eventos adversos (EAs) graves e não graves. Desfechos relatados pelos pacientes: – Qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS)
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados.

*Segundo o consenso *Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials* (STEEP), os desfechos SLDI e SLRD são os substitutos elegíveis para SG quando o óbito é um evento mais raro e menos frequente. No caso do câncer de mama inicial, estimativas de eficácia que mensurem desfechos mais frequentes e que ocorram em menos tempo, como a SLDI e a SLRD, são mais factíveis que a SG. Fonte: os autores.

Pergunta: O uso de abemaciclibe em combinação a terapia endócrina no tratamento de adultos com câncer de mama inicial, com alto risco de recorrência, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo positivo, é eficaz e seguro comparado à terapia endócrina isolada?

Métodos para a busca sistemática de evidências

A partir da pergunta PICO estruturada foi conduzida uma revisão sistemática da literatura seguindo as recomendações de apresentação do documento *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Buscas por artigos científicos publicados em periódicos revisados por pares ou em anais de congressos, conferências, e registros de estudos em andamento foram realizadas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (PubMed), EMBASE e CENTRAL (via Cochrane Library). Não houve restrição para data ou idioma de publicação.

O Quadro 7 descreve as estratégias e termos de busca que foram utilizados na busca nas bases de dados eletrônicas. Os termos de busca definidos foram adaptados conforme os requerimentos individuais de cada base de dados.

Quadro 7: Estratégia de busca segundo as bases de dados utilizadas rodadas em 07/08/2024

Bases de dados	Estratégia de busca	n
MEDLINE e EMBASE (via embase.com)	#5. #1 AND #2 AND #3 AND #4 783	783
	#4. ('crossover procedure'/exp AND [embase]/lim OR ('prospective study'/exp AND [embase]/lim) OR ('follow up'/exp AND [embase]/lim) OR ('placebo'/exp AND [embase]/lim) OR ('clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('single blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('double blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomization'/exp AND [embase]/lim) OR ('controlled clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomized controlled trial'/exp AND [embase]/lim)) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim) 4,131,656	
	#3. ('hormonal therapy'/exp OR 'hormonal therapy' OR 'endocrine therapy':ti,ab OR tamoxifen:ti,ab OR 'aromatase inhibitor':ti,ab OR 'antineoplastics, aromatase inhibitors'/exp OR 'antineoplastics, aromatase inhibitors' OR 'aromatase inhibitors'/exp OR 'aromatase inhibitors' OR 'estrogen synthetase inhibitor'/exp OR 'estrogen synthetase inhibitor' OR 'oestrogen synthetase inhibitor'/exp OR 'oestrogen synthetase inhibitor' OR 'steroid aromatase inhibitor'/exp OR 'steroid aromatase inhibitor' OR 'aromatase inhibitor'/exp OR 'aromatase inhibitor') AND ([embase]/lim OR [medline]/lim) 416,929	
	#2. ('breast gland cancer'/exp OR 'breast gland cancer' OR 'breast gland neoplasm'/exp OR 'breast gland neoplasm' OR 'breast malignancies'/exp OR 'breast malignancies' OR 'breast malignancy'/exp OR 'breast malignancy' OR 'breast tumor malignant'/exp OR 'breast tumor malignant' OR 'ca breast'/exp OR 'ca breast' OR 'cancer in the mammary gland'/exp OR 'cancer in the mammary gland' OR 'cancer of the breast'/exp OR 'cancer of the breast' OR 'cancer of the	

	mammary gland'/exp OR 'cancer of the mammary gland' OR 'cancer, breast'/exp OR 'cancer, breast' OR 'malignancies of the breast'/exp OR 'malignancies of the breast' OR 'malignancy of the breast'/exp OR 'malignancy of the breast' OR 'malignant breast neoplasm'/exp OR 'malignant breast neoplasm' OR 'malignant breast tumor'/exp OR 'malignant breast tumor' OR 'malignant neoplasm of the breast'/exp OR 'malignant neoplasm of the breast' OR 'malignant tumor of the breast'/exp OR 'malignant tumor of the breast' OR 'mamma cancer'/exp OR 'mamma cancer' OR 'mammary cancer'/exp OR 'mammary cancer' OR 'mammary gland cancer'/exp OR 'mammary gland cancer' OR 'mammary gland malignancy'/exp OR 'mammary gland malignancy' OR 'mammary malignancies'/exp OR 'mammary malignancies' OR 'mammary malignancy'/exp OR 'mammary malignancy' OR 'breast cancer'/exp OR 'breast cancer') AND ([embase]/lim OR [medline]/lim) 738,485 #1. ('abemaciclib'/exp OR 'abemaciclib') AND ([embase]/lim OR [medline]/lim) 3,740	
Cochrane Library	#1 abemaciclib 379 #2 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees 20356 #3 "breast cancer" OR "breast tumor" 44737 #4 #2 OR #3 46632 #5 "hormonal therapy" OR "endocrine therapy" OR tamoxifen OR "aromatase inhibitor" 12111 #6 #1 AND #4 AND #5 242	242

Fonte: elaboração própria.

Seleção dos estudos

Foram considerados para inclusão apenas ensaios clínicos randomizados (ECR) que recrutaram adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo positivo, sob alto risco de recorrência. Os estudos deveriam comparar abemaciclibe em combinação à terapia endócrina usual contra terapia endócrina apenas. Não foram considerados estudos observacionais, ensaios clínicos de braço único, relatos de caso ou série de casos, estudos que não reportassem os desfechos de interesse, estudos em animais, estudos *in vitro*, artigos de opinião e/ou comentários, protocolos de pesquisa e/ou estudos piloto sem resultados publicados, estudos de farmacocinética, editoriais, consensos, protocolos e diretrizes terapêuticas, assim como estudos cujo texto completo não estivesse disponível.

Os estudos foram triados inicialmente por título e resumo por meio do “Rayyan” (<https://www.rayyan.ai/>). Os estudos selecionados com base nas perguntas de pesquisa tiveram seu texto completo avaliado.

Extração de dados e avaliação da qualidade dos estudos selecionados

A extração de dados foi realizada em um instrumento padronizado e a avaliação de qualidade dos ensaios clínicos randomizados foi realizada por meio da ferramenta RoB 2.0 da Colaboração Cochrane.

A avaliação da confiança nas estimativas de tamanho do efeito/A certeza no conjunto das evidências foi realizada pelo GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) no software GRADE-Pro, segundo as recomendações do *guideline* do GRADE working group e as Diretrizes do Ministério da Saúde (MS).

4.2. Resultados

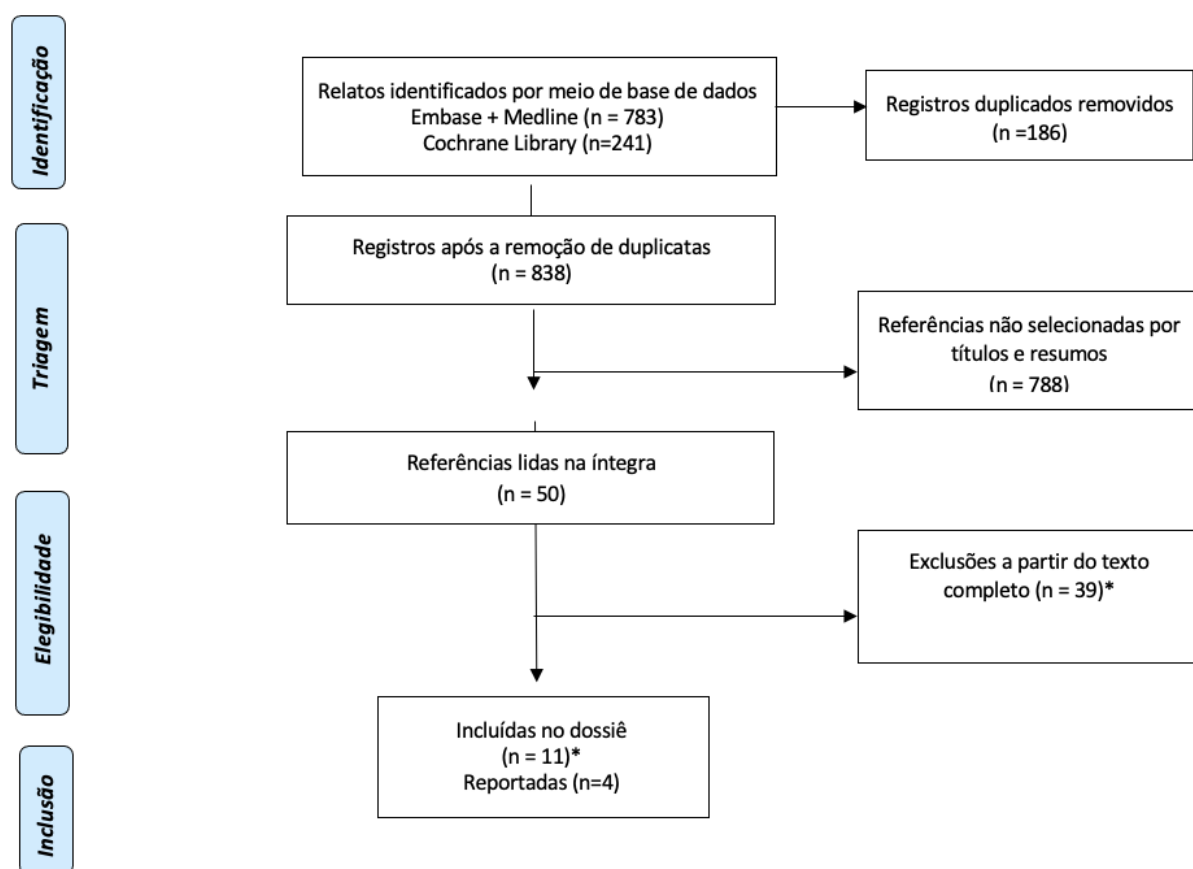
Foram inicialmente identificados 1024 registros nas bases de dados pesquisadas. Após remoção das duplicatas, foram avaliados 838 títulos e resumos e selecionados 50 artigos para leitura na íntegra. Desses, inicialmente foram identificados 11 textos, todos referentes a um mesmo estudo randomizado, monarchE, que constitui a principal base de evidências para o presente dossiê (

Figura 5).

Porém, muitas dessas publicações se sobrepunham, pois o estudo possui um longo seguimento e muitas dessas publicações foram feitas em diferentes tempos de seguimento ou exploraram características populacionais e estratificaram os dados em subpopulações, o que não é o foco principal desse dossiê. Segue-se a apresentação do que cada uma dessas publicações abordam: 4 apresentam dados relevantes sobre eficácia e segurança em diferentes momentos de seguimento do estudo (Johnston, 2020⁸⁰; Harbeck, 2021⁸¹; Johnston, 2022⁸²; Rastogi, 2024⁵), três apresentam dados de segurança e desfechos relatados pelos pacientes (PROs) como qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em diferentes *tempos* de seguimento do estudo (Tolaney, 2024⁴; Tolaney, 2021⁸³; Rugo, 2022³⁹), e outras estratificam os dados em subpopulações ou fazem análises exploratórias de características da população estudada (Toi Masakazu, 2023⁸⁴; Paluch-Shimon, 2023⁸⁵; Martin, 2022⁸⁶; Zhang, 2022⁸⁷).

Assim, optou-se por apresentar os resultados de forma mais sucinta, com os relatos dos dois primeiros artigos do estudo que abordam desfechos de eficácia e segurança na fase de tratamento ativo (com medianas de seguimento de 15⁸⁰ e 27,1 meses⁸¹); a publicação mais recente, com mediana de acompanhamento de 54 meses⁸⁸, que contempla os dados mais atuais de eficácia e segurança do seguimento estendido do estudo; e a publicação de QVRS mais completa, com mediana de acompanhamento de 42 meses⁴.

Figura 5: Fluxograma de seleção de estudos



Fonte: elaboração própria

4.2.1. Publicações relacionadas ao estudo MonarchE

Estudo MonarchE (ClinicalTrials.gov: NCT03155997)^{80,81}

Delineamento e características do estudo:

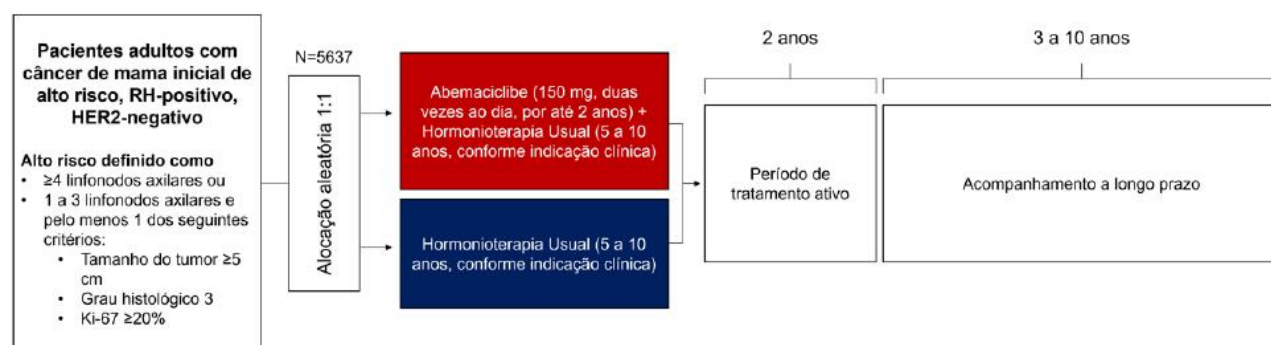
Trata-se de um ensaio clínico randomizado (ECR) fase III, aberto, multicêntrico (o Brasil foi um dos locais em que o estudo foi realizado), que avaliou a eficácia e a segurança da adição de abemaciclibe à terapia endócrina como tratamento adjuvante em pacientes com câncer

de mama precoce, RH positivo +, HER-2 negativo e linfonodo positivo, com alto risco de recorrência.

O estudo tinha por objetivo tratar os pacientes com doença endócrino-resistente primária que provavelmente apresentariam recorrência precoce (nos primeiros 5 anos de curso da doença) devido a características clínico-patológicas de alto risco (estado nodal, o tamanho e o grau do tumor, e alto índice de proliferação celular mensurado pela expressão de Ki67), Assim, alto risco foi definido como: i) quatro ou mais linfonodos axilares patológicos positivos; ou ii) um a três linfonodos axilares positivos e ao menos um dos seguintes: tumor $\geq$ 5 cm de tamanho, grau histológico 3 ou Ki-67 $\geq$ 20%.

Cinco mil seiscentos e trinta e sete (n=5.637) pacientes do sexo feminino e do sexo masculino (de qualquer estado menopausal), com pelo menos 18 anos de idade as características clínicas supracitadas e que haviam passado por cirurgia prévia, radioterapia e/ou quimioterapia adjuvante/neoadjuvante, conforme indicado, foram elegíveis e designados aleatoriamente (1:1) para receber terapia endócrina adjuvante padrão^a com ou sem abemaciclibe (150 mg 2x/dia em esquema de dose contínua). A randomização foi estratificada por: tratamento quimioterápico anterior (neoadjuvante, adjuvante ou nenhum), estado menopausal (conforme determinado no momento do diagnóstico do câncer de mama) e região geográfica/continente geográfico (América do Norte/Europa, Ásia ou outra). Os pacientes foram tratados por 2 anos (período de tratamento) ou até que atendessem os critérios de descontinuação. Após o período de tratamento de dois anos, todos os pacientes continuaram a terapia endócrina por 5 a 10 anos, conforme clinicamente indicado e, após a descontinuação, o tratamento ficou a critério do investigador. Não foi permitido *crossover* em nenhum momento^{80,81}.

Figura 6: Desenho do estudo MonarchE



^a A terapia endócrina foi administrada conforme escolha médica, incluindo agentes antiestrogênicos (como tamoxifeno) ou inibidores de aromatase, com ou sem agonista do hormônio liberador de gonadotrofina.

Os participantes elegíveis foram alocados para uma de duas coortes, a saber: a coorte 1 incluiu os pacientes com as características descritas nos critérios de inclusão e exclusão, tratando-se da maior parte dos participantes neste estudo. A coorte 2 (baseada em expressão de Ki67 >20%) trata-se de uma subpopulação, pequena, exploratória, que consiste apenas em 9% da população por intenção de tratar (ITT), sendo que o recrutamento desta coorte iniciou apenas após 1 ano do início do recrutamento para a coorte 1 ^{80,81}.

Os pacientes foram acompanhados a cada 2 semanas durante os 2 primeiros meses, mensalmente entre o 3º e o 6º mês e a cada 3 meses até o final dos 2 anos de tratamento. Depois, passaram a ser acompanhados a cada 6 meses até o 5º ano de terapia endócrina e anualmente a partir de então (do 6º ao 10º ano) ^{80,81}

Desfechos avaliados:

O desfecho primário avaliado foi a sobrevida livre de doença invasiva (SLDI)^b e os desfechos secundários incluíram SLDI em pacientes com alto índice de expressão de Ki67, isto é, Ki67 ≥ 20%) sobrevida livre de recidiva à distância (SLRD), sobrevida global (SG), segurança, e desfechos relatados pelos pacientes (PROs).

Definições dos principais desfechos clínicos^{80,81}:

- SLDI: é medida a partir da data da randomização até a data da primeira ocorrência de um dos seguintes eventos: recorrência de tumor de mama invasivo ipsilateral, recorrência de câncer de mama invasivo regional, recorrência à distância, câncer de mama invasivo contralateral, segundo câncer primário não invasivo de mama, morte atribuível a qualquer causa;
- SLRD: é definida como o tempo desde a randomização até a recorrência distante ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro;
- SG: é determinada pelo tempo desde a randomização do paciente até sua morte por qualquer etiologia.

O primeiro deles, SLDI, foi medido da data da randomização até a data da primeira ocorrência de recidiva tumoral mamária invasiva ipsilateral, recidiva tumoral mamária invasiva local/regional, recidiva distante, morte atribuível a qualquer causa, câncer mamário invasivo contralateral ou segundo câncer primário invasivo não mamário. Todos os pacientes

^b Definido segundo os critérios das Definições Padronizadas para Desfechos de Eficácia em Estudos Adjuvantes de Câncer de Mama (*Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials* - STEEP).

que apresentaram recorrência local continuaram a ser acompanhados para recidiva à distância. A SLRD foi definida como o tempo desde a randomização até recidiva à distância ou óbito por qualquer causa, o que ocorresse primeiro. Os pacientes para os quais nenhum evento foi observado foram censurados no dia de sua última avaliação para recidiva ou data de randomização, caso nenhuma avaliação para recidiva tivesse ocorrido após o *baseline* do estudo^{80,81}.

A escolha dos desfechos principais (SLDI e SLRD) foi baseada nas recomendações mais recentes do consenso STEEP, com base em evidências de que estes desfechos são fortes substitutos para SG. O uso destes desfechos viabiliza uma estimativa de eficácia em menos tempo, visto que são desfechos mais frequentes do que óbito, um evento mais raro no contexto do câncer de mama inicial.

Durante o estudo, todos os eventos adversos (EA) foram gravados e graduados a cada visita de acordo com os critérios CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versão 4.0. Em particular, qualquer evento adverso que resultasse em redução de dose ou descontinuação do tratamento foi relatado. Eventos adversos graves (EAG) foram considerados como qualquer EA que resultasse em um dos seguintes desfechos: óbito, hospitalização inicial ou prolongada, experiência de risco de morte, incapacidade persistente ou significativa, ou evento considerado significativo pelo investigador por qualquer outra razão: evento médico importante que pode não ser categorizado em nenhuma das opções anteriores, mas podem ser considerados sérios baseado em um julgamento médico^{80,81}.

Importante notar que a depender da ocorrência de EA, ajustes de doses poderiam ser realizados (como suspensão de dose, redução da concentração ou postergação do tratamento) de acordo com o julgamento do investigador.

Os desfechos relatados pelos pacientes (PROs) avaliaram o impacto do tratamento (sintomas esperados) na perspectiva do paciente bem como a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), uma vez que essa só é preservada quando os fatores relacionados ao tratamento são limitados. Três instrumentos foram aplicados para avaliar os PRO, a saber: i) a Avaliação Funcional da Terapia do Câncer – Mama (FACT-B), com 37 itens que avaliam o bem-estar físico, social/familiar, emocional e funcional, além das preocupações com o câncer de mama; ii) a FACT de Sintomas Endócrinos (FACT-ES), uma subescala de 19 itens que avalia os sintomas da terapia endócrina; e iii) a Avaliação Funcional da Terapia de Doenças Crônicas – Fadiga (FACIT-F), uma subescala de 13 itens que avalia múltiplos

aspectos de fadiga. Os questionários foram autoadministrados no início do estudo (*baseline*), durante o período de tratamento com abemaciclibe (aos 3, 6, 12, 18 e 24 meses) e no seguimento estendido (aos 1, 6 e 12 meses pós-tratamento). Todos os itens foram avaliados com uma escala de 5 pontos, graduada de : “nem um pouco” a “muito”⁴.

Análise estatística dos dados:

As análises de eficácia foram realizadas na população com intenção de tratar (ITT), já as de segurança contemplaram todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose dos tratamentos em estudo. O estudo foi delineado com poder de aproximadamente 85% para detectar superioridade do abemaciclibe mais terapia endócrina versus terapia endócrina em termos de SLDI, assumindo *hazard ratio* (HR) de 0,73 e α bicaudal cumulativo de 0,05, com uma taxa de SLDI em 5 anos de 82,5% no braço controle para esta população⁸⁹⁻⁹¹. Essa taxa estimada de IDFS em 5 anos foi proveniente do *West German Group (WSG) Plan B trial* (82,5%; IC95%: 77,8% a 87,2%), em que um subconjunto da população de pacientes satisfaz os critérios do monarchE para doença de alto risco, refletindo que aproximadamente 17,5% dos pacientes com alto risco de recorrência desenvolveriam recidiva nos primeiros 5 anos. A partir desses dados, seriam necessários cerca de 390 eventos IDFS numa primeira análise (interina). Foram planejadas previamente duas análises interinas de eficácia quando aproximadamente 50% e 75% do total de eventos ocorresse na população ITT^{80,81}.

Para estimar as taxas de SLDI em 2 anos em cada braço de tratamento, foram usadas curvas de Kaplan-Meier. Igualmente, para mensurar SLRD/Análises semelhantes foram realizadas para mensurar SLRD, mas sem controle estatístico. Foram realizadas análises de subgrupos de SLRD para potenciais variáveis prognósticas especificadas previamente, incluindo os fatores de estratificação da randomização e algumas características clínico-patológicas^{80,81}.

As análises do desfecho de *Patient Report Outcomes* foram realizadas para o período completo de tratamento de 2 anos e acompanhamento de 1 ano na população de pacientes tratados com pelo menos 1 dose do tratamento em estudo. Um modelo de medidas repetidas de efeitos mistos (MMRM) foi usado para comparar as mudanças desde a linha de base dentro e entre os braços de tratamento, considerando as subescalas, as pontuações totais e os itens individuais. As pontuações, para as subescalas e a total, foram calculadas considerando que uma mudança positiva na pontuação indicaria uma melhora na QVRS/HRQoL, enquanto uma mudança negativa indicaria piora. Adotou-se como diferença clinicamente significativa dentro

e entre os braços de tratamento o limiar de: $\geq 0,5 \times$ desvio padrão (DP) da linha de base e ≥ 1 ponto na avaliação dos itens individuais. Dessa forma, mudanças significativas foram pré-especificadas e nenhum teste estatístico foi realizado. As frequências de respostas a itens associados à carga de EA e EA comuns, relevantes e/ou incômodos (diarreia, fadiga, artralgia e ondas de calor) foram resumidas por braço de tratamento a cada visita em que os PRO foram avaliados. Os itens avaliados incluíram “estou incomodado com os efeitos colaterais do tratamento” (FACT-B GP5); “tenho diarreia” (FACT-ES C5), “tenho ondas de calor” (ES1) e “tenho dor nas articulações” (BRM1); “sinto fadiga” (FACIT-F An1) e “sinto cansaço” (An2). Resumos semelhantes foram realizados para sintomas de disfunção sexual, com os itens FACT-ES ES7 “tenho secreta vaginal”, ES8 “tenho dor ou desconforto com a relação sexual” e ES9 “perdi o interesse em sexo”. Também foram sumarizadas as respostas aos itens individuais de ondas de calor e disfunção sexual por estado menopausal. Análises exploratórias por idade (<65 vs. ≥ 65 anos) também foram apresentadas para subescalas e itens individuais selecionados. Para complementar os achados do PRO, também foram coletados detalhes de EA reportados pelo investigador, incluindo fadiga ao longo do tempo e EA relacionados à terapia endócrina (como artralgia e ondas de calor), que foram apresentados por grau de gravidade (G1, leve; G2, moderado; G3, grave). Foi avaliado o impacto da idade no momento de entrada no estudo e EA, reduções de dose e descontinuações por EA foram resumidos por subgrupo etário (<65 vs. ≥ 65 anos)⁴.

O estudo monarchE ainda apresenta outras publicações, com resultados de vários períodos de acompanhamento, porém como há uma mais recente, com mediana de acompanhamento de 54 meses⁸⁸, apenas essa última será reportada, uma vez que os dados referentes aos acompanhamentos anteriores estão contidos nessa última. Contudo, para o desfecho PRO, será reportado o estudo com resultados de 42 meses de acompanhamento (3), já que este é o dado mais recente que temos para esse desfecho.

Resultados:

Características basais da população:

As características basais foram equilibradas entre os grupos do estudo (Tabela 1). A mediana de idade da amostra foi de 51 anos, com 12,6% abaixo de 40 anos, e era predominantemente feminina (99,4%). No momento do diagnóstico do câncer de mama, 56,5% das mulheres estavam na pós-menopausa. E aproximadamente 60% dos pacientes apresentavam quatro ou mais linfonodos positivos.

Praticamente todos os participantes haviam recebido previamente radioterapia (95,4%) e quimioterapia (95,4%; dos quais: 37,0% neoadjuvante, 58,3% adjuvante e 3,5% ambas). Todos os pacientes que receberam ambas quimioterapias foram contabilizados como neoadjuvante. Os inibidores de aromatase (IA) foram prescritos como primeira terapia endócrina em 68,3% dos pacientes (incluindo 14,2% tratados com IA mais supressão da função ovariana) e tamoxifeno em 31,4% (incluindo 7,6% tratados com tamoxifeno mais supressão da função ovariana; Tabela 1)^{80,81}.

Tabela 1: Características clínicas e demográficas principais na linha de base

Variável	Abemaciclibe + Terapia Endócrina (n = 2.808)	Terapia Endócrina (n = 2.829)
Idade, anos, mediana (amplitude)	51 (23 – 89)	51 (22 – 86)
< 65	2.371 (84,4%)	2.416 (85,4%)
≥ 65	437 (15,6%)	413 (14,6%)
Mulheres	2.787 (99,3%)	2.814 (99,5%)
Homens	21 (0,7%)	15 (0,5%)
Status do receptor hormonal		
RE-positivo	2.786 (99,3%)	2.810 (99,3%)
RE-negativo	16 (0,6%)	17 (0,6%)
RP-positivo	2.426 (86,4%)	2.456 (86,8%)
RP-negativo	298 (10,6%)	295 (10,4%)
Status menopausal^{a,b}		
Pré-menopausa	1.221 (43,5%)	1.232 (43,5%)
Pós-menopausa	1.587 (56,5%)	1.597 (56,5%)
Quimioterapia prévia^a		
Quimioterapia neoadjuvante	1.039 (37,0%)	1.048 (37,0%)
Quimioterapia adjuvante	1.642 (58,5%)	1.647 (58,2%)
Sem quimioterapia	127 (4,5%)	134 (4,7%)
Região^a		
América do Norte/Europa	1.470 (52,4%)	1.479 (52,3%)
Ásia	574 (20,4%)	582 (20,6%)
Outras	764 (27,2%)	768 (27,1%)
Linfonodos axilares positivos		
0	7 (0,2%)	7 (0,2%)
1 a 3	1.118 (39,8%)	1.142 (40,4%)
≥4	1.682 (59,9%)	1.680 (59,4%)
Grau da histopatologia no diagnóstico		

Grau 1	209 (7.4%)	216 (7.6%)
Grau 2	1,377 (49.0%)	1,395 (49.3%)
Grau 3	1,086 (38.7%)	1,064 (37.6%)
Não foi possível avaliar	126 (4.50%)	141 (5.00%)
Tamanho do tumor, cm		
< 2	781 (27.8%)	767 (27.1%)
2 a 5	1,372 (48.9%)	1,419 (50.2%)
≥ 5	607 (21.6%)	610 (21.6%)
Estadiamento (sistema TMN)		
IA	2 (0.1%)	1 (0.0%)
IIA	324 (11.5%)	353 (12.5%)
IIB	392 (14.0%)	387 (13.7%)
IIIA	1,029 (36.6%)	1,026 (36.3%)
IIIB	99 (3.5%)	88 (3.1%)
IIIC	950 (33.8%)	963 (34.0%)
Ki-67, %		
< 20	953 (33.9%)	973 (34.4%)
≥ 20	1,262 (44.9%)	1,233 (43.6%)

NOTA. Os dados são apresentados como número (%), a menos que indicado de outra forma. Quando os valores não somam 100%, os dados restantes estão ausentes, indisponíveis ou não puderam ser avaliados. Abreviação: RE, receptor de estrogênio, RP: receptor de progesterona. ^aPor sistema de resposta da web interativo. ^bStatus menopausal no momento do diagnóstico, todos os homens foram considerados pós-menopáusicos.

Resultados do período de tratamento ativo, com mediana de 15 meses de acompanhamento⁸⁰:

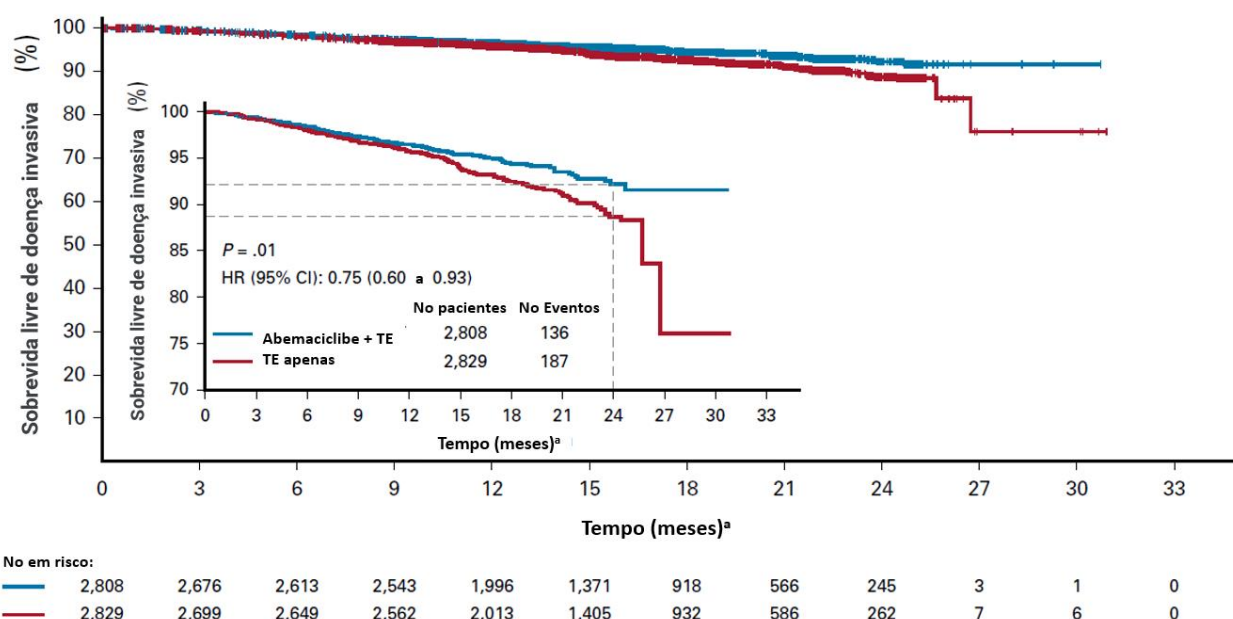
Na primeira análise interina, com corte dos dados em março de 2020, 707 pacientes (12,5%) já haviam completado o período de tratamento de 2 anos e 4.101 pacientes (72,8%) ainda estavam em tratamento. A mediana de tempo de acompanhamento foi de aproximadamente 15,5 meses em ambos os grupos. No momento, 323 eventos SLDI (desfecho primário) haviam ocorrido, dos quais 136 (4,8%) ocorreram no braço abemaciclibe e 187 (6,6%) no braço controle⁸⁰.

Desfechos de eficácia:

A intervenção com abemaciclibe somada à terapia endócrina promoveu redução relativa de 25% na ocorrência de SLDI comparado à terapia endócrina isolada (HR: 0,75; IC95%: 0,60 a 0,93; p = 0,01), com taxas de SLDI em 2 anos de 92,2% e 88,7% nos grupos abemaciclibe e controle, respectivamente (Figura 7). A maioria dos eventos foram recidivas à

distância (87 no braço abemaciclibe e 138 no braço controle, Tabela 2). A adição de abemaciclibe à terapia endócrina também resultou em melhora no desfecho SLRDeM comparação à terapia endócrina isolada, com redução relativa de 28% (HR: 0,72; IC95%: 0,56 a 0,92, $p = 0,01$), com taxas de DRFS em 2 anos de 93,6% e 90,3% nos braços abemaciclibe e controle, respectivamente (Figura 8). As manifestações de recidiva à distância ocorreram predominantemente nos ossos, fígado e pulmão (Tabela 2)⁸⁰.

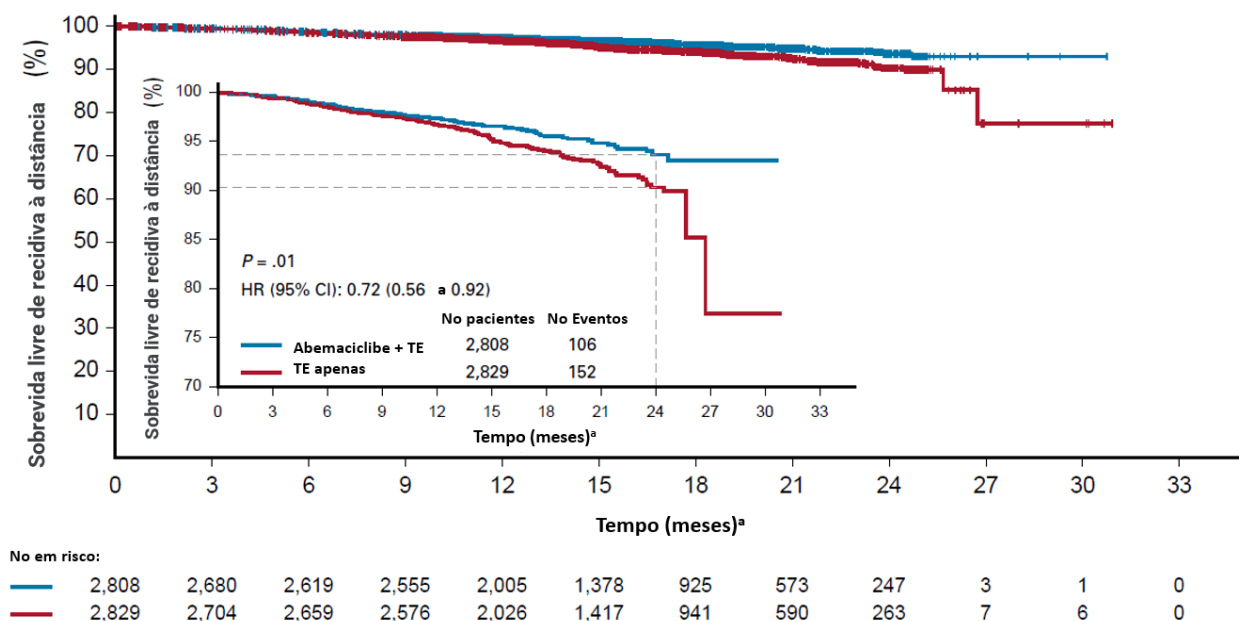
Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) no momento da análise interina (mediana de 15 meses de acompanhamento)



Nota: a) As curvas não devem ser interpretadas além de 24 meses devido ao acompanhamento limitado;

HR = hazard ratio; TE = terapia endócrina.

Figura 8: Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de recidiva distante (SLRD) no momento da análise interina (mediana de 15 meses de acompanhamento)



Nota: a) As curvas não devem ser interpretadas além de 24 meses devido ao acompanhamento limitado;

HR = hazard ratio; TE = terapia endócrina.

Tabela 2: Recorrência de eventos

Eventos	Abemaciclib+TE N=2808 ^a	TE apenas N=2829 ^a
SLDI		
Total de eventos	136	187
Pacientes com doença invasiva, 1 ^a ocorrência	123	181
Recidiva local/regional	17	26
Recidiva distante	87	138
Recidiva contralateral	4	9
Segundo neoplasma primário	16	12
Morte por qualquer causa sem doença invasiva	13	6
SLRD		
Total de eventos	106	152
Pacientes com recidiva distante, a qualquer tempo	92	142
Ossos	32	81
Fígado	29	42
Pulmão	21	21

Cérebro	13	16
Linfonodos	7	13
Pleura	6	7
SNC	4	2
Tecidos moles	1	1
Pele	1	0
Peritônio	0	1
Outro ^a	11	7
Morte por qualquer causa sem doença invasiva	14	10

Nota: Alguns pacientes foram contados mais de uma vez em subcategorias se tivessem recidivas em locais diferentes (por exemplo, se um paciente tivesse recidiva local/regional e recidiva à distância simultaneamente, ou se um paciente tivesse metástases hepáticas e ósseas).
Abreviações: SLRD, sobrevida livre de recidiva distante; SLDI, sobrevida livre de doença invasiva.

^a Inclui ovário, suprarrenal, escápula esquerda, abdômen, lesão submandibular, baço, epidural, massa anexial esquerda, pescoço, trompas de falópio, adrenal, derrame pericárdico, órbita esquerda, coluna, cólon, vesícula biliar.

Os dados de SG ainda eram imaturos, com 39 (1,4%) mortes observadas no braço do abemaciclibe e 37 (1,3%) no braço de controle⁸⁰.

Desfechos de segurança:

Na análise de segurança, foram incluídos 5.591 pacientes (2.791 no braço do abemaciclibe e 2.800 no braço de controle). A terapia endócrina teve uma mediana de duração de aproximadamente 15 meses (independente do braço) e o abemaciclibe uma mediana de duração de 14 meses. Foram necessários ajustes de dose, devido a eventos adversos, do abemaciclibe em 1.901 pacientes (68.1%), dos quais 56,9% foram omissões de dose e 41,2% reduções. Abemaciclibe foi descontinuado em 463 pacientes (16,6%) devido a eventos adversos; desses, 306 permaneceram em terapia endócrina subsequentemente. Ao todo, 172 pacientes (6,2%) descontinuaram ambos os tratamentos devido a eventos adversos. No braço de controle, 21 pacientes (0,8%) descontinuaram a terapia endócrina devido a eventos adversos⁸⁰.

Um total de 5.141 pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso causado pelo tratamento (97,9% no braço do abemaciclibe e 86,1% no braço de controle). No grupo tratado com abemaciclibe, os eventos adversos mais frequentes foram diarreia, neutropenia e fadiga, já no controle foram artralgia, ondas de calor e fadiga. Eventos tromboembólico venosos (TEV) foram relatados em 2,3% dos pacientes do braço abemaciclibe e 0,5% no braço de controle (embolia pulmonar: 0,9% vs. 0,1%). Doença pulmonar intersticial (DPI) ocorreu em

2,7% dos pacientes no grupo abemaciclibe (0,3% grau 3) e em 1,2% no braço de controle (1 paciente grau 3)⁸⁰.

Evento adversos grau 3 ou maior ocorreram em 45,9% dos pacientes no braço do abemaciclibe e em 12,9% dos pacientes no braço de controle, sendo eventos adversos graves 12,3% e 7,2%, respectivamente. E o evento adverso grave mais frequente em ambos os grupos foi pneumonia (0,8% e 0,5%, respectivamente). Óbitos relacionados tratamento ou que ocorreram em até 30 dias após a descontinuação foram similares entre os grupos, com 14 (0,5%) em cada braço ⁸⁰.

Resultados do acompanhamento estendido, com mediada de 27,1 meses de seguimento ⁸¹

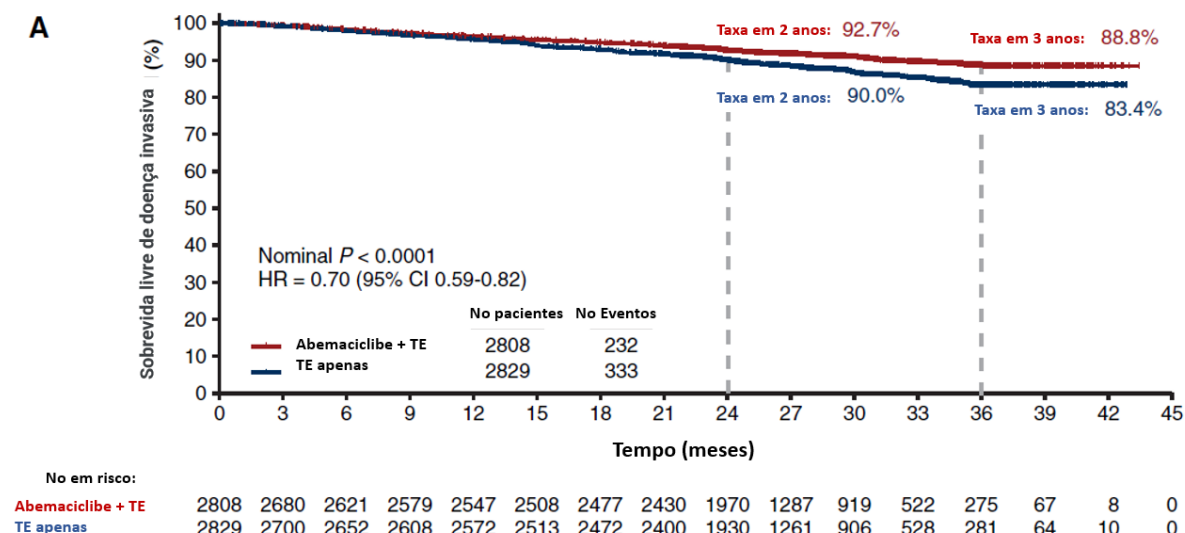
Em uma segunda publicação, foram divulgados os dados de uma análise adicional [AFU1], conduzida a pedido regulatório, com acompanhamento estendido. Para tanto, o corte dos dados ocorreu em abril de 2021, e a mediada de acompanhamento foi de 27,1 meses. Nesse momento, a maioria dos pacientes havia descontinuado ou concluído o período de tratamento do estudo. A porcentagem de pacientes que estavam fora do período de tratamento aumentou de 40,9% para 89,6%, incluindo 4.071 (72,2%) pacientes que completaram o período de tratamento de 2 anos e 982 (17,4%) que descontinuaram prematuramente (Figura 9). A taxa de descontinuação prematura foi ligeiramente superior no grupo abemaciclibe comparado ao grupo controle (508 e 474 pacientes, respectivamente)⁸¹.

Além disso, uma análise exploratória foi realizada para estimar HR anuais ao longo desse acompanhamento estendido tanto para SLDI quanto para SLRD. A análise dividiu o período de observação em intervalos de tempo anuais e avaliou o efeito do tratamento em cada intervalo por meio de um modelo exponencial bayesiano *piecewise* (*Bayesian piecewise exponential model*), em que os resultados são apresentados a partir de intervalos de credibilidade (CrI95%)⁸¹.

Desfechos de eficácia:

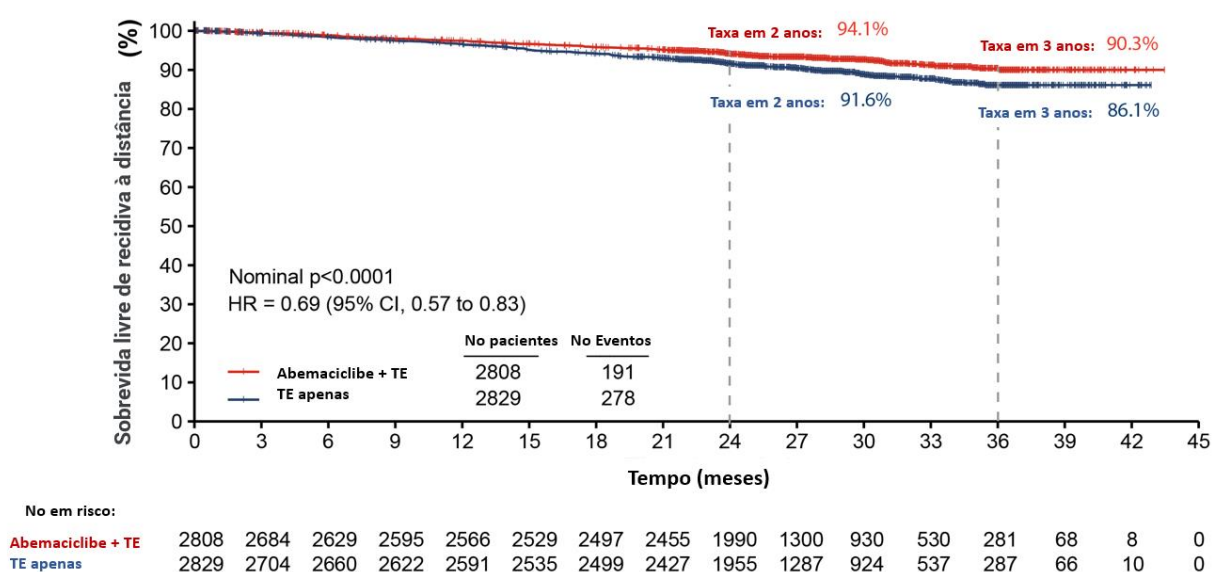
Com alguns meses de acompanhamento adicional, o benefício do abemaciclibe adicionado à terapia endócrina foi mantido para SLDI (HR: 0,70, IC95%: 0,59-0,82; P < 0,0001) e SLRD (HR: 0,69, IC95%: 0,57-0,83; P < 0,0001), com redução relativa de risco de 30% e 31%, respectivamente (Tabela 3). As curvas de Kaplan-Meier (Figura 9 e Figura 10) continuaram a mostrar o benefício do abemaciclibe, mesmo além do período de tratamento de 2 anos do estudo ⁸¹.

Figura 9: Curvas de Kaplan-Meier para Sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) na população com intenção de tratar no acompanhamento adicional (AFU1) [mediana de 27 meses de acompanhamento]



Nota: CI = intervalo de confiança; HR = *hazard ratio*; TE = terapia endócrina.

Figura 10: Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de recidiva distante (SLRD) na população com intenção de tratar no acompanhamento adicional (AFU1) [mediana de 27 meses de acompanhamento]



Nota: CI = intervalo de confiança; HR = *hazard ratio*; TE = terapia endócrina.

Tabela 3: Evolução dos dados de SLDI e SLRD na população com intenção de tratar na primeira análise interina e na AFU1

	Primeira análise interina		AFU1 [27,1 meses de seguimento]	
Data do corte dos dados	Julho 2020		Abril 2021	
Pacientes fora do período de tratamento do estudo	41.0%		89.6%	
Período de tratamento do estudo de 2 anos concluído	25.5%		72.2%	
Resultados de eficácia	Abemaciclibe+ TE	TE apenas	Abemaciclibe + TE	TE apenas
Mediana de seguimento, meses	19.1		27.1	
SLDI				
Eventos, <i>n</i>	163	232	232	333
taxas de IDFS, % (IC95%)				
• 2-anos	92.3 (90.9-93.5)	89.3 (87.7-90.7)	92.7 (91.6-93.6)	90.0 (88.8-91.1)
• 3-anos	NE	NE	88.8 (87.0-90.3)	83.4 (81.3-85.3)
HR (IC95%)	0.71 (0.58-0.87)		0.70 (0.59-0.82)	
<i>P</i> valor	^a <i>P</i> =0.0009		^a <i>P</i> <0.0001	
SLRD				
Eventos, <i>n</i>	131	193	191	278
taxa DRFS, % (IC95%)				
• 2-anos	93.8 (92.6-94.9)	90.8 (89.3-92.1)	94.1 (93.2-95.0)	91.6 (90.5-92.6)
• 3-anos	NE	NE	90.3 (88.6-91.8)	86.1 (84.2-87.9)
HR (IC95%)	0.69 (0.55-0.86)		0.69 (0.57-0.83)	

AFU1, análise com 27,1 meses de seguimento; SLRD, sobrevida livre de recidiva distante (*distant relapse-free survival*); IC95%: intervalo de confiança de 95%; *HR*, *hazard ratio*; SLDI, sobrevida livre de doença invasiva (*invasive disease-free survival*); NE, não estimável; TE: terapia endócrina. a O desfecho primário de eficácia foi estatisticamente significativo na análise interina 2.

As estimativas de HR anuais para SLDI evidenciaram aumento da magnitude do tamanho de efeito ao longo do tempo, inclusive para além do período de tratamento de 2 anos do estudo. No primeiro ano [0-1], a HR foi de 0,80 (CrI95%: 0,59-1,03), no segundo ano [1-2] de 0,68 (CrI95%: 0,52-0,87) e após o período de tratamento de 2 anos do estudo [2+] a HR foi de 0,60 (CrI95%: 0,40-0,86). Da mesma forma, também houve uma evolução das estimativas de tamanho de efeito ao longo do tempo para SLRD. No primeiro ano [0-1], a HR foi de 0,73 (CrI95%: 0,52-0,99), no segundo ano [1-2] de 0,68 (CrI95% 0,51-0,88) e após o período de tratamento de 2 anos do estudo [2+] a HR foi de 0,69 (CrI95% 0,45-1,03)⁸¹.

O benefício do tratamento em termos de SLDI e SLRD foi consistente nos subgrupos pré-especificados. Fígado e ossos foram os locais mais comuns de recidiva à distância, com menos eventos no grupo abemaciclibe (Tabela 4)⁸¹.

Os dados de sobrevida global permaneceram imaturos, uma vez que o número necessário de eventos não havia sido atingido no momento da análise⁸¹.

Tabela 4: Locais de recidiva à distância na análise AFU1 [27,1 meses de seguimento]

	Abemaciclibe+TE N=2808^a	TE apenas N=2829^a
Ossos	73	148
Fígado	58	88
Pulmão	40	46
Cérebro	16	26
Linfonodos	13	20
Pleura	11	16
Sistema nervoso central	6	4
Tecidos moles	3	2
Pele	2	4
Outro ^b	19	21

^a Alguns pacientes foram contados mais de uma vez em subcategorias se tivessem recorrência em locais diferentes (por exemplo, se um paciente tivesse recorrência local/regional e recorrência distante, ou se um paciente tivesse metástases hepáticas e ósseas)

^bInclui ovário (2), suprarrenal, medula óssea, escápula esquerda, abdômen, lesão submandibular, baço, ascite, epidural, mediastino, massa anexial esquerda, pescoço, trompas de falópio, adrenal (3), derrame pericárdico, órbita esquerda, coluna, cólon, vesícula biliar, peritônio

TE = terapia endócrina; N = número de pacientes

Desfechos de segurança:

Na análise adicional, a mediana de duração de tratamento foi de 24 meses com abemaciclibe e terapia endócrina, em ambos os braços. Uma maior incidência de eventos adversos grau 3 e de eventos adversos graves foi observada no braço abemaciclibe mais terapia endócrina versus terapia endócrina isolada (50% vs. 16% e 15% vs. 9%, respectivamente). Os eventos adversos mais frequentes foram diarreia, neutropenia e fadiga no braço abemaciclibe, e artralgia, ondas de calor e fadiga no braço controle (Tabela 5). No total, 181 pacientes (6,5%) no braço abemaciclibe mais terapia endócrina e 30 pacientes (1,1%) no braço controle descontinuaram o tratamento do estudo devido a eventos adversos ⁸¹.

Tabela 5: Dados de segurança mensurados na AFU1 [27,1 meses de seguimento]

≥10% em qualquer	Abemaciclibe+ TE [N=2791, n (%)]			TE apenas [N=2800, n (%)]		
	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4
Qualquer EA	2745 (98.4%)	1284 (46.0%)	89 (3.2%)	2486 (88.8%)	424 (15.1%)	22 (0.8%)
Diarreia	2331 (83.5%)	218 (7.8%)	0 ^a	242 (8.6%)	6 (0.2%)	0

Neutropenia	1278 (45.8%)	527 (18.9%)	19 (0.7%)	157 (5.6%)	19 (0.7%)	4 (0.1%)
Fatiga	1133 (40.6%)	80 (2.9%)	NA ^b	499 (17.8%)	4 (0.1%)	NA ^b
Leucopenia	1049 (37.6%)	313 (11.2%)	4 (0.1%)	186 (6.6%)	11 (0.4%)	NA ^b
Dor abdominal	992 (35.5%)	39 (1.4%)	NA ^b	275 (9.8%)	9 (0.3%)	NA ^b
Náusea	824 (29.5%)	14 (0.5%)	NA ^b	252 (9.0%)	2 (0.1%)	NA ^b
Artralgia	742 (26.6%)	9 (0.3%)	NA ^b	1060 (37.9%)	29 (1.0%)	NA ^b
Anemia	681 (24.4%)	56 (2.0%)	1 (0.0%)	104 (3.7%)	9 (0.3%)	1 (0.0%)
Dor de cabeça	546 (19.6%)	8 (0.3%)	NA ^b	421 (15.0%)	5 (0.2%)	NA ^b
Vômito	491 (17.6%)	15 (0.5%)	0	130 (4.6%)	3 (0.1%)	0
Fogacho	427 (15.3%)	4 (0.1%)	NA ^b	643 (23.0%)	10 (0.4%)	NA ^b
Linfopenia	395 (14.2%)	148 (5.3%)	3 (0.1%)	96 (3.4%)	13 (0.5%)	0
Tosse	391 (14.0%)	1 (0.0%)	NA ^b	222 (7.9%)	0	NA ^b
Trombocitopenia	373 (13.4%)	28 (1.0%)	8 (0.3%)	52 (1.9%)	2 (0.1%)	2 (0.1%)
Linfedema	347 (12.4%)	5 (0.2%)	NA ^b	250 (8.9%)	1 (0.0%)	NA ^b
Aumento da TGP	343 (12.3%)	72 (2.6%)	5 (0.2%)	157 (5.6%)	19 (0.7%)	0
Infecção do trato urinário	336 (12.0%)	16 (0.6%)	0	211 (7.5%)	6 (0.2%)	0
Constipação	333 (11.9%)	2 (0.1%)	0	168 (6.0%)	1 (0.0%)	0
Aumento da TGO	330 (11.8%)	49 (1.8%)	3 (0.1%)	137 (4.9%)	15 (0.5%)	0
Diminuição do apetite	329 (11.8%)	16 (0.6%)	0	68 (2.4%)	2 (0.1%)	0
Alopecia	313 (11.2%)	NA ^c	NA ^c	75 (2.7%)	NA ^c	NA ^c
Erupção cutânea (Rash)	312 (11.2%)	11 (0.4%)	0	127 (4.5%)	0	0
Aumento da creatinina sanguínea	311 (11.1%)	3 (0.1%)	0	23 (0.8%)	0	0
Tontura	304 (10.9%)	4 (0.1%)	NA ^b	188 (6.7%)	1 (0.0%)	NA ^b
Infecção do trato respiratório superior	301 (10.8%)	6 (0.2%)	0	238 (8.5%)	0	0
Dor nas extremidades	286 (10.2%)	3 (0.1%)	NA ^b	325 (11.6%)	4 (0.1%)	NA ^b
Dor nas costas	283 (10.1%)	10 (0.4%)	NA ^b	347 (12.4%)	9 (0.3%)	NA ^b
Pirexia	279 (10.0%)	2 (0.1%)	0	127 (4.5%)	0	0
EA de interesse adicionais						
Evento tromboembólico venoso ^d	71 (2.5%)	32 (1.1%)	6 (0.2%)	17 (0.6%)	7 (0.3%)	0 ^a

EP		28 (1.0%)	24 (0.9%)	3 (0.1%)	4 (0.1%)	3 (0.1%)	0 ^a
Doença pulmonar intersticial		89 (3.2%)	10 (0.4%)	0 ^b	37 (1.3%)	1 (0.0%)	0
EA sérios							
Qualquer EA sério		424 (15.2%)				247 (8.8%)	

^aUm evento de Grau 5 ocorreu, ^bEvento de Grau 3 máx. (de acordo com CTCAC), ^cEvento de Grau 2 máx. (de acordo com CTCAC v. 4)),

^dIdentificado por termos selecionados em Eventos embólicos e trombóticos SMQ, ^eIdentificado por Doença pulmonar intersticial SMQ

EA: evento adverso; TE = terapia endócrina; n = número de pacientes; N = número de pacientes da população 9braço de estudo); NA=não aplicável; PE=embolia pulmonar; TGP: alanina aminotransferase (ALT); TGO: aspartato aminotransferase (AST)

Resultados do acompanhamento estendido, com medida de 54 meses de seguimento (4):

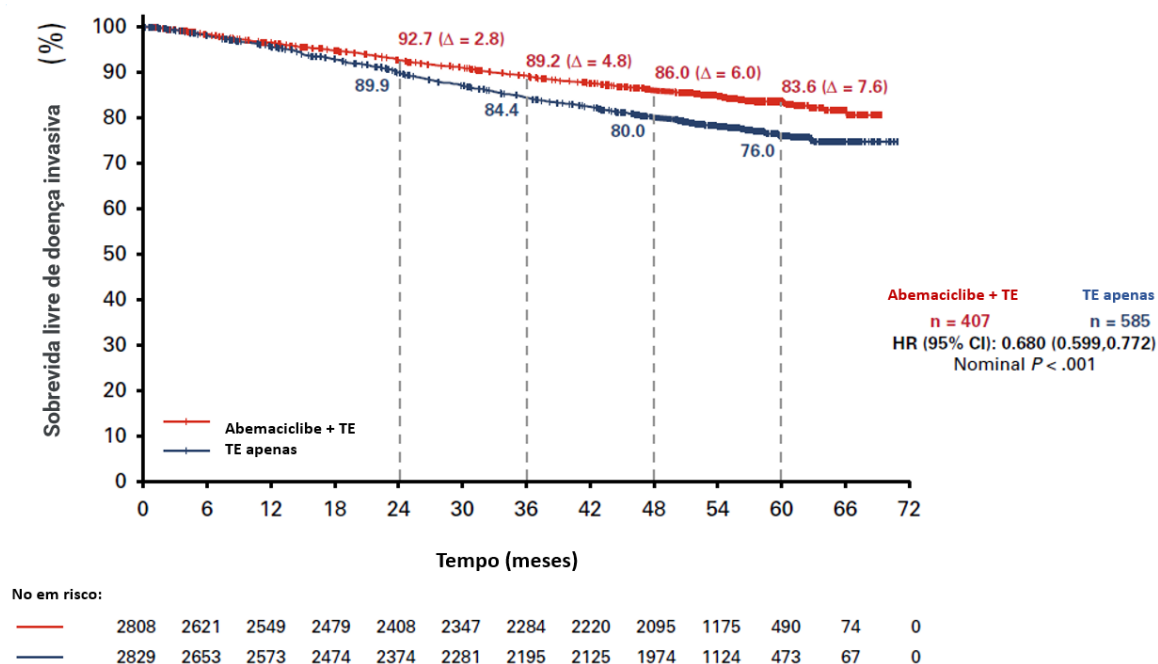
Essa terceira publicação do estudo MonarchE, cujo corte de dados foi realizado em julho de 2023, divulgou os resultados de aproximadamente 5 anos de seguimento do estudo, em que a mediana de acompanhamento foi de 54 meses (IQR 49-59)⁸⁸.

Desfechos de eficácia:

Com aproximadamente 80% dos pacientes acompanhados por pelo menos 2 anos após a conclusão do período de tratamento, o abemaciclibe adjuvante continua a promover redução do risco de desenvolver um evento SLDI (HR: 0,680; IC95%: 0,599 a 0,772; $p < 0,001$), com redução de 32%, denotando benefício sustentado. As curvas de Kaplan-Meier de SLDI mostraram separação das curvas terapêuticas e que a melhora nas taxas de SLDI em 5 anos (7,6%) foi mais pronunciada quando comparada às curvas de 4 (6%), 3 (4,8%) e 2 anos (2,8%), respectivamente, conforme mostra a Figura 11. Os percentuais de SLDI em 5 anos de acompanhamento foram de 83,6% e 76,0% nos dois grupos⁸⁸.

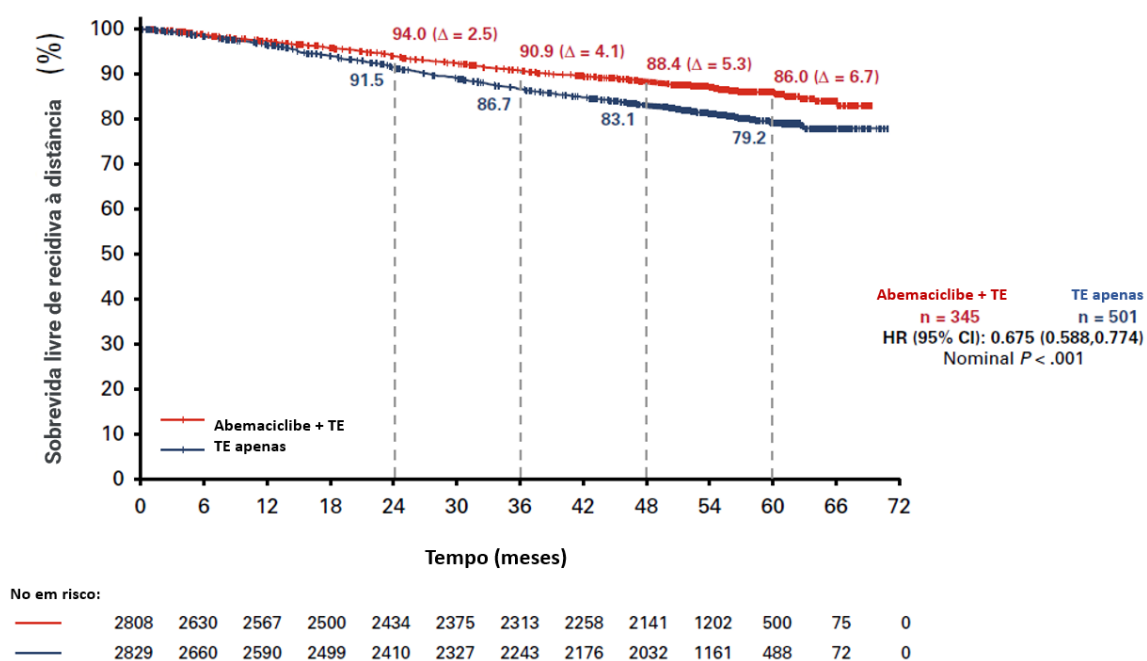
A adição de abemaciclibe à terapia endócrina promoveu melhora na SLRD em comparação à terapia endócrina isolada (HR: 0,675; IC95%, 0,588 a 0,774; $p < 0,001$), com redução do risco de 32,5%. Em 5 anos, o benefício absoluto nas taxas de SLRD aumentou para 6,7% em comparação a 5,3%, 4,1% e 2,5% em 4, 3 e 2 anos, respectivamente (Figura 12) No mesmo período, as quantidades de eventos entre os dois grupos foram de 86,0% e 79,2%⁸⁸. O benefício promovido pelo abemaciclibe nestes dois desfechos (SLDI e SLRD) foi consistente em todos os subgrupos analisados (Apêndice 1 – Figura A)⁸⁸

Figura 11: Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) na população com intenção de tratar no acompanhamento por 5 anos [mediana de 54 meses de acompanhamento]



NotaCI = intervalo de confiança; HR = *hazard ratio*; TE = terapia endócrina. A diferença absoluta pode diferir ligeiramente da subtração entre as taxas estimadas devido ao arredondamento.

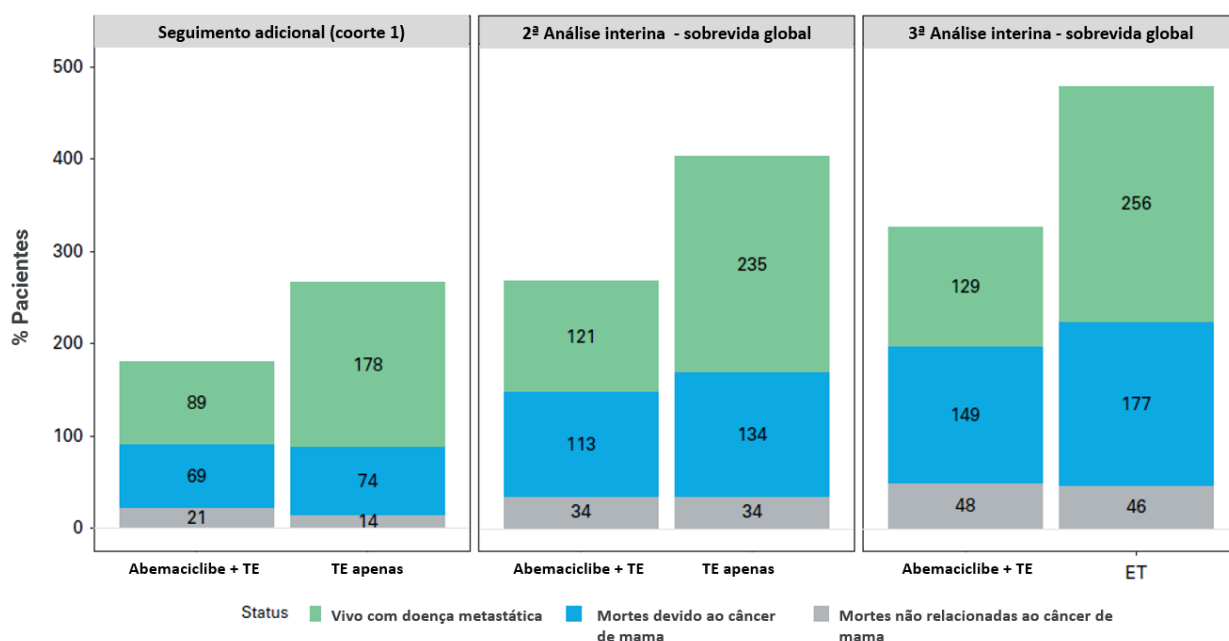
Figura 12: Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de recidiva distante (SLRD) na população com intenção de tratar no acompanhamento por 5 anos [mediana de 54 meses de acompanhamento]



Nota: CI = intervalo de confiança; HR = *hazard ratio*; TE = terapia endócrina. A diferença absoluta pode diferir ligeiramente da subtração entre as taxas estimadas devido ao arredondamento.

No momento da análise dos dados, 208 mortes (7,4%) haviam ocorrido no braço abemaciclibe mais terapia endócrina versus 234 mortes (8,3%) no braço terapia endócrina isolada. A maioria dos pacientes permanecia viva no acompanhamento de 5 anos (84% no braço abemaciclibe mais terapia endócrina comparado a 81,4% no braço terapia endócrina isolada) e as perdas de seguimento foram semelhantes entre os grupos (8,6% no braço abemaciclibe mais terapia endócrina versus 10,3% no braço terapia endócrina isolada). Embora menos mortes tenham sido observadas no braço abemaciclibe mais terapia endócrina, não houve diferença estatística na sobrevida global (HR: 0,903; IC95%: 0,749 a 1,088; p=0.284). Importante notar que a análise de sobrevida global foi interina, já que os dados para o desfecho ainda estavam imaturos. Em 5 anos, 269 pacientes tratados com terapia endócrina isolada viviam com doença metastática em comparação a 138 tratados com abemaciclibe mais terapia endócrina⁸⁸.

Figura 13: Gráfico de barras do status de sobrevida ao longo do tempo Pacientes na subpopulação da Coorte 1 que morreram ou tiveram metástases distantes



Desfechos de segurança

Eventos adversos sérios foram relatados pelos pacientes seguidos no acompanhamento de longo prazo, com taxas de 7,3% e 6,5%, nos braços terapia endócrina

isolada e abemaciclibe mais terapia endócrina, devido, principalmente, a mais infecções e distúrbios gastrointestinais no braço terapia endócrina isolada⁸⁸.

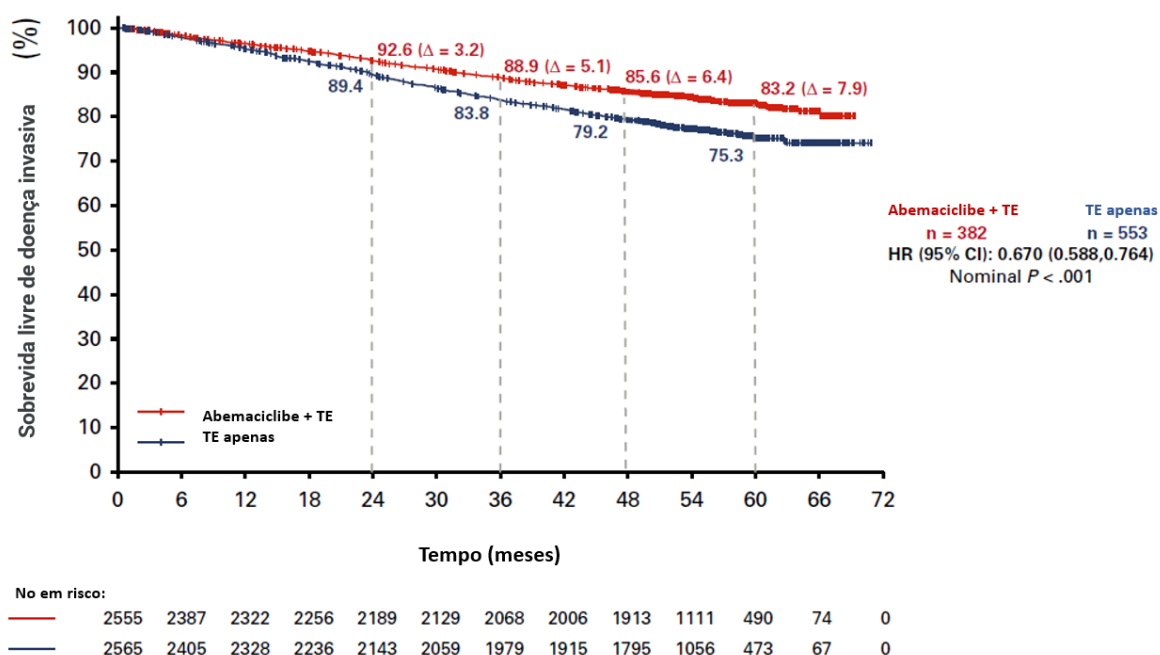
Avaliação de eficácia nas subpopulações das coortes:

Na coorte 1 os três desfechos de eficácia avaliados (SLDI, SLRD e SG) apresentaram resultados consistentes com a população ITT (Figura 14 e Figura 15) e quando avaliados os subgrupos também houve benefício em termos de SLDI e SLRD (Apêndice1 - Figuras B e C). Embora maiores taxas de SLDI e SLRD tenham sido observadas em pacientes com tumores Ki-67 $\geq 20\%$, o benefício do tratamento foi consistente em todos os subgrupos Ki-67 (Tabela 6).

Ainda que os dados de SG estivessem imaturos no momento da análise, observou-se uma tendência de os pacientes com tumores Ki-67 $\geq 20\%$ apresentarem maiores taxas de SG. Ademais, foram observadas menos mortes no braço tratado com abemaciclibe mais terapia endócrina do que no braço tratado com terapia endócrina isolada⁸⁸.

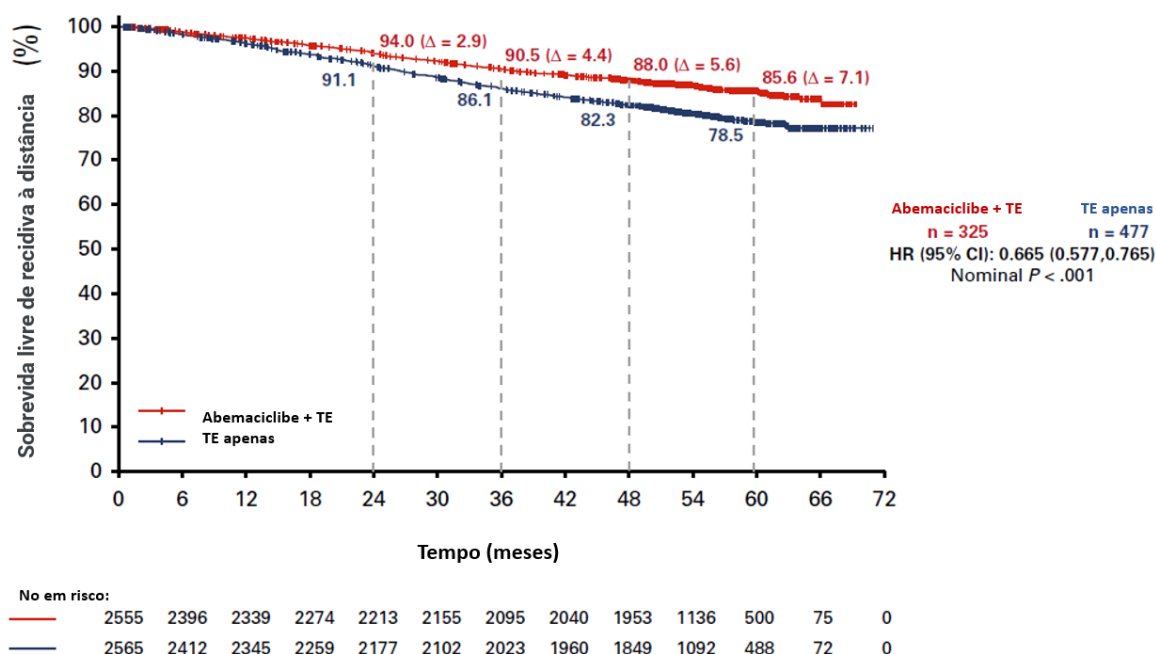
Os dados de eficácia nos dados da coorte 2 permanecem imaturos no momento da análise (Tabela 6).

Figura 14: Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) na subpopulação da Coorte 1 em acompanhamento por 5 anos [mediana de 54 meses de acompanhamento]



Nota: CI = intervalo de confiança; HR = *hazard ratio*; TE = terapia endócrina. A diferença absoluta pode diferir ligeiramente da subtração entre as taxas estimadas devido ao arredondamento.

Figura 15: Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de recidiva distante (SLRD) na subpopulação da Coorte 1 em acompanhamento por 5 anos [mediana de 54 meses de acompanhamento]



Nota: CI = intervalo de confiança; HR = *hazard ratio*; TE = terapia endócrina. A diferença absoluta pode diferir ligeiramente da subtração entre as taxas estimadas devido ao arredondamento.

Tabela 6: Resumo dos resultados de eficácia

ITT			Coorte 1		Coorte 1 Ki67 alto		Coorte 1 Ki67 baixo		Coorte 2	
Resultados de eficácia	Abemaciclibe + TE (n=2808)	TE (n=2829)	Abemaciclibe + TE (n=2555)	TE (n=2565)	Abemaciclibe + TE (n=1017)	TE (n=986)	Abemaciclibe + TE (n=946)	TE (n=968)	Abemaciclibe + TE (n=253)	TE (n=264)
SLDI										
Eventos, <i>n</i>	407	585	382	553	176	251	116	171	25	32
SLDI [taxa em 5 anos], % (IC95%)	83.6 (82-85.1)	76 (74.1- 77.8)	83.2 (81.5-84.7)	75.3(73.4- 77.2)	81 (78.1-83.4)	72 (68.7- 75)	86.3 (83.6-88.6)	80.2(77.2- 82.9)	-	-
HR (IC95%)	0.680 (0.599-0.772)		0.670 (0.588-0.764)		0.643 (0.530-0.781)		0.662 (0.522-0.839)		0.827 (0.484-1.414)	
Valor de p	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		0.488	
SLRD										
Eventos, <i>n</i>	345	501	325	477	152	221	96	143	20	24
SLRD [taxa em 5 anos], % (IC95%)	86(84.5-87.4)	79.2(77.4- 80.9)	85.6(84-87.1)	78.5(76.6- 80.3)	83.4(80.7-85.8)	75.2(72.1- 78)	88.6(86.1-90.7)	83.5(80.7- 86)	-	-
HR (IC95%)	0.675 (0.588-0.774)		0.665 (0.577-0.765)		0.634 (0.515-0.781)		0.664 (0.512-0.861)		0.892 (0.485-1.643)	
Valor de p	<0.001		<0.001		<0.001		0.002		0.714	
SG										
Eventos, <i>n</i>	208	234	197	223	92	121	56	62	11	11
HR (IC95%)	0.903(0.749-1.088)		0.894(0.738-1.084)		0.717(0.546-0.941)		0.911(0.633-1.309)		1.078(0.465-2.501)	
Valor de p	0.284		0.254		0.016		0.613		0.861	

NOTA. Números em negrito destacam as principais descobertas. Abreviações: SLRD, sobrevida livre de recidiva distante; ET, terapia endócrina; HR, razão de risco; SLDI, sobrevida livre de doença invasiva; ITT, intenção de tratar; SG, sobrevida global.

Resultados do acompanhamento estendido, com mediana de 42 meses de seguimento (3)

Desfechos PRO:

No acompanhamento em que a mediana de seguimento foi de 42 meses, todos os pacientes haviam completado o tratamento de 2 anos com abemaciclibe. Na linha de base, as taxas de conclusão para o FACT-B, FACT-ES e FACIT-F foram altas (> 96%). Taxas de conclusão semelhantes foram observadas durante o tratamento ativo (> 90%) e no período de seguimento estendido (> 80%) para todos os instrumentos; as taxas foram equilibradas entre os braços de tratamento⁴.

As pontuações médias do MMRM para o total de subescalas FACT-B, FACT-B, FACTES e FACIT-F foram semelhantes dentro e entre os braços de tratamento (<0,5 DP inicial; isto é, menores que o limite pré-especificado) tanto durante o tratamento quanto no período pós-tratamento (Figura 16). As alterações em relação à linha de base nas pontuações médias ao longo do tempo foram mínimas, indicando manutenção da QVRS/HRQoL em todos os domínios. As pontuações médias do MMRM para os 69 itens individuais, incluindo carga de EA e sintomas de cansaço/fadiga, artralgia e ondas de calor, também foram semelhantes entre os braços de tratamento (<1 ponto de diferença), com exceção da diarreia (Tabela 7), em que houve diferenças significativas, com pontuações mais altas nos pacientes que receberam abemaciclibe mais terapia endócrina no 3º e 6º mês (aumentos médios de 1,19 e 1,03 pontos, respectivamente, numa escala de 5 pontos). Após 6 meses, as diferenças foram <1 ponto tanto dentro braço abemaciclibe quanto entre os braços do tratamento⁴.

Durante o tratamento, a maioria dos pacientes dos dois os braços (69–78%) relatou estar "pouco" ou "nada" incomodada com os EA. No braço abemaciclibe, houve aumento de 14% na proporção de pacientes que relataram qualquer incômodo no 3º mês de tratamento, que foi reduzido ao longo do tratamento. No pós-tratamento, as respostas sobre a carga de EA no braço abemaciclibe voltaram aos valores basais e foram semelhantes às do braço terapia endócrina isolada⁴.

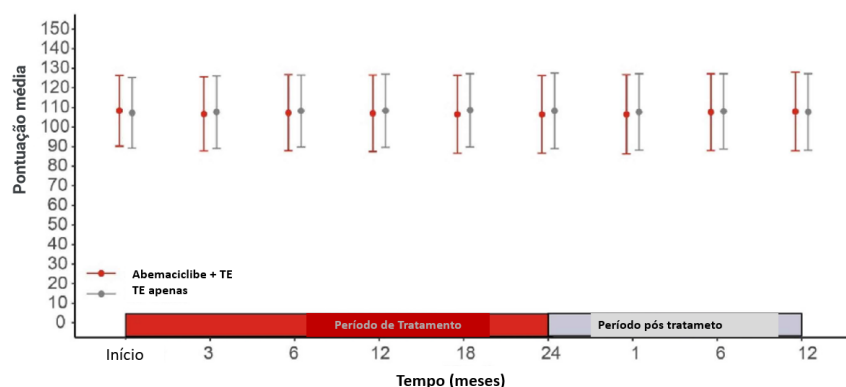
No tocante aos sintomas da terapia endócrina, a maioria dos pacientes (58 a 69%) relatou “não ter” ou “ter pouca” de diarreia durante o período de tratamento. A distribuição de respostas para o item é mostrada na Figura 17. Pacientes tratados com abemaciclibe mais terapia endócrina relataram pontuações ligeiramente mais baixas para ondas de calor em comparação aos tratados apenas com terapia endócrina (diferença de 4 a 6% pacientes a mais no braço terapia endócrina isolada). Diferença que se manteve consistente após a

conclusão do tratamento com abemaciclibe. Uma ligeira diferença foi mostrada para dor nas articulações entre os braços durante o período de tratamento (66-72% no braço com abemaciclibe vs. 75-78% no braço terapia endócrina isolada), que não se manteve no pós-tratamento, em que as pontuações foram semelhantes entre os dois braços. A adição de abemaciclibe não resultou em diferenças significativas na disfunção sexual. Em ambos os braços, a proporção de pacientes relatando qualquer um dos sintomas de disfunção sexual aumentou durante o período de tratamento e permaneceu elevada no pós-tratamento ⁴.

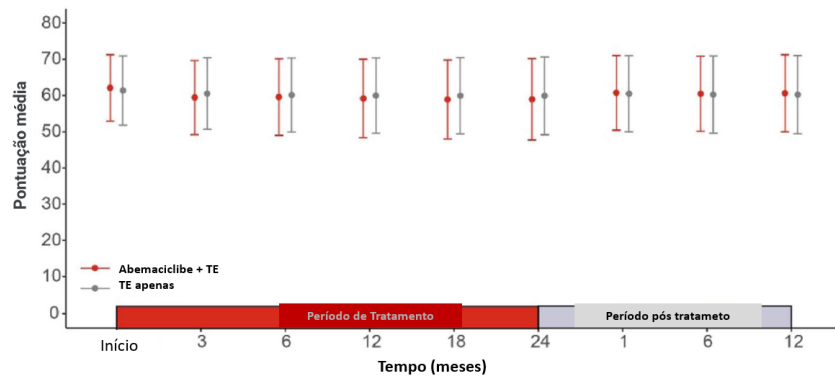
No geral, os padrões de fadiga foram semelhantes entre os braços, em aproximadamente 40% dos pacientes relataram “pouco” cansaço na linha de base e no pós-tratamento. No braço abemaciclibe, houve aumento de 6% (de 75 para 81%) de relatos no 3º mês, revertidos gradualmente aos valores basais posteriormente. Já no braço terapia endócrina isolada, esse percentual permaneceu estável ao longo do tempo. No geral, durante o acompanhamento pós-tratamento, os PROs em ambos os braços foram semelhantes ao início do estudo⁴.

Figura 16: Pontuações MMRM por braço de tratamento

A. FACT-B Total



B. Subescala FACT-ES



C. Subescala FACIT-Fadiga

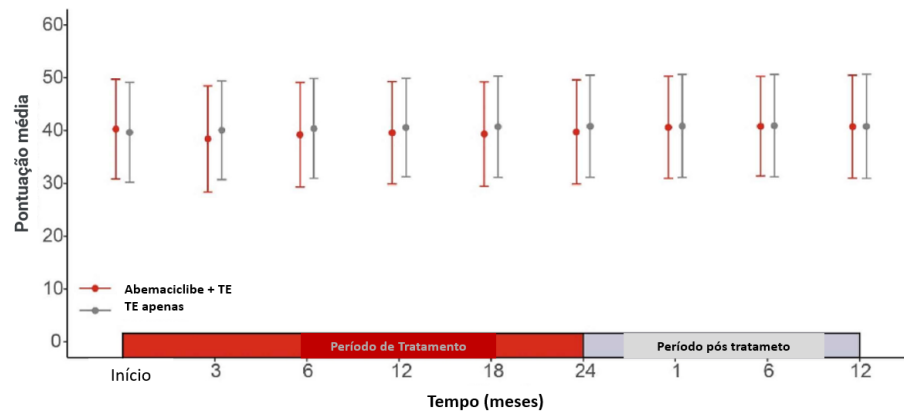


Figura 17: Distribuição de respostas para FACT-ES C5 – “eu tenho diarreia”

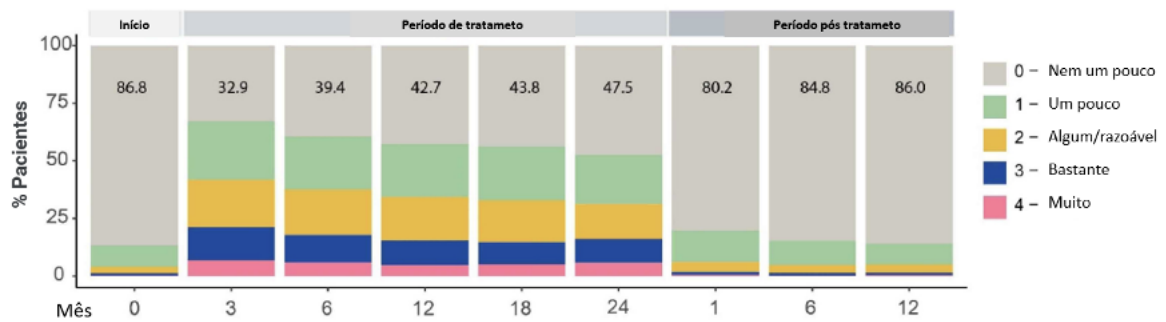


Tabela 7: Pontuações MMRM por braço de tratamento para FACT-ES C5 “Estou com diarreia”

	Abemaciclibe + TE									TE apenas								
	Início	Mês 3	Mês 6	Mês 12	Mês18	Mês 24	30 dias PTP	6 meses PTP	12 meses PTP	Início	Mês 3	Mês 6	Mês 12	Mês18	Mês 24	30 dias PTP	6 meses PTP	12 meses PTP
N	2436	2306	2244	2132	2036	1988	2086	2002	1831	2438	2322	2244	2150	2028	1962	2021	1944	1789
Média	0.18	1.37	1.21	1.11	1.09	1.05	0.28	0.21	0.19	0.21	0.20 (0.57)	0.20	0.20	0.20	0.19	0.22	0.22	0.23
(DP)	(0.53)	(1.25)	(1.24)	(1.20)	(1.20)	(1.24)	(0.64)	(0.57)	(0.57)	(0.57)		(0.56)	(0.57)	(0.60)	(0.57)	(0.60)	(0.60)	(0.61)
Δ, Média	NA	1.19	1.03	0.93	0.91	0.86	0.09	0.03	0.02	NA	0.01 (0.02)	0.01	0.01	0.02	0.01	0.03	0.03	0.04
MQ (EP)		(0.02)	(0.02)	(0.02)	(0.02)	(0.02)	(0.01)	(0.01)	(0.01)			(0.02)	(0.02)	(0.02)	(0.02)	(0.01)	(0.01)	(0.01)

TE=terapia endócrina; MQ=mínimos quadrados; MMRM= medidas repetidas de modelo misto (*mixed model repeated measures*); NA=não aplicável/disponível PTP=período pós tratamento (*post-treatment period*);

DP=desvio padrão; EP=erro padrão.

Avaliações de subgrupo:

PRO por faixa etária:

A qualidade de vida relacionada à saúde foi semelhante entre os braços e entre os subgrupos etários (FACT-B total – Figura 18), assim como os resultados para as subescalas do FACT-B e do FACIT-F. Cinquenta e sete por cento dos pacientes mais velhos e 45% dos mais jovens não relataram incômodo com EA no início do estudo. A partir de 3 meses, distribuições semelhantes de respostas foram observadas em ambas faixas etárias para todas as avaliações durante o período de tratamento nos pacientes tratados com abemaciclibe mais terapia endócrina. No pós-tratamento, as distribuições de pontuações foram as basais, com menos pacientes mais velhos relatando carga de efeitos colaterais. Em ambas as faixas etárias, a maioria dos pacientes tratados com abemaciclibe mais terapia endócrina reportaram "pouca" ou "nenhuma" diarreia. Mais pacientes ≥ 65 anos relataram não ter diarreia em comparação aos mais jovens (40 vs. 32%) no 3º mês; a diferença relativa permaneceu consistente durante o tratamento⁴.

PRO de sintomas da terapia endócrina por estado menopausal:

Pacientes que estavam na pré-menopausa no momento do diagnóstico de câncer de mama (n=2431) relataram ter mais ondas de calor que as pacientes na pós-menopausa (n=3156) na avaliação inicial (78 vs. 61%). Tanto pacientes pré quanto pós-menopáusicas tratadas com abemaciclibe mais terapia endócrina relataram pontuações mais baixas para ondas de calor em comparação àquelas tratadas apenas com terapia endócrina durante o período de tratamento, mas esse efeito foi impulsionado principalmente pela população pós-menopáusica. Essa diferença permaneceu consistente após o fim do tratamento com abemaciclibe. A análise de itens individuais relacionados à disfunção sexual pelo estado menopausal mostrou padrões semelhantes na distribuição de pontuações em pacientes pré e pós-menopáusicas, sem diferença clinicamente significativa entre os braços⁴.

EA avaliados pelo investigador:

No geral, uma menor incidência cumulativa de ondas de calor foi observada com abemaciclibe mais terapia endócrina versus terapia endócrina isolada (15,4 vs. 23,0%; G1: 11,8 vs. 17,7%, G2: 3,5 vs. 5,0%, G3: 0,1 vs. 0,4%). Resultados semelhantes foram observados para artralgia relatada pelo investigador (26,5 vs. 37,9%; G1: 18,3 vs. 26,1%; G2: 7,9 vs. 10,7%; G3: 0,3 vs. 1,0%). Um em cada 5 pacientes tratados com abemaciclibe apresentou fadiga,

principalmente leve (G1). Fadiga moderada (G2) foi relatada em $\leq 6\%$ dos pacientes e fadiga grave (G3) foi rara ($\leq 0,8\%$ dos pacientes)⁴.

EA avaliados pelo investigador por idade:

As taxas gerais e clinicamente relevantes de EA foram semelhantes entre os subgrupos etários em pacientes tratados com abemaciclibe, incluindo EA grau ≥ 3 (49% em pacientes <65 vs. 54% em pacientes ≥ 65) (Tabela 8). Contudo, reduções de dose e descontinuações terapêuticas por EAs foram maiores em pacientes mais velhos que em pacientes mais jovens (reduções de dose: 55 vs 42%, descontinuações terapêuticas: 38 vs. 15%). Metade dos pacientes em cada subgrupo etário descontinuou o tratamento sem ajuste prévio da dose (19% em pacientes mais velhos e 8% em pacientes mais jovens)⁴.

Figura 18: Pontuação total do FACT-B em subgrupos etários

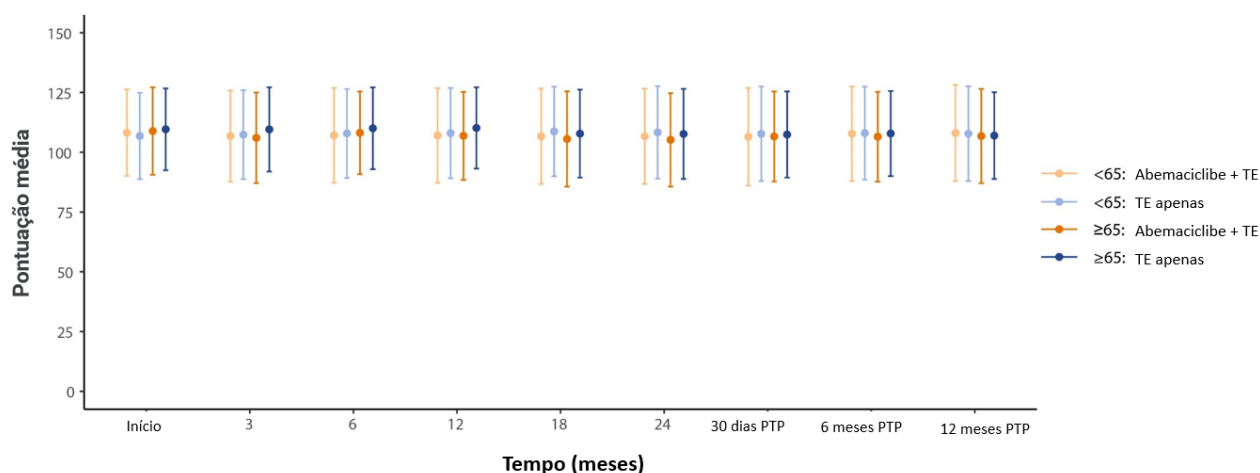


Tabela 8: Taxas de EA por faixas etárias

		Abemaciclibe + TE	
		<65, n=2361	≥65, n=430
EA, %	Qualquer grau	98	99
	Grau ≥ 3	49	54
EA clinicamente relevantes, %			
Diarreia	Grau 1	46	37
	Grau 2	31	30
	Grau 3	7	12
Fadiga	Grau 1	23	21
	Grau 2	14	20

	Grau 3	2	6
Neutropenia	Grau 1/2	27	22
	Grau ≥3	20	19
Aumento ALT/TGP	Grau 1/2	10	7
	Grau ≥3	3	3
Ajuste de dose do abemaciclibe devido a EA, %			
Interrupções		60	68
Reduções		42	55
Descontinuação		15	38
Descontinuação sem redução de dose prévia		8	19

4.2.2. Avaliação do Risco de viés e da confiança nas estimativas

A avaliação do risco de viés do estudo MonarchE pelo instrumento RoB 2.0 indica moderado risco de viés (Figura 19).

No domínio referente ao processo de randomização (domínio 1), o estudo foi considerado como de baixo risco de viés. Um sistema interativo Web foi usado para atribuir aleatoriamente os pacientes, na proporção 1:1, para receber abemaciclibe mais terapia endócrina ou somente terapia endócrina. Nesse processo, fatores de estratificação foram contemplados durante a alocação (tratamento quimioterápico anterior [neoadjuvante, adjuvante ou nenhum], estado menopausal [determinado no momento do diagnóstico do câncer de mama] e região geográfica [América do Norte/Europa, Ásia ou outra]). Não foi permitido *crossover* e as características basais foram equilibradas entre os braços do estudo, não denotando preocupações no domínio.

No segundo domínio, que avalia o risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas (como efeito da designação a intervenção), apesar do estudo ser aberto, e de pacientes e de cuidadores/profissionais que administravam as intervenções estarem cientes da intervenção designada aos participantes, não foi considerado que a ausência de cegamento provocou diferenças entre os grupos e desvios ao protocolo de estudo. Ademais, as análises de eficácia foram realizadas na população ITT e as de segurança na população composta por pacientes designados aleatoriamente para receber ao menos uma dose dos tratamentos em estudo (isto é, abemaciclibe ou terapia endócrina após a randomização).

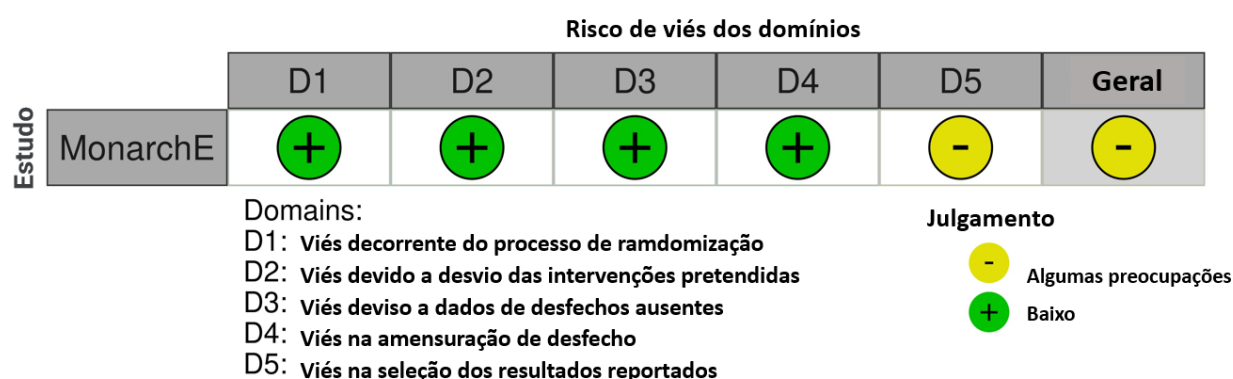
Quanto ao risco de viés devido à falta de resultados, não foi considerado que houve ausência de dados. Todos os pacientes atribuídos aleatoriamente foram acompanhados para recidiva local/regional e à distância e sobrevida global. Em cada visita, os pacientes foram avaliados por um profissional devidamente qualificado a fim de identificar e mensurar eventos adversos e quaisquer sinais ou sintomas de recidiva. O status de desempenho e exames físicos e laboratoriais também foram realizados. Naqueles pacientes em que nenhum evento foi observado, os dados foram censurados no dia de sua última avaliação para recidiva ou na data de randomização, se nenhuma avaliação após a linha de base tivesse ocorrido; tendo sido considerado, portanto, '*last observation carried forward*' (LOCF) e '*baseline observation carried forward*' (BOCF).

No quarto domínio, referente à mensuração de desfecho, não foi considerada que a coleta de dados foi inadequada para os desfechos avaliados no estudo. Embora o estudo

tenha sido aberto, o patrocinador e os sítios de investigação permaneceram cegos às alocações de tratamento para dados agregados até que o estudo fosse confirmado como positivo. Ademais, o conhecimento pelo avaliador do tratamento ofertado a cada grupo (intervenção recebida), pouco interferiu na mensuração dos desfechos, visto que as medidas avaliadas eram pouco suscetíveis a variações e influenciadas pelo tal conhecimento. Houve supervisão da condução do estudo, um comitê independente revisou e monitorou os dados de segurança e de eficácia, a cada 6 meses e em análises interinas pré-especificadas em protocolo, respectivamente. Estas análises interinas foram planejadas em protocolo para serem realizadas quando aproximadamente 50% e 75% do total de eventos IDFS necessários (390) para se atingir o poder do estudo (85%) ocorresse. Foi usado o método Kaplan-Meier para estimar as taxas de IDFS de 2 anos em cada braço de tratamento e análises semelhantes foram realizadas em DRFS. Também foram realizadas análises de subgrupos pré-especificadas no plano de análise estatística para verificar potenciais variáveis prognósticas, incluindo fatores de estratificação e características clinicopatológicas. Por tudo isso, o risco de viés do domínio foi considerado baixo.

Por fim, o último domínio, sobre a seleção de desfechos relatados, foi o único que apresentou algumas preocupações. A avaliação foi devida ao fato de que alguns desfechos apresentaram múltiplas medidas, com escalas diferentes e pontos de tempo variados dentro do domínio de resultados. Esse foi o mesmo fator que levou ao risco de viés geral do estudo ser classificado como moderado.

Figura 19: Avaliação do risco de viés do estudo MonarchE segundo a RoB 2



A certeza no conjunto das evidências avaliada pelo GRADE indica alta confiança nas estimativas de tamanho do efeito dos desfechos sobrevida livre de doença invasiva, sobrevida livre de recidiva à distância e eventos adversos sérios. Em contrapartida, para os desfechos relatados pelos pacientes (PRO) e a sobrevida global a aplicação da abordagem GRADE indica moderada confiança (Apêndice 2).

4.3. Conclusões sobre as evidências de eficácia e segurança

As evidências do estudo monarchE mostraram que abemaciclibe associado a terapia endócrina apresentou benefício clinicamente significativo em comparação a terapia endócrina isolada, com melhora na sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) bem como na sobrevida livre de recidiva à distância (SLRD), para o tratamento adjuvante de adultos com câncer de mama precoce HR-positivo, HER2-negativo, linfonodo positivo e com alto risco de recorrência. A associação pode não resultar em uma diferença significativa na QVRS avaliada pelo FACT-B, contudo apresenta a vantagem de mantê-la numa condição que típica e intrinsecamente afeta e deteriora muito a qualidade de vida. Em termos de segurança, a maioria dos eventos adversos foram previsíveis, reversíveis e administráveis na maioria dos pacientes no cenário de câncer de mama precoce. Não foi identificado nenhum novo sinal de segurança. O estudo (monarchE) confirmou que o perfil de segurança da associação abemaciclibe + terapia endócrina versus a terapia endócrina isolada foi consistente com o relatado anteriormente. Ademais, a adição de abemaciclibe à terapia endócrina não resultou em nenhuma diferença clinicamente significativa nos desfechos relatados pelo paciente (PROs), exceto para diarreia, um evento manejável.

A adição de abemaciclibe à terapia endócrina padrão para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama precoce com alto risco de recorrência, RH positivo, HER2 negativo, linfonodo positivo e de alto risco proporcionou ganhos persistentes e crescentes em termos de SLDI e SLRD ao longo de 5 anos de acompanhamento, com diferença absoluta de 6% na SLDI em 4 anos e uma taxa de descontinuação de 30% em três anos. No geral, o uso do abemaciclibe adjuvante melhora os desfechos avaliados, sendo capaz de prevenir uma recorrência em cada treze pacientes tratados, principalmente as metastáticas incuráveis.

Os dados de cinco anos de acompanhamento do estudo monarchE mostraram que aproximadamente um em cada quatro pacientes tratados com terapia endócrina

isolada tiveram recidiva nesse período, evidenciando o alto risco de recorrência da população avaliada e a necessidade de que a terapia padrão seja aprimorada. Ainda que o conjunto de dados de sobrevida global (SG) esteja imaturo, uma vez que o número necessário de eventos ainda não foi atingido, foi possível observar uma diferença numérica a favor do abemaciclibe adjuvante. E no subgrupo Ki-67–alto da coorte 1, uma população com pior prognóstico, a diferença na sobrevida global foi mais pronunciada. Esses dados, juntamente com os resultados de SLRD na população ITT e o menor número de pacientes vivendo com doença metastática no braço abemaciclibe mais terapia endócrina, fornecem pistas de como os dados de sobrevida global na população ITT provavelmente amadurecerão com acompanhamento adicional.

As análises de eficácia dos subgrupos confirmaram o benefício do abemaciclibe, independentemente de características da doença, demográficas ou da escolha da terapia endócrina adjuvante (seja com tamoxifeno ou com inibidores da aromatase). O abemaciclibe também promoveu benefício independentemente do número de linfonodos positivos envolvidos.

Os resultados do monarchE ao longo dos 5 anos de acompanhamento corroboram que o benefício do tratamento adjuvante com abemaciclibe ultrapassa o período de tratamento de 2 anos (com efeito *carryover*). Ademais, há a possibilidade de *backbone* terapêutico com possibilidade de usar tamoxifeno como terapia endócrina. De forma geral, os eventos adversos mais comuns, incluindo diarreia, ocorreram no início do tratamento e frequentemente foram de baixo grau. Os dados de segurança mostraram que os eventos adversos ao tratamento não foram cumulativos ou persistentes após a conclusão terapêutica. Os resultados mostraram que o abemaciclibe adjuvante tem um perfil de segurança tolerável, cujos sintomas são reversíveis e controlados com reduções de dose (43% dos pacientes necessitarem de ao menos uma redução de dose).

Os dados mostram que o tratamento com abemaciclibe adjuvante mais terapia endócrina reduziu o risco de recidiva invasiva à distância não apenas durante o tratamento como também após a conclusão terapêutica. Será necessário um tempo de acompanhamento maior para determinar o benefício em termos de sobrevida global do abemaciclibe adjuvante em relação à terapia endócrina isolada, visto que pacientes com câncer de mama precoce geralmente apresentam tempo de sobrevida mais longo, devido ao melhor prognóstico. Contudo, ainda que os dados de sobrevida global não

estejam maduros e não tenham atingido significância estatística, o menor número de mortes no braço abemaciclibe adjuvante ao longo dos 5 anos de acompanhamento pode sugerir que um sinal de sobrevida favorecendo o abemaciclibe possa estar surgindo.

No geral, com relação à qualidade metodológica, o estudo foi bem conduzido, ainda que aberto houve mínima evidência de viés na mensuração dos desfechos objetivos. O estudo apresentou algumas preocupações quanto à seleção de desfechos relatados devido as comparações múltiplas, com a apresentação de diversas medidas, com escalas diferentes e pontos de tempo variados. A avaliação do GRADE indicou alta confiança nas estimativas de efeito para sobrevida livre de doença invasiva, sobrevida livre de recidiva à distância e eventos adversos sérios.

Por todo o exposto, a terapia adjuvante com abemaciclibe para ser uma alternativa para mitigar as necessidades não atendidas de uma população com câncer de mama com alto risco de recidiva da doença e características anatomopatológicas específicas.

5. Análise de custo-utilidade

5.1. Objetivo da análise

O objetivo desta análise foi avaliar a relação de custo-efetividade de Verzenios® (abemaciclibe, ABE) em combinação com Terapia Endócrina (TE) no tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, HR positivo, HER2 negativo e linfonodo positivo

O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde⁵⁷. Para a análise foi elaborado uma modelo do tipo planilha eletrônica em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA).

5.2. Tipo de análise e justificativa

As avaliações econômicas em saúde são definidas como técnicas analíticas formais para comparar diferentes alternativas de ação propostas, levando em consideração custos e consequências para a saúde, positivas e negativas. Essas análises comparativas ponderam os custos dos recursos aplicados e das consequências obtidas em termos de saúde, ajudando nas decisões sobre a priorização de intervenções e a alocação de recursos. Os principais tipos de avaliações econômicas em saúde são:

- Estudo de custo-utilidade: a unidade de medida do benefício clínico é a utilidade, que consiste em uma medida combinada de benefícios em tempo de vida e em qualidade de vida. Os resultados são usualmente apresentados em anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ, do Inglês: *quality adjusted life years*). Esse tipo de análise econômica é o mais adequado na maioria dos cenários em saúde, incluindo doenças oncológicas, que possuem elevado impacto na qualidade de vida, como o câncer de mama.
- Estudo de custo-efetividade: nesse tipo de análise, as consequências em saúde são aferidas em uma unidade natural de benefício clínico, como por exemplo, anos de vida salvos, número de eventos evitados.

- Estudos de custo-minimização: são um caso particular dos estudos de custo-efetividade, no qual a efetividade das intervenções comparadas pode ser considerada equivalente, sendo o elemento principal da análise, a determinação de qual das alternativas implicará em menores custos. Esse tipo de análise não se aplica no contexto desta submissão, uma vez que está demonstrado, em estudo randomizado, a superioridade do ABE + TE sobre a TE monoterapia no tratamento de câncer de mama.

Sendo o ABE em associação à TE mais efetivo do que o TE em monoterapia para essa população específica, faz-se necessária uma avaliação econômica do tipo **análise de custo-utilidade**. A presente submissão à CONITEC segue as diretrizes preconizadas no manual para elaboração de avaliações econômica em saúde publicado pelo Ministério da Saúde⁵⁷.

5.2.1. Perspectiva

A perspectiva da análise foi a do Sistema Único de Saúde brasileiro, avaliando os custos médicos diretos ligados ao tratamento das pacientes, como medicamentos, consultas médicas, atendimentos ambulatoriais e hospitalares.

5.2.2. População alvo

A população considerada nesta análise é de mulheres adultas com câncer de mama inicial, com alto risco de recorrência, RH-positivo, HER2-negativo e nodo-positivo. Essa população é consistente com a população intenção-de-tratar do estudo pivotal monarchE⁹².

5.2.3. Horizonte Temporal

A análise do caso-base é conduzida para uma paciente adulta (idade média inicial 52,1 anos), considerado um horizonte temporal de toda a vida (modelado em 50 anos), o que permite a avaliação da relação dos custos e das consequências para a saúde dos tratamentos avaliados.

5.2.4. Taxa de desconto

Os custos e as utilidades são descontados a uma taxa de 5% ao ano, em conformidade com as diretrizes metodológicas de avaliação econômica do Ministério da Saúde⁵⁷.

5.2.5. Comparador

No estudo pivotal de abemaciclib⁹², o esquema de tratamento ABE + TE foi comparado terapia endócrina (TE) em monoterapia. A terapia endócrina incluiu uma combinação de terapias de escolha do médico em ambos os braços do estudo. Assumindo a mesma proporção de pacientes relatadas no estudo MonarchE⁹², tem-se a seguinte composição para o braço TE:

- Inibidores de aromatase (IAs)
 - Anastrozol (22%)
 - Exemestano (8%)
 - Letrozol (38%)
- Antiestrogênios
 - Tamoxifeno (33%)

5.3. Estrutura do modelo

Foi desenvolvido um modelo de transição de estados com cinco estados de saúde. Os estados de saúde foram: (1) sobrevida livre de doença invasiva (SLDI), (2) recidiva não metastática (RNM), (3) remissão, (4) recidiva metastática (RM) e (5) morte. Morte e RM foram modelados como estados de saúde absorventes.

A Figura 20 ilustra a estrutura principal do modelo. Todas as pacientes entram no modelo no estado de SLDI e recebem TE. Pacientes que recebem ABE + TE recebem tratamento com ABE por um máximo de dois anos. A partir do estado de SLDI, as pacientes podem i) morrer, ii) apresentar recidiva distante da doença e transitar para o estado de RM, iii) apresentar recidiva não metastática da doença e transitar para o estado de RNM, ou iv) completar o tratamento e permanecer no estado de SLDI.

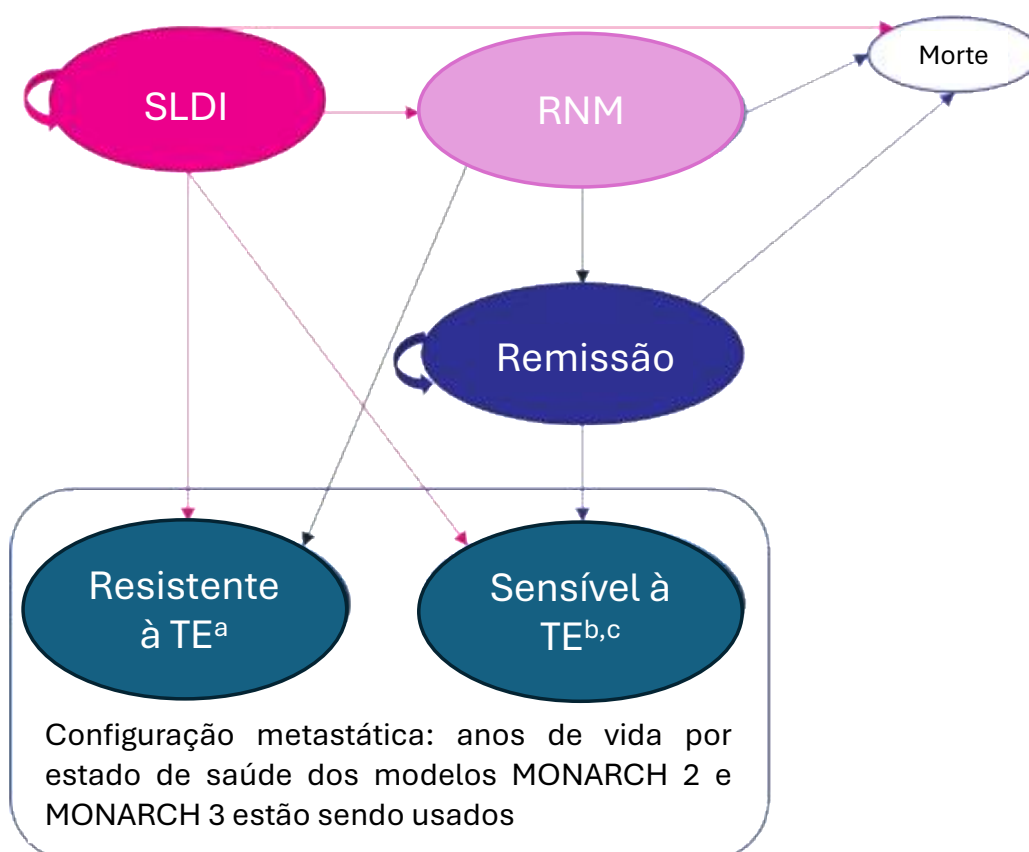
O estado de RNM foi dividido em dois subestados: segunda neoplasia primária e recidiva locorregional/contralateral. O estado segunda neoplasia primária foi modelado como um estado absorvente, no qual as pacientes recebem apenas o custo do diagnóstico, após o qual deixam o modelo para receber tratamento para essa neoplasia específica. A recidiva locorregional/contralateral foi modelada como um estado de túnel, no qual as pacientes recebem tratamento de acordo com o tipo/localização da recidiva da doença. As pacientes podem morrer a qualquer momento devido à recidiva da doença. Eles também podem apresentar RM a qualquer momento. Pacientes que apresentam recidiva localmente avançada (com intenção não curativa) ou recidiva metastática da doença transitam para o estado de RM, que foi modelado como um estado absorvente com retornos fixos para custos, anos de vida (AVs) e AVAQs. Aquelas que não morrem nem apresentam RM são assumidas, no cenário base, como recebendo 12 meses de tratamento antes de transitar para o estado de remissão. Uma vez em remissão, as pacientes permanecem lá até apresentarem outra recidiva da doença. A recidiva da doença é assumida como não curativa (ou seja, localmente avançada ou metastática). A partir do estado de remissão, o modelo também permite que as pacientes morram por qualquer causa.

A partir do estado de SLDI, as pacientes poderiam seguir no modelo o caminho resistente à TE ou o caminho sensível à TE, dependendo da duração de seu intervalo livre de doença.

- Resistente à TE: Pacientes que apresentaram recidiva da doença enquanto recebiam TE adjuvante ou dentro de 12 meses após completar a TE adjuvante.
- Sensível à TE: Pacientes que apresentaram recidiva da doença mais de 12 meses após completar a TE adjuvante^{93,94}.

A partir do estado de RNM, pacientes com recidiva da doença foram assumidas como seguindo o caminho resistente à TE. A partir do estado de remissão, pacientes com recidiva da doença foram assumidas como seguindo o caminho sensível à TE.

Figura 20: Estrutura do modelo.



SLDI, sobrevida livre de doença invasiva; TE, terapia endócrina adjuvante; RNM, remissão não metastática ^aResistente à TE*: Recidiva da doença durante ou dentro de 12 meses após a conclusão da TE adjuvante anterior. ^bSensível à TE**: Recidiva da doença pelo menos 12 meses após a conclusão da TE adjuvante anterior. ^cInclui tratamento com tamoxifeno. Fonte: Adaptado do modelo econômico do time da Eli Lilly and Company.

Um ciclo de 28 dias foi utilizado no modelo, o qual foi considerado suficiente para capturar com precisão os desfechos clínicos e de custo para pacientes no cenário de câncer de mama inicial. A correção de meio ciclo foi aplicada para contabilizar eventos que não ocorrem no início ou no final de cada ciclo.

5.3.1. Pressupostos do Modelo por Estados de Saúde

5.3.1.1. Recidiva de doença não metastática (RNM)

A partir do estudo monarchE, e conforme as definições padronizadas ⁹⁵ para critérios de desfechos de eficácia, uma recidiva de tumor invasivo na mama ipsilateral, uma recidiva de câncer de mama invasivo regional e um câncer de

mama invasivo contralateral são todos considerados eventos de recidiva de doença não metastática (RNM)⁹⁶

Pacientes que apresentaram recidiva de doença não metastática foram consideradas de baixo risco para desenvolver metástases durante o período de tratamento de 12 meses. Dados de seguimento de longo prazo do estudo monarchE permitiram modelar essa suposição de baixo risco. Não foi identificada evidência alternativa na literatura ou durante consultas com especialistas da área.

5.3.1.2. Segunda neoplasia primária

O estudo monarchE inclui um “câncer invasivo primário não mamário” ou uma “segunda neoplasia primária” como um evento de SLDI. No estudo monarchE, esses eventos não foram considerados como recidiva do câncer de mama para o qual a paciente foi originalmente tratada⁹⁶. Os especialistas da área consultados concordaram que esses eventos não devem ser considerados como um evento RNM, pois suas trajetórias de tratamento são diferentes.

Com base nos resultados publicados do monarchE, 1,3% e 1,6% das pacientes nos braços de ABE + TE e TE isolado, respectivamente, foram diagnosticadas com a primeira ocorrência de uma segunda neoplasia primária. Os resultados do corte de dados OS IA3 validam ainda mais a suposição da reunião final com os especialistas durante o desenvolvimento do modelo. Nem ABE + TE nem TE isolado resultam em risco adicional de uma segunda neoplasia primária.

Para manter uma estrutura de modelo simples, não foi modelado todo o caminho de uma segunda neoplasia primária. Assim, aquelas pacientes que apresentam uma segunda neoplasia primária incorrem no custo do diagnóstico do evento e saem do modelo após entrarem no estado de saúde RNM.

A Tabela 9 resume as principais características do modelo usado no caso-base.

Tabela 9: Principais características do modelo.

Característica	Caso base
Tipo de avaliação econômica e modelo	Análise de custo-utilidade baseada em modelo de sobrevida particionada com 5 estados de saúde
População	Pacientes com câncer de mama inicial HR+, HER2-, com linfonodos positivos e alto risco (população ITT)
Intervenção	ABE adjuvante + TE à escolha do médico
Comparador do modelo	TE adjuvante à escolha do médico
Horizonte temporal	Ao longo de toda vida (50 anos)
Perspectiva de custos	SUS
Taxa de descontos	5% para custos e desfechos
Desfechos considerados / avaliados	➤ Sobrevida livre de progressão / Sobrevida Global ➤ Custo total médio dos tratamentos ➤ Anos de vida ajustados para qualidade (AVAQ) para cada um dos tratamentos ➤ Razão de custo-utilidade incremental (RCUI)
Análises de sensibilidade	Determinística e probabilística
Cálculo de estimativas	Modelo de sobrevida particionada desenvolvido no software Microsoft Excel

ITT, população por intenção de tratar. ABE, abemaciclibe. TE, terapia endócrina. SUS, sistema único de saúde.

5.4. Parâmetros clínicos do modelo

Para conduzir a análise econômica usando a estrutura do modelo descrita anteriormente, foi realizada a integração de múltiplos parâmetros a partir das melhores fontes de dados disponíveis. A Tabela 10 apresenta os principais parâmetros aplicados ao caso-base e suas respectivas fontes.

Tabela 10: Características basais das pacientes.

Parâmetro	População	Fonte
Idade média (anos)	52,1	monarchE trial^{92,96}
Sexo feminino (%)	99,4	monarchE trial^{92,96}
Média de massa corpórea (kg)	71,5	monarchE trial^{92,96}
Média de superfície corporal (m ²)	1,76	monarchE trial^{92,96}

^aconsiderando adendo do relatório clínico do monarchE: ponto de corte dos dados de julho de 2022.⁹⁶

5.4.1. Eficácia do Abemaciclib

A estrutura do modelo utilizou dados de SLDI, tempo até a descontinuação do tratamento (TDT) e sobrevida global (SG, sem recidiva distante) do estudo monarchE para parametrizar as transições nos braços de tratamento com ABE + TE e TE monoterapia.

Os dados do estudo monarchE⁹² foram utilizados para estimar SLDI, TDT e SG (sobrevida global – sem recorrência distante) para ambos os braços. Foi realizada a parametrização das curvas SLDI, TDT e SG para estimar dados ao longo do horizonte temporal. A duração mediana do acompanhamento foi de aproximadamente 27 meses em ambos os braços do estudo e duração mediana do tratamento com abemaciclib foi de 23,6 meses, mas a duração mediana da TE não foi alcançada. As análises foram realizadas utilizando o software SAS 9.4 (SAS Institute, Cary NC) (modelos paramétricos tradicionais) e o software R 3.6.2 (modelos cúbicos spline).

Os modelos paramétricos obtidos foram ajustados aos dados de Kaplan–Meier (KM) do ensaio monarchE⁹². Os modelos forneceram uma visão mais granular dos dados de sobrevivência e a abordagem permitiu a estimativa de resultados de longo

prazo para fornecer as estimativas necessárias pelo horizonte de temporal do modelo econômico.

Sete distribuições paramétricas e dois modelos spline foram ajustados à curva de Kaplan-Meier de SLDI e foram avaliados com base nos critérios estatísticos AIC e BIC dos modelos dependentes. O melhor ajuste estatístico foi fornecido pela distribuição log-logística por apresentar os menores valores de AIC e BIC. A distribuição log-logística foi seguida pela distribuição Weibull, que se desvia menos de 2,0 pontos da distribuição log-logística tanto no AIC quanto no BIC. A hazard spline 1-knot foi a terceira curva com melhor desempenho em termos de estatísticas AIC/BIC.

Tabela 11: Resumo das fontes de dados de eficácia clínica e métodos de parametrização

Evento	ABE +TE	TE monoterapia	Pressuposto
Recidiva da doença	MonarchE (ITT – SG IA3) • Total de pacientes (n): 2808 • Recidiva total: 369 • Recidiva loco/regional: 53 • Recidiva contralateral: 12 • Segunda neoplasia primária: 37	MonarchE (ITT – SG IA3) • Total de pacientes (n): 2829 • Recidiva total: 559 • Recidiva loco/regional: 85 • Recidiva distante: 427 • Recidiva contralateral: 16 • Segunda neoplasia primária: 44	A recidiva loco/regional, recidiva contralateral e segunda neoplasia primária são todos tipos de eventos RNM. A recidiva distante é um evento RM.
SLDI	MonarchE (ITT – SG IA3) • SLDI para RNM: 27,1% • SLDI para RM: 72,9%	MonarchE (ITT – SG IA3) • SLDI para RNM: 25,3% • SLDI para RM: 74,7%	A perda gradual do efeito do tratamento foi assumida para além dos dados do ensaio clínico. Com base no efeito de tratamento de longo prazo observado para TE a partir de dados de estudos históricos e, na ausência de evidências adicionais, assume-se que o enfraquecimento do efeito do tratamento começa a partir do oitavo ano, e que não existe efeito de tratamento após 26 anos. Após 26 anos, o risco de recidiva da doença a partir de SLDI era igual ou inferior à mortalidade basal da população em geral (IBGE).
RNM	MonarchE (ITT – SG IA3) • Literatura: TA632⁹⁷, T1612⁹⁸, T1569⁹⁹ • RNM loco/regional: 54,8% • RNM contralateral 12,4% • Segunda neoplasia primária RNM 32,8%	MonarchE (ITT – SG IA3) • Literatura: TA632⁹⁷, T1612⁹⁸, T1569⁹⁹ • RNM loco/regional: 56,6% • RNM contralateral 10,6% • Segunda neoplasia primária RNM 32,8%	Os desfechos clínicos no estado de saúde RNM são específicos do braço de tratamento, com base no corte de dados OS IA3 de <i>monarchE</i> . Neoplasias primárias secundárias são consideradas no estado de saúde RNM. Como premissa, essas pacientes saem do modelo.
REM	• Literatura: Hamilton et al. (2015)¹⁰⁰ • Literatura: TA632⁹⁷, T1612⁹⁸, T1569⁹⁹ • REM para cenário metastático: 0,00757	• Literatura: Hamilton et al. (2015)¹⁰⁰ • Literatura: TA632 T1612, T1569 • REM para cenário metastático: 0,00757	Os desfechos clínicos no estado de saúde REM são assumidos como iguais para ambos os braços de tratamento.
SG (sem recidiva distante)			A morte a partir de SLDI foi assumida como igual à morte a partir de RNM e REM. A mortalidade basal IBGE atua como limite inferior para a curva de SG.

RM (Resistente à TE e Sensível à TE)	Resistente à TE (MONARCH 2 [22]) e Sensível à TE (MONARCH 3 [23])	Resistente à TE (MONARCH 2 [22]) e Sensível à TE (MONARCH 3 [23])	1. Supõe-se que as pacientes inscritas nos estudos MONARCH 2 e MONARCH 3 incluem pacientes inscritos no estudo <i>monarchE</i>. Na ausência de dados de longo prazo, essa abordagem foi considerada razoável. 2. Pacientes que apresentam recidiva da doença durante ou dentro de 12 meses após completar a TE adjuvante, seja em SLDI ou RNM, seguem a trajetória de resistência à TE. Pacientes que apresentam recidiva da doença mais de 12 meses após completar a TE adjuvante (SLDI) ou enquanto estão em REM seguem a trajetória de sensibilidade à TE (MONARCH 3).
--------------------------------------	---	---	--

SLDI, sobrevida livre de doença invasiva. RM, remissão metastática. RNM, remissão não metastática. REM, em remissão; TE, terapia endócrina.

5.4.2. Eventos Adversos

As incidências de eventos adversos para cada um dos braços da análise foram obtidas do estudo MonarchE⁹² e estão apresentados na Tabela 12 e Tabela 13.

Tabela 12: Incidência de eventos adversos graus I/II incluídos no modelo

Evento adverso	ABE + TE	TE
Diarreia	75,80%	8,50%
Neutropenia	26,30%	4,70%
Fadiga	37,90%	17,90%
Leucopenia	26,30%	6,20%
Aumento alanina aminotransferase	36,20%	23,30%
Dor abdominal	34,30%	9,60%
Aumento aspartato aminotransferase	31,40%	17,40%
Nausea	29,10%	8,90%
Anemia	22,40%	3,50%
Atralgia	26,20%	36,90%
Rosácea	15,30%	22,60%
Pneumonite	2,90%	1,30%
Tromboembolismo venoso	1,10%	0,40%

Fonte: elaboração própria.

Tabela 13: Incidência de eventos adversos grau ≥ 3 incluídos no modelo

Evento adverso	ABE + TE	TE
Neutropenia	19,60%	0,80%
Leucopenia	11,40%	0,40%
Diarreia	7,80%	0,20%
Linfopenia	5,40%	0,50%
Fadiga	2,90%	0,10%
Aumento da aspartato aminotransferase	1,90%	0,50%
Aumento da alanina aminotransferase	2,80%	0,70%
Trombrocitopenia	1,30%	0,10%
Anemia	2%	0,40%
Dor abdominal	1,40%	0,30%
Tromboembolismo venoso	1,20%	0,10%

Fonte: elaboração própria.

5.4.3. Dados de Utilidade

Os dados de utilidade utilizados no modelo foram derivados MonarchE⁹². Como os dados não mostraram diferença significativa entre os braços de tratamento, as utilidades foram aplicadas aos estados de saúde em ambos os braços de tratamento ao invés de utilidades específicas do tratamento. A Tabela 14 apresenta uma visão geral dos valores de utilidades utilizadas em cada um dos estados de saúde do modelo.

Tabela 14: Utilidades por estado de saúde.

Estado de saúde	Utilidade	Referência
SLDI	0,779	TA632 ⁹⁷
RNM	0,758 para os primeiros 3 meses e 0,779 para os últimos 9 meses	Primeiros 3 meses: Lidgren et al. ¹⁰¹ , depois assumido igual a SLDI.
REM	0,779	Assumido mesmo de SLDI (TA632 ⁹⁷)
RM		
• TER – SLP	0,748	Monarch 2 trial ¹⁰² ; Monarch 3 trial ¹⁰³ ; ACD committee papers , page 467 - ERG preferred (TA563) ¹⁰⁴
• TER - SPP	0,706	
• TES – SLP1	0,724	
• TES – SLP2	0,690	
• TES – SPP	0,505	

SLDI, sobrevida livre de doença invasiva. RNM, remissão não metastática. REM, remissão. TER, terapia endócrino resistente. TES, terapia endócrino sensível. SLP, sobrevida livre de progressão. SPP, sobrevida pós-progressão. SLP1, câncer de mama avançado de sobrevida livre de progressão 1ª linha. SLP2, câncer de mama avançado de sobrevida livre de progressão 2ª linha. SLP3, câncer de mama avançado de sobrevida livre de progressão de 3ª linha.

A desutilidade por eventos adversos em cada braço de tratamento por ciclo foi calculada pela multiplicação da incidência por ciclo de cada evento adverso multiplicado pela sua respectiva desutilidade (Tabela 15).

Tabela 15: Desutilidades relacionados a eventos adversos.

Evento adverso	Desutilidade	Duração (Dias)	Fonte
Neutropenia	0,007	15	Abema Monarch 3 CUA/TA306/TA579
Leucopenia	0,003	14	Abema Monarch 3 CUA/TA306/TA579
Diarreia	0,103	8	NICE TA612
Linfopenia	0,000	34	Abema Monarch 3 CUA/TA306
Fadiga	0,029	13	Hudgens et al (2016)
Aumento da aspartato aminotransferase	0,000	0	Monarch 3 CUA/TA503
Aumento da alanina aminotransferase	0,050	28	Monarch 3 CUA/TA503
Trombocitopenia	0,108	23	Tolley et al (2013)/TA359
Anemia	0,119	16	NICE TA579
Dor abdominal	0,048	9	NICE TA612
Tromboembolismo venoso	0,000	0	Data gap

Fonte: elaboração própria.

5.5. Parâmetros de utilização de recursos e custos do modelo

O modelo inclui os seguintes custos de saúde: custo de aquisição dos medicamentos, custo da administração dos medicamentos, custos relacionados a intervenções não cirúrgicas e custos relacionados ao manejo de EAs. Os padrões de uso de recursos para tratamento de cada uma das terapias representadas no modelo são descritos nas subseções a seguir.

5.5.1. Custos com medicamentos

O regime posológico adotado para cada um dos agentes, comparados nesta análise, está apresentado na Tabela 16.

Tabela 16: Regimes posológicos

Medicamento	Posologia
Abemaciclibe	150 mg, oral, duas vezes ao dia
Letrozol	2,5 mg, oral, uma vez ao dia
Anastrozol	1 mg, oral, uma vez ao dia
Tamoxifeno	20 mg, oral, uma vez ao dia
Exemestano	25 mg, oral, uma vez ao dia

Fonte: elaboração própria.

Os custos dos medicamentos foram contabilizados conforme média ponderada dos preços apresentados no Banco de Preço em Saúde/ SIASG¹⁰⁵.

Tabela 17: Custos dos medicamentos.

Medicamento	Dose	Unidades por pacote	Custo por pacote
Abemaciclibe	150 mg	60	R\$ 11.968,30
Letrozol	2,5 mg	30	R\$ 45,30
Anastrozol	1 mg	30	R\$ 36,30
Tamoxifeno	20 mg	30	R\$ 125,70
Exemestano	25 mg	30	R\$ 337,80

Fonte: preço proposto para abemaciclibe e cálculo a partir do preço médio por comprimido relatado no BPS (dezembro de 2024)

5.5.2. Custos com administração

Os custos de administração não foram considerados relevantes devido à administração oral de ABE e TE. Para o estado de saúde RNM, os custos de administração foram incluídos para a quimioterapia, que foi assumida como necessária para o tratamento de certos tipos de recidiva da doença (Tabela 18).

Tabela 18: Custos de administração via intravenosa (por esquema terapêutico, não por droga).

Via de administração	Procedimento	Código	Fonte	Custo (R\$)
Intravenosa ou subcutânea	HORMONIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA AVANÇADO- 1ª LINHA	03.04.02.034-6	SIGTAP ¹⁰⁶	79,75

5.5.3. Custos por estado de saúde

5.5.3.1. Custos por estado de saúde SLDI

Seguindo os padrões de submissões prévias do NICE (TA632⁹⁷, TA612⁹⁸, TA569⁹⁹) o custo por estado de saúde inclui diferentes níveis de utilização de recursos (ou seja, consultas com oncologistas e mamografias) com base no tempo passado em SLDI. A Tabela 19 fornece a frequência detalhada de uso de recursos por ano e os custos associados.

Tabela 19: Uso de recurso, frequência e uso unitário para o estado de saúde SLDI.

Recurso	Custo unitário (R\$)	Referência	% pacientes	Frequência de uso			Fonte
				Ano 1	Ano >2-5	Ano 5+	
Visita médica generalista	10,00	SIGTAP 03.01.01.006-4 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO PRIMÁRIA	- 100	0	0,08	0,08	TA569 ⁹⁹
Visita médica especialista (oncologista)	10,00	SIGTAP 03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	- 100	0,15	0	0	TA569 ⁹⁹
Mamografia	45,00	SIGTAP 02.04.03.018-8 - MAMOGRAFIA BILATERAL PARA RASTREAMENTO	- 100	0,08	0,08	0	TA569 ⁹⁹

Fonte: elaboração própria. SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, OPM do SUS¹⁰⁶.

5.5.3.1. Custos de componentes de melhores cuidados de suporte (MCS)

Os componentes dos melhores cuidados de suporte (MCS) foram identificados com base nos medicamentos concomitantes prescritos no ensaio monarchE⁹². Especificamente, os medicamentos concomitantes administrados por $\geq 5\%$ da população ITT em qualquer um dos braços de tratamento devido à profilaxia e/ou histórico médico, conforme definido no CSR do monarchE⁹².

Os eventos adversos foram custeados separadamente para evitar a contagem dupla, e os medicamentos concomitantes prescritos especificamente para os eventos adversos não foram incluídos. A Tabela 20 fornece uma visão geral dos tipos de medicamentos concomitantes modelados por braço de tratamento. A Tabela 21 lista as suposições de dosagem e custo para cada medicamento concomitante.

Tabela 20: Tipo de medicamento de MCS em uso concomitante em cada braço

Medicamento	ABE + TE	TE monoterapia
Loperamida	66.6%	1.9%
Ibuprofeno	9.1%	9.7%
Amoxicillina; Clavulanico	7.8%	5.4%
Amoxicillina	5.6%	4.8%
Colecalciferol	7.3%	8.4%
Carbonato de cálcio	6.2%	7.3%
Ácido Zolederonico	9,9%	10,9%

Fonte: elaboração própria.

Tabela 21: Custo dos medicamentos usados para os MCSs e dosagem utilizadas

Medicamento MCS	Custo por pacote (R\$)	Total dosagem pacote (mg)	Dose por adm (mg)	Número de adm por ciclo (N)	Via de adm	Fonte ¹⁰⁵
Loperamida	0,86	60	2	28,00	Oral	BPS (mediana) ^a
Ibuprofeno	6,70	33600	400	28,00	Oral	BPS (média ponderada)
Amoxicillina; Clavulanico	44,31	7875	375	21,00	Oral	BPS (mediana) ^a
Amoxicillina	4,20	10500	500	28,00	Oral	BPS (média ponderada)
Colecalciferol	31,08	16800	800	28,00	Oral	BPS (mediana) ^a
Carbonato de cálcio	R\$ 2,52	100	1	28,00	Oral	BPS (mediana) ^a
Ácido zoledronico ^b	453,06	4	1	0,15	IV	BPS/SIASG (media ponderada)

^a Utilizados os preços medianos em razão da grande variação de preços observada no BPS para esses medicamentos.

^b4mg/100ml solução BNF. BPS, banco de preço em saúde.

Fonte: elaboração própria a partir das informações do BPS consultadas em dezembro de 2024.

5.5.3.1. Custos do estado de saúde RNM

Os componentes do estado RNM estão especificados na Tabela 22 e Tabela 23.

Tabela 22: Uso de recursos por estado de saúde RNM

Recurso	Unidade	Valor	Referência ⁹⁹
Visita especializada (oncologista)	N/28 dias (por ciclo)	0,153	Estimativa de especialistas TA569
Mamografia	N/28 dias (por ciclo)	0,077	Estimativa de especialistas TA569
Local: Procedimentos mamários maiores (se as pacientes originalmente fizeram mastectomia)	% pacientes (evento único)	64,9%	Estimativa de especialistas TA569
Regional: Procedimentos mamários maiores com esvaziamento linfático (para recidivas regionais em pacientes que originalmente fizeram mastectomia)	% pacientes (evento único)	35%	Estimativa de especialistas TA569
Local/Regional: Reconstrução mamária tardia	% pacientes (evento único)	100%	Estimativa de especialistas TA569
Local/Regional: Mastectomia com reconstrução (se as pacientes originalmente fizeram cirurgia conservadora da mama)	% pacientes (evento único)	100%	Estimativa de especialistas TA569
Contralateral: Procedimentos mamários maiores (se as pacientes originalmente fizeram mastectomia)	% pacientes (evento único)	100%	Estimativa de especialistas TA569
Contralateral: Reconstrução mamária tardia	% pacientes (evento único)	100%	Estimativa de especialistas TA569
Contralateral: Mastectomia com reconstrução (se as pacientes originalmente fizeram cirurgia conservadora da mama)	% pacientes (evento único)	100%	Estimativa de especialistas TA569
Radioterapia	% pacientes (evento único)	89%	Estimativa de especialistas TA569
Quimioterapia (ciclo 1)	N/28 dias (por ciclo)	0,083	Estimativa de especialistas TA569
Quimioterapia (ciclo 2-6)	N/28 dias (por ciclo)	0,417	Estimativa de especialistas TA569
Quimioterapia (ciclos subsequentes)	N/28 dias (por ciclo)	0,500	Estimativa de especialistas TA569

Fonte: elaboração própria.

Tabela 23: Custo unitário por recurso

Recurso	Valor (R\$)	Referência SIGTAP¹⁰⁶
Visita especializada (oncologista)	10,00	SIGTAP - 03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Mamografia	45,00	SIGTAP - 02.04.03.018-8 - MAMOGRAFIA BILATERAL PARA RASTREAMENT
Local: Procedimentos mamários maiores (se as pacientes originalmente fizeram mastectomia)	2.045,07	SIGTAP - Procedimento: 0416120032 MASTECTOMIA SIMPLES EM ONCOLOGIA
Regional: Procedimentos mamários maiores com esvaziamento linfático (para recidivas regionais em pacientes que originalmente fizeram mastectomia)	2.045,07	SIGTAP - Procedimento: 02.06.01.009-5 - TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET-CT)
Local/Regional: Reconstrução mamária tardia	5.468,16	SIGTAP - 04.10.01.021-9 - RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA PÓS-MASTECTOMIA TOTAL
Local/Regional: Mastectomia com reconstrução (se as pacientes originalmente fizeram cirurgia conservadora da mama)	7.693,23	SIGTAP - Procedimento: 0416120032 MASTECTOMIA SIMPLES EM ONCOLOGIA + SIGTAP - 04.10.01.021-9 - RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA PÓS-MASTECTOMIA TOTAL
Contralateral: Procedimentos mamários maiores (se as pacientes originalmente fizeram mastectomia)	2.045,07	SIGTAP - Procedimento: 0416120032 MASTECTOMIA SIMPLES EM ONCOLOGIA
Contralateral: Reconstrução mamária tardia	5.648,16	SIGTAP - 04.10.01.021-9 - RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA PÓS-MASTECTOMIA TOTAL
Contralateral: Mastectomia com reconstrução (se as pacientes originalmente fizeram cirurgia conservadora da mama)	7.693,23	SIGTAP - Procedimento: 0416120032 MASTECTOMIA SIMPLES EM ONCOLOGIA + SIGTAP - 04.10.01.021-9 - RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA PÓS-MASTECTOMIA TOTAL
Radioterapia	5.904	SIGTAP - 03.04.01.041-3 - RADIOTERAPIA DE MAMA
Quimioterapia (ciclo 1)	571,50	SIGTAP - Procedimento: 03.04.05.013-0 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA EM ESTÁDIO I
Quimioterapia (ciclo 2-6)	571,50	SIGTAP - Procedimento: 03.04.05.013-0 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA EM ESTÁDIO I
Quimioterapia (ciclos subsequentes)	571,50	SIGTAP - Procedimento: 03.04.05.013-0 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA EM ESTÁDIO I

Fonte: elaboração própria.

5.5.3.1. Custos do estado de saúde remissão

A Tabela 30 demonstra o detalhamento do uso de recursos considerados para o estado de saúde de remissão.

Tabela 24: Uso de recurso por estado de saúde remissão

Recurso	Custo unitário (R\$)	Referência	% pacientes	Frequência anual
Visita médica generalista	10,00	SIGTAP - 03.01.01.006-4 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO PRIMÁRIA	100	1
Visita médica especialista (oncologista)	10,00	SIGTAP - 03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	100	1
Mamografia	45,00	SIGTAP - 02.04.03.018-8 - MAMOGRAFIA BILATERAL PARA RASTREAMENTO	100	1

Fonte: elaboração própria.

5.5.3.1. Custos do estado de saúde metastático

TE-Resistente

Para o paciente com recidiva à distância resistente à TE, as seguintes categorias de custo e uso de recursos do CM do MONARCH 2 foram incorporadas no modelo do monarchE:

- Aquisição de medicamentos
- Administração de medicamentos
- Melhores cuidados de suporte (MCS)
- Cuidados de acompanhamento
- Eventos adversos (AE)
- Hospitalizações
- Terapia pós-progressão

Para os custos de uso de recursos específicos do estado de saúde, o custo por ciclo de cada uso de recurso foi multiplicado pelo número aplicável de ciclos. Para informar o total de ciclos, foram utilizados os valores médios de PFS, PPS e tempo de tratamento especificados na Tabela 25 e Tabela 26.

Tabela 25: Recorrência Metastática - Resistente à TE SLP

Procedimento	Valor ^a	Custo unitário (R\$)	Referência custo	Referência frequência
Tomografia	0,448	136,41	SIGTAP - Procedimento: 02.06.02.003-1 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX	MONARCH 2 IPD
Ressonância Magnética	0,033	268,75	SIGTAP - 02.07.02.003-5 - RESSONANCIA MAGNETICA DE TORAX, 02.07.01.001-3 - ANGIORESSONANCIA CEREBRAL, 02.07.01.006-4 - RESSONANCIA MAGNETICA DE CRANIO, 02.07.03.001-4 - RESSONANCIA MAGNETICA DE ABDOMEN SUPERIOR	MONARCH 2 IPD
PET scan	0,020	2.107,22	SIGTAP - Procedimento: 02.06.01.009-5 - TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET-CT)	MONARCH 2 IPD
Eletrocardiograma	0,50	5,15	SIGTAP - Procedimento: 02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA	MONARCH 2 CSR
Hemograma Completo	1,00	4,11	SIGTAP - 02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO	MONARCH 2 CSR
Painel bioquímico completo	1,00	31,94	SIGTAP - 02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO), 02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP), 02.02.01.046-5 - DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT),	MONARCH 2 CSR

				02.02.01.042-2 - DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA, 02.02.01.020-1 - DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES, 02.02.01.072-4 - ELETROFORESE DE PROTEINAS
Consulta Oncologista	com	1,00	10	SIGTAP - 03.01.01.007-2 - MONARCH 2 CSR CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta Clínico Geral (GP)	com	1,087	10	SIGTAP - 03.01.01.006-4 - Diretriz NICE 81 CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO PRIMÁRIA
Enfermeira Distrital (visita dom.)		2,00	3,14	SIGTAP - 3.01.01.016-1 - Diretriz NICE 81 CONSULTA/ATENDIMENTO DOMICILIAR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Enfermeira Clínica (especialista)		1,087	6,30	SIGTAP - 03.01.01.004-8 - Diretriz NICE 81 CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Internação Hospitalar		0,01	139	SIGTAP - Procedimento: 08.02.01.010-5 - DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE ADULTO (UTI I) MONARCH 2 IPD

^avalor em N/28 dias. Fonte: elaboração própria

Tabela 26: Recorrência Metastática - Resistente à TE

Procedimento	Valor	Custo unitário o (R\$)	Referência custo	Referência
Tomografia	0,429	136,41	SIGTAP - Procedimento: 02.06.02.003-1 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX	MONARCH 1 IPD
Ressonância Magnética	0,045	268,75	SIGTAP - 02.07.02.003-5 - RESSONANCIA MAGNETICA DE TORAX, 02.07.01.001-3 - ANGIORESSONANCIA CEREBRAL, 02.07.01.006-4 - RESSONANCIA MAGNETICA DE CRANIO, 02.07.03.001-4 - RESSONANCIA MAGNETICA DE ABDOMEN SUPERIOR	MONARCH 1 IPD
PET scan	0,027	2.107,22	SIGTAP - Procedimento: 02.06.01.009-5 - TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET-CT)	MONARCH 1 IPD
Eletrocardiograma	1,00	5,15	SIGTAP Procedimento: 02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA	MONARCH 1 IPD
Hemograma Completo	1,00	4,11	SIGTAP - 02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO	MONARCH 1 IPD
Painel bioquímico completo	1,00	31,94	SIGTAP - 02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO), 02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP), 02.02.01.046-5 - DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT), 02.02.01.042-2 - DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA, 02.02.01.020-1 - DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES, 02.02.01.072-4 - ELETROFORESE DE PROTEINAS	MONARCH 1 IPD
Consulta com Oncologista	1,00	10	SIGTAP - 03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	MONARCH 1 IPD

Consulta Clínico (GP)	com Geral	2,00	10	SIGTAP - 03.01.01.006-4 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO PRIMÁRIA	Diretriz NICE 81
Enfermeira Distrital (visita dom.)		4,00	3,14	SIGTAP - 3.01.01.016-1 - CONSULTA/ATENDIMENTO DOMICILIAR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA	Diretriz NICE 81
Enfermeira Clínica (especialista)		4,00	6,30	SIGTAP - 03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NÍVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)	Diretriz NICE 81
Internação Hospitalar		0,01	139	SIGTAP - Procedimento: 08.02.01.010- 5 - DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE ADULTO (UTI I)	MONARCH 2 IPD

^avalor em N/28 dias. Fonte: elaboração própria

TE-Sensível

Para os custos de uso de recursos específicos do estado de saúde, o custo por ciclo de cada uso de recurso foi multiplicado pelo número aplicável de ciclos. Para informar o total de ciclos, foram utilizados os valores médios de PFS, PPS e tempo de tratamento especificados na Tabela 27 e Tabela 28.

Tabela 27: Recorrência Metastática - Sensível à TE SLP

Procedimento	Valor	Custo unitário (R\$)	Referência custo	Referência frequência
Tomografia	0,42	136,41	SIGTAP - Procedimento: 02.06.02.003-1 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX	MONARCH 3 CSR
Eletrocardiograma	0,33	5,15	SIGTAP Procedimento: 02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA	MONARCH 3 CSR
Hemograma Completo	1,00	4,11	SIGTAP - 02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO	MONARCH 3 CSR
Painel bioquímico completo	1,00	31,94	SIGTAP - 02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO), 02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP), 02.02.01.046-5 - DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT), 02.02.01.042-2 - DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA, 02.02.01.020-1 - DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES, 02.02.01.072-4 - ELETROFORESE DE PROTEINAS	MONARCH 3 CSR
Consulta com Oncologista	1,00	10	SIGTAP - 03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	MONARCH 3 CSR
Consulta com Clínico Geral (GP)	0,23	10	SIGTAP - 03.01.01.006-4 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO PRIMÁRIA	Diretriz NICE 81 (pacote 1 PFS, pacote 2 PPS)
Enfermeira Distrital (visita dom.)	2,00	3,14	SIGTAP - 3.01.01.016-1 - CONSULTA/ATENDIMENTO DOMICILIAR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA	Diretriz NICE 81 (pacote 1 PFS, pacote 2 PPS)
Enfermeira Clínica (especialista)	0,92	6,30	SIGTAP - 03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO	Diretriz NICE 81 (pacote 1 PFS, pacote 2 PPS)

ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)				
Internação Hospitalar	0,01	139	SIGTAP - Procedimento: 08.02.01.010-5 - DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE ADULTO (UTI I)	MONARCH 3 IPD

^avalor em N/28 dias. Fonte: elaboração própria

Tabela 28: Recorrência Metastática - Sensível à TE SPP

Procedimento	Valor	Custo unitário (R\$)	Referência custo	Referência frequência
Tomografia	0,50	136,41	SIGTAP - Procedimento: 02.06.02.003-1 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX	MONARCH 3 CSR
Eletrocardiograma	0,50	5,15	SIGTAP Procedimento: 02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA	MONARCH 3 CSR
Hemograma Completo	1,00	4,11	SIGTAP - 02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO	MONARCH 3 CSR
Painel bioquímico completo	1,00	31,94	SIGTAP - 02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO), 02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP), 02.02.01.046-5 - DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT), 02.02.01.042-2 - DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA, 02.02.01.020-1 - DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES, 02.02.01.072-4 - ELETROFORESE DE PROTEINAS	MONARCH 3 CSR
Consulta com Oncologista	1,00	10	SIGTAP - 03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA	MONARCH 3 CSR

Consulta com Clínico Geral (GP)	0,23	10	SIGTAP - 03.01.01.006-4 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO PRIMÁRIA	Diretriz NICE 81 (pacote 1 PFS, pacote 2 PPS)
Enfermeira Distrital (visita dom.)	2,00	3,14	SIGTAP - 3.01.01.016-1 - CONSULTA/ATENDIMENTO DOMICILIAR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA	Diretriz NICE 81 (pacote 1 PFS, pacote 2 PPS)
Enfermeira Clínica (especialista)	0,92	6,30	SIGTAP - 03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)	Diretriz NICE 81 (pacote 1 PFS, pacote 2 PPS)
Internação Hospitalar	0,01	139	SIGTAP - Procedimento: 08.02.01.010-5 - DIARIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE ADULTO (UTI I)	MONARCH 3 IPD

^avalor em N/28 dias. Fonte: elaboração própria

5.5.4. Custo com eventos adversos

Para determinar o custo dos eventos adversos para cada medicamento, foram considerados componentes de custo para conforme microcusteio feito a partir da tabela SIGTAP¹⁰⁶.

Tabela 29: Custo médio por paciente com o manejo de eventos adversos, considerando a frequência de ocorrência

Evento adverso	Valor unitário (R\$)	Fonte
Neutropenia	R\$ 350,08	Calculado a partir do estudo de microcustos sobre o consumo de recursos e custos da tabela SUS SIGTAP
Leucopenia	R\$ 350,08	Calculado a partir do estudo de microcustos sobre o consumo de recursos e custos da tabela SUS SIGTAP
Diarreia	R\$ 632,78	Calculado a partir do estudo de microcustos sobre o consumo de recursos e custos da tabela SUS SIGTAP
Linfopenia	R\$ 350,08	Calculado a partir do estudo de microcustos sobre o

		consumo de recursos e custos da tabela SUS SIGTAP
Fadiga	R\$ 56,05	Suposição, = 1 consulta com clínico geral (GP) + hemograma completo (CBC) e bioquímica sanguínea
Aumento da aspartato aminotransferase	R\$ 79,14	Calculado a partir do estudo de microcustos sobre o consumo de recursos e custos da tabela SUS SIGTAP
Aumento da alanina aminotransferase	R\$ 79,14	Calculado a partir do estudo de microcustos sobre o consumo de recursos e custos da tabela SUS SIGTAP
Trombocitopenia	R\$ 108,61	Calculado a partir do estudo de microcustos sobre o consumo de recursos e custos da tabela SUS SIGTAP
Anemia	R\$ 50,42	Calculado a partir do estudo de microcustos sobre o consumo de recursos e custos da tabela SUS SIGTAP
Dor abdominal	R\$ 192,46	Suposição, = 1 consulta com clínico geral (GP) + hemograma completo (CBC) e bioquímica sanguínea + tomografia computadorizada (CT scan)
Tromboembolismo venoso	R\$ 417,00	Suposição, = 3 dias de hospitalização de baixa complexidade

Fonte: elaboração própria, cálculo via multiplicação da incidência de eventos adversos e custo por episódio de evento adverso.

5.6. Análise de sensibilidade

5.6.1. Análise de sensibilidade determinística

Com o objetivo de testar a robustez do modelo, análises determinísticas foram realizadas na qual o impacto nos resultados foi avaliado por meio da variação de um parâmetro por vez enquanto os demais permaneceram constantes. Os parâmetros do modelo foram variados usando intervalos de confiança (IC) de 95% como limites inferior e superior, se disponíveis. Caso não estivessem

disponíveis, foram atribuídas distribuições de probabilidade padrão aos parâmetros do modelo para estimar os limites inferior e superior, conforme recomendado na literatura.

5.6.2. Análise de sensibilidade probabilística

Foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística de forma a avaliar a consistência do modelo ao variar concomitantemente diferentes parâmetros. Foram realizadas 1000 simulações com os valores para cada variável sendo obtidos aleatoriamente, de acordo com as probabilidades de suas distribuições (gama, beta e normal). Os desfechos de cada iteração foram então plotados em um gráfico de dispersão de custo-efetividade.

5.7. Resultados

O principal resultado da avaliação econômica foi a Razão Custo-Utilidade Incremental calculada em R\$ 270.728,54 por AVAQ. Esse valor baseia-se nos custos totais estimados ao longo do horizonte de 50 anos: R\$ 250.304,44 para o braço ABE+TE e R\$ 81.277,49 para TE monoterapia. Os ganhos incrementais foram de 2,156 anos de vida e 0,624 AVAQ, favoráveis ao tratamento com ABE+TE em relação à TE monoterapia. A Tabela 30 apresenta o detalhamento do cálculo da RCUI.

Tabela 30: Avaliação da custo-utilidade incremental do ABE+TE versus TE monoterapia.

Tratamento	Custo (R\$)	AVG	AVAQ	Custo incremental (R\$)	AVG incremental	AVAQ incremental	RCEI (R\$/AVG)	RCUI (R\$/QALY)
ABE+TE	250.304,44	24,29	10,02	R\$ 169.026,95	2,156	0,624	78.398,98	270.728,54
TE	81.277,49	22,13	9,40	-	-	-	-	-

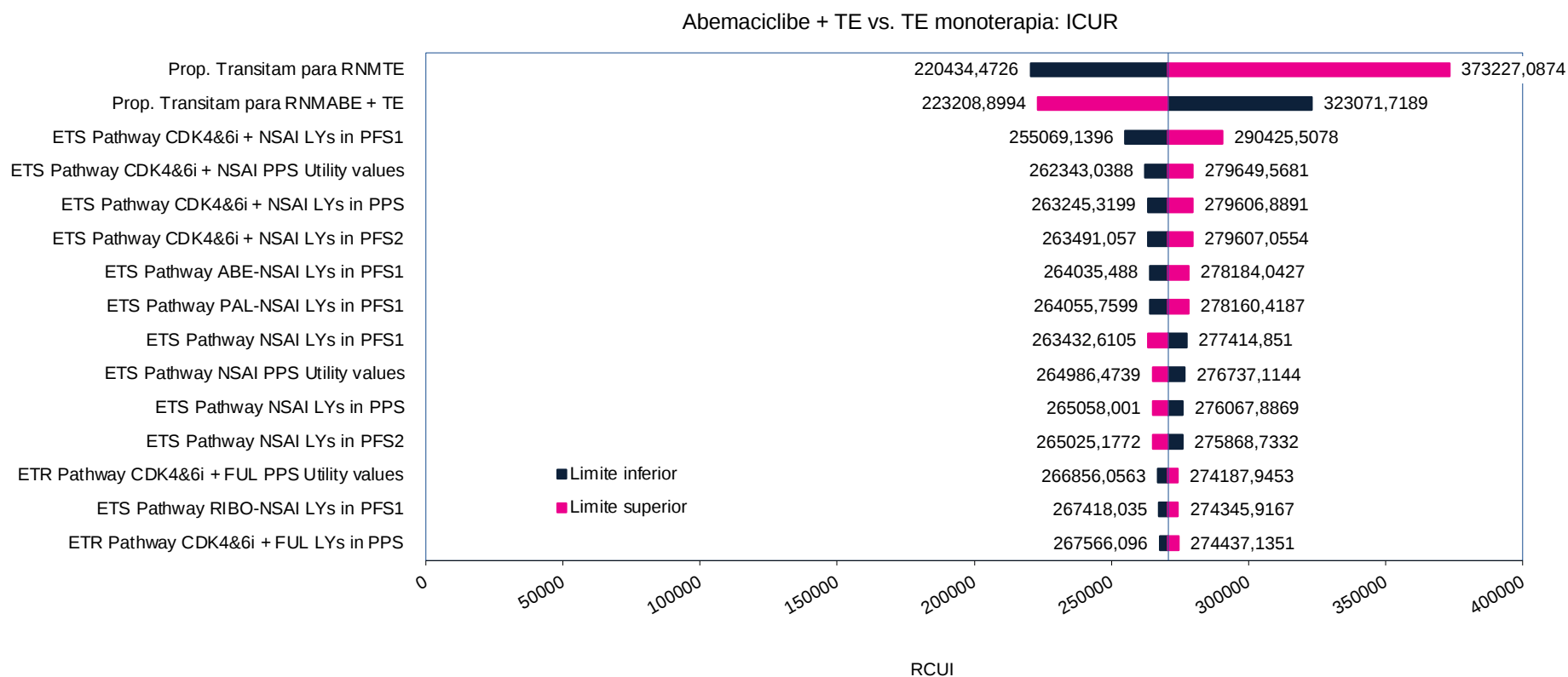
R\$, real brasileiro; AVG, anos de vida ganhos; AVAQ, anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade; RCUI, razão de custo-utilidade incremental; Horizonte de toda vida.

5.7.1. Análises de Sensibilidade Univariadas Determinísticas

O gráfico de tornado na Figura 21 exibe os 15 parâmetros cuja incerteza em relação ao valor de entrada determinístico tiveram maiores impactos nas

estimativas de custo incremental. Os principais fatores que influenciam o custo estão listados no topo da figura. A proporção de pacientes que migraram para RNM TE foi o principal fator determinante de custo (R\$ 220.434,47 – R\$ 373.227,08).

Figura 21: Análise de sensibilidade determinística: diagrama de tornado.

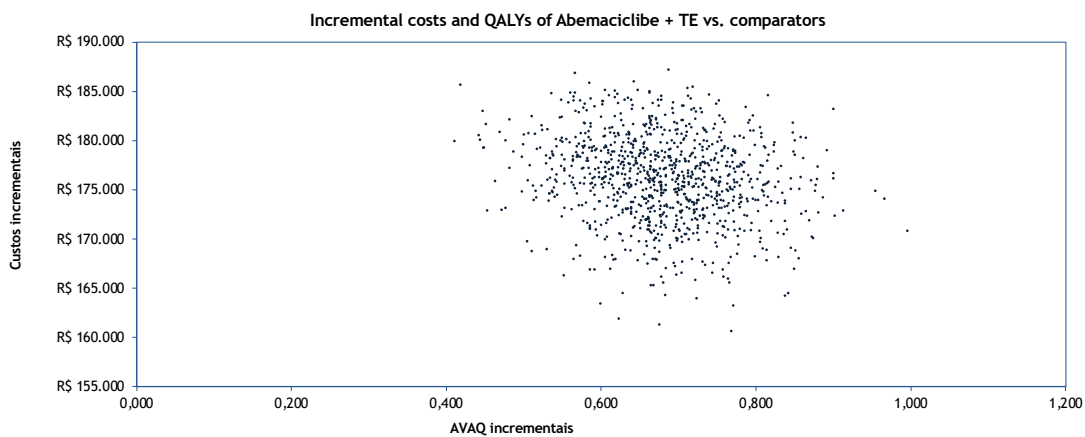


Prop. moving to NMRET: Proporção de pacientes movendo-se para RNM TE; Prop. moving to NMRABE + ET: Proporção de pacientes movendo-se para RNM ABE + TE; ETS Pathway CDK4&6i + NSAI LYs in PFS1: Anos de Vida Ganhos (AVGs) no SLP1 para o caminho TES com CDK4&6i + NSAI; ETS Pathway CDK4&6i + NSAI PPS Utility values: Valores de utilidade de SPP no caminho TES com CDK4&6i + NSAI; ETS Pathway CDK4&6i + NSAI LYs in PFS2: Anos de Vida Ganhos (AVGs) no SLP2 para o caminho TES com CDK4&6i + NSAI; Prob. of moving from REM to MR: Probabilidade de mover-se de remissão para metástase recidiva (MR); ETS Pathway CDK4&6i + NSAI LYs in PPS: Anos de Vida Ganhos (AVGs) no SPP para o caminho TES com CDK4&6i + NSAI; ETS Pathway ABE-NSAI LYs in PFS1: Anos de Vida Ganhos (AVGs) no SLP1 para o caminho TES com ABE-NSAI; ETS Pathway PAL-NSAI LYs in PFS1: Anos de Vida Ganhos (AVGs) no SLP1 para o caminho TES com PAL-NSAI; ETS Pathway NSAI LYs in PFS1: Anos de Vida Ganhos (AVGs) no SLP1 para o caminho TES com NSAI; ETS Pathway NSAI PPS Utility values: Valores de utilidade de SPP no caminho TES com NSAI; ETS Pathway NSAI LYs in PFS2: Anos de Vida Ganhos (AVGs) no SLP2 para o caminho TES com NSAI; ETS Pathway NSAI LYs in PPS: Anos de Vida Ganhos (AVGs) no SPP para o caminho TES com NSAI; ETR Pathway CDK4&6i + FUL PPS Utility values: Valores de utilidade de SPP no caminho TER com CDK4&6i + FUL; ETS Pathway RIBO-NSAI LYs in PFS1: Anos de Vida Ganhos (AVGs) no SLP1 para o caminho TES com RIBO-NSAI.

5.7.2. **Análise de Sensibilidade Probabilística**

A análise de sensibilidade probabilística revelou que, em 1.000 iterações do modelo, a RCUI média para o ABE + TE em comparação à TE monoterapia foi de R\$ R\$ 259.605,39 por AVAQ ganho. Esse valor foi derivado de um custo incremental médio de R\$ 176.147,79 e um ganho incremental de 0,679 AVAQs (Figura 22).

Figura 22: Análise de sensibilidade probabilística: Gráfico de dispersão.



A Tabela 31 apresenta os resultados médios das 1000 iterações da análise de sensibilidade probabilística.

Tabela 31: Resultados da análise de sensibilidade probabilística.

		Média	Limite inferior	Limite superior
ABE + TE	Custo	R\$ 253.672	R\$ 251.446	R\$ 255.877
	AVAQ	9,78	9,56	9,96
TE monoterapia	Custo	R\$ 77.524	R\$ 68.770	R\$ 87.546
	AVAQ	9,10	8,87	9,32

AVAQ, anos de vida ajustados pela qualidade, Fonte: elaboração própria.

5.8. Discussão

A avaliação do valor do tratamento com abemaciclibe em combinação com terapia endócrina para pacientes com câncer de mama precoce HR+, HER2-, linfonodo-positivo e com alto risco de recorrência vai além dos aspectos econômicos, considerando a relevância desse medicamento em um contexto clínico e de saúde pública prioritário. A análise de incorporação de tecnologias com alto custo e elevado benefício clínico para populações específicas deve considerar fatores que transcendem as métricas de custo-utilidade. A gravidade da doença, seu impacto na sobrevida ajustada pela qualidade, a raridade do subtipo específico, e a grande magnitude de tamanho de efeito do tratamento proposto são fatores a serem considerados na decisão de incorporação ao SUS que transcendem as incertezas do resultado pontual da análise econômica.

O câncer de mama é a neoplasia mais prevalente entre mulheres no Brasil, com significativo impacto na saúde pública⁸. Esse subtipo específico apresenta um risco elevado de recorrência e progressão para formas metastáticas, condições que comprometem profundamente a qualidade de vida e as perspectivas de sobrevida. Nesse contexto, a sobrevida livre de doença invasiva é um marcador crítico que reflete o impacto do tratamento na prevenção da evolução para estágios mais graves⁴⁰.

O câncer de mama precoce em pacientes HR+, HER2-, linfonodo-positivo e de alto risco de recidiva apresenta um prognóstico reservado, mesmo com terapias padrão. Cerca de 7 a 11% apresentam recidiva local nos 5 primeiros anos do tratamento e 30% eventualmente vivenciam uma recorrência da doença com metástase após tratamento com intenção curativa. Na presença de doença metastática, a sobrevida em 5 anos é inferior a 30%⁴⁰.

Apesar do câncer de mama ser uma doença frequente, o subtipo HR+/HER2- de alto risco de recorrência é raro quando analisado no contexto da população atendida pelo SUS. Estima-se que este subtipo afete aproximadamente 2.544 mulheres no SUS (para detalhes da estimativa, ver a análise de impacto orçamentário), o que representa cerca de 3,02 casos por 100.000 mulheres tratadas pelo SUS (com base nas 75% das 112.047.789 brasileiras que utilizam o

sistema)⁹. Esta prevalência é inferior ao limite de 65 casos por 100.000 indivíduos, utilizado como critério para caracterização de doenças raras nos termos da Portaria nº 199/2014 do Ministério da Saúde.

O estudo monarchE, um ensaio clínico randomizado, demonstrou que a adição de ABE à TE reduziu de forma significativa o risco de recidiva invasiva (*Invasive Disease-Free Survival, iDFS*) em pacientes com câncer de mama precoce HR+, HER2-, linfonodo-positivo e de alto risco^{92,96,103}. Na primeira análise interina do *monarchE*, realizada com uma mediana de acompanhamento de 15,5 meses, o abemaciclibe demonstrou uma redução significativa do risco de recidiva invasiva, com uma razão de risco (HR) de 0,75 (IC95%: 0,60–0,93) para sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) e de 0,72 (IC95%: 0,56–0,92) para sobrevida livre de recorrência à distância (SLRD)⁸⁰. Esse benefício, já estatisticamente significativo e clinicamente relevante, foi ainda mais robusto na análise subsequente apresentada no Congresso ESMO 2023. Com um acompanhamento mais longo, de mediana de 54 meses, observou-se um incremento na magnitude do benefício do abemaciclibe: a SLDI apresentou um HR de 0,664 (IC95%: 0,578–0,762) e a SLRD, um HR de 0,659 (IC95%: 0,567–0,767). Esses resultados destacam não apenas a eficácia do tratamento durante sua administração, mas também o efeito carry over, caracterizado pelo benefício sustentado mesmo após a interrupção do abemaciclibe¹⁰³.

Avaliações internacionais de órgãos renomados, como o NICE no Reino Unido, têm reiterado que, em condições de alta gravidade, os benefícios clínicos e humanísticos de tecnologias inovadoras frequentemente justificam sua incorporação, mesmo diante de desafios econômicos. No caso do abemaciclibe, a redução significativa nas taxas de recorrência contribui para aliviar a carga sobre o sistema de saúde, diminuindo a necessidade de intervenções futuras mais onerosas e possibilitando um uso mais eficiente dos recursos disponíveis.

A incorporação do abemaciclibe representa, portanto, uma decisão estratégica que atende às necessidades imediatas das pacientes, e que está alinhada aos objetivos de longo prazo do SUS. Esse tratamento se destaca como um avanço significativo no cuidado oncológico, reafirmando o compromisso do SUS com a melhoria da qualidade de vida, a equidade no acesso e a promoção de

desfechos clínicos mais favoráveis em uma das condições mais desafiadoras para a saúde pública brasileira.

6. Análise de Impacto Orçamentário

O objetivo da presente análise de impacto orçamentário (AIO) é estimar os custos a serem incorridos como reserva orçamentária para os anos de 2026 a 2030 (horizonte de cinco anos) pela incorporação de abemaciclibe (ABE) associado a terapia endócrina (TE) no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de pacientes com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, receptor hormonal (RH) positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo e linfonodo positivo.

6.1. Objetivo da análise

O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido em planilha eletrônica sob a perspectiva do SUS para um horizonte temporal de cinco anos. Não foram aplicadas taxas de desconto ou ajustes para inflação nas projeções. O período alvo para a análise foi de 2026 a 2030. O modelo seguiu as recomendações de boas práticas para estudos de impacto orçamentário adotadas em âmbito internacional e as recomendações para realização de avaliação de tecnologias em saúde no Brasil¹⁰⁷.

6.1.1. Cenários em comparação e tratamentos considerados

O caso-base para a análise de impacto orçamentário consistiu na comparação entre um cenário atual, composto pelo tratamento da terapia endócrina (TE) que é a combinação entre anastrozol, exemestano, fulvestranto e letrozol, e um cenário alternativo, que considera a incorporação gradual de abemaciclibe associado à TE para uma proporção de 10% a 50% das pacientes-alvo ao longo de 5 anos.

6.1.2. Estimativa da população-alvo

Para o cálculo da população elegível ao tratamento, a estimativa da população-alvo para o relatório de impacto orçamentário foi baseada inicialmente na demanda aferida, com o objetivo de identificar o número de pacientes potenciais para intervenções relacionadas ao câncer de mama precoce. A busca foi realizada no sistema de dados do DATASUS⁹, por meio do cruzamento entre o código CID-10 para câncer de mama (C50) e os códigos de procedimentos indicados a seguir, referentes aos anos 2019 a 2023 (período de 5 anos):

MASTECTOMIA RADICAL C/ LINFADENECTOMIA - 410010057

MASTECTOMIA SIMPLES - 410010065

SETORECTOMIA / QUADRANTECTOMIA - 410010111

SETORECTOMIA / QUADRANTECTOMIA C/ ESVAZIAMENTO GANGLIONAR -
410010120

MASTECTOMIA RADICAL COM LINFADENECTOMIA AXILAR EM ONCOLOGIA
- 416120024

MASTECTOMIA SIMPLES EM ONCOLOGIA - 416120032

SEGMENTECTOMIA/QUADRANTECTOMIA/SETORECTOMIA DE MAMA EM
ONCOLOGIA – 416120059

Como se trata de uma população que foi passível de tratamento cirúrgico, assume-se que os procedimentos identificados sejam uma estimativa da quantidade anual esperada de casos de câncer de mama precoce (operável) no SUS.

Isso resultou em uma quantidade média de 28.388 procedimentos reportados nos últimos 5 anos. Sobre esse valor, foram consideradas as proporções de pacientes HR+/HER2- (70%) e de pacientes de alto risco de recidiva

(12,8%), conforme literatura, obtendo-se a estimativa média de 2544 casos incidentes candidatos ao tratamento ao ano no SUS. Esse valor médio foi assumido como a estimativa válida para o ano de 2026, sendo aplicada a taxa de crescimento populacional projetada pelo IBGE para a estimativa do número de casos de câncer de mama candidatos à cirurgia nos anos subsequentes. A Tabela 32 demonstra o resultado do cruzamento dos dados do DATASUS⁹.

Tabela 32: Resultado de procedimentos por ano para os códigos de CID C50.

Critério	2026	2027	2028	2029	2030
*Casos de câncer de mama precoce (operável) no SUS => DATASUS, pacientes operadas por câncer de mama ao ano, quantidade média 2019-2023 ⁹	28.388	28.552	28.707	28.855	28.996
**Proporção de pacientes HR+/HER2- = 70% ³	19872	19986	20095	20199	20297
***Proporção de pacientes de alto risco = 12,8% ⁴	2544	2558	2572	2585	2598
População Elegível à ABE+TE	2.544	2.558	2.572	2.585	2.598

*População elegível por demanda aferida base de dados DATASUS pelo cruzamento do CID C-50 para câncer de mama com os seguintes códigos: MASTECTOMIA RADICAL C/ LINFADENECTOMIA – 410010057; MASTECTOMIA SIMPLES – 410010065; SETORECTOMIA / QUADRANTECTOMIA – 410010111; SETORECTOMIA / QUADRANTECTOMIA C/ ESVAZIAMENTO GANGLIONAR – 410010120; MASTECTOMIA RADICAL COM LINFADENECTOMIA AXILAR EM ONCOLOGIA – 416120024; MASTECTOMIA SIMPLES EM ONCOLOGIA – 416120032; SEGMENTECTOMIA/QUADRANTECTOMIA/SETORECTOMIA DE MAMA EM ONCOLOGIA – 416120059 ²

** National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. (n.d.). Female breast cancer subtypes - Cancer stat facts. SEER. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html> ³

*** Song, P., et al. (2017). Global burden of breast cancer and attributable risk factors in 195 countries and territories, from 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. Journal of Hematology & Oncology, 10(1), 140. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0629-7> ⁴

Para fins e comparação, a estimativa epidemiológica chegaria a um número médio de casos anual semelhante, conforme demonstrado a seguir: partindo-se da estimativa de 73.610 pacientes com câncer de mama no Brasil de acordo com a estimativa INCA¹, e considerando que aproximadamente 75% são tratadas exclusivamente no SUS, e que aproximadamente 70% desses casos são diagnosticados em casos iniciais e são candidatas à cirurgia com intenção

curativa¹⁰⁸, obtêm-se uma estimativa de 33.125 pacientes com câncer de mama precoce ao ano no SUS. Aplicando-se as proporções de pacientes HR+/HER2- (70%)³ e de pacientes de alto risco de recidiva (12,8%)⁴, conforme literatura, obtêm-se a estimativa média de 2.968 casos incidentes candidatos ao tratamento a cada ano no SUS.

6.1.3. Cotas de Mercado e Taxa de Incorporação de abemaciclibe

Para o cenário de referência, considerou-se que todos as pacientes-alvo seriam submetidas ao tratamento com TE monoterapia. O cenário alternativo considerou a incorporação gradual e linear de abemaciclibe a uma taxa incremental de 10% ao ano, iniciando em 10% de utilização no ano 1 e atingindo 50% de utilização no ano 5. Considerou-se que os demais pacientes seriam tratados com TE monoterapia (Tabela 33).

Tabela 33: Cotas de mercado para o cenário de referência

Horizonte de Análise					
Cenário de referência (atual)	Ano 1: 2026	Ano 2: 2027	Ano 3: 2028	Ano 4: 2029	Ano 5: 2030
ABE + TE	0%	0%	0%	0%	0%
TE monoterapia	100%	100%	100%	100%	100%
Total	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário alternativo (incorporação abemaciclibe)	Ano 1: 2026	Ano 2: 2027	Ano 3: 2028	Ano 4: 2029	Ano 5: 2030
ABE + TE	10%	20%	30%	40%	50%
TE monoterapia	90%	80%	70%	60%	50%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

6.1.4. Custos considerados

Custo com medicamentos

O custo proposto para a incorporação de abemaciclibe considerado na análise foi de R\$ 11.968,30. Os custos de aquisição dos demais medicamentos considerados no modelo, como os agentes de TE e medicamentos sintomáticos e de suporte, foram definidos com base na média ponderada do Banco de Preço em Saúde⁷. Em um cenário alternativo, foi avaliado o impacto da redução da dose de ABE em 43% nos primeiros 6 meses, conforme observado no estudo monarchE⁸.

As posologias foram definidas conforme as bulas dos medicamentos, sendo assumido uso contínuo em ciclos de 30 dias. A apresentação das doses recomendadas, custo da apresentação e custo por ciclo com a aquisição dos medicamentos estão apresentados na Tabela 34.

Tabela 34: Custos por medicamento

Apresentação	Posologia	Custo apresentação	Custo por dia de tratamento	Custo por ciclo de 30 dias
Abemaciclibe* 150mg x 60	150 mg / 2x ao dia	R\$ 11.968,30	R\$ 398,94	R\$ 11.968,30
Anastrozol 1mg x 30	1 mg/dia	R\$ 36,30	R\$ 1,21	R\$ 36,30
Exemestano 25mg x 30	25 mg/dia	R\$ 337,80	R\$ 11,26	R\$ 337,80
Letrozol 2,5 mg x 30	2,5 mg/dia	R\$ 45,30	R\$ 1,51	R\$ 45,30
Tamoxifeno 20mg x 30	20 mg/dia	R\$ 125,7	R\$ 4,19	R\$ 125,7

Custos referente ao BPS. Fonte: elaboração própria.

Custos relacionados aos eventos adversos

Foram considerados os custos relacionados aos eventos adversos a partir da frequência dos eventos graus 3 e 4 relatadas no estudo monarchE para os grupos ABE+TE e TE monoterapia⁸. O tratamento dos eventos adversos foi valorado a partir de valores de reembolso do SUS (tabela SIGTAP). A Tabela 35 apresenta as frequências e os custos dos eventos adversos.

Tabela 35: Custos dos eventos adversos

Eventos adversos graus III/IV	Proporção ABE + TE ^a	Proporção TE ^a	Valor	Referência para custos
Neutropenia	19,60%	0,90%	R\$ 350,08	Calculado a partir do consumo de recursos de estudo de microcusteio e dos custos da tabela SIGTAP do SUS.
Leucopenia	11,40%	0,40%	R\$ 350,08	Calculado a partir do consumo de recursos de estudo de microcusteio e dos custos da tabela SIGTAP do SUS.
Diarreia	7,80%	0,20%	R\$ 632,78	Calculado a partir do consumo de recursos de estudo de microcusteio e dos custos da tabela SIGTAP do SUS.
Linfopenia	5,40%	0,50%	R\$ 350,08	Calculado a partir do consumo de recursos de estudo de microcusteio e dos custos da tabela SIGTAP do SUS.
Fadiga	2,80%	0,10%	R\$ 56,05	Suposição: = 1 consulta com médico generalista + hemograma completo (CBC) e bioquímica sanguínea.
Aumento da aspartato aminotransferase	1,90%	0,50%	R\$ 79,14	Calculado a partir do consumo de recursos de estudo de microcusteio e dos custos da tabela SIGTAP do SUS.
Aumento da alanina aminotransferase	2,80%	0,70%	R\$ 79,14	Calculado a partir do consumo de recursos de estudo de microcusteio e dos custos da tabela SIGTAP do SUS.
Trombocitopenia	1,30%	0,10%	R\$ 108,61	Calculado a partir do consumo de recursos de estudo de microcusteio e dos custos da tabela SIGTAP do SUS.
Anemia	2,10%	0,40%	R\$ 50,42	Calculated from microcosting study resource consumption and SUS SIGTAP table costs
Dor abdominal	1,40%	0,30%	R\$ 192,46	uposição: = 1 consulta com médico generalista + hemograma completo (CBC) e bioquímica sanguínea + tomografia computadorizada
Tromboembolismo venoso	1,40%	0,30%	R\$ 417,00	Suposição: = 3 dias de internação de baixa complexidade.

Custos relacionados a tratamento subsequente

O custo correspondente a 6 ciclos de quimioterapia para câncer de mama no SUS (SIGTAP - Procedimento: 03.04.05.013-0 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA, valor por ciclo de R\$ 571,50) foi atribuído à proporção de casos esperados com doença progredida, de acordo com as proporções observadas em cada braço do estudo monarchE⁸ (HR de 0,7 favorecendo ABR+TE em comparação à monoterapia com TE).

6.2. Resultados

6.2.1. Análise do Caso-Base para o Impacto Orçamentário

Na análise do caso-base, a incorporação de abemaciclibe no SUS para a indicação de câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, receptor hormonal (RH) positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo e linfonodo positivo resultou em um investimento incremental de R\$ 33,09 milhões no primeiro ano e de R\$ 186,95 milhões no ano 5. O impacto orçamentário médio por ano foi de R\$ 109,59 milhões, e o total acumulado em 5 anos foi de R\$ 547,99 milhões (Tabela 36).

Tabela 36: Impacto orçamentário total da inclusão de abemaciclibe para tratamento de câncer de mama precoce HR+/HER2- de alto risco de recorrência no Sistema Único de Saúde (SUS)

Período	Referência (R\$)	Alternativo (R\$)	Incremental (R\$)
Ano 1	R\$ 5.026.642,58	R\$ 38.117.051,59	R\$ 33.090.409,01
Ano 2	R\$ 5.056.302,55	R\$ 75.907.827,31	R\$ 70.851.524,77
Ano 3	R\$ 5.084.604,08	R\$ 114.275.982,70	R\$ 109.191.378,63
Ano 4	R\$ 5.111.534,62	R\$ 153.014.753,64	R\$ 147.903.219,02
Ano 5	R\$ 5.136.916,27	R\$ 192.093.359,88	R\$ 186.956.443,62
Total acumulado em 5 anos	R\$ 25.416.000,08	R\$ 573.408.975,13	R\$ 547.992.975,04

6.2.2. Análises de Sensibilidade Univariadas Determinísticas

Cenário redução de dose de abemaciclibe em 43% nos primeiros 6 meses de tratamento

Esse cenário foi desenvolvido para refletir o ajustamento de dose relatado no estudo monarchE. Nessa análise, a incorporação de abemaciclibe no SUS para a indicação de câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, receptor hormonal (RH) positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo e linfonodo positivo resultaria em um investimento incremental de R\$ 22,39 milhões no primeiro ano e de R\$ 132,32 milhões no ano 5. O impacto orçamentário médio por ano seria de R\$ 77,04 milhões, e o total acumulado em 5 anos seria de R\$ 385,21 milhões (Tabela 37).

Tabela 37: Impacto orçamentário total da inclusão de abemaciclibe para tratamento de câncer de mama precoce HR+/HER2- de alto risco de recorrência no Sistema Único de Saúde (SUS) considerando uma redução de 43% da dose nos primeiros 6 meses de tratamento

Período	Referência (R\$)	Alternativo (R\$)	Incremental (R\$)
Ano 1	R\$ 5.026.642,58	R\$ 27.420.643,03	R\$ 22.394.000,45
Ano 2	R\$ 5.056.302,55	R\$ 54.391.775,94	R\$ 49.335.473,40
Ano 3	R\$ 5.084.604,08	R\$ 81.825.790,86	R\$ 76.741.186,78
Ano 4	R\$ 5.111.534,62	R\$ 109.524.765,78	R\$ 104.413.231,16
Ano 5	R\$ 5.136.916,27	R\$ 137.466.655,99	R\$ 132.329.739,73
Total acumulado em 5 anos	R\$ 25.416.000,08	R\$ 410.629.631,61	R\$ 385.213.631,52

Outros cenários de impacto orçamentário

Exclusão dos custos de eventos adversos: Investimento incremental de R\$ 33,04 milhões no primeiro ano e R\$ 186,70 milhões no quinto ano, com impacto médio anual de R\$ 109,40 milhões e total acumulado de R\$ 547,24 milhões em 5 anos.

Exclusão dos custos da segunda linha terapêutica: Investimento

incremental de R\$ 33,09 milhões no primeiro ano e R\$ 187,13 milhões no quinto ano, com impacto médio anual de R\$ 109,74 milhões e total acumulado de R\$ 548,7 milhões em 5 anos.

6.3. Discussão

A incorporação de abemaciclibe no tratamento de pacientes com câncer de mama precoce HR+/HER2- de alto risco de recorrência no Sistema Único de Saúde (SUS) oferece uma oportunidade significativa de melhora nos desfechos clínicos. Apesar do aumento projetado no custo — estimado em uma média anual de R\$ 109,59 milhões ao longo de cinco anos — os benefícios potenciais em termos de redução de recorrência e melhora da sobrevida livre de doença justificam plenamente o investimento.

A análise integrada das consequências clínicas e econômicas demonstra que a introdução de abemaciclibe pode prevenir complicações futuras e reduzir o ônus dos tratamentos de longo prazo que seriam necessários para lidar com recidivas. Isso, por sua vez, não só melhora a qualidade de vida das pacientes como também tem o potencial de aliviar a pressão sobre o sistema de saúde ao evitar tratamentos mais custosos no futuro, como hospitalizações e intervenções em casos avançados da doença.

O impacto financeiro projetado deve ser visto como um investimento em um modelo de tratamento mais eficiente e eficaz, que visa reduzir drasticamente os casos de recidiva e suas consequências negativas, tanto para as pacientes quanto para o sistema público de saúde. Dessa forma, a incorporação gradual de abemaciclibe ao longo de cinco anos demonstra um compromisso claro com a inovação e a excelência no tratamento oncológico dentro do SUS.

7. Considerações Finais

A inclusão do abemaciclibe (ABE) em combinação com terapia endócrina (TE) para o tratamento de pacientes com câncer de mama precoce HR+, HER2-, linfonodo-positivo e de alto risco representa uma oportunidade estratégica para abordar uma condição de elevada gravidade e significativo impacto em saúde pública.

A robustez das evidências científicas provenientes do estudo pivotal monarchE demonstra o benefício clínico relevante de ABE+TE, com uma redução de 30,4% no risco relativo de recidiva invasiva e um incremento absoluto de 5,4% na sobrevivência livre de doença invasiva (iDFS) em três anos¹⁰³. Estes resultados refletem um impacto significativo na trajetória clínica das pacientes, uma vez que a prevenção da recidiva não apenas retarda a progressão para estágios mais avançados da doença, mas também preserva a qualidade de vida das pacientes e reduz a carga associada ao manejo de doenças metastáticas¹⁰³.

O câncer de mama precoce HR+, HER2-, linfonodo-positivo e de alto risco é reconhecido por sua elevada probabilidade de recidiva, com taxas estimadas entre 20% e 30% em cinco anos após o tratamento inicial. A progressão para doença metastática está associada a uma drástica redução na sobrevida, frequentemente inferior a 30% em cinco anos, e a um impacto negativo expressivo na qualidade de vida das pacientes. A recidiva resulta em maior morbidade, necessidade de intervenções terapêuticas adicionais e custos diretos e indiretos significativamente superiores.

Em termos econômicos, a análise apresentada evidenciou uma RCUI de R\$ 270.728,54/AVAQ o que está acima de valores-limiar recentemente discutidos pela CONITEC. No entanto, é imprescindível considerar o contexto mais amplo dos custos evitados e dos benefícios proporcionados pela prevenção da recidiva. Considerando valores vigentes para 2024, o preço proposto para a incorporação de abemaciclibe (caixa com 60 comprimidos de 150 mg) de R\$ 11.968,30 corresponde a um desconto de 45% em relação do preço de fábrica com ICMS de 18% e de 22% em relação ao preço máximo de venda ao governo com ICMS de 18%.

Já é sabido o aumento substancial dos custos conforme o estadiamento da doença avança. Um estudo brasileiro relatou que no estágio I o custo ao final, em três anos de tratamento, foi de R\$ 73.718,24. Nos estádios II e III, o custo do tratamento para o mesmo período foi 96% e 129% maior, respectivamente. Já para o câncer metastático (estádio IV), em que os cuidados são paliativos, o custo final foi de R\$ 380.817,01, o que representa aumento de 416%, quando comparado ao

estádio I¹⁰⁹. Dessa forma, a adoção de ABE+TE permitirá reduzir substancialmente a incidência de recidivas, mitigando a necessidade de intervenções terapêuticas onerosas, como quimioterapia, radioterapia e hospitalizações prolongadas.

Além disso, a manutenção das pacientes em uma fase precoce da doença resulta em benefícios econômicos e sociais indiretos^{110,111}. Mulheres em idade produtiva podem permanecer economicamente ativas, refletindo uma redução nos impactos socioeconômicos associados à incapacidade laboral e às mortes prematuras^{110,111}.

O impacto humanístico também merece destaque, posto que a recidiva da doença não implica apenas em custos financeiros, mas em sofrimento emocional e físico significativos, tanto para as pacientes quanto para suas famílias^{110,111}s. A evolução para estágios metastáticos frequentemente requer tratamentos mais agressivos, com efeitos colaterais debilitantes, comprometendo ainda mais a qualidade de vida das pacientes¹⁰⁹. Ao reduzir o risco de recidiva, ABE+TE oferece a oportunidade de minimizar este sofrimento, permitindo que as pacientes vivam com maior bem-estar e dignidade.

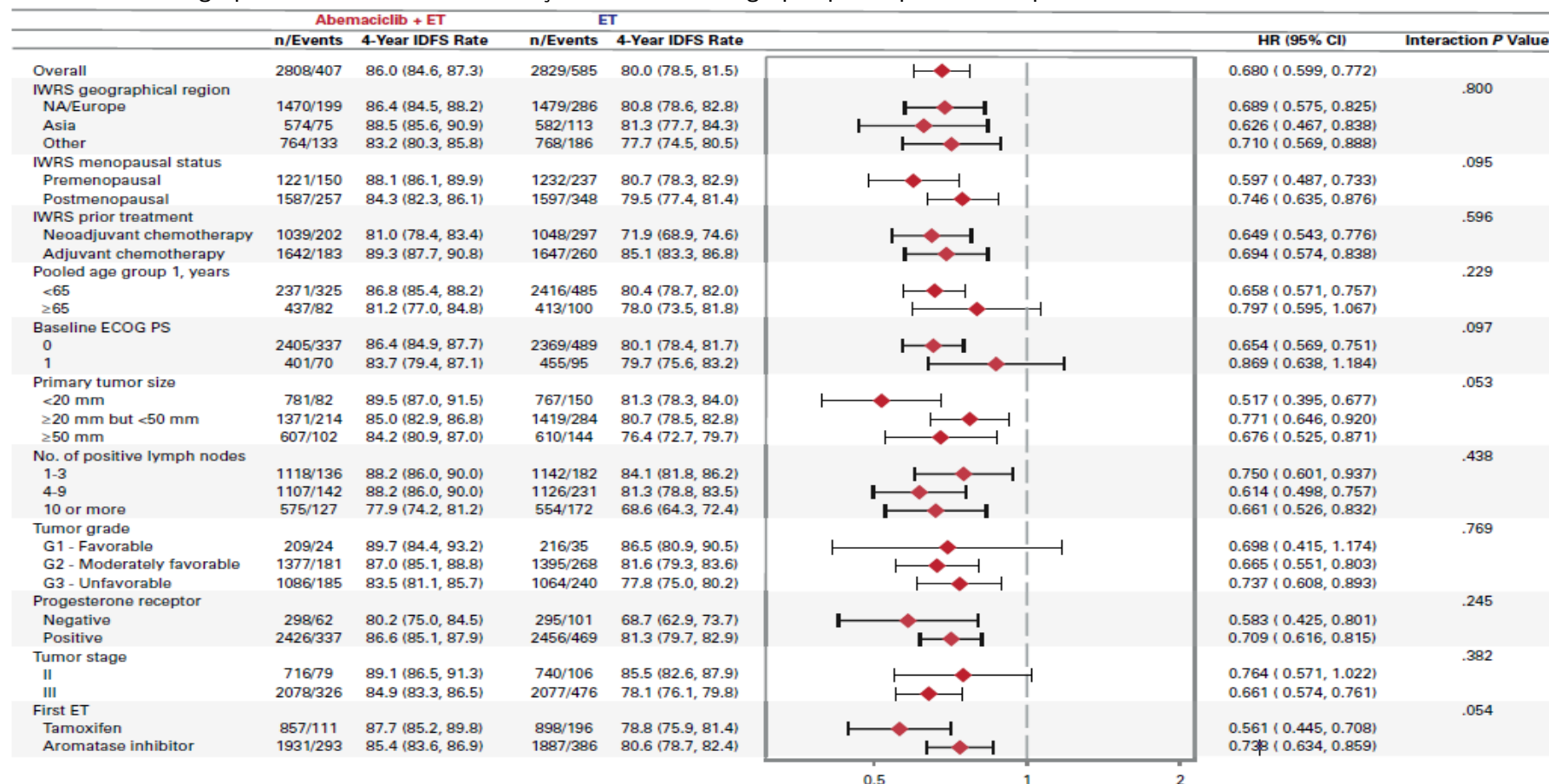
Por fim, a priorização do câncer de mama como uma condição de relevância estratégica em saúde pública no Brasil justifica a consideração de tecnologias que, embora apresentem um custo incremental, proporcionem benefícios clínicos e sociais substanciais. A magnitude do impacto clínico de ABE+TE, a redução dos custos associados a recidivas e doenças metastáticas, e os ganhos em qualidade de vida e produtividade reforçam a justificativa para sua incorporação. A incorporação ao SUS de abemaciclibe como uma opção terapêutica a pacientes com CM precoce HR+, HER2- e com alto risco de recorrência — que representam hoje cerca de 12,8% dos casos novos diagnosticados — assegura um tratamento mais efetivo, aumentando as chances de cura. Essa adição complementará diretamente os objetivos da Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer (PNPCC)¹¹², que busca garantir o acesso ao cuidado integral, melhorar a qualidade de vida das pacientes e reduzir a mortalidade associada ao câncer de mama, e alinha-se aos objetivos de equidade, eficiência e justiça social, que fundamentam

o SUS, assegurando que as pacientes com necessidades médicas não atendidas tenham acesso a intervenções terapêuticas de comprovado valor.

8. Apêndices

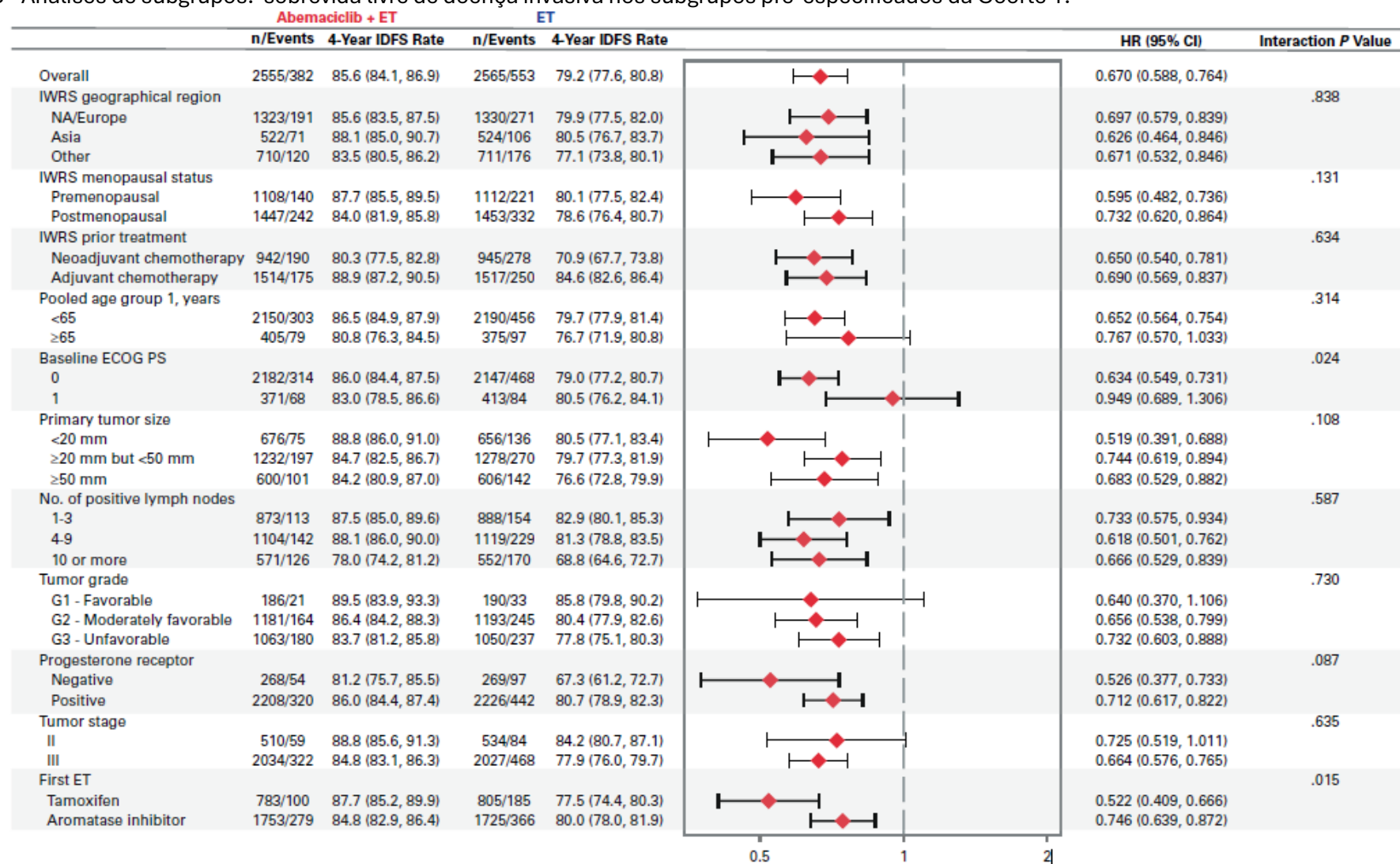
APÊNDICE 1 - ANÁLISES DE SUBGRUPOS

Figura A - Análises de subgrupos: sobrevida livre de doença invasiva em subgrupos pré-especificados por ITT



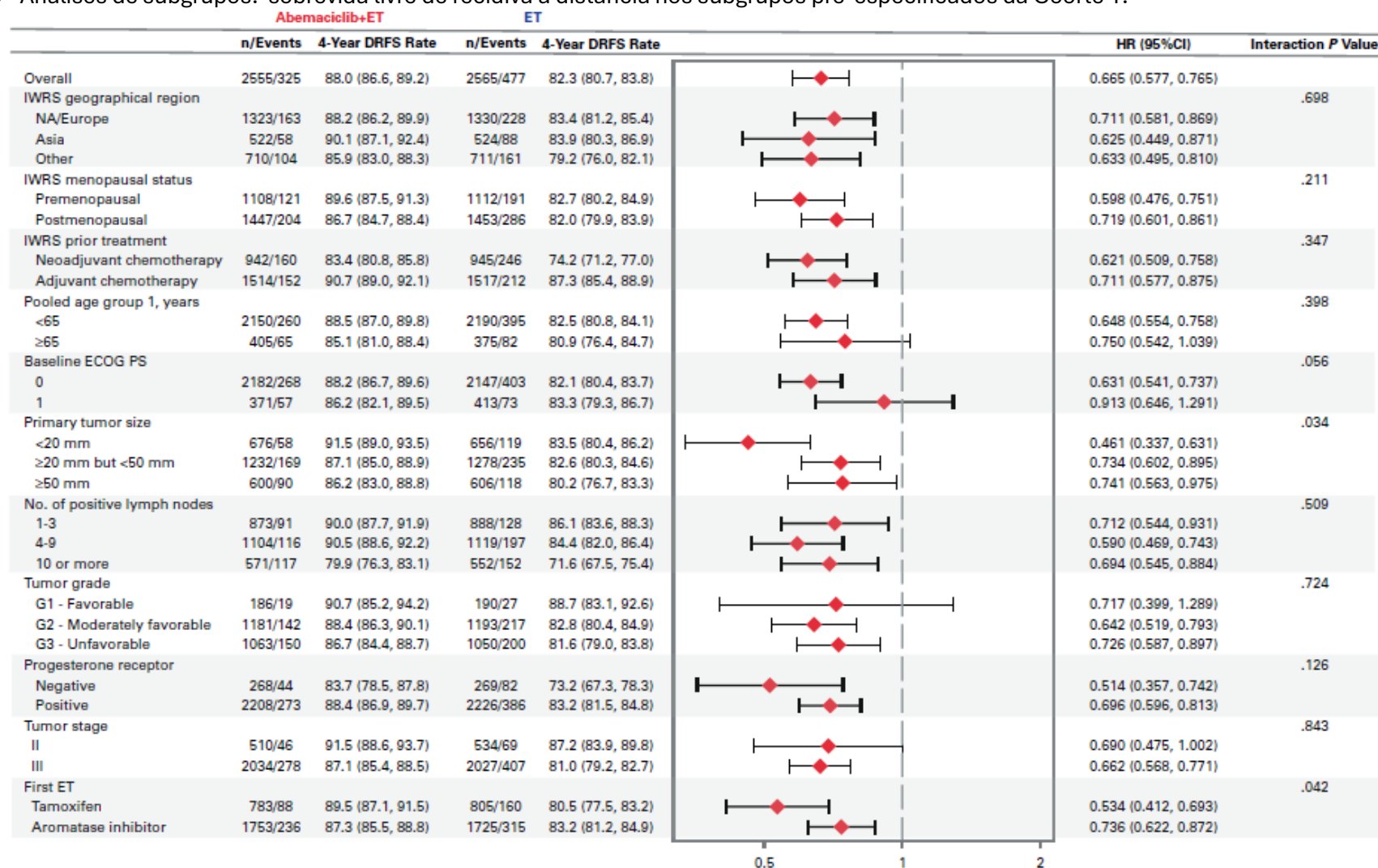
Nota: ECOG PS, status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group; ET, terapia endócrina; IDFS, sobrevida livre de doença invasiva; ITT, intenção de tratar; IWRS, Sistema de resposta da Web de voz interativa.

Figura B - Análises de subgrupos: sobrevida livre de doença invasiva nos subgrupos pré-especificados da Coorte 1.



Nota: ECOG PS, status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group; ET, terapia endócrina; IDFS, sobrevida livre de doença invasiva; ITT, intenção de tratar; IWRS, Sistema de resposta da Web de voz interativa.

Figura C - Análises de subgrupos: sobrevida livre de recidiva à distância nos subgrupos pré-especificados da Coorte 1.



Nota: DRFS, sobrevida livre de recidiva à distância; ECOG PS, status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group; ET, terapia endócrina; ITT, intenção de tratar; IWRS, Sistema de resposta da Web de voz interativa.

APÊNDICE 2 - AVALIAÇÃO DA CERTEZA DO CONJUNTO DAS EVIDÊNCIAS PELO GRADE

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

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[Abemaciclibe + TE]	[TE]	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Sobrevida livre de doença invasiva (IDFS) (seguimento: mediana 54 meses)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	407 participantes	585 participantes	HR 0.680 (0.599 para 0.772)]	76 mais por 1.000	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Sobrevida livre de recidiva à distância (DRFS) (seguimento: mediana 54 meses)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	345 participantes	501 participantes	HR 0.675 (0.588 para 0.774)	67 mais por 1.000	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Sobrevida global (SO) (seguimento: mediana 54 meses – análise interina)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	208 participantes	234 participantes	HR 0.903 (0.749 para 1.088)	--	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Eventos adversos sérios (seguimento: mediana 54 meses)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	181/2791 (6.5%)	204/2800 (7.3%)	não estimável	--	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[Abemaciclibe + TE]	[TE]	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		

Desfechos relatados pelos pacientes (PRO) (seguimento: mediana 42 meses)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	As pontuações médias do MMRM para o total de subescalas FACT-B, FACT-B, FACTES e FACIT-F foram semelhantes dentro e entre os braços de tratamento (<0,5 DP inicial; isto é, menores que o limite pré-especificado) tanto durante o tratamento quanto no período pós-tratamento. As alterações em relação à linha de base nas pontuações médias ao longo do tempo foram mínimas, indicando manutenção da QVRS em todos os domínios.				⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--	--	--	------------------	------------

CI: intervalo de confiança; **HR:** Hazard Ratio

^aO estudo teve *downgrade* em um nível porque para o desfecho os resultados ainda eram imaturos, o que poderia prejudicar a confiança nas estimativas de efeito.

^bO estudo teve *downgrade* em um nível. Como o desfecho PRO foi mensurado por diversas escalas em períodos de tempo diferentes ao longo dos 42 meses de seguimento, o estudo foi classificado como tendo algumas preocupações quanto ao risco de viés pela ferramenta RoB 2. Dessa forma, as potenciais limitações poderiam diminuir a confiança nos resultados.

NOTA: Apesar do estudo MonarchE ter sido classificado, de forma geral, como tendo risco de viés moderado, as potenciais limitações oriundas do estudo provavelmente não diminuem a confiança na estimativa do efeito visto que para os desfechos sobrevida livre de doença invasiva, sobrevida livre de recidiva à distância e eventos adversos sérios não se pode considerar que houve viés na seleção de desfechos relatados porque esses não foram mensurados por múltiplas medidas, com escalas diferentes.

9. Referências

1. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022.
2. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, & Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. (2024). Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 17, de 25 de novembro de 2024: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Câncer de Mama. Recuperado de <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2024/portaria-conjunta-no-17-pcdt-cancer-de-mama/view>.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; **386**(10001): 1341-52.
4. Tolaney SM, Guarneri V, Seo JH, et al. Long-term patient-reported outcomes from monarchE: Abemaciclib plus endocrine therapy as adjuvant therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer. *Eur J Cancer* 2024; **199**: 113555.
5. Rastogi P, Toi M, Harbeck N, Bourayou N, Frenzel M, Johnston S. Abstract OT3-05-05: MonarchE: A randomized, open-label, phase 3 study of abemaciclib combined with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy alone in patients with high risk, node positive, early stage, HR+, HER2- breast cancer. *Cancer Research* 2018; **78**(4_Supplement): OT3-05--OT3--.
6. Sung H, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; **71**: p.-209-49.
7. Yalaza MAİ, Bozer M. Male Breast Cancer. *J Breast Health* 2016; **12**: p.-1-8.
8. Instituto Nacional De CâNcer JosÉ Alencar Gomes Da S. Atlas on-line de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA; 2020.
9. Ministério da Saúde (Brasil), Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Informações Hospitalares do SUS - AIH [Internet]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202&id=11633>. .
10. Adami H, Hunter D, Trichopoulos D. Textbook of cancer epidemiology. *Oxford* 2008; (2. ed.).
11. Silva MM, Silva VHE. Envelhecimento: importante fator de risco para o câncer. *Arquivos Médicos do ABC, Santo André* 2005; **30**(1): p.-11-8.

12. World Health O. Health topics. Breast cancer: prevention and control. Geneva: WHO 2020.
13. Susan G. Komen®. Molecular subtypes of breast cancer [Internet] [Internet]. 2019 [citado 10 de fevereiro de 2020]. Disponível em: <https://www.komen.org/BreastCancer/SubtypesofBreastCancer.html>.
14. Orrantia-Borunda E A-NPA-ALEG-VFOR-VCA. Subtypes of Breast Cancer. In: Breast Cancer: Mayrovitz HN; 2022.
15. American Society of Clinical O. Adjuvant Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Breast Cancer.". *ASCO Guidelines Update* 2024.
16. DeKoven M, Bonthapally V, Jiao X, 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. *J Comp Eff Res* 2012; **1**(5): 453-63.
17. Instituto Nacional de Câncer I. Síntese de Resultados e Comentários: Câncer de mama.
18. NIH - National Cancer Institute. Breast Cancer Treatment (Adult) (PDQ®)–Health Professional Version - National Cancer Institute [Internet]. 2019 [citado 10 de fevereiro de 2020]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq>.
19. Rosa DD, Bines J, Werutsky G, Barrios CH, Cronemberger E, Queiroz GS, et al. The impact of sociodemographic factors and health insurance coverage in the diagnosis and clinicopathological characteristics of breast cancer in Brazil: AMAZONA III study (GBECAM 0115). *Breast Cancer Res Treat*. outubro de 2020;749–57. .
20. Franzoi Ma RDDZFWGSSBJ, et al. Advanced Stage at Diagnosis and Worse Clinicopathologic Features in Young Women with Breast Cancer in Brazil: A Subanalysis of the AMAZONA III Study (GBECAM 0115). *J Glob Oncol*. 2019/11//undefined;Sect. 1-10.
21. Ruddy Kj WEP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2013; **24**(6): 1434-43.
22. Tamimi Rm SDS-WSAWMPMWWC, et al. Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. *Am J Epidemiol* 2016; **184**(12): 884-93.
23. Sant M, Allemani C, Capocaccia R, Hakulinen T, Aareleid T, Coebergh JW, et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer*. 1o de setembro de 2003;106(3):416–22. .

24. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol* 2015; **8**: 23-31.
25. Cavaller L GCAFVABGOL. Metastatic profiles and survival differences between infiltrating ductal carcinoma and infiltrating lobular carcinoma in invasive breast cancer. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2024; **53**(4): 102740.
26. Watkins EJ. Overview of breast cancer. *JAAPA* 2019; **32**(10): 13-7.
27. Perou Cm STEMBvdRMJSSRCAPJRRDTJH. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 2000/08/17;/Sect. 747-52.
28. Giaquinto An SHMKDKJLNLAMA, et al. Breast Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2022; **72**(6): 524-41.
29. Amin Mb GFLESBCCCGJEBRKMLGDMBD. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017; **67**(2): 93-9.
30. Taghian M. Overview of the treatment of newly diagnosed, invasive, non-metastatic breast cancer. UpToDate. 2024 2024/01/25/.
31. Cheng L, et al. Hazard of Recurrence among Women after Primary Breast Cancer Treatment—A 10-Year Follow-up Using Data from SEER-Medicare. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2012; **21**(5): 800.
32. Sheffield Km PJRMMGBRBJSK, et al. A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2- negative early breast cancer. *Future Oncol* 2022; **18**(21): 2667-82.
33. Pan H GRBJDCTCMPRPKIBJDMHDF, Ebctcg. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med* 2017; **377**(19): 1836-46.
34. DeSantis Ce BFFJL-TJABOJA. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol* 2015; **24**(10): 1495-506.
35. World Health O. Breast cancer [Internet]. 2021.
36. Goetz Mp TMCMSJP-SSHJ, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017; **35**(32): 3638-46.
37. Hortobagyi Gn SSMBHAYYSSGSP-SSCMPKBKLW. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018 2018/07/01;/Sect. 1541-7.

38. Cuyun Carter G SKMGAHYJZYEBL, et al. Real-world treatment patterns and outcomes of abemaciclib for the treatment of HR+, HER2- metastatic breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2021; **37**(7): 1179-87.
39. Rugo Hs BALXLBMCC, et al. Real-world study of overall survival with palbociclib plus aromatase inhibitor in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *NPJ breast cancer*. 2022 2022/10//undefined;Sect. 114.
40. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol* 2022; **23**(3): 382-92.
41. Maurer T TKONJAYBSBH, et al. Health-Related Quality of Life in a Cohort of Breast Cancer Survivors over More Than 10 Years Post-Diagnosis and in Comparison to a Control Cohort. *Cancers (Basel)* 2021; **13**(8).
42. Wang L, et al. Health-related quality of life and utility scores of patients with breast neoplasms in China: A multicenter cross-sectional survey. *Breast*. 2018 2018;Sect. 53-62.
43. Al-Azri M A-AHA-MM. Coping with a diagnosis of breast cancer-literature review and implications for developing countries. *Breast J* 2009; **15**(6): 615-22.
44. Associação da Indústria Farmacêutica de P. Cancer in Brazil: the patient's journey in the healthcare system and its social and financial impacts. *São Paulo* 2017.
45. Lim Cc DMKAE. Anxiety in women with breast cancer undergoing treatment: a systematic review. *Int J Evid Based Healthc* 2011; **9**(3): 215-35.
46. Puigpinós-Riera R G-SASGCXBXDM, et al. Anxiety and depression in women with breast cancer: Social and clinical determinants and influence of the social network and social support (DAMA cohort). *Cancer Epidemiol* 2018; **55**: 123-9.
47. Reed E SPHJCJ. Quality of life and experience of care in women with metastatic breast cancer: a cross-sectional survey. *J Pain Symptom Manage* 2012; **43**(4): 747-58.
48. Walker Ms HMYMYESEJSLS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes* 2011; **9**(46).
49. Buyukakincak O, et al. Quality of life in patients with breast cancer at early postoperative period: relationship to shoulder pain, handgrip strength, disability, and emotional status/Meme kanseri olan hastalarda cerrahi sonrası erken dönemde yaşam kalitesi: omuz agrisi, el kavrama gücü, dizabilite ve emosyonel durum ile ilişkisi. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 2014; **60**: 1+.

50. Khanali J MMRA-KMSMSRNKAA, et al. Global, regional, and national quality of care of gallbladder and biliary tract cancer: a systematic analysis for the global burden of disease study 1990-2017. *Int J Equity Health* 2021; **20**(1): 259.
51. Liu H SWJZZRDJLQ, et al. Global, regional, and national mortality trends of female breast cancer by risk factor, 1990-2017. *BMC Cancer* 2021; **21**(1): 459.
52. Justo N WNJBLSCE. A review of breast cancer care and outcomes in Latin America. *Oncologist* 2013; **18**(3): 248-56.
53. Clarijs Me OABMEEVCLHKLB. Quality of life of caregivers of breast cancer patients: a cross-sectional evaluation. *Health Qual Life Outcomes* 2022; **20**(1): 29.
54. Drolet M MEMMBCBJMB, et al. Work absence after breast cancer diagnosis: a population-based study. *C Can Med Assoc J = J l'Association medicale Can* 2005; **173**(7): 765-71.
55. Grunfeld E CDWTCJRLECC, et al. Family caregiver burden: results of a longitudinal study of breast cancer patients and their principal caregivers. *C Can Med Assoc J = J l'Association medicale Can* 2004; **170**(12): 1795-801.
56. Saphner T TDCGR. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1996; **14**(10): 2738-46.
57. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e, Departamento de Ciência eTecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. 2o ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
58. Thomssen C, Augustin D, Ettl J, et al. ABC3 Consensus: Assessment by a German Group of Experts. *Breast Care (Basel)* 2016; **11**(1): 61-70.
59. Nice. Abemaciclib with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, node positive early breast cancer at high risk of recurrence. *Technology appraisal guidance* 2022.
60. Francis Pa POFGFWBACMLIGHTCCEBHJB, Soft, Investigators T, the International Breast Cancer Study G. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; **379**(2): 122-37.
61. Hecht KA, Selby C. Review of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors for the Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Ann Pharmacother* 2019; **53**(2): 195-203.
62. Messina C, Cattrini C, Buzzatti G, et al. CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2018; **172**(1): 9-21.

63. de Boniface J FTTRLSRRTKTKMGODOBRSMMLD, Group ST, Group ST. Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases. *N Engl J Med* 2024 Apr 4; **390**(13): 1163-75.
64. Krag Dn ASJJTBAMHSPCJPATWDLME. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; **11**(10): 927-33.
65. Luini A GGBBZSGVVPVARMSVGPGVU. Development of axillary surgery in breast cancer. *Ann Oncol* 2005; **16**(2): 259-62.
66. Harvey Jm CGMOCKADC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; **17**(5): 1474-81.
67. Venetis K CESECCG-REVGCGCCFN. HER2 Low, Ultra-low, and Novel Complementary Biomarkers: Expanding the Spectrum of HER2 Positivity in Breast Cancer. *Front Mol Biosci* 2022; **9**: 834651.
68. European Society for Medical O. ESMO Clinical Practice Guidelines: Early Breast Cancer Treatment Recommendation. *ESMO Guidelines Committee* 2024.
69. Consensus Recommendations on Early Breast Cancer: Abemaciclib as Adjuvant Therapy for High-Risk Patients.". St Gallen Conf Proc. 2024; .
70. CADTH. Canadian Journal of Health Technologies. 2022 [citado 30 de outubro de 2024]. CADTH Reimbursement Recommendation Abemaciclib (Verzenio). Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0345_Final_Recommendation.pdf.
71. CDA-AMC. Canadian Journal of Health Technologies. 2024 [citado 30 de outubro de 2024]. Reimbursement Recommendation Abemaciclib (Verzenio). Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0345_Final_Recommendation.pdf.
72. Scottish Medicines Consortium (SMC). Abemaciclib (Verzenio®) is accepted for use within NHS Scotland. [Internet]. 2022 [citado 3 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/abemaciclib-verzenios-full-smc2494/>.
73. IQWiG. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Benefit assessment procedure for the active ingredient abemaciclib (New indication: breast carcinoma, HR+, HER2-, early with high risk of recurrence, adjuvant, combination with endocrine therapy). [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/824/#beschluesse>.

74. Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI). Dado disponível mediante busca no website; anexo ao formulário PDF com declaração quanto ao reembolso. [Internet]. 30/ 10/ 24. Disponível em: Disponível em <https://www.inami.fgov.be/fr/Pages/default.aspx>.
75. Ministerio de Sanidad – España. [citado 18 de outubro de 2023]. Disponível em: Disponível em: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=723770>.
76. Agenzia Italiana Del Farmaco (AIFA). Determina 415-2023 Verzenios. D [Internet]. 2023. Disponível em: Disponível em: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_415-2023_Verzenios.pdf Acesso em 20/10/23.
77. Gobierno de Mexico. DOF – Diario Oficial de la Federación. Compendio Nacional de Insumos para la Salud. [Internet]. [citado 19 de outubro de 2023]. Disponível em: Disponível em: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5687186&fecha=28/04/2023#gsc.tab=0.
78. Ministry of Health Singapore. Cancer Drug List. [Internet]. [citado 20 de outubro de 2023]. Disponível em: Disponível em: <https://www.moh.gov.sg/healthcare-schemes-subsidies/subsidies-for-maf-drugs-public-healthcare-institutions>.
79. Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV). yklinberoende kinas (CDK) 4/6-hämmaren Verzenios fortsätter att ingå i högkostnadsskyddet med generell subvention. [Internet]. [citado 20 de outubro de 2023]. Disponível em: Disponível em: <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/omprovning-av-lakemedel/arkiv-avslutade-omprovningar-lakemedel/2022-12-19-cyklinberoende-kinas-cdk-4-6-hammaren-verzenios-fortsatter-att-inga-i---hogkostnadsskyddet-med-generell-subvention.html?query=verzenios>.
80. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2020; **38**(34): 3987-98.
81. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2021; **32**(12): 1571-81.
82. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; **24**(1): 77-90.

83. Tolaney S, Blancas I, Im Y, et al. Patients' quality of life and side effect perceptions in monarchE, a study of abemaciclib plus endocrine therapy in adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer. *The Breast* 2021; **56**.
84. Toi M, Boyle F, Im Y-H, et al. Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy: Efficacy Results in monarchE Cohort 1. *Oncologist* 2023; **28**(1): e77-e81.
85. Paluch-Shimon S, Neven P, Huober J, et al. Efficacy and safety results by menopausal status in monarchE: adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy in patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2023; **15**: 17588359231151840.
86. Martin M, Hegg R, Kim S-B, et al. Treatment With Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy in Patients With High-risk Early Breast Cancer Who Received Neoadjuvant Chemotherapy: A Prespecified Analysis of the monarchE Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2022; **8**(8): 1190-4.
87. Zhang Q, et al. 3MO Patient-reported outcomes (PROs) of Chinese patients (pts) in monarchE: Abemaciclib plus endocrine therapy (ET) in adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (EBC). *Annals of Oncology*; **33**: S1432.
88. Rastogi P, O'Shaughnessy J, Martin M, et al. Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2024; **42**(9): 987-93.
89. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. *J Clin Oncol* 2016; **34**(20): 2341-9.
90. Mamounas Ep TGPS, et al. 21-Gene Recurrence Score for prognosis and prediction of taxane benefit after adjuvant chemotherapy plus endocrine therapy: Results from NSABP B-28/NRG Oncology. *Breast Cancer Res Treat* 2018; **168**: 69-77.
91. Marme´ F LBBJU, et al. Utility of the CPS1EG staging system in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Eu. r J Cancer* 2016; **53**: 65-74.
92. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2023; **24**(1): 77-90.

93. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020; **31**(12): 1623-49.
94. Gennari A, Andre F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021; **32**(12): 1475-95.
95. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 2007; **25**(15): 2127-32.
96. Eli Lilly and Company, MonarchE CLINICAL STUDY REPORT ADDENDUM. 2022.
97. National Institute for Health and Care Excellence, Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer [Technology appraisal guidance TA632]. 2020.
98. National Institute for Health and Care Excellence, Neratinib for extended adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-positive early stage breast cancer after adjuvant trastuzumab [Technology appraisal guidance TA612]. 2019.
99. National Institute for Health and Care Excellence, Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer [Technology appraisal guidance TA569]. 2019.
100. Hamilton SN, Tyldesley S, Li D, Olson R, McBride M. Second malignancies after adjuvant radiation therapy for early stage breast cancer: is there increased risk with addition of regional radiation to local radiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; **91**(5): 977-85.
101. Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res* 2007; **16**(6): 1073-81.
102. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 2017; **35**(25): 2875-84.
103. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017; **35**(32): 3638-46.
104. National Institute for Health and Care Excellence, Abemaciclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer [Technology appraisal guidance TA563]. 2019.

105. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (BPS). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>.
106. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acesso em: 30/09/2024.
107. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério da Saúde, 2012. 76 p. : il. – (Série A: Normas e manuais técnicos).
108. Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, Werutsky G, Simon S, Bines J, et al. Advanced Stage at Diagnosis and Worse Clinicopathologic Features in Young Women with Breast Cancer in Brazil: A Subanalysis of the AMAZONA III Study (GBECAM 0115). *J Glob Oncol*. novembro de 2019;5:1–10.
109. Alcântara R, Milagres C, Santana S. Jornada da paciente e levantamento dos custos do acompanhamento do câncer de mama inicial e metastático no Sistema Único de Saúde (SUS). *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* 2022; **14**(1): 51-5.
110. Nobrega CR, Lima AFC. Procedures' costs related to outpatient chemotherapy treatment of women suffering from breast cancer. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* 2014; **48**(4): 699-705.
111. Tiezzi DG, Andrade JMd, Reis FJCd, Deriggi DJP, Zola FE, Marana HRC. Impacto prognóstico da recorrência local em pacientes com câncer inicial de mama submetidas a tratamento conservador. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões* 2008; **35**.
112. Brasil. Secretaria Especial de Comunicação Social. PNPC: Prevenção e Controle do Câncer [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/secom/pt-br/aceso-a-informacao/comunicabr/lista-de-aco-es-e-programas/pnpcc-prevencao-e-controle-do-cancer> Acessado em 20 de dezembro de 2024.

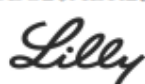
ANEXO 1 – Bula aprovada na ANVISA

VERZENIOS[®]

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg



APRESENTAÇÕES

VERZENIOS é apresentado na forma de comprimidos revestidos com 50 ou 100 mg de abemaciclibe, em embalagens contendo 30 comprimidos, ou com 150 ou 200 mg de abemaciclibe, em embalagens contendo 30 ou 60 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

abemaciclibe.....50, 100, 150 ou 200 mg

Excipientes: croscarmellose sódica, lactose monoidratada, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio.

Mistura de cor bege (50 mg, 200 mg): álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

Mistura de cor branca (100 mg): álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol e talco.

Mistura de cor amarela (150 mg): álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Câncer de mama precoce

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

Câncer de mama avançado ou metastático

VERZENIOS é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, receptor hormonal positivo (HR positivo) e receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (HER2 negativo):

- em combinação com um inibidor da aromatase como terapia endócrina inicial.
- em combinação com fulvestranto como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina.
- como agente único, após progressão da doença após o uso de terapia endócrina e 1 ou 2 regimes quimioterápicos anteriores para doença metastática.

As mulheres tratadas com a combinação de VERZENIOS mais terapia endócrina diferente de tamoxifeno devem estar em um estado de pós-menopausa antes da terapia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de mama precoce

VERZENIOS em combinação com terapia endócrina padrão (monarchE)

Pacientes com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, HR positivo, HER2 negativo e linfonodo positivo

MonarchE foi um estudo randomizado (1:1), aberto, multicêntrico em mulheres e homens adultos com câncer de mama precoce (*Early Breast Cancer*, EBC), com características clínicas e patológicas consistentes com um alto risco de recorrência da doença, HR positivo, HER2 negativo, linfonodo positivo, ressecado. Para serem recrutados, todos os pacientes deveriam ter EBC, HR positivo, HER2

negativo com envolvimento tumoral em pelo menos 1 linfonodo axilar (pALN). Duas coortes de pacientes foram recrutadas. Para serem recrutados na coorte 1, os pacientes precisavam ter ≥ 4 pALN ou pALN 1-3 e tumor de Grau 3 ou tamanho do tumor ≥ 50 mm. Para serem recrutados na coorte 2, os pacientes deveriam ter pALN 1-3 e índice Ki-67 $\geq 20\%$ medido em tecido tumoral de mama não previamente tratado, analisado por meio de um teste em um laboratório central. Para pacientes na coorte 1 com amostras de tecido mamário não tratados disponíveis, foi conduzido teste central retrospectivo do tecido para estabelecer se o índice Ki-67 era alto ($\geq 20\%$) ou baixo. A população com intenção de tratar (ITT) incluiu pacientes da coorte 1 (n = 5120) e da coorte 2 (n = 517). A randomização para o tratamento foi estratificada por tratamento prévio (quimioterapia neoadjuvante *versus* quimioterapia adjuvante *versus* nenhuma quimioterapia); estado da menopausa (pré-menopausa *versus* pós-menopausa); e região (América do Norte/Europa *versus* Ásia *versus* outra). Os homens foram estratificados como pós-menopáusicos.

Um total de 5.637 pacientes foram randomizados para receber 2 anos de VERZENIOS mais terapia endócrina padrão ou terapia endócrina padrão isolada à escolha do médico. Após o final do período de tratamento do estudo, a terapia endócrina adjuvante padrão deve ser mantida por um período de pelo menos 5 anos se considerado clinicamente apropriado. A terapia endócrina inicial recebida pelos pacientes incluiu letrozol (38,2%), tamoxifeno (31,4%), anastrozol (22,0%) ou exemestano (8,1%).

A idade mediana dos pacientes foi de 51 anos (variação de 22-89 anos), 99% eram mulheres, 71% eram brancos e 24% eram asiáticos. Quarenta e quatro por cento dos pacientes estavam na pré-menopausa. A maioria dos pacientes recebeu quimioterapia prévia (37% neoadjuvante, 62% adjuvante) e radioterapia prévia (95%). Sessenta por cento dos pacientes tinham 4 ou mais linfonodos positivos com 20% sendo ≥ 10 linfonodos positivos, 38% tinham tumor de Grau 3 e 22% tinham tumor patológico de tamanho ≥ 50 mm. A maioria dos pacientes apresentava receptor de progesterona positivo (87%) e 44% apresentavam índice Ki-67 elevado, conforme determinado pela análise central do estudo clínico.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de doença invasiva (*invasive disease-free survival*, IDFS). IDFS foi definido como o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência de recorrência de tumor de mama invasivo ipsilateral, recorrência de câncer de mama invasivo regional, recorrência à distância, câncer de mama invasivo contralateral, segundo câncer primário invasivo não mama ou morte atribuível a qualquer causa. Na segunda análise de eficácia interina, com um acompanhamento mediano de 15,5 meses, uma melhora estatisticamente significativa na IDFS foi observada em pacientes que receberam VERZENIOS mais terapia endócrina em comparação com aqueles que receberam terapia endócrina isolada. Resultados consistentes foram observados em subgrupos de estratificação de pacientes de região geográfica, quimioterapia prévia e estado da menopausa.

Os resultados de eficácia para a análise IDFS final estão resumidos nas Tabelas 1 e 2 e Figura 1. Na análise IDFS final, com um acompanhamento mediano de 19,1 meses, uma análise adicional de sobrevida livre de recidiva à distância (*distant relapse-free survival*, DRFS) foi realizada (Tabela 1), além de análises de IDFS nesses pacientes na população ITT com índice Ki-67 elevado e pacientes na coorte 1 com índice Ki-67 elevado (Tabela 2). Um total de 106 (1,9%) dos pacientes tinham morrido e os dados de sobrevida global eram imaturos.

Tabela 1: Resultados de eficácia na análise final de IDFS em monarchE (população com intenção de tratar)

	VERZENIOS mais terapia endócrina N=2808	Terapia endócrina isolada N=2829
Sobrevida livre de doença invasiva (IDFS)		
Número de pacientes com um evento (n, %)	163 (5,8)	232 (8,2)
Proporção de risco (IC de 95%)	0,713 (0,583; 0,871)	
Valor-p	0,00089	
IDFS em 24 meses (%; IC de 95%)	92,3 (90,9; 93,5)	89,3 (87,7; 90,7)
Sobrevida livre de recidiva à distância (DRFS)^a		
Número de pacientes com um evento (n, %)	131 (4,7)	193 (6,8)
Proporção de risco (IC de 95%)	0,687 (0,551; 0,858)	

Abreviações: IC=intervalo de confiança.

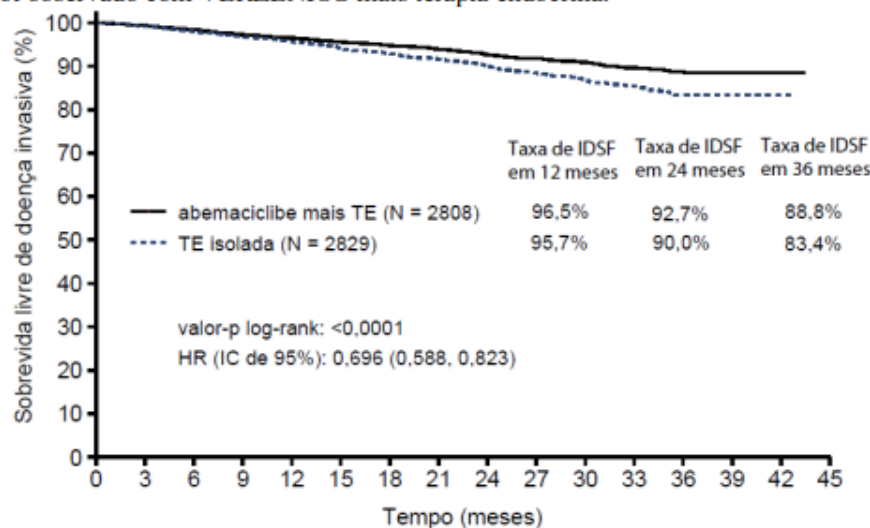
^a Sobrevida livre de recidiva à distância é definida como o tempo desde a randomização até a recorrência à distância ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro.

Tabela 2: Resultados de eficácia na análise final de IDFS no monarchE para pacientes com índice Ki-67 elevado ITT e coorte 1

	Índice Ki-67 elevado na ITT		Índice Ki-67 elevado na coorte 1	
	VERZENIOS mais terapia endócrina N=1262	Terapia endócrina isolada N=1236	VERZENIOS mais terapia endócrina N=1017	Terapia endócrina isolada N=986
Sobrevida livre de doença invasiva (IDFS)				
Número de eventos (n, %)	82 (6,5)	115 (9,3)	71 (7,0)	106 (10,8)
Proporção de risco (IC de 95%)	0,691 (0,519; 0,920)		0,643 (0,475; 0,872)	
Valor-p	0,0111		0,0042	
IDFS em 24 meses (% , IC de 95%)	91,6 (89,4; 93,4)	87,1 (84,3; 89,5)	91,3 (88,9; 93,2)	86,1 (83,1; 88,7)

Abreviações: IC=intervalo de confiança.

Em uma análise subsequente (corte de 01 de abril de 2021), a duração mediana do acompanhamento foi de aproximadamente 27 meses em ambos os braços de tratamento. O benefício clínico de VERZENIOS mais terapia endócrina se intensificou ainda mais: o risco de desenvolver doença invasiva ou morte foi reduzido em 30,4% (HR = 0,696, IC de 95% [0,588, 0,823]), em comparação com a terapia endócrina isolada (Figura 1). Além disso, um benefício clinicamente significativo em DRFS (HR = 0,687, IC 95% [0,571, 0,826]) foi observado com VERZENIOS mais terapia endócrina.



Número de pacientes em risco:

abemaciclibe mais TE	2808	2680	2621	2579	2547	2508	2477	2430	1970	1287	919	522	275	67	8	0
TE isolada	2829	2700	2652	2608	2572	2513	2472	2400	1930	1261	906	528	281	64	10	0

Figura 1: monarchE - Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Doença Invasiva (IDFS)

Câncer de mama avançado ou metastático

VERZENIOS em combinação com um inibidor da aromatase (anastrozol ou letrozol) (MONARCH 3)

Pacientes com câncer de mama avançado ou metastático HR positivo e HER2 negativo, sem terapia sistêmica anterior.

MONARCH 3 foi um estudo randomizado (2:1), duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado ou metastático, HR positivo e HER2

negativo, de Verzenios em combinação com um inibidor de aromatase não esteroide (NSAI) como terapia endócrina inicial, incluindo pacientes não tratadas anteriormente com terapia sistêmica para câncer de mama.

A randomização foi estratificada pela localização da doença (visceral, apenas óssea, ou outra) e por terapia endócrina (neo)adjuvante anterior (inibidor de aromatase *versus* outra terapia hormonal *versus* sem terapia endócrina). O total de 493 pacientes foram randomizados para receber 150 mg de VERZENIOS ou placebo via oral duas vezes ao dia, mais a terapia hormonal de escolha do médico [letrozol (80% dos pacientes) ou anastrozol (20% dos pacientes)].

A idade mediana dos pacientes foi de 63 anos (variação 32-88 anos) e a maioria era caucasiana (58%) ou asiática (30%). Um total de 51% recebeu terapia sistêmica anterior e 39% dos pacientes receberam quimioterapia, 53% apresentavam doença visceral e 22% apresentavam doença apenas óssea.

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 3 e na Figura 2. A sobrevida livre de progressão (*progression-free survival*, PFS) foi avaliada de acordo com o RECIST versão 1.1 e a avaliação de PFS com base em uma revisão radiológica independente em caráter cego foi compatível com a avaliação do investigador. Resultados consistentes foram observados entre os subgrupos de pacientes estratificados por localização da doença e terapia endócrina (neo)adjuvante anterior. No momento da análise da PFS, 19% dos pacientes haviam morrido e dados de sobrevida global ainda eram imaturos.

Tabela 3: Resultados de eficácia no MONARCH 3 (Avaliação do Investigador, População com Intenção de Tratar)

	VERZENIOS mais anastrozol ou letrozol	Placebo mais anastrozol ou letrozol
Sobrevida livre de progressão	N=328	N=165
Número de pacientes com um evento (n, %)	138 (42,1)	108 (65,5)
Mediana (meses, IC de 95%)	28,2 (23,5; NR)	14,8 (11,2; 19,2)
Proporção de risco (IC de 95%)	0,540 (0,418; 0,698)	
Valor-p	< 0,0001	
Resposta Objetiva para Pacientes com Doença Mensurável	N=267	N=132
Taxa de resposta objetiva ^{a,b} (n, %)	148 (55,4)	53 (40,2)
IC de 95%	49,5; 61,4	31,8; 48,5

Abreviações: IC=intervalo de confiança, NR=não atingido.

^a Resposta completa + resposta parcial.

^b Baseado em respostas confirmadas.

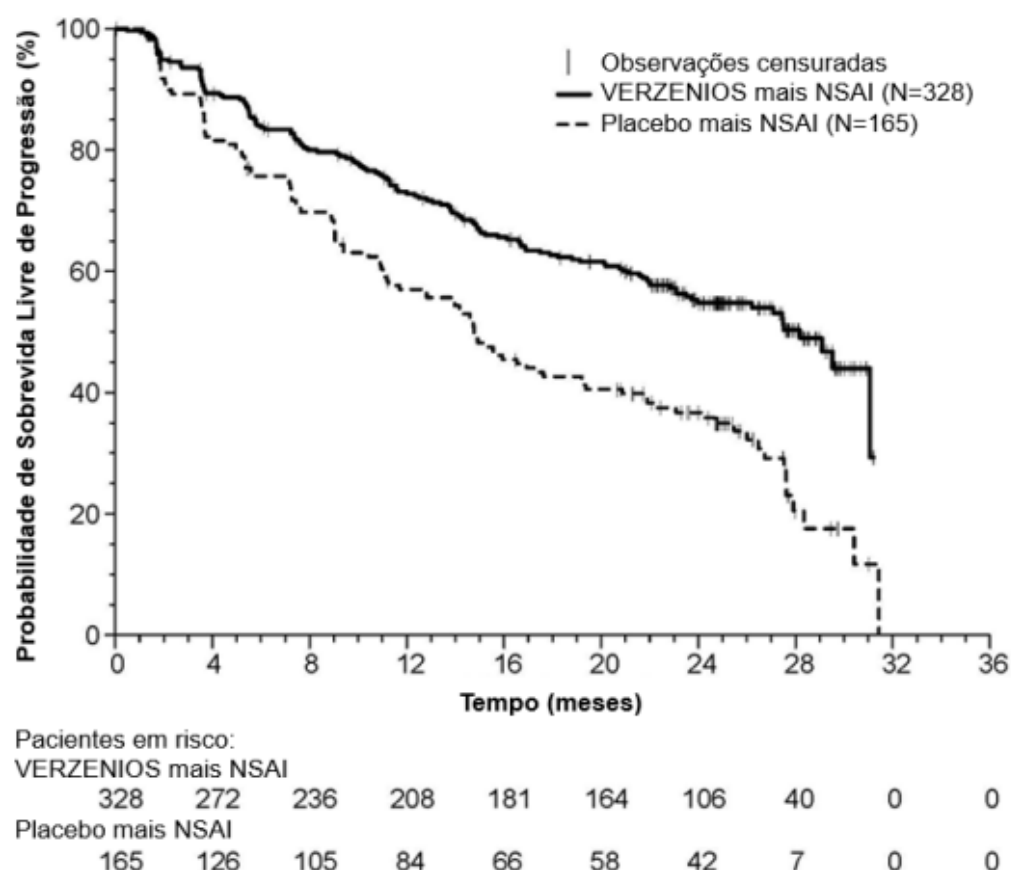


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão: VERZENIOS mais anastrozol ou letrozol versus Placebo mais anastrozol ou letrozol (MONARCH 3)

VERZENIOS em combinação com fulvestranto (MONARCH 2)

Pacientes com câncer de mama avançado ou metastático HR positivo e HER2 negativo, com progressão da doença durante ou após terapia endócrina adjuvante ou para doença metastática ou como terapia endócrina inicial.

MONARCH 2 foi um estudo randomizado, controlado por placebo, multicêntrico, em mulheres com câncer de mama metastático HR positivo e HER2 negativo, de VERZENIOS em combinação com fulvestranto, em pacientes com progressão da doença após terapia endócrina e que não receberam quimioterapia para doença metastática. A randomização foi estratificada por local da doença (visceral, apenas óssea, ou outra) e por sensibilidade à terapia endócrina anterior (resistência primária ou secundária). A resistência primária à terapia endócrina foi definida como recidiva durante os primeiros 2 anos de terapia endócrina adjuvante ou doença progressiva nos primeiros 6 meses de terapia endócrina de primeira linha para câncer de mama metastático. Um total de 669 pacientes foram randomizadas para receber VERZENIOS ou placebo via oral duas vezes ao dia mais injeção intramuscular de 500 mg de fulvestranto nos dias 1 e 15 do ciclo 1 e, depois no dia 1 do ciclo 2 e demais ciclos (ciclos de 28 dias). Mulheres na pré/perimenopausa foram admitidas no estudo e receberam o agonista do hormônio de liberação de gonadotrofina, goserrelina, por pelo menos 4 semanas antes e durante o MONARCH 2. Os pacientes permaneceram em tratamento até progressão da doença ou toxicidade não manejável.

A idade mediana dos pacientes foi de 60 anos (variação 32-91 anos) e 37% dos pacientes tinham mais de 65 anos. A maioria era caucasiana (56%) e 99% dos pacientes apresentavam um status de desempenho (PS) do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1. Vinte por cento (20%) dos pacientes apresentavam doença metastática *de novo*, 27% apresentavam doença apenas óssea e 56% apresentavam doença visceral. Vinte e cinco por cento (25%) dos pacientes, apresentavam resistência primária à terapia endócrina. Dezoito por cento (17%) dos pacientes estavam na pré ou perimenopausa.

Os resultados de eficácia do estudo MONARCH 2 estão resumidos na Tabela 4 e na Figura 3 e Figura 4. A avaliação de PFS com base em uma revisão radiológica independente em caráter cego foi compatível com a avaliação do investigador. Resultados consistentes foram observados entre os subgrupos de pacientes estratificados de acordo com o local da doença e resistência à terapia endócrina para sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS).

Tabela 4: Resultados de Eficácia do MONARCH 2 (População com Intenção de Tratar)

	VERZENIOS mais fulvestranto	Placebo mais fulvestranto
Sobrevida Livre de Progressão (Avaliação do investigador)	N=446	N=223
Número de pacientes com um evento (n, %)	222 (49,8)	157 (70,4)
Mediana (meses, IC de 95%)	16,4 (14,4; 19,3)	9,3 (7,4; 12,7)
Proporção de risco (IC de 95%) ^a	0,553 (0,449; 0,681)	
Valor-p ^a	p < 0,0001	
Sobrevida global^b		
Número de mortes (n, %)	211 (47,3)	127 (57,0)
OS mediana em meses (IC de 95%)	46,7 (39,2; 52,2)	37,3 (34,4; 43,2)
Proporção de risco (IC de 95%) ^a	0,757 (0,606; 0,945)	
Valor-p ^a	p = 0,0137	
Resposta Objetiva para Pacientes com Doença Mensurável	N=318	N=164
Taxa de resposta objetiva ^c (n, %)	153 (48,1)	35 (21,3)
IC de 95%	42,6; 53,6	15,1; 27,6

Abreviação: IC=intervalo de confiança, OS = sobrevida global.

^a Estratificados de acordo com o local da doença (metástase visceral vs. metástase exclusivamente óssea vs. outras) e resistência à terapia endócrina (resistência primária vs. resistência secundária).

^b Dados de uma análise interina pré-especificada (77% do número de eventos necessários para a análise final planejada) com o valor-p comparado com alfa alocado de 0,021.

^c Resposta completa + resposta parcial.

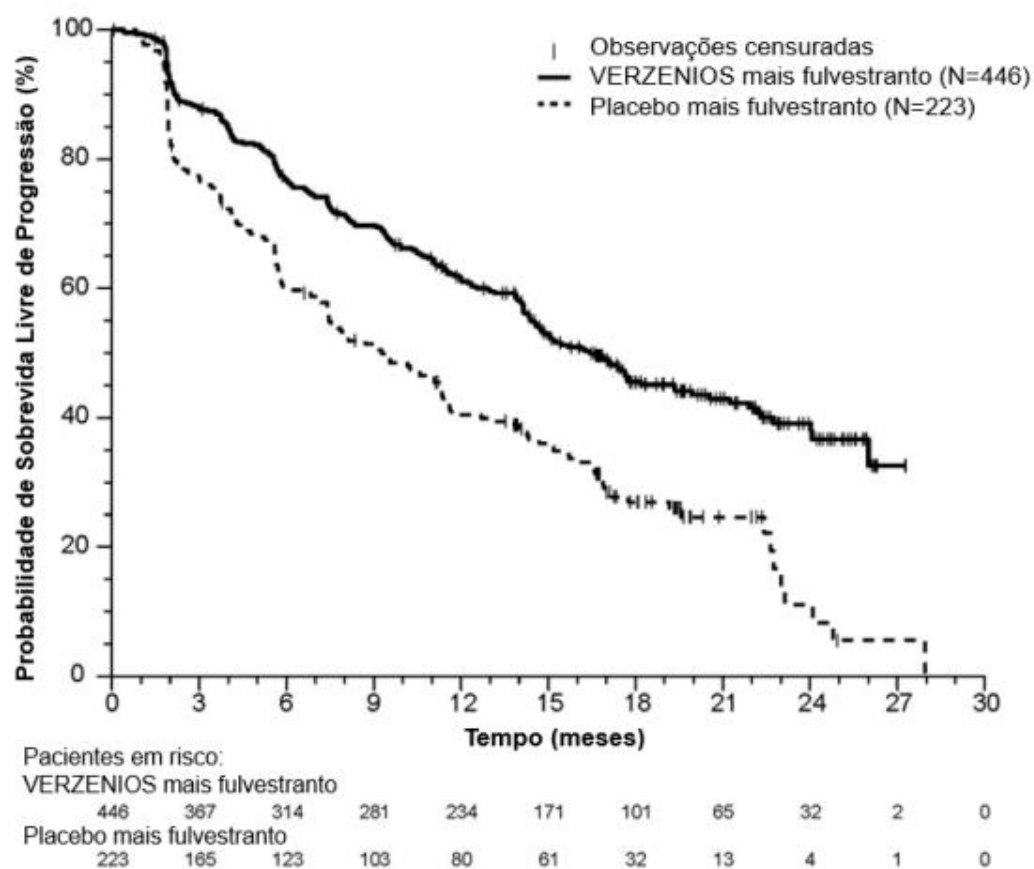


Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão: VERZENIOS mais fulvestranto *versus* Placebo mais fulvestranto (MONARCH 2)

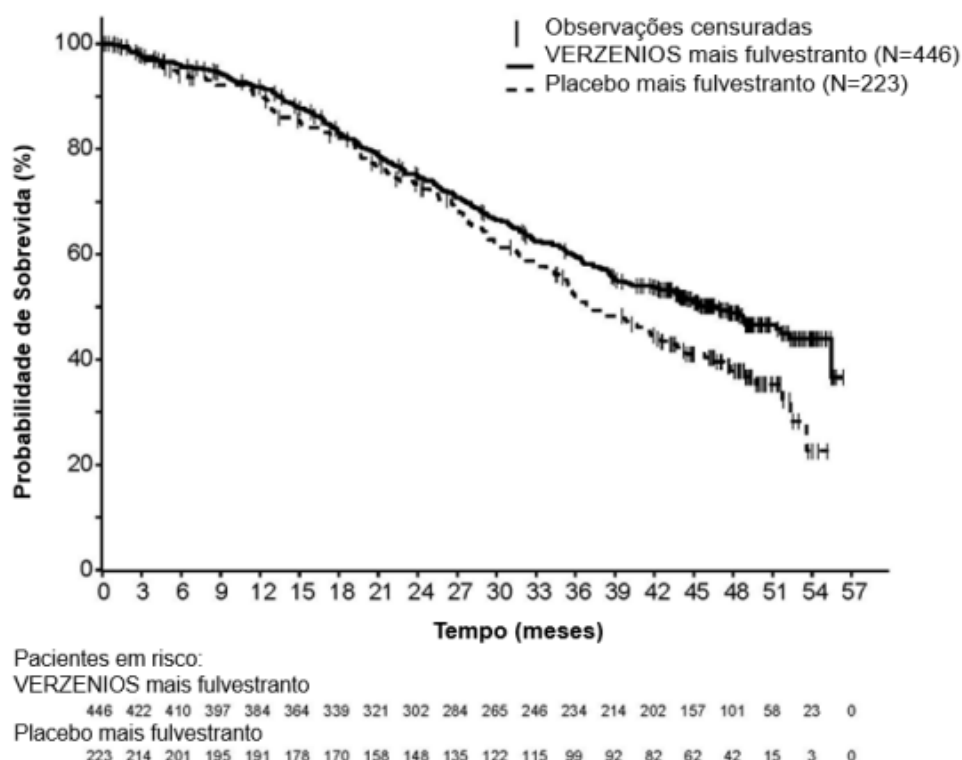


Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Global: VERZENIOS mais fulvestranto versus Placebo mais fulvestranto (MONARCH 2)

VERZENIOS em monoterapia para câncer de mama metastático (MONARCH 1)

Pacientes com câncer de mama HR positivo e HER2 negativo que receberam terapia endócrina anterior e 1-2 regimes quimioterápicos para doença metastática.

MONARCH 1 foi um estudo multicêntrico, aberto, de grupo único em mulheres com câncer de mama metastático HR positivo e HER2 negativo cuja doença progrediu durante ou após terapia endócrina, que receberam um taxano em qualquer contexto da doença e que receberam 1 ou 2 regimes quimioterápicos anteriores para doença metastática. Um total de 132 pacientes receberam 200 mg de VERZENIOS via oral duas vezes ao dia em um cronograma contínuo até progressão da doença ou toxicidade não manejável.

A idade mediana dos pacientes foi de 58 anos (variação 36-89 anos) e a maioria dos pacientes era caucasiana (85%). Os pacientes apresentavam status de desempenho (PS) do *Eastern Cooperative Oncology Group* de 0 (55% dos pacientes) ou 1 (45%). A duração mediana da doença metastática era de 27,6 meses. Noventa por cento (90%) dos pacientes apresentavam metástase visceral e 51% dos pacientes tinham 3 ou mais locais de doença metastática. Cinquenta e um por cento (51%) dos pacientes haviam recebido uma linha de quimioterapia para doença metastática. Sessenta e nove por cento (69%) dos pacientes receberam um regime à base de taxano para doença metastática e 55% receberam capecitabina para doença metastática. A Tabela 5 contém os resultados de eficácia do MONARCH 1.

Tabela 5: Resultados de Eficácia do MONARCH 1 (População com Intenção de Tratar)

	VERZENIOS 200 mg N=132	
	Avaliado pelo Investigador	Revisão Independente
Taxa de Resposta Objetiva ^{a, b} , n (%)	26 (19,7)	23 (17,4)

IC de 95% (%)	13,3; 27,5	11,4; 25,0
Duração Mediana da Resposta	8,6 meses	7,2 meses
IC de 95% (%)	5,8; 10,2	5,6; NR

Abreviações: IC=intervalo de confiança, NR=não atingido.

^a Todas as respostas foram respostas parciais.

^b Baseado em respostas confirmadas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: VERZENIOS (abemaciclib) é um inibidor de quinase com nome químico 2-Pirimidinamina, N-[5-[(4-etil-1-piperazinil)metil]-2-piridinil]-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(1-metiletil)-1H-benzimidazol-6-il]. Abemaciclib possui a fórmula empírica $C_{27}H_{32}F_2N_8$ e um peso molecular de 506,59.

Mecanismo de ação: VERZENIOS é um inibidor das quinases 4 e 6 dependentes da ciclina D (CDK4 e CDK6) e foi mais ativo contra a ciclina D1/CDK4 em ensaios enzimáticos. No câncer de mama, foi demonstrado que a ciclina D1/CDK4 promove a fosforilação da proteína do retinoblastoma (Rb), a proliferação celular e o crescimento tumoral. VERZENIOS previne a fosforilação da Rb, bloqueando a progressão de G1 para a fase S do ciclo celular, levando à supressão do crescimento tumoral em modelos pré-clínicos após a inibição do alvo de curta duração. Em linhagens celulares de câncer de mama com receptores de estrogênio positivos, a inibição prolongada do alvo pelo VERZENIOS previne o rebote da fosforilação da Rb e a reentrada no ciclo celular, resultando em senescência e apoptose. Em modelos de xenoinxerto de câncer de mama, VERZENIOS administrado diariamente sem interrupção nas concentrações clinicamente relevantes – como um agente único ou em combinação com antiestrogênios – resultou na redução do tamanho tumoral.

Propriedades farmacodinâmicas

Em pacientes com câncer, VERZENIOS inibe a CDK4 e a CDK6, conforme indicado por meio da inibição da fosforilação da Rb e da topoisomerase II alfa, que resulta na inibição do ciclo celular a partir do ponto de restrição G1 nas doses de 50 mg a 200 mg duas vezes ao dia. As análises de resposta à exposição do MONARCH 2 e MONARCH 3 apoiam a dose inicial de 150 mg duas vezes ao dia em combinação com a terapia endócrina e apoiam as reduções da dose, conforme necessárias em virtude de tolerância, até uma dose tão baixa quanto de 50 mg duas vezes ao dia. A análise de resposta à exposição do MONARCH 1 apoia a dose inicial de 200 mg duas vezes ao dia, quando utilizada como agente único. O efeito de VERZENIOS sobre o intervalo QTcF foi avaliado em 144 pacientes com câncer avançado. Não foi detectada uma grande alteração (ou seja, > 20 ms) no intervalo QTcF na concentração máxima média de VERZENIOS observada no estado de equilíbrio após um esquema de dose terapêutica. Em uma análise de resposta à exposição em indivíduos hígidos nas mais altas exposições clinicamente relevantes, VERZENIOS não prolongou o intervalo QTcF em qualquer extensão clinicamente relevante.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção de VERZENIOS é lenta, com um T_{max} mediano de 8,0 horas. A biodisponibilidade absoluta de VERZENIOS é de 45% (intervalo de confiança de 90%: 40-51%). Na variação de doses terapêuticas de 50 a 200 mg, o aumento na exposição plasmática (AUC) e na C_{max} é proporcional à dose. O estado de equilíbrio foi alcançado em 5 dias após a administração repetida duas vezes ao dia, e VERZENIOS sofreu acúmulo, com uma proporção de acúmulo média geométrica de 3,7 (CV de 58%) e 5,8 (CV de 65%) com base na C_{max} e na AUC, respectivamente.

Distribuição

VERZENIOS teve alta ligação às proteínas plasmáticas em seres humanos (a fração de ligação média foi de aproximadamente 96-98%) e a ligação foi independente da concentração de 152 ng/mL a 5.066 ng/mL. VERZENIOS se liga à albumina sérica humana e à glicoproteína alfa-1-ácida. O volume de distribuição sistêmico médio geométrico é de aproximadamente 747 L (CV de 68,6%). Em pacientes com câncer avançado, as concentrações de VERZENIOS e seus metabólitos ativos M2 e M20 no líquido cérebro-espinhal são comparáveis às concentrações plasmáticas não ligadas.

Metabolismo

O metabolismo hepático é a principal via de *clearance* de VERZENIOS. VERZENIOS é metabolizado em diversos metabólitos, primariamente pelo citocromo P450 (CYP) 3A, com a formação de N-desetilabemaciclibe (M2) representando a principal via metabólica. Os metabólitos adicionais incluem hidroxiabemaciclibe (M20), hidroxi-N-desetilabemaciclibe (M18) e um metabólito oxidativo (M1). Os metabólitos N-desetilabemaciclibe (M2) e hidroxiabemaciclibe (M20) são ativos, com potência semelhante à de VERZENIOS.

Eliminação

O *clearance* (CL) hepático médio geométrico de VERZENIOS foi de 21,8 L/h (CV de 39,8%) e a meia-vida de eliminação plasmática média de VERZENIOS em pacientes foi de 24,8 horas (CV de 52,1%). Após uma única dose oral de [14C]-abemaciclibe, aproximadamente 81% da dose foi excretada nas fezes e 3,4% foi excretada na urina. A maioria da dose eliminada nas fezes eram metabólitos.

Farmacocinética em populações especiais

A idade, o sexo e o peso corporal não apresentaram efeitos sobre a exposição de VERZENIOS em uma análise farmacocinética de população em pacientes com câncer (135 homens e 859 mulheres; faixa etária de 24 a 91 anos; e variação do peso corporal de 36 a 175 kg).

Insuficiência hepática

VERZENIOS é metabolizado no fígado. Em indivíduos com comprometimento hepático grave, a exposição total de VERZENIOS não ligado aumentou 2,69 vezes, e a meia-vida de VERZENIOS aumentou de 24 para 55 horas. Reduza a frequência de administração de VERZENIOS para uma vez ao dia em pacientes com comprometimento hepático grave.

Insuficiência renal

VERZENIOS e seus metabólitos não são submetidos ao *clearance* renal de modo significativo. Não é necessário o ajuste da dose em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado. Não existem dados em pacientes com comprometimento renal grave, nefropatia em estágio terminal, ou em pacientes em diálise.

4. CONTRAINDICAÇÕES

VERZENIOS é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao produto ou a qualquer um de seus componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Diarreia: a incidência de diarreia ocorreu em pacientes que receberam VERZENIOS em estudos de câncer de mama. Instruir os pacientes de que ao primeiro sinal de intestino solto, eles devem iniciar terapia antidiarreica como loperamida, aumentar os fluidos orais e notificar seu médico ou profissional de saúde para instruções adicionais e acompanhamento apropriado. Para diarreia Grau 2 persistente, Grau 3 ou 4 ou diarreia que exija hospitalização, suspender VERZENIOS até que a toxicidade se resolva para $\leq$ Grau 1, e depois reiniciar VERZENIOS na próxima dose mais baixa (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Neutropenia: foi relatada neutropenia Grau ≥ 3 em pacientes que receberam VERZENIOS em estudos de câncer de mama. Realize hemogramas completos antes do início da terapia com VERZENIOS, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses, mensalmente durante os próximos 2 meses e conforme clinicamente indicado. A modificação da dose é recomendada para os pacientes que desenvolvem neutropenia Graus 3 ou 4 (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Aumento de ALT: foi relatado aumento de ALT Grau ≥ 3 em pacientes que receberam VERZENIOS em estudos de câncer de mama. Monitore a ALT antes do início da terapia com VERZENIOS, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses, mensalmente durante os próximos 2 meses e conforme clinicamente indicado. Com base no nível das elevações de ALT, pode ser necessária a modificação da dose de VERZENIOS (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Tromboembolismo venoso: foram relatados eventos tromboembólicos venosos em pacientes tratados com VERZENIOS combinado com fulvestranto ou inibidores da aromatase em estudos de câncer de

mama. Monitore os pacientes para sinais e sintomas de trombose venosa profunda e embolismo pulmonar e tratar conforme clinicamente apropriado (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Doença pulmonar intersticial/pneumonite: foi relatada doença pulmonar intersticial e/ou pneumonite em pacientes recebendo VERZENIOS (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Monitorar pacientes para sintomas pulmonares indicativos de doença pulmonar intersticial/pneumonite e tratar conforme clinicamente apropriado. Baseado na gravidade da doença pulmonar intersticial/pneumonite, pode ser requerida modificação na dose de VERZENIOS (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Eventos tromboembólicos arteriais: eventos tromboembólicos arteriais (ETA) graves incluindo acidente vascular cerebral isquêmico e infarto do miocárdio, foram relatados com mais frequência nos braços de tratamento com VERZENIOS quando administrado em combinação com terapias endócrinas nos estudos de câncer de mama metastático. Uma associação causal não foi estabelecida. Devem ser considerados os benefícios e riscos da continuação de VERZENIOS em pacientes que apresentam ETA grave.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: em ratos machos tratados por aproximadamente dois anos com VERZENIOS em níveis de exposição menores ou semelhantes aos observados em pacientes tratados com VERZENIOS 150 mg ou 200 mg duas vezes ao dia, VERZENIOS causou hiperplasia das células intersticiais (Leydig) e adenomas benignos nos testículos. Não se sabe se esse efeito ocorrerá em humanos. Os estudos de genotoxicidade em relação a VERZENIOS e seus principais metabólitos humanos ativos foram negativos.

Os efeitos de VERZENIOS sobre os órgãos reprodutores primários em camundongos, ratos e cães; na fertilidade masculina em ratos; e na fertilidade feminina e no desenvolvimento embrionário inicial em ratos foram avaliados em estudos de toxicidade de doses repetidas. Embora nenhum efeito sobre a fertilidade masculina tenha sido observado em ratos, os efeitos citotóxicos para o trato reprodutor masculino em camundongos, ratos e cães indicam que VERZENIOS pode comprometer a fertilidade em machos. Não foram observados efeitos sobre os órgãos reprodutores femininos em camundongos, ratos ou cães. Não foram observados efeitos na fertilidade feminina e no desenvolvimento embrionário inicial em ratos.

Potencial reprodutivo: mulheres com potencial reprodutor devem utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento e por 3 semanas após a última dose de VERZENIOS.

Gravidez (categoria C): com base nos achados em animais, VERZENIOS pode causar dano fetal quando administrado para uma mulher grávida. Em estudos em animais, VERZENIOS foi teratogênico e causou diminuição do peso fetal nas exposições maternas que foram semelhantes à exposição clínica humana, com base na AUC na dose humana recomendada. Não existem dados disponíveis em seres humanos que informem o risco associado ao medicamento. Informe as mulheres grávidas sobre o possível risco para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação: não existem dados sobre a presença de VERZENIOS no leite materno, os efeitos de VERZENIOS sobre a criança lactente ou os efeitos de VERZENIOS sobre a produção de leite. Tendo em vista que muitos medicamentos são excretados no leite humano e em virtude do potencial de reações adversas graves em crianças lactentes devido a VERZENIOS, aconselhe a mulher lactante a descontinuar a amamentação durante o tratamento com VERZENIOS.

Uso pediátrico: A segurança e a eficácia de VERZENIOS em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Uso geriátrico: em geral, nenhuma diferença na segurança ou eficácia foi observada entre pacientes $\geq$ 65 anos de idade e pacientes mais jovens. Dos 2.791 pacientes tratados com VERZENIOS no monarqE, 15,4% tinham 65 anos ou mais e 2,7% tinham 75 anos ou mais. Dos 900 pacientes que receberam

VERZENIOS nos estudos MONARCH 1, MONARCH 2 e MONARCH 3, 38% tinham 65 anos ou mais e 10% tinham 75 anos ou mais. As reações adversas mais comuns ($\geq 5\%$) de Grau 3 ou 4 em pacientes com ≥ 65 anos de idade nos estudos MONARCH 1, 2 e 3 foram neutropenia, diarreia, fadiga, náusea, desidratação, leucopenia, anemia, infecções e aumento da ALT. (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética em populações especiais).

Pacientes com insuficiência hepática: nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado (Child-Pugh A ou B).

Reduzir a frequência de dose ao administrar VERZENIOS a pacientes com comprometimento hepático grave (Child-Pugh C) (ver seções 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética em populações especiais).

Pacientes com insuficiência renal: nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com comprometimento renal leve ou moderado ($CL_{cr} \geq 30$ -89 mL/min, estimado por Cockcroft-Gault [C-G]). A farmacocinética de VERZENIOS em pacientes com comprometimento renal grave ($CL_{cr} < 30$ mL/min, C-G), nefropatia em estágio terminal ou em pacientes em diálise é desconhecida (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética em populações especiais).

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: não foram realizados estudos para determinar os efeitos de VERZENIOS sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Potencial de outros medicamentos em afetar abemaciclibe

Enzimas do citocromo CYP3A: VERZENIOS é primariamente metabolizado por CYP3A. A coadministração de um inibidor de CYP3A (claritromicina) resultou em um aumento de 3,4 vezes na exposição plasmática de VERZENIOS e um aumento de 2,2 vezes na exposição plasmática de VERZENIOS e dos seus metabólitos ativos em pacientes com câncer avançado e/ou metastático (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

A coadministração de VERZENIOS com o indutor de CYP3A rifampicina diminuiu a exposição plasmática de VERZENIOS e dos seus metabólitos ativos em 77% com base na $AUC_{0-\infty}$ e em 45% com base na C_{max} (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Potencial de abemaciclibe em afetar outros medicamentos

Transportador de cátions orgânicos 2 (OCT2): VERZENIOS e seus principais metabólitos ativos inibem os transportadores renais de cátions orgânicos 2 (OCT2), proteína de extrusão de multidrogas e toxinas 1 (MATE1) e MATE2-K. Podem ocorrer interações *in vivo* de VERZENIOS com substratos clinicamente relevantes destes transportadores, tais como creatinina (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Glicoproteína P (P-gp): com base na inibição *in vitro* da glicoproteína P (P-gp) e da proteína de resistência do câncer de mama (BCRP) observada com VERZENIOS, podem ocorrer interações *in vivo* de VERZENIOS com substratos destes transportadores com índice terapêutico estreito, tais como digoxina.

Em estudos clínicos em pacientes com câncer de mama, não foram observadas interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente relevantes entre VERZENIOS e anastrozol, exemestano, fulvestranto, letrozol ou tamoxifeno.

Nenhum estudo foi conduzido para investigar possível interação entre VERZENIOS e plantas medicinais, álcool, nicotina e realização de exames laboratoriais e não laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

VERZENIOS deve ser armazenado à temperatura ambiente (15°C a 30°C) e em sua embalagem original. O prazo de validade do produto nestas condições de armazenagem é de 36 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico: os comprimidos revestidos e de liberação imediata possuem uma área gravada em baixo relevo em cada face da superfície do comprimido.

Comprimidos de 50 mg: comprimido oval bege com “Lilly” gravado em baixo relevo de um lado e “50” do outro lado.

Comprimidos de 100 mg: comprimido oval branco a praticamente branco com “Lilly” gravado em baixo relevo de um lado e “100” do outro lado.

Comprimidos de 150 mg: comprimido oval amarelo com “Lilly” gravado em baixo relevo de um lado e “150” do outro lado.

Comprimidos de 200 mg: comprimido oval bege com “Lilly” gravado em baixo relevo de um lado e “200” do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar: VERZENIOS é administrado por via oral, com ou sem alimento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia:

Câncer de mama precoce

A dose recomendada de VERZENIOS é 150 mg via oral, duas vezes ao dia, em combinação com terapia endócrina. Administrar a dose recomendada da terapia endócrina, conforme a sua bula, quando administrada com VERZENIOS.

Recomenda-se que o tratamento com VERZENIOS continue por um período de 2 anos ou até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável.

Câncer de mama avançado ou metastático

A dose recomendada de VERZENIOS é de 150 mg via oral, duas vezes ao dia, em combinação com terapia endócrina. Administrar a dose recomendada da terapia endócrina, conforme a sua bula, quando administrada com VERZENIOS.

A dose recomendada de VERZENIOS como agente único é de 200 mg via oral, duas vezes ao dia.

Recomenda-se que o tratamento seja continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Ajustes da dose

O tratamento de algumas reações adversas pode exigir a interrupção da dose e/ou a redução da dose. Se a redução da dose for necessária, diminua a dose em 50 mg por vez. Descontinue VERZENIOS para os pacientes que não conseguirem tolerar 50 mg duas vezes ao dia.

Tabela 6: Modificação da dose recomendada para reações adversas

Nível de dose	Dose de VERZENIOS Combinação com terapia endócrina	Dose de VERZENIOS Agente único
Dose inicial recomendada	150 mg duas vezes ao dia	200 mg duas vezes ao dia
Primeira redução da dose	100 mg duas vezes ao dia	150 mg duas vezes ao dia
Segunda redução da dose	50 mg duas vezes ao dia	100 mg duas vezes ao dia
Terceira redução da dose		50 mg duas vezes ao dia

Toxicidades hematológicas

Tabela 7: Modificação da dose e gerenciamento das toxicidades hematológicas

Realizar hemograma completo antes do início da terapia com VERZENIOS, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses, mensalmente durante os próximos 2 meses e conforme clinicamente indicado.	
Grau dos CTCAE	Modificações da dose de VERZENIOS
Grau 1 ou 2	Não é necessária a modificação da dose.
Grau 3	Suspenda a dose até que a toxicidade seja resolvida para Grau ≤ 2 . Não é necessária a redução da dose.
Grau 3 recorrente ou grau 4	Suspenda a dose até que a toxicidade seja resolvida para Grau ≤ 2 . Retome VERZENIOS no nível da próxima dose mais baixa.
O paciente necessita da administração de fator de crescimento de células sanguíneas	Suspenda a dose de VERZENIOS por no mínimo 48 horas após a última dose do fator de crescimento de células sanguíneas e até que a toxicidade seja resolvida para Grau ≤ 2 . Retome VERZENIOS no nível da próxima dose mais baixa, exceto se a dose já foi reduzida em virtude da toxicidade que levou ao uso do fator de crescimento.

Diarreia

Tabela 8: Modificação da dose e gerenciamento da diarreia

Ao primeiro sinal de diarreia, inicie o tratamento com agentes antidiarreicos, tal como loperamida.	
Grau dos CTCAE	Modificações da dose de VERZENIOS
Grau 1	Não é necessária a modificação da dose.
Grau 2	Se a toxicidade não for resolvida dentro de 24 horas para Grau ≤ 1 , suspenda a dose até a resolução. Não é necessária a redução da dose.
Grau 2 persistente ou recorrente após a retomada da mesma dose, apesar das medidas de suporte máximas	Suspenda a dose até que a toxicidade seja resolvida para Grau ≤ 1 . Retome VERZENIOS no nível da próxima dose mais baixa.
Grau 3 ou 4, ou que exige hospitalização	

Aumento de ALT/AST

Tabela 9: Modificação da dose e gerenciamento do aumento de ALT/AST

Monitorar a ALT/AST antes do início da terapia com VERZENIOS, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses, mensalmente durante os próximos 2 meses e conforme clinicamente indicado.	
Grau dos CTCAE	Modificações da dose de VERZENIOS
Grau 1 ($> \text{ULN}$ a $3,0 \times \text{ULN}$)	Não é necessária a modificação da dose.
Grau 2 ($> 3,0$ a $5,0 \times \text{ULN}$)	
Grau 2 persistente ou recorrente, ou Grau 3 ($> 5,0$ a $20,0 \times \text{ULN}$)	Suspenda a dose até que a toxicidade seja resolvida para o valor basal ou Grau 1. Retome VERZENIOS no nível da próxima dose mais baixa.
$\geq$ Grau 2 ($> 3,0 \times \text{ULN}$) com bilirrubina total $> 2 \times \text{ULN}$, na ausência de colestase	Descontinue VERZENIOS.
Grau 4 ($> 20,0 \times \text{ULN}$)	Descontinue VERZENIOS.

Doença pulmonar intersticial/pneumonite

Tabela 10: Modificação da dose e gerenciamento da doença pulmonar intersticial/pneumonite

Grau dos CTCAE	Modificações da dose de VERZENIOS
Grau 1 ou 2	Não é necessária a modificação da dose.
Grau 2 persistente ou recorrente que apesar das medidas de suporte máximas, não retorna para o valor basal ou Grau 1 dentro de 7 dias	Suspenda a dose até que a toxicidade seja resolvida para o valor basal ou $\leq$ Grau 1. Retome VERZENIOS no nível da próxima dose mais baixa.
Grau 3 ou 4	Descontinue VERZENIOS.

Eventos tromboembólicos venosos (VTEs)

Tabela 11: Modificação da dose e gerenciamento dos eventos tromboembólicos venosos

Grau dos CTCAE	Modificações da dose de VERZENIOS
Grau 1 ou 2	Suspenda a dose e trate conforme indicação clínica. VERZENIOS pode ser retomado quando o paciente estiver clinicamente estável.
<i>Câncer de mama precoce</i>	
<i>Câncer de mama avançado ou metastático</i>	Não é necessária a modificação da dose.
Grau 3 ou 4	Suspenda a dose e trate conforme indicação clínica. VERZENIOS pode ser retomado quando o paciente estiver clinicamente estável.

Toxicidades não hematológicas, excluindo diarreia, aumento da ALT/AST, doença pulmonar intersticial/pneumonite e eventos tromboembólicos venosos

Tabela 12: Modificação da dose e gerenciamento das toxicidades não hematológicas, excluindo diarreia, aumento de ALT/AST, doença pulmonar intersticial/pneumonite e eventos tromboembólicos venosos

Grau dos CTCAE	Modificações da dose de VERZENIOS
Grau 1 ou 2	Não é necessária a modificação da dose.
Toxicidade Grau 2 persistente ou recorrente, que não retorna para o valor basal ou Grau 1 em 7 dias, com as medidas de suporte máximas	Suspenda a dose até que a toxicidade seja resolvida para o valor basal ou $\leq$ Grau 1. Retome VERZENIOS no nível da próxima dose mais baixa.

Grau 3 ou 4	
-------------	--

Inibidores de CYP3A: Evite o uso concomitante de inibidores de CYP3A potentes (por exemplo, voriconazol) e tenha cautela com a coadministração de inibidores de CYP3A moderados (por exemplo, ciprofloxacino) ou fracos (por exemplo, ranitidina). Se a coadministração com um inibidor de CYP3A potente for inevitável, reduza a dose de VERZENIOS para 100 mg duas vezes ao dia ou, no caso de cetozonazol, reduza a dose de VERZENIOS para 50 mg duas vezes ao dia. Para os pacientes que tiveram que reduzir a dose para 100 mg duas vezes ao dia devido a reações adversas, a dose de VERZENIOS deverá ser reduzida ainda mais, para 50 mg duas vezes ao dia.

Evite toranja ou suco de toranja. Se um inibidor de CYP3A for descontinuado, aumente a dose de VERZENIOS (após 3 a 5 meias-vidas do inibidor) até a dose que foi utilizada antes do início do inibidor (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Indutores de CYP3A: evite o uso concomitante de indutores de CYP3A. Considere agentes alternativos sem indução de CYP3A (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Comprometimento hepático grave: diminua a frequência de administração para uma vez ao dia (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Propriedades farmacocinéticas).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Câncer de mama precoce - VERZENIOS em combinação com terapia endócrina como tratamento adjuvante em pacientes adultos com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, HR +, HER2- e linfonodo positivo (monarchE)

A Tabela 13 demonstra a frequência e a gravidade das reações adversas a medicamento relatadas em $\geq 10\%$ dos pacientes tratados com VERZENIOS em um estudo multicêntrico de fase 3, randomizado, aberto, em pacientes adultos com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, HR +, HER2- e linfonodo positivo. A Tabela 14 demonstra os valores laboratoriais anormais.

Tabela 13: Reações adversas, monarchE

Classe de sistema e órgão	Evento	VERZENIOS mais terapia endócrina (N=2791)			Terapia endócrina isolada (N=2800)		
		Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3 (%)	Toxicidade grau 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3 (%)	Toxicidade grau 4 (%)
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia ^a	82,6	7,7	0	7,8	0,2	0
	Náusea	28,5	0,5	0	8,3	<0,1	0
	Vômito	16,7	0,5	0	4,4	0,1	0
	Estomatite	13,1	0,1	0	5,0	0	0
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Neutropenia	45,2	18,5	0,6	5,2	0,6	0,1
	Leucopenia	37,2	10,8	0,1	6,3	0,4	0
	Anemia	23,5	1,8	<0,1	3,4	0,3	<0,1
	Linfopenia	13,5	5,2	0,1	3,4	0,5	0
	Trombocitopenia	12,6	1,0	0,2	1,6	<0,1	0,1
Infecções e infestações	Infecções ^{b,c}	47,7	4,2	0,5	36,4	2,3	0,1
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Fadiga	39,2	2,8	0	16,6	0,1	0
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça	17,9	0,2	0	13,8	0,1	0
	Tontura	10,3	0,1	0	6,2	0,1	0
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Diminuição do apetite	11,5	0,6	0	2,2	0,1	0

Investigações	Aumento de alanina aminotransferase	10,4	2,3	0,2	4,9	0,6	0
	Aumento de aspartato aminotransferase	10,1	1,6	0,1	4,3	0,5	0
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	10,3	0,5	0	4,0	0	0
	Alopecia	10,0	0	0	2,2	0	0

^a Um evento de Grau 5 foi relatado no braço de VERZENIOS mais terapia endócrina.

^b Quatro eventos de Grau 5 foram relatados no braço de terapia endócrina isolada.

^c Infecções incluem todos os Termos Preferidos relatados que são parte da Classe de Sistema e Órgão (*System Organ Class, SOC*) de Infecções e Infestações. As infecções mais comuns (> 5%) incluem infecção do trato urinário (11,0%), infecção do trato respiratório superior (10,5%) e nasofaringite (8,7%).

As reações adversas adicionais que ocorreram com uma incidência global de < 10% dos pacientes que receberam VERZENIOS mais terapia endócrina foram: prurido (8,1%), dispepsia (7,6%), disgeusia (5,2%), distúrbio das unhas (5,3%), aumento do lacrimejamento (5,2%), doença pulmonar intersticial/pneumonite (2,9%) e eventos tromboembólico venoso (2,4%).

Mortes durante o tratamento ou durante o acompanhamento de 30 dias, independentemente da causalidade, foram relatadas em 15 casos (0,5%) de pacientes tratados com VERZENIOS mais terapia endócrina *versus* 16 casos (0,6%) de pacientes tratados com terapia endócrina. As causas de morte para os pacientes que receberam VERZENIOS mais terapia endócrina foram: parada cardíaca (n=1), insuficiência cardíaca (n=2), infarto do miocárdio (n=1), fibrilação ventricular (n=1), hemorragia cerebral (n=1), pneumonite (n=1), hipóxia (n=1), diarreia (n=1), deterioração geral da saúde física (n=1) e doença do estudo (n=4).

Tabela 14: Valores laboratoriais anormais, monarchE

Anormalidade laboratorial	VERZENIOS mais terapia endócrina (N=2791)			Terapia endócrina isolada (N=2800)		
	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)
Aumento de creatinina	99,3	0,4	0	89,4	<0,1	0
Diminuição de leucócitos	88,8	19,1	<0,1	27,1	1,0	0
Diminuição da contagem de neutrófilos	83,6	17,9	0,7	21,1	1,4	0,2
Anemia	66,1	0,9	0	15,9	0,1	0
Diminuição da contagem de linfócitos	57,8	12,6	0,2	23,5	2,2	0,1
Diminuição da contagem de plaquetas	35,2	0,6	0,2	9,0	0,1	0,1
Aumento de alanina aminotransferase	27,8	2,3	<0,1	21,5	1,1	0
Aumento de aspartato aminotransferase	24,1	1,4	<0,1	16,0	0,8	0

Câncer de mama avançado ou metastático HR+ e HER2- – VERZENIOS em combinação com um inibidor de aromatase como terapia endócrina inicial (MONARCH 3)

A Tabela 15 demonstra a frequência e a gravidade das reações adversas a medicamento relatadas em ≥ 10% dos pacientes tratados com VERZENIOS em um estudo de câncer de mama metastático de fase 3,

randomizado, controlado por placebo e multicêntrico em mulheres na pós-menopausa. A Tabela 16 demonstra os valores laboratoriais anormais.

Tabela 15: Reações adversas, MONARCH 3

Classe de sistema e órgão	Evento	VERZENIOS com anastrozol ou letrozol (N=327)			Placebo com anastrozol ou letrozol (N=161)		
		Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3 (%)	Toxicidade grau 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade grau 3 (%)	Toxicidade grau 4 (%)
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	81,3	9,5	0	29,8	1,2	0
	Náusea	38,5	0,9	0	19,9	1,2	0
	Vômito	28,4	1,2	0	11,8	1,9	0
Infecções e infestações	Infecções ^a	39,1	4,0	0,9	28,6	2,5	0,6
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Neutropenia	41,3	19,6	1,5	1,9	0,6	0,6
	Anemia	28,4	5,8	0	5,0	1,2	0
	Leucopenia	20,8	7,3	0,3	2,5	0	0,6
	Trombocitopenia	10,4	2,4	0,3	1,9	0,6	0
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia	26,6	0	0	10,6	0	0
	Erupção cutânea	14,4	0,9	0	5,0	0	0
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Diminuição do apetite	24,5	1,2	0	9,3	0,6	0
Investigações	Aumento de alanina aminotransferase	15,6	5,8	0,3	6,8	1,9	0
	Aumento de aspartato aminotransferase	14,7	3,4	0	7,5	1,2	0

^a Inclui todos os termos preferidos relatados que são parte da SOC de infecções e infestações. As infecções mais comuns (> 1%) incluem infecção no trato respiratório superior (9,5%), infecção pulmonar (5,8%) e faringite (3,1%).

As reações adversas adicionais que ocorreram com incidência geral de < 10% dos pacientes que receberam VERZENIOS com anastrozol ou letrozol foram: disgeusia (9,2%), pele seca (8,3%), linfopenia (7,0%), aumento do lacrimejamento (5,8%), doença pulmonar intersticial/pneumonite (5,2%) e eventos tromboembólicos venosos (4,9%). Os eventos tromboembólicos venosos incluíram trombose venosa profunda, embolismo pulmonar e trombose venosa pélvica.

Mortes durante o tratamento ou durante o acompanhamento de 30 dias, independentemente da causalidade, foram relatadas em 11 casos (3%) de pacientes tratados com VERZENIOS mais inibidor de aromatase *versus* 3 casos (2%) de pacientes tratados com placebo mais inibidor de aromatase. As causas de morte para os pacientes que receberam VERZENIOS mais inibidor de aromatase incluíram: 3 (0,9%) mortes de pacientes devido à doença de base, 3 (0,9%) devido à infecção pulmonar, 3 (0,9%) devido a evento tromboembólico venoso, 1 (0,3%) devido à pneumonite e 1 (0,3%) devido a infarto cerebral.

Tabela 16: Valores laboratoriais anormais, MONARCH 3

Anormalidade laboratorial	VERZENIOS com anastrozol ou letrozol (N=327)			Placebo com anastrozol ou letrozol (N=161)		
	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)
Aumento de creatinina	98,1	2,2	0	84,0	0,0	0

Diminuição de leucócitos	82,4	12,8	0	26,9	0,6	0
Anemia	81,8	1,6	0	27,6	0	0
Diminuição da contagem de neutrófilos	80,2	19,2	2,9	20,5	2,6	0
Diminuição da contagem de linfócitos	52,7	7,3	0,6	25,6	1,9	0
Diminuição da contagem de plaquetas	36,2	1,3	0,6	11,6	0,6	0
Aumento de alanina aminotransferase	47,6	6,4	0,6	25,2	1,9	0
Aumento de aspartato aminotransferase	36,7	3,8	0	23,2	0,6	0

Câncer de mama avançado ou metastático HR+ e HER2- – VERZENIOS em combinação com fulvestranto em mulheres com progressão da doença após a terapia endócrina (MONARCH 2)

A Tabela 17 demonstra a frequência e a gravidade das reações adversas a medicamento relatadas em $\geq 10\%$ das pacientes tratadas com VERZENIOS em um estudo do câncer de mama metastático de fase 3, randomizado, controlado por placebo e multicêntrico. A Tabela 18 demonstra os valores laboratoriais anormais.

Tabela 17: Reações adversas, MONARCH 2

Classe de sistema e órgão	Evento	VERZENIOS com fulvestranto (N=441)			Placebo com fulvestranto (N=223)		
		Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade Grau 3 (%)	Toxicidade Grau 4 (%)	Todos os graus de toxicidade (%)	Toxicidade Grau 3 (%)	Toxicidade Grau 4 (%)
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	86,4	13,4	0	24,7	0,4	0
	Náusea	45,1	2,7	0	22,9	0,9	0
	Vômito	25,9	0,9	0	10,3	1,8	0
Infecções e infestações	Infecções ^a	42,6	5,0	0,7	24,7	3,1	0,4
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Neutropenia	46,0	23,6	2,9	4,0	1,3	0,4
	Anemia	29,0	7,0	0,2	3,6	0,9	0
	Leucopenia	28,3	8,6	0,2	1,8	0	0
	Trombocitopenia	15,6	2,0	1,4	2,7	0	0,4
Distúrbios gerais e quadros clínicos no do local de administração	Fadiga	39,9	2,7	0	26,9	0,4	0
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Diminuição do apetite	26,5	1,1	0	12,1	0,4	0
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia	15,6	0	0	1,8	0	0
	Prurido	12,9	0	0	5,8	0	0
	Erupção cutânea	11,1	1,1	0	4,5	0	0
Distúrbios do sistema nervoso	Disgeusia	17,9	0	0	2,7	0	0
	Tontura	12,5	0,7	0	5,8	0	0
Investigações	Aumento de alanina aminotransferase	13,4	3,9	0,2	5,4	1,8	0
	Aumento de aspartato aminotransferase	12,2	2,3	0	6,7	2,7	0

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Fraqueza muscular	10,7	0,9	0	5,8	0	0
---	-------------------	------	-----	---	-----	---	---

^a Inclui todos os termos preferidos relatados que são parte da SOC de infecções e infestações. As infecções mais comuns (> 1%) incluem infecção no trato respiratório superior, infecção no trato urinário, infecção pulmonar, faringite, conjuntivite, sinusite, infecção vaginal e sepse.

As reações adversas adicionais que ocorreram a uma incidência geral de < 10% dos pacientes que receberam VERZENIOS com fulvestranto foram pele seca (8,6%), linfopenia (7,3%), aumento do lacrimejamento (6,6%), eventos tromboembólicos venosos (4,8%) e doença pulmonar intersticial/pneumonite (2,0%). Os eventos tromboembólicos venosos incluem trombose venosa profunda, embolismo pulmonar, trombose em seio venoso cerebral, trombose em veia subclávia, axilar e TVP em veia cava inferior.

Mortes durante o tratamento ou durante o acompanhamento de 30 dias, independentemente da causalidade, foram relatadas em 18 casos (4%) de pacientes tratados com VERZENIOS mais fulvestranto *versus* 10 casos (5%) de pacientes tratados com placebo mais fulvestranto. As causas de morte para os pacientes que receberam VERZENIOS mais fulvestranto incluíram: 7 (2%) mortes de pacientes devido à doença de base, 4 (0,9%) devido à sepse, 2 (0,5%) devido à pneumonite, 2 (0,5%) devido à hepatotoxicidade e uma (0,2%) devido a infarto cerebral.

Tabela 18: Valores laboratoriais anormais, MONARCH 2

	VERZENIOS com fulvestranto N=441			Placebo com fulvestranto N=223		
	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)
Anormalidade laboratorial						
Aumento de creatinina	98,4	1,2	0	73,5	0	0
Diminuição de leucócitos	90,1	22,5	0,7	32,6	0,9	0
Diminuição da contagem de neutrófilos	87,1	28,6	3,5	30,3	3,7	0,5
Anemia	83,8	2,6	0	33,5	0,5	0
Diminuição da contagem de linfócitos	62,9	12,0	0,2	31,7	1,8	0
Diminuição da contagem de plaquetas	53,2	0,9	1,2	14,7	0	0
Aumento de alanina aminotransferase	41,0	3,9	0,7	32,4	1,4	0
Aumento de aspartato aminotransferase	37,4	3,9	0	25,1	3,7	0,5

Câncer de mama metastático HR+ e HER2- – VERZENIOS como agente único em mulheres com progressão da doença após a terapia endócrina e que receberam 1 ou 2 regimes quimioterápicos anteriores para doença metastática (MONARCH 1)

A Tabela 19 demonstra a frequência e a gravidade das reações adversas a medicamento relatadas em ≥ 10% dos pacientes tratados com VERZENIOS em um estudo do câncer de mama metastático de fase 2, de grupo único, aberto e multicêntrico. A Tabela 20 demonstra os valores laboratoriais anormais.

Tabela 19: Reações adversas, MONARCH 1

Classe de sistema e órgão	Evento	VERZENIOS (N=132)				
		Todos os graus de toxicidade ^a (%)	Toxicidade Grau 1 (%)	Toxicidade Grau 2 (%)	Toxicidade Grau 3 (%)	Toxicidade Grau 4 (%)
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	90,2	41,7	28,8	19,7	0
	Náusea	64,4	39,4	20,5	4,5	0

	Vômito	34,8	22,7	10,6	1,5	0
	Boca seca	13,6	12,1	1,5	0	0
	Estomatite	13,6	11,4	2,3	0	0
Distúrbios gerais e quadros clínicos no do local de administração	Fadiga	65,2	21,2	31,1	12,9	0
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Neutropenia	37,1	1,5	11,4	18,9	5,3
	Anemia	25,0	8,3	12,1	4,5	0
	Trombocitopenia	20,5	9,8	6,8	3,8	0
	Leucopenia	17,4	2,3	9,1	5,3	0,8
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Diminuição do apetite	45,5	28,0	14,4	3,0	0
Distúrbios do sistema nervoso	Disgeusia	12,1	10,6	1,5	0	0
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia	12,1	9,8	2,3	0	0

^a Consulte a Versão 4.03 dos Critérios CTCAE do NCI para cada grau de toxicidade.

As reações adversas adicionais que ocorreram a uma incidência geral de < 10% dos pacientes que receberam VERZENIOS foram linfopenia (3,0%) e doença pulmonar intersticial/pneumonite (2,3%).

Mortes durante o tratamento ou durante o acompanhamento de 30 dias foram relatadas em 2% dos pacientes. A causa de morte nestes pacientes foi devido à infecção.

Tabela 20: Valores laboratoriais anormais, MONARCH 1

Anormalidade laboratorial	VERZENIOS N=132				
	Todos os graus %	Grau 1 %	Grau 2 %	Grau 3 %	Grau 4 %
Aumento de creatinina	98,5	46,9	50,8	0,8	0
Diminuição de leucócitos	90,8	18,5	44,6	27,7	0
Diminuição da contagem de neutrófilos	87,7	17,7	43,1	22,3	4,6
Anemia	68,5	30,0	38,5	0	0
Diminuição da contagem de linfócitos	42,3	4,6	23,8	13,1	0,8
Diminuição da contagem de plaquetas	41,4	28,9	10,2	2,3	0

Diarreia

A incidência de diarreia foi mais alta durante o primeiro mês de administração de VERZENIOS e mais baixa nos meses subsequentes. Entre os quatro estudos, o tempo mediano para o início do primeiro evento de diarreia de qualquer grau variou de 6 a 8 dias. A duração mediana da diarreia variou de 6 a 11 dias (Grau 2) e de 5 a 8 dias (Grau 3). Os pacientes se recuperaram para diarreia de grau basal ou inferior com tratamento de suporte, tal como loperamida, e/ou reduções da dose (ver seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Aumento de creatinina sérica

Foi demonstrado que VERZENIOS aumenta a creatinina sérica em virtude da inibição dos transportadores tubulares renais sem afetar a função glomerular (conforme medida por meio do *clearance* de iohexol) (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Em estudos clínicos,

ocorreram aumentos da creatinina sérica no primeiro mês de administração de VERZENIOS, os quais permaneceram elevados, porém estáveis, durante o tratamento, foram reversíveis com a descontinuação do tratamento e não foram acompanhados por alterações nos marcadores da função renal, tais como nitrogênio uréico sanguíneo (BUN), cistatina C ou taxa de filtração glomerular calculada com base na cistatina C.

Dados espontâneos

As seguintes reações adversas ao medicamento são baseadas em relatos pós-comercialização.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino:

Comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$): doença pulmonar intersticial/pneumonite.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em caso de superdosagem, utilize terapia de suporte. Não existe um antídoto conhecido para a superdosagem de VERZENIOS.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS – 1.1260.0199

Farm. Resp.: Felipe B. Z. da Silva – CRF-SP nº 76601

Fabricado por:

LILLY DEL CARIBE, INC. – Carolina – Porto Rico

Embalado por:

LILLY S.A. – Alcobendas – Espanha

Importado por:

ELI LILLY DO BRASIL LTDA.

Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP – Brasil

CNPJ 43.940.618/0001-44

Venda sob prescrição médica.

Lilly SAC 0800 701 0444

sac_brasil@lilly.com

www.lilly.com.br



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula			Dados das alterações de bula			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/03/2019	0213387/19-3	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	16/07/2018	0568612/18-1	Registro de medicamento novo	11/03/2019	Inclusão inicial de texto de bula	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg, 100 mg, 150 mg ou 200 mg de abemaciclibe
15/04/2019	0338435/19-7	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	15/04/2019	0338435/19-7	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	15/04/2019	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg, 100 mg, 150 mg ou 200 mg de abemaciclibe
27/06/2019	0568165/19-1	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/06/2019	0568165/19-1	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/06/2019	- REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg, 100 mg, 150 mg ou 200 mg de abemaciclibe
17/01/2020	0167576/20-1	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	17/01/2020	0167576/20-1	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	17/01/2020	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg, 100 mg, 150 mg ou 200 mg de abemaciclibe

30/06/2020	2086938/20-0	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/06/2020	2086938/20-0	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/06/2020	- RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg, 100 mg, 150 mg ou 200 mg de abemaciclibe
04/12/2020	4285172/20-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/12/2020	4285172/20-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/12/2020	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg, 100 mg, 150 mg ou 200 mg de abemaciclibe
20/04/2021	1517012/21-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/12/2020	4288165/20-0	Ampliação do prazo de validade do medicamento	19/04/2021	- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg, 100 mg, 150 mg ou 200 mg de abemaciclibe
11/08/2021	3147763/21-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/12/2020	4519302/20-9	Inclusão de nova indicação terapêutica	09/08/2021	- INDICAÇÕES - RESULTADOS DE EFICÁCIA - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES - MEDICAMENTOSAS - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg, 100 mg, 150 mg ou 200 mg de abemaciclibe

01/02/2022	0399480/22-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/02/2022	0399480/22-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/02/2022	- DIZERES LEGAIS	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg, 100 mg, 150 mg ou 200 mg de abemaciclibe
01/06/2023	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/06/2023	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/06/2023	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	Comprimidos revestidos contendo 50 mg, 100 mg, 150 mg ou 200 mg de abemaciclibe

ANEXO 2 – Declarações de Conflito de Interesse

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE – AUTORES E REVISORES

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção e/ou do(a) **parecer técnico-científico, avaliação econômica em saúde e impacto orçamentário do abemaciclib (Verzenios®) para o tratamento de câncer de mama precoce, receptor hormonal (RH) positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, linfonodo positivo e com alto risco de recorrência**, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome: André Ferreira Azeredo da Silva	
Instituição: HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA.	
QUESTÃO	RESPOSTA
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste	Sim ☐ Não ☒

documento?	
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☒ Não ☐
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem	Sim ☐

gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☒ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Declaro ser sócio de empresa que recebeu pagamento por serviços de consultoria na área de valor, evidências e economia da saúde.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Declaro ser sócio de empresa que recebeu pagamento por serviços de consultoria na área de valor, evidências e economia da saúde.
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não há

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.

- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo

Data: **23 de dezembro de 2024**

Assinatura: _____

Nome: **André Ferreira Azeredo da Silva**

Nome: Gabriela Vilela	
Instituição: HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA.	
QUESTÃO	RESPOSTA
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☒ Não ☐
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro	Sim ☐ Não ☒

órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☒ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☒ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.

- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

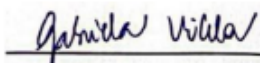
Declaro que recebi honorários, nos últimos 3 anos, pela realização de consultoria para elaboração de dossiês.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo

Data: **23 de dezembro de 2024**

Assinatura: 

Nome: **Gabriela Vilela**

Nome: Bruna Stella Zanotto	
Instituição: HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA.	
QUESTÃO	RESPOSTA
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒

2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à	Sim ☐ Não ☒

instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.3. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☒
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido "SIM" para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Nada a declarar
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Nada a declarar

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei

desejo de sigilo

Data: **23 de dezembro de 2024**

Bruna Stella Zanotto

Assinatura:

Nome: **Bruna Stella Zanotto**

Nome: Fabiana Fernandes Santiago	
Instituição: Eli Lilly	
QUESTÃO	RESPOSTA
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☒ Não ☐
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☒ Não ☐
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para	Sim ☐ Não ☒

fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.

- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Questão	Descrição do conflito	Beneficiário	Valor	Período
	Funcionária da Eli Lilly do Brasil durante o período de confecção deste dossiê e possuo ações da empresa	Fabiana Fernandes Santiago	Salário	Outubro de 2023 - atual
	Trabalho na empresa detentora da patente da tecnologia submetida	Eli Lilly	N/A	Outubro 2023 - atual

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo

Data: **23 de dezembro de 2024**

Assinatura:



Nome: **Fabiana Fernandes Santiago**