



Brasília, DF | Julho de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Abemaciclibe 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.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Aline do Nascimento

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Dyana Helena de Souza

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Melina Sampaio de Ramos Barros

Patentes

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE-CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Munique Gonçalves Guimarães

Ana Carolina de Freitas Lopes

Revisão

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Teresa Raquel Tavares Serejo - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



FIGURAS

Figura 1. Classificação de risco de recidiva 12**Figura 2. Delineamento do estudo monarchE.** 19**Figura 3.**
Avaliação do risco de viés. 24**Figura 4. Estados de saúde no modelo** 28**Figura 5. Análise de sensibilidade determinística, abemaciclibe + terapia endócrina vs. terapia endócrina** 33**Figura 6. Análise de sensibilidade probabilística (gráfico de dispersão), abemaciclibe + TE vs. TE.** 33**Figura 7. Fluxograma de seleção dos estudos, conduzida pelo demandante.** 54

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição da tecnologia 15Quadro 2. Elementos PICOT (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho], tipos de estudo) apresentados pelo demandante. 17Quadro 3. Características clínicas e demográficas dos participantes do estudo monarchE 21Quadro 4. Avaliação da certeza da evidência do abemaciclibe + terapia endócrina 25Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante. 26Quadro 6. Características do estudo de análise do impacto orçamentário. 34Quadro 7. Recomendação das agências de ATS internacionais 41Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento de câncer de mama precoce, RH positivo, HER2 negativo e linfonodo positivo 42

TABELAS

Tabela 1. Preço da tecnologia (abemaciclib) proposta pelo demandante.¹⁶ **Tabela 2.** Resultados das duas análises interinas do estudo monarchE²³ **Tabela 3.** Preço unitário de abemaciclib e terapia endócrina aplicados na avaliação econômica³¹ **Tabela 4.** Resultados da análise de custo-utilidade realizada pelo demandante³² **Tabela 5.** Cálculo da população elegível ao uso de abemaciclib + terapia endócrina³⁴ **Tabela 6.** Participação de mercado para o cenário alternativo com a incorporação de abemaciclib³⁵ **Tabela 7.** Custos do tratamento por paciente com câncer de mama precoce, RH+, HER2 negativo, com alto risco de recidiva (valores calculados pelo demandante)³⁵ **Tabela 8.** Custos do tratamento por paciente com câncer de mama precoce, RH+, HER2 negativo, com alto risco de recidiva (valores calculados pela Secretaria Executiva)³⁶ **Tabela 9.** Impacto orçamentário incremental (cenário base) com a incorporação de abemaciclib³⁶ **Tabela 10.** Impacto orçamentário incremental (cenário alternativo) com a incorporação de abemaciclib³⁶

SUMÁRIO

FIGURAS	5
QUADROS	5
TABELAS	5
Sumário	7
1. Apresentação	8
2. Conflitos de interesse	8
3. Resumo executivo	9
4. Introdução	11
5. Ficha técnica da tecnologia	15
6. Evidências clínicas	17
7. Avaliação econômica	26
8. Recomendações de outras agências de ATS	40
9. Monitoramento do horizonte tecnológico	41
10. Considerações finais	43
11. Perspectiva do paciente	43
12. Discussão da Conitec na apreciação inicial	45
13. Recomendação preliminar da Conitec	45
14. Referências	46
15. Apêndice	50
16. Anexos	52

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas enviadas em dezembro de 2024 pela empresa Eli Lilly do Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do abemaciclib para o tratamento de câncer de mama precoce, receptor hormonal positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, linfonodo positivo e com alto risco de recorrência, visando avaliar incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Abemaciclibe (Verzenios®)

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

Demandante: Eli Lilly do Brasil Ltda

Introdução: O câncer de mama é a neoplasia mais frequentemente diagnosticada em mulheres em todo o mundo, com mais de 2 milhões de novos casos em 2020. De acordo com o GLOBOCAN 2022, o câncer de mama representou 11,6% de todos os casos de câncer, e a quarta principal causa de mortalidade por câncer (6,9% de todas as mortes por câncer). No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento do câncer de mama, publicado pelo Ministério da Saúde em 2024, o tratamento medicamentoso inclui quimioterapia e terapia endócrina. A abordagem dependerá dos resultados histopatológico e molecular, além do estágio da doença. A finalidade pode ser neoadjuvante, quando os medicamentos são utilizados no período que antecede a cirurgia, ou adjuvante, quando os medicamentos são empregados após a cirurgia, conforme resultado do anátomo patológico.

Pergunta de pesquisa: 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?

Síntese das evidências clínicas: O demandante selecionou um ensaio clínico randomizado, fase III, denominado monarchE. O desfecho principal foi sobrevida livre de doença invasiva. Sobrevida global foi considerado desfecho secundário. Foram incluídos 5.637 participantes divididos em dois grupos para receber abemaciclibe + terapia endócrina (TE; n=2.808) ou apenas terapia endócrina (n=2.829). Até dezembro de 2024 foram publicadas as duas análises interinas previstas no protocolo. Na segunda análise, com uma mediana do tempo de acompanhamento de 54 meses, abemaciclibe + TE reduziu o risco de doença invasiva em 32% (HR 0,68; IC95% 0,59 a 0,77; p < 0,001). As estimativas para este desfecho em 2 anos foram de 86% versus 79,2%. A sobrevida global em 5 anos resultou em uma redução do risco de morte de 10%, sem significância estatística (HR 0,90; IC95% 0,74 a 1,08; p = 0,284). O estudo está em andamento, com previsão de término em 2029. A descontinuação do tratamento devido aos eventos adversos foi mais frequente entre os participantes que receberam abemaciclibe + TE (n=167) do que nos participantes que receberam apenas TE (n= 22). Eventos adversos grau 3 ou 4 foram mais frequentes entre os participantes que receberam abemaciclibe combinado com TE (46,0% versus 15,1% e 3,2% versus 0,8%, respectivamente). Diarreia foi o evento adverso mais reportado (qualquer grau). Para todos os desfechos a certeza da evidência foi considerada alta, exceto para o desfecho qualidade de vida relacionada à saúde, que foi considerada moderada.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade que comparou o uso de abemaciclibe + TE com terapia endócrina sozinha, por meio de modelo de Markov com sobrevida particionada e horizonte temporal de 50 anos. O custo do tratamento mensal foi de R\$ 11.968,30 com abemaciclibe, com desconto de 22% sobre PMVG. Como a terapia endócrina é uma escolha do médico baseada no estado menopausal e comorbidades, considerou-se o custo mensal das terapias disponibilizadas no SUS: letrozol R\$ 45,30; anastrozol R\$ 36,30; tamoxifeno R\$ 125,70; exemestano R\$ 337,80. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) na comparação entre abemaciclibe + TE e TE sozinha foi de R\$ 270.728,54/QALY ganho.

Análise de impacto orçamentário: A população elegível apresentada pelo demandante foi estimada por meio de demanda mista. A população variou de 2.544 em 2026 a 2.598 em 2030. No cenário base, o market share entre abemaciclibe + terapia endócrina ou apenas terapia endócrina, variou de 10% a 50%. Com a incorporação de abemaciclibe associado à TE, o valor incremental no impacto orçamentário em cinco anos seria de aproximadamente R\$ 548 milhões, considerando PMVG 18% com desconto de 22%. No cenário alternativo, com market share variando de 50% a 90%, os gastos incrementais seriam de aproximadamente R\$ 928 milhões em cinco anos.

Experiências internacionais: As agências *Scottish Medicines Consortium* (Escócia), *Hauté Autorité de Santé* (França), *National Institute for Health and Care Excellence* (Inglaterra e País de Gales), *Canada's Drug Agency L'Agence des médicaments du Canada* e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (Austrália) recomendaram abemaciclibe associado à TE para o tratamento de pacientes com câncer de mama precoce, receptor hormonal positivo, HER2 negativo, linfonodo positivo, com alto risco de recidiva. A agência de Portugal (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde – INFARMED) não analisou este medicamento para população elegível nesta demanda.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas sete tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes diagnosticados com câncer de mama precoce, RH positivo, HER2 negativo e linfonodo positivo. Um antagonista do receptor VEGF-2 (Apatinib), dois inibidores da proteína tirosina quinase ciclina dependente (Culmericlib e Dalpicilib), um inibidor da poli ADP ribose polimerase (Fluzoparib) e três antagonistas no receptor de estrogênio (Giredestrant, Imlunestrant e Camizestrant). Nenhum deles tem registro nas agências sanitárias para a condição deste relatório, sendo apenas o Apatinib designado como medicamento órfão pela agência EMA.

Considerações finais: Há um estudo que analisou a eficácia e segurança de abemaciclibe associado à terapia endócrina no tratamento do câncer de mama precoce, receptor hormonal positivo, HER2 negativo, linfonodo positivo e alto risco de recorrência. Neste estudo, o desfecho principal foi a sobrevida livre de doença invasiva (SLDI), que parece ser um desfecho substituto para a sobrevida global. Na avaliação econômica, a razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 270.728,54 por anos de vida ajustados por qualidade (QALY) na comparação com terapia endócrina sozinha, acima do limiar recomendado pela Conitec. Na avaliação do impacto orçamentário, considerando o desconto oferecido pelo demandante sobre o PMVG 18%, o impacto orçamentário incremental no primeiro ano de incorporação seria de R\$ 33.090.409,01, no quinto ano, de R\$ 186.956.443,62, totalizando aproximadamente R\$ 548 milhões em cinco anos.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 24/2025 esteve aberta durante o período de 11/03/2025 a 20/03/2025. Houve apenas uma inscrição, mas a pessoa inscrita optou por retirar sua participação. Assim, a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento. A participante relatou ter sido diagnosticada com câncer de mama em 2023, aos 34 anos. Ela acredita que por ser uma paciente jovem e pelo câncer ser considerado agressivo e propenso a ter recidiva, o convênio autorizou o acesso ao tratamento e ao abemaciclibe. Iniciou o tratamento com quimioterapia, seguida por mastectomia total e radioterapia. O tratamento atual tem sido feito com medicamentos hormonais, letrozol e abemaciclibe. Quando fazia uso do medicamento na dosagem de 150 mg, sofria com vários episódios de diarreia. No momento a dosagem está em 100 mg e não sofre mais com esse evento adverso.

Discussão da Conitec na apreciação inicial: Os membros reconheceram o benefício clínico obtido com abemaciclibe na população elegível, apesar da baixa magnitude do efeito observado na sobrevida global. A maioria considerou que o desfecho sobrevida livre de doença invasiva é um desfecho importante. O evento adverso diarreia e a redução da dose por conta disso foram tópicos bastante explorados na discussão com o médico especialista. A maioria considerou que apesar deste benefício clínico, o custo do tratamento resultou em valores da razão de custo efetividade incremental e do impacto orçamentário elevados. Considerando que este medicamento já foi incorporado para tratar pacientes com câncer de mama metastático e que está em fase de implementação, os membros acreditam que a empresa possa oferecer um desconto maior sobre o preço do medicamento ao ampliar o número de usuárias.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do comitê de medicamentos, presentes na 142ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 03/07/2025, sem nenhum conflito de interesse com o tema, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com a recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS de abemaciclibe para o tratamento de câncer de mama precoce, receptor hormonal positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, linfonodo positivo e com alto risco de recorrência. Para esta decisão os membros consideraram o benefício clínico na redução do risco de recidiva, as incertezas na sobrevida global, a razão de custo-efetividade por anos de vida ajustados pela qualidade acima do limiar estabelecido em 2022, e o elevado valor no impacto orçamentário.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer de mama é a neoplasia mais frequentemente diagnosticada em mulheres em todo o mundo, com mais de 2 milhões de novos casos em 2020¹. De acordo com o GLOBOCAN 2022, o câncer de mama foi a principal causa de incidência de câncer globalmente, representando 11,6% de todos os casos de câncer, e a quarta principal causa de mortalidade por câncer, com 666.000 mortes (6,9% de todos as mortes por câncer)².

No Brasil, as estimativas para o ano de 2023 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes foi de 66,54 e 41,89, respectivamente. Foi estimado que ocorreriam 73.610 casos novos de câncer de mama no triênio de 2023 a 2025. No que diz respeito à mortalidade no Brasil, em 2020 ocorreram 17.825 óbitos, o equivalente a um risco de 16,47 mortes por 100 mulheres³.

O carcinoma de mama apresenta múltiplas formas de apresentação, incluindo cinco subtipos clinicopatológicos com comportamento biológico diferencial, bem como fatores de risco clínico, terapia individualizada e prognóstico⁴: luminal A (Receptores de estrogênio e/ou progesterona positivos, com crescimento mais lento das células) luminal B (Receptores de estrogênio e/ou progesterona positivos, apresentam um nível mais acelerado de proliferação celular, superexpressão de HER2 (Receptores de estrogênio e/ou progesterona negativos, proteína HER2 em excesso), triplo-negativos (Receptores de estrogênio e/ou progesterona negativos e HER2 negativo)⁴⁻⁶. A maioria dos cânceres de mama é constituída por carcinomas invasivos, sendo o tipo histológico mais comum o tipo não especial (NST), previamente denominado carcinoma ductal invasivo sem outra especificação, seguido pelo carcinoma lobular invasivo⁷.

Para o diagnóstico e tratamento foi elaborado e publicado em 2024 o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Câncer de Mama, no qual constam as recomendações para rastreamento, diagnóstico clínico, histopatológico e molecular, bem como o estadiamento para classificação clínica e patológica no SUS⁷. Para este relatório, a classificação de interesse é a do risco de recidiva, para a qual, a população com alto risco é alvo desta demanda (**Figura 1**).

Riscos	Definições clínico-patológicas
Baixo *	Linfonodo negativo e todos os seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none">• pT até 2 cm; e• Grau 1; e• Ausência de extensa invasão vascular peritumoral; e• RE ou RP positivo; e• Geno HER-2/neu negativo; e• Idade igual ou acima de 35

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Médio *	<p>Linfonodo negativo e pelo menos um dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pT maior que 2 cm; ou • Grau 2 ou 3; ou • Presença de extensa invasão vascular peritumoral; ou • RE ou RP negativos; ou • Gene HER-2/nes positivo; ou ... Idade acima de 35 anos. <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfonodo positivo (1 a 3 positivos) e os seguintes critérios: • RE ou RP positiva; e • Gene HER-2/nes negativo
Alto *	<p>Linfonodo positivo (1 a 3 positivos) é um seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RE ou RP negativos; ou • Gene HER-2/nes positivo. <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfonodo positivo (4 ou mais positivos)

Figura 1. Classificação de risco de recidiva

Legenda: pT: tamanho do tumor patológico; HER-2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; RH: receptores hormonais; RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona.

Fonte: PCDT câncer de mama.

* As categorias de risco não se baseiam em métricas de probabilidade, mas em opinião de especialistas

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento não medicamentoso do câncer de mama pode incluir abordagem cirúrgica, reconstrução de mama e radioterapia. Já o tratamento medicamentoso inclui a quimioterapia, hormonioterapia (terapia endócrina). A abordagem dependerá dos resultados histopatológico e molecular, além do estágio da doença. A finalidade pode ser neoadjuvante, quando os medicamentos são utilizados no período que antecede a cirurgia, ou adjuvante, quando os medicamentos são empregados após a cirurgia, conforme resultado do anátomopatológico. Também é possível utilizar a quimioterapia com finalidade paliativa⁷. Quimioterapia neoadjuvante é preconizada quando a paciente tem doença inicialmente inoperável por cirurgia conservadora. O objetivo é reduzir o tamanho do tumor a um tamanho operável. Normalmente o tempo de tratamento se estende por seis meses⁷. Quimioterapia adjuvante tem sido empregada com a intenção de reduzir a mortalidade por câncer de mama, impactando na sobrevida global e na sobrevida livre de doença. É indicada para pacientes com doença em estágio inicial e para quem tem doença localmente avançada e foi submetida à cirurgia conservadora com ou sem radioterapia⁷. A hormonioterapia ou terapia endócrina é adotada quando o tumor expressa receptores hormonais para estrogênio (RE) e progesterona (RP). Tais receptores são identificados no exame de imunohistoquímica. A escolha de qual medicamento será utilizado dependerá do estado menopausal, comorbidades, fatores de risco e tolerância da paciente⁷. Terapia endócrina associada à radioterapia é indicada para pacientes com tumores de baixo risco de recidiva. Para pacientes com risco de recidiva intermediário ou alto, a quimioterapia adjuvante também é indicada⁷. No **Quadro 1** constam as opções terapêuticas disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para a terapia endócrina adjuvante em pacientes com câncer de mama inicial ou localmente avançado, hormônio positivo, conforme estado menopausal.

Quadro 1. Terapia endócrina adjuvante, conforme estado menopausal.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Estado menopausal	Medicamento	Duração do tratamento
Pré-menopausa	Tamoxifeno	2 a 5 anos
Pós menopausa	Tamoxifeno Inibidores de aromatase: Anastrozol Letrozol exemestano	5 anos 2 a 5 anos

Fonte: PCDT Câncer de mama 2024

Há esquemas terapêuticos que combinam tamoxifeno com inibidores de aromatase, bem como há esquemas que combinam tais medicamentos com algum supressor da função ovariana, no caso de mulheres na pré-menopausa⁷.

Para pacientes com alto risco de recidiva, o tratamento disponibilizado no SUS consiste no uso de tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos associado a um inibidor de aromatase também por 5 anos.⁷

A resistência endócrina é classificada em⁷:

- Primária: quando há recorrência do tumor nos dois primeiros anos de tratamento adjuvante ou progressão de doença durante os seis primeiros meses de terapia endócrina no câncer de mama metastático;

- Secundária: quando ocorre após os dois primeiros anos de hormonioterapia adjuvante ou no primeiro ano após completar terapia adjuvante, ou quando há progressão da doença após os seis primeiros meses de terapia endócrina no câncer metastático.

O câncer de mama inicial é tratado com intenção curativa. No entanto, aproximadamente 20% a 30% dos indivíduos com este tipo de câncer podem recidivar, geralmente com doença metastática, tornando-se incurável⁸⁻¹⁰.

4.2.1 Monitorização do tratamento

Pacientes em uso de quimioterapia ou terapia endócrina neoadjuvante devem ser monitorizadas com exame clínico. O acompanhamento pós tratamento de câncer de mama localizado deve ser feito por pelo menos cinco anos⁷.

4.3 Histórico do medicamento da demanda

Em 2021 o abemaciclibe foi incorporado no SUS junto com palbociclibe e ribociclibe para o tratamento de pacientes adultas com câncer de mama avançado ou metastático com receptor hormonal positivo e HER2 negativo¹¹.

Em 2022 e 2023 a empresa Eli Lilly do Brasil submeteu à Agência Nacional de Saúde (ANS) o pedido de incorporação na saúde suplementar para o abemaciclibe que foi baseada na mesma população pleiteada neste momento para a Conitec.

Na primeira solicitação (Unidade de Análise Técnica – UAT nº 28) os membros da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar (COSAUDE) deliberaram desfavoravelmente à incorporação devido às incertezas quanto ao benefício clínico pelos dados imaturos da sobrevida global (SG). Na segunda solicitação

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

(UAT nº 108) a empresa apresentou os dados de sobrevida global. A COSAÚDE deliberou novamente desfavoravelmente porque alguns membros consideraram que os dados de SG ainda não haviam atingido um tempo de acompanhamento e de eventos suficientes para considerá-lo na análise, bem como havia incertezas quanto aos dados de utilidade aplicados no modelo da avaliação econômica. O impacto orçamentário incremental também foi considerado muito elevado.

As informações e documentos relacionados ao processo de incorporação na saúde suplementar estão disponíveis no sítio eletrônico da ANS: <https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/cosaude-e-reunioes-1/reunioes-tecnicas>

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



GOVERNO FEDERAL
MINISTÉRIO DA
SAÚDE



5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Abemaciclibe é um inibidor das quinases 4 e 6 dependentes da ciclina D (CDK4 e CDK6). A ciclina D1/CDK4 promove a fosforilação da proteína do retinoblastoma (Rb), a proliferação celular e o crescimento tumoral das células no câncer de mama. Abemaciclibe previne a fosforilação da Rb, bloqueando a progressão de fases do ciclo celular, suprimindo o crescimento tumoral resultando em senescência e apoptose.

Informações e descrição do medicamento estão no Quadro 1.

Quadro 1. Ficha com a descrição da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Abemaciclibe
Nome comercial	Verzenios
Apresentação	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.
Detentor do registro	Eli Lilly do Brasil Ltda
Fabricante	Lilly del Caribe
Indicação aprovada na Anvisa*	<ol style="list-style-type: none">1) Câncer de mama precoce: em combinação com terapia endócrina para o tratamento adjuvante de adultos com alto risco de recorrência, receptor hormonal (RH) positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo e linfonodo positivo.2) Câncer de mama avançado ou metastático: em combinação com terapia endócrina ou como agente único em pacientes com tumor RH positivo, HER2 negativo.
Indicação proposta	Tratamento adjuvante de adultos com câncer de mama precoce, RH positivo, HER2 negativo, linfonodo positivo e alto risco de recorrência.
Posologia e Forma de Administração*	150 mg via oral, duas vezes ao dia, em combinação com terapia endócrina. Recomenda-se que o tratamento com abemaciclibe continue por um período de 2 anos ou até que haja recorrência da doença ou toxicidade inaceitável.
Registro	25351.399620/2018-73
Patente	PI0924183 (produto; vigência prevista até 15/12/2029)

*Fonte: Bula Verzenios®

Contraindicações: Hipersensibilidade ao abemaciclibe ou a qualquer outro componente da formulação.

Gravidez e lactação: Com base nos achados em animais, VERZENIOS® pode causar dano fetal quando administrado para uma mulher grávida. Não existem dados sobre a presença de VERZENIOS® no leite materno, sobre a produção de leite e os efeitos do medicamento sobre a criança lactente.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Eventos adversos em combinação com um inibidor de aromatase como terapia endócrina inicial: superior a 10%: diarreia, náusea, vômito, infecções, neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, alopecia, erupção cutânea, diminuição do apetite, aumento da alanina aminotransferase, aumento de asparto aminotransferase; inferior a 10%: disgeusia, pele seca, linfopenia, aumento da lacrimação, doença pulmonar intersticial/pneumonite e eventos tromboembólicos venosos.

5.1 Preço proposto para incorporação

O preço proposto pelo demandante (empresa Eli Lilly) é de R\$ 11.968,30, correspondente ao desconto de 45% sobre o preço de fábrica (PF) 18% (R\$ 21.888,28) e de 22% sobre o preço máximo de venda ao governo (PMVG) com ICMS 18%. Com o valor proposto e posologia descrita em bula (150 mg duas vezes por dia), o custo do tratamento mensal com abemaciclibe seria de R\$ 11.968,30 e o anual de R\$ 143.619,60 por paciente.

A Secretaria Executiva (SE) realizou as consultas na plataforma de preços praticados em compras públicas (Banco de Preços em Saúde e Painel de Preços da Saúde) para obter o menor valor praticado no período de 13 de novembro de 2023 a 13 de maio de 2025, correspondente aos últimos 18 meses. O menor valor foi obtido de uma compra realizada em agosto de 2024.

Como o preço proposto pelo demandante se refere ao ano de 2024, a SE o atualizou com base na publicação mais recente (09/05/2025) da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Na Tabela 1 consta o valor de PMVG atualizado.

Tabela 1. Preço da tecnologia (abemaciclibe) proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
150 mg, caixa com 60 comprimidos	R\$ 11.968,30	R\$ 17.175,73 ¹	R\$ 13.116,00
	---	R\$ 17.149,81 ²	---

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossier correspondente ao ano de 2024;

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) publicada em 09/05/2025. Acesso em: 13/05/2025.

³ Consulta realizada no BPS/SIASG em 13/05/2025.BPS: Banco de Preços em Saúde. SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais

Este medicamento consta na lista do convênio ICMS 162/94 atualizado pelo convênio ICMS 132/21 vigente a partir de 24/09/2021 no qual autoriza os Estados e o Distrito Federal a conceder isenção do ICMS nas operações com medicamentos destinados ao tratamento de câncer.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desta parte do relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela empresa Eli Lilly Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento abemaciclibe 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, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante elaborou a pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências com base na estruturação apresentada no **Quadro 2**.

Quadro 2. Elementos PICOT (paciente, intervenção, comparação, "outcomes" [desfecho], tipos de estudo) apresentados pelo demandante.

População	Adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo com alto risco de recorrência
Intervenção (tecnologia)	Abemaciclibe + terapia endócrina
Comparador	Terapia endócrina isolada
Desfechos (Outcomes)	<ul style="list-style-type: none">– Sobrevida livre de doença invasiva (SLDI);– Sobrevida livre de recidiva distante (SLRD);– Sobrevida global (SG);– Incidência de eventos adversos (EAs) graves e não graves.– Qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS)
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado

Fonte: material do demandante (dossiê página 50).

Pergunta da pesquisa: 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?

Os critérios estabelecidos para definir pacientes com alto risco nas buscas foi o mesmo adotado no ensaio clínico utilizado para o registro do medicamento, que foi o mesmo utilizado pelas agências de avaliação de tecnologias em saúde para incorporação de abemaciclibe: ≥4 linfonodos positivos, ou 1a 3 linfonodos positivos com um ou mais dos seguintes critérios: doença de grau 3, tamanho do tumor ≥5 cm, escore Ki-67 ≥20%.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Nos critérios de elegibilidade não houve restrição quanto ao gênero ou idade dos pacientes, desde que fossem adultos (≥ 18 anos). Foram excluídos estudos que não reportassem os desfechos de interesse, editoriais, ou cujo texto não estivesse disponível na íntegra.

As buscas pelos estudos foram realizadas pelo demandante em agosto de 2024 nas bases MEDLINE (via PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library*, sem restrição de data, ou idioma da publicação. Adicionalmente fizeram uma busca na base de registro de ensaios clínicos (*ClinicalTrials*). As estratégias de busca utilizadas pelo demandante foram sensíveis, incluindo tanto vocabulário controlado como termos sinônimos (Anexo 1). As etapas da revisão sistemática estão em conformidade com as Diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres-técnico científicos do Ministério da Saúde¹.

O demandante propôs utilizar os instrumentos *Risk of Bias tool for Randomized Controlled Trials* (RoB 2) desenvolvido pela Cochrane² para avaliar ensaios clínicos randomizados. A confiabilidade da evidência foi avaliada utilizando o sistema *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)³.

No processo de busca e seleção foram recuperadas 1024 publicações que, após remoção de duplicidade e avaliação dos critérios de inclusão e de elegibilidade, resultou em 11 publicações referentes a um mesmo estudo denominado monarchE. O fluxograma do processo de seleção está descrito no Anexo 2.

6.2 Caracterização do estudo incluído pelo demandante

O demandante incluiu um ensaio clínico randomizado, fase III, aberto, multicêntrico, que avaliou a eficácia e segurança da adição de abemaciclibe à terapia endócrina (TE) como tratamento adjuvante em pacientes com câncer de mama inicial, receptor hormonal (RH) positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, linfonodo positivo, com alto risco de recorrência, definido como:

- presença de quatro ou mais linfonodos axilares positivo; ou
- um a três linfonodos axilares positivos; e ao menos uma das seguintes características no tumor: tamanho ≥ 5 cm, grau histológico 3 ou Ki-67 $\geq 20\%$.

Os participantes foram tratados com abemaciclibe associado à TE por um período de dois anos ou no caso de atender um dos critérios de descontinuação do tratamento informado no estudo.

A terapia endócrina foi administrada conforme escolha médica e incluiu agentes antiestrogênicos (tamoxifeno) com ou sem agonista do hormônio liberador de gonadotrofina para supressão ovariana, ou inibidores de aromatase (letrozol, anastrozol ou exemestano). Os pacientes foram randomizados para receber TE + abemaciclibe durante 2 anos

¹ Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TI e IE em S. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 1a ed. Editora MS; 2021.

² Sterne JAC et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.

³ Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr;336(7650):924–6

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

ou apenas TE (Figura 2). Após o período de dois anos, todos participantes seguiram o tratamento com TE até completar 5 ou 10 anos. Não foi permitido cruzamento entre os grupos.

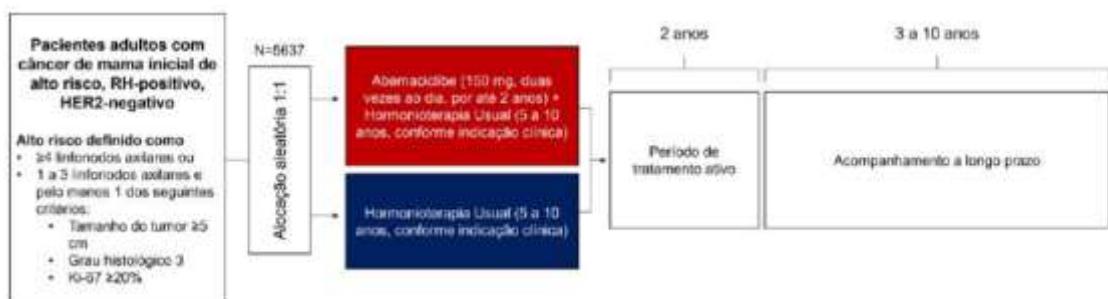


Figura 2. Delineamento do estudo monarchE.

Fonte: dossiê do demandante, página 55.

O desfecho primário avaliado foi a sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) e os desfechos secundários incluíram SLDI em pacientes com expressão de Ki67 $\geq 20\%$, sobrevida livre de recidiva à distância (SLRD), sobrevida global (SG), segurança e qualidade de vida. Para este último foram empregados três instrumentos: 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; FACT de Sintomas Endócrinos (FACT-ES), uma subescala de 19 itens que avalia os sintomas da terapia endócrina; e 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 (3, 6, 12, 18 e 24 meses) e no seguimento estendido (1, 6 e 12 meses pós-tratamento).

Os desfechos clínicos foram assim definidos:

-Sobrevida global: tempo entre a randomização até morte por qualquer causa.

-Sobrevida livre de doença invasiva: tempo entre a randomização até a data da primeira ocorrência de um dos seguintes eventos: recorrência do tumor invasivo ipsilateral, invasivo regional, recorrência à distância, câncer de mama invasivo contralateral, segundo câncer primário não invasivo de mama, morte atribuível a qualquer causa.

-Sobrevida livre de recidiva à distância: tempo entre a randomização até a recorrência distante ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro.

Pacientes para os quais nenhum evento foi observado até a data da última avaliação foram censurados.

A respeito do desfecho sobrevida livre de doença invasiva (SLDI), como este foi considerado o desfecho primário do estudo monarchE, em detrimento do desfecho sobrevida global (SG), considerado o desfecho padrão menos ambíguo e mais relevante nas avaliações dos tratamentos dos diferentes tipos de câncer, a SE procurou verificar se este é considerado substituto da SG. No estudo monarchE a SG foi avaliada como desfecho secundário, cabendo então uma

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

análise sobre o uso da SLDI como desfecho primário e se está ou não associada à SG, podendo então ser utilizado como um desfecho substituto.

Sobrevida livre de doença invasiva é um desfecho substituto da sobrevida global?

Em 2007 foi estabelecido por um grupo de especialistas do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos da América o critério para Definições Padronizadas para Desfechos de Eficácia (STEEP) para os estudos clínicos de câncer de mama com tratamento adjuvante¹².

Este grupo definiu a SLDI como um desfecho composto e que deveria incluir os seguintes eventos¹²:

- Recorrência do tumor de mama invasivo ipsilateral: câncer de mama invasivo envolvendo o mesmo parênquima da mama que o primário original.
- Recorrência regional do câncer de mama invasivo: câncer de mama invasivo na axila, linfonodos regionais, parede torácica e pele da mama ipsilateral.
- Recorrência distante: doença metastática em que o câncer de mama que foi confirmado por biópsia ou diagnosticado clinicamente como câncer de mama invasivo recorrente.
- Morte atribuível a qualquer causa, incluindo câncer de mama, câncer não-mama ou causa desconhecida.
- Câncer de mama invasivo contralateral.
- Segundo câncer invasivo primário não-mama.

Em 2021 os especialistas publicaram a atualização do documento, no qual verificaram que a inclusão do segundo câncer primário não-mama pode aumentar a probabilidade de inferências incorretas, diminuir o poder de detectar efeitos de eficácia relevantes, e pode mascarar diferenças nas taxas de recorrência, principalmente quando as taxas são baixas¹³.

Deste modo, o grupo de especialistas recomendou um desfecho adicional: sobrevida livre de câncer de mama invasivo, o qual inclui todos os eventos de sobrevida livre de doença, exceto o segundo câncer primário não mama¹³.

O início do estudo monarchE precede a publicação desta recomendação, de modo que o estudo utilizou a definição publicada em 2007.

O uso de um desfecho substituto como SLDI tem por objetivo servir de alternativa para permitir avaliação de desfechos clínicos mais precocemente, dando oportunidade para terapias inovadoras chegarem ao mercado mais rapidamente. Para tanto, a SLDI vem sendo aceita como uma alternativa à SG.

Em um estudo que avaliou a validade da SLDI como um desfecho substituto para a SG no cenário do tratamento adjuvante em pacientes com câncer de mama precoce com RH positivo e HER2 negativo os pesquisadores concluíram que SLDI pode ser um desfecho confiável para SG nos estudos com esta população¹⁴.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Os pesquisadores analisaram dados de SG e SLDI de 14 ensaios clínicos randomizados, totalizando 31.668 pacientes com câncer de mama precoce, RH positivo e HER2 negativo, que receberam tratamento adjuvante. Foram obtidos os dados de cinco estudos que analisaram TE, cinco analisaram quimioterapia, e dois, inibidor de CDK4/6 (palbociclibe). A maioria dos estudos (n=11) reportaram sobrevida livre de doença (SLD), que antecede o uso do desfecho SLDI. Somente três estudos utilizaram a definição de SLDI. A mediana de duração do acompanhamento variou de 31 a 144 meses. O estudo monarchE não foi incluído nesta análise porque na ocasião ainda não havia publicado os dados de SG.

Para analisar a associação entre SLDI e SG foi utilizada a correlação de Spearman. Foi assumida significância estatística quando valor $P < 0,001$. Utilizando o teste Shapiro-Wilk verificou-se que havia distribuição normal para a hazard ratio (HR) de SLD, mas não para HR de SG. Na análise dos estudos com TE ou inibidor de CDK4/6, o coeficiente de correlação de Spearman não ponderado entre SLD e SG foi 0,76 (IC95% 0,26 a 0,98; $P < 0,001$) e o ponderado foi 0,82 (IC95% 0,49 a 0,94; $P < 0,001$). A análise de regressão ponderada demonstrou que 86% da variância da SG pode ser explicada pela SLD ($R^2 = 0,86$; $P < 0,001$).

Estes resultados demonstraram correlação positiva entre SG e SLD para a população elegível. No entanto, há limitações que precisam ser consideradas: os eventos considerados para a SLD e SLDI nos estudos podem ter variado, introduzindo heterogeneidade. Fatores confundidores como desbalanços no período pós SLD/SLDI podem impactar a SG e assim, na confiabilidade dos resultados. Os estudos incluídos abrangearam um período de 20 anos. Mudanças no cuidado padrão podem ter ocorrido neste período, introduzindo variabilidade o que torna as análises agrupadas mais sutis. O estudo foi patrocinado pela empresa Novartis, detentora do registro do medicamento ribociclibe, um inibidor de CDK4/6 utilizado na população alvo do estudo.

Apesar destas limitações, os autores concluíram que SLD ou SLDI tem validade estatística para ser utilizado como um desfecho substituto da SG em pacientes com câncer de mama precoce, RH positivo, HER2 negativo, quando os dados de SG não podem ser imediatamente disponibilizados. Ao relatar um resultado melhor na SLD, antes dos dados de SG, pode orientar as decisões iniciais das agências regulatórias e assim oferecer tratamentos efetivos mais rapidamente.

6.3 Efeitos desejáveis da tecnologia

No estudo monarchE foram incluídos 5.637 participantes, a maioria mulheres (99,3%), previamente tratadas com radioterapia (95,4%) e quimioterapia (95,4%), sendo 37,0% quimioterapia neoadjuvante e 58,3% quimioterapia adjuvante. As características da população estão descritas no **Quadro 3**. Na escolha da terapia endócrina, os inibidores de aromatase foram a principal escolha, sendo prescrito para 68,3% dos participantes.

Quadro 3. Características clínicas e demográficas dos participantes do estudo monarchE

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Variável	Abemaciclib + 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	2.706 (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**		
Pré-menopausa	1.221 (43,5%)	1.232 (43,5%)
Pós-menopausa	1.587 (56,5%)	1.597 (56,5%)
Quimioterapia prévia*		
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*		
América do Norte/Europa	1.470 (52,4%)	1.479 (52,3%)
Ásia	574 (20,4%)	582 (20,0%)
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 (7,5%)
Grau 2	1.377 (49,0%)	1.385 (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%)	787 (27,1%)
2 a 5	1.372 (48,9%)	1.419 (50,2%)
≥ 5	607 (21,3%)	510 (21,6%)
Estadiamento (sistema TNM)		
I A	2 (0,1%)	1 (0,0%)
I I A	324 (11,5%)	353 (12,5%)
I I B	392 (14,0%)	387 (13,7%)
I I I A	1.029 (36,6%)	1.026 (36,3%)
I I I B	99 (3,5%)	88 (3,1%)
I I I C	950 (33,8%)	963 (34,0%)
KI-67, %		
< 20	963 (33,9%)	973 (34,4%)
≥ 20	1.262 (44,9%)	1.233 (43,6%)

Legenda: RE – receptor de estrogênio; RP – receptor de progesterona.

Fonte: Dossiê do demandante, página 60.

Sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) e de recidiva à distância (SLRD)

Foram planejadas duas análises interinas e uma análise final para SLDI. Análises de subgrupos também foram programadas no protocolo. Os resultados das análises interinas estão na **Tabela 2**. O estudo está em andamento e tem previsão de finalizar em maio de 2029.

A maioria dos eventos para o desfecho SLDI foram de recidivas à distância, sendo que na primeira análise interina ocorreram 87 eventos no grupo que recebeu abemaciclibe + TE e 138 no grupo controle, e de doença invasiva (1ª ocorrência), a qual ocorreu 123 eventos no grupo abemaciclibe + TE e 181 no grupo controle. As manifestações de recidiva à distância ocorreram predominantemente em ossos, fígado e pulmão.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Tabela 2. Resultados das duas análises interinas do estudo monarchE

Desfecho	1ª análise interina ¹⁵	2ª análise interina ¹⁶
Mediana do tempo de acompanhamento	15,5 meses	54 meses
SLDI - HR (IC95%)	0,75 (0,60 a 0,93; P=0,01)	0,68 (0,59 a 0,77; p < 0,001)
Estimativas SLDI	2 anos	5 anos
Abemaciclibe + TE	92,2%	83,6%
TE	88,7%	76,0%
SLRD - HR (IC95%)	0,72 (0,56 a 0,92; p=0,01)	0,67 (0,58 a 0,77; p<0,001)
Estimativas em 2 anos		
Abemaciclibe + TE	93,6%	86%
TE	90,3%	79,2%

Legenda: SLDI – sobrevida livre de doença invasiva. SLRD – sobrevida livre de recorrência à distância. HR – hazard ratio

Sobrevida global

Na primeira análise interina os dados de SG estavam imaturos, com 39 mortes observadas no grupo que recebeu abemaciclibe +TE e 37 mortes no grupo controle¹⁵. Com uma mediana de acompanhamento de 56 meses, na segunda análise interina foram observadas 208 mortes no grupo intervenção e 234 no grupo controle. Acima de 80% dos participantes permaneciam vivos em ambos os grupos. A sobrevida global em 5 anos resultou em uma redução do risco de morte de 10%, sem significância estatística (HR 0,90; IC95% 0,74 a 1,08; p = 0,284)¹⁶.

Qualidade de vida

Durante o estudo monarchE, a qualidade de vida foi avaliada utilizando a avaliação funcional da terapia do câncer - mama (FACT-B), a subescala de sintomas endócrinos (FACT-ES), a avaliação funcional da terapia de doenças crônicas – fadiga (FACIT-F), bem como o questionário geral EQ-5D-5L. Essas ferramentas foram usadas na linha de base, 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses e descontinuação do estudo, 30 dias após a descontinuação e acompanhamento do estudo¹⁷.

Os resultados indicaram que as pontuações médias e alterações nas pontuações da linha de base pareciam semelhantes entre os grupos de tratamento, com exceção de um item (FACT-ES "Eu tenho diarreia") que foi pior durante o tratamento inicial com abemaciclibe¹⁷.

Com uma mediana de tempo de acompanhamento de 42 meses, momento em que todos os participantes 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%). As pontuações médias para o total das subescalas 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-tratamento¹⁷.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

A descontinuação do tratamento devido aos eventos adversos foi mais frequente entre os participantes que receberam abemaciclibe + TE ($n=167$) do que nos participantes que receberam apenas TE ($n= 22$)¹⁶. Eventos adversos grau 3 ou 4 foram mais frequentes entre os participantes que receberam abemaciclibe combinado com TE (46,0% *versus* 15,1% e 3,2% *versus* 0,8%, respectivamente)¹⁸. Evento adverso grave ocorreu em 12,3% dos pacientes no grupo que recebeu abemaciclibe e 7,2% no grupo que recebeu apenas a TE.

Diarreia foi o evento adverso mais reportado. Ao quantificar a frequência de qualquer grau, este evento foi reportado por 2.331 (83,5%) participantes do grupo intervenção e 242 (8,6%) no grupo que recebeu apenas TE. Não ocorreu nenhum evento de diarreia grau 4 e a frequência deste evento grau 3 foi observada em 218 (7,8%) participantes que receberam abemaciclibe + TE e em 6 (0,2%) participantes que receberam apenas TE¹⁸.

Eventos tromboembólicos venosos (TEV) foram relatados em 2,5% dos pacientes do grupo abemaciclibe e 0,2% no grupo controle. 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)¹⁸.

No grupo que recebeu abemaciclibe, 18,5% ($n=515$) dos participantes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos e 43,4% ($n=1212$) dos participantes precisaram ajustar a dose do medicamento devido a eventos adversos¹.

6.5 Avaliação do risco de viés

Na avaliação do risco de viés do estudo MonarchE, utilizando o instrumento RoB 2.0, o demandante considerou que havia moderado risco de viés.

A avaliação do risco de viés foi conduzida de modo global. Ao analisar o risco de viés por desfecho de eficácia, poderia considerar com baixo risco de viés, e ao analisar o desfecho qualidade de vida relacionada à saúde, o julgamento seria “algumas preocupações” devido às múltiplas medidas com diferentes escalas, podendo haver seleção de resultados positivos em detrimento dos resultados negativos (**Figura 3**).



Figura 3. Avaliação do risco de viés.

6.6 Certeza geral das evidências (GRADE)

A certeza no conjunto das evidências avaliada com uso do GRADE (**Quadro 4**) foi considerada alta pelo demandante para as estimativas de tamanho do efeito dos desfechos sobrevida livre de doença invasiva, sobrevida livre de recidiva à distância e eventos adversos graves. Para os desfechos relatados pelos pacientes (PRO) e a sobrevida global (SG), o demandante considerou a certeza da evidência moderada. A SE considerou a SG com certeza moderada devido à imprecisão, visto que os dados ainda são imaturos e parece ter afetado o intervalo de confiança, que pode não ter alcançado a diferença mínima importante. A magnitude do efeito é bem pequena, considerando outros estudos com as mesmas características.

Quadro 4. Avaliação da certeza da evidência do abemaciclibe + terapia endócrina

Nº dos estudos	Desenho do estudo	Avaliação da certeza						Nº de pacientes	Efeito		Certeza
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[Abemaciclibe + TE]		[TE]	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC85%)
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 (0,595 para 0,772)	76 mais por 1.000	⊕⊕⊕ Alta
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
Sobrevida global (SG) (seguimento: mediana 54 meses – análise interina)											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave*	não grave	não grave	não grave	nenhum	208 participantes	234 participantes	HR 0,903 (0,749 para 1,058)	–	⊕⊕⊕ Alta
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
Desfechos relatados pelos pacientes (PRO) (seguimento: mediana 42 meses)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave**	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 QoL em todos os domínios.				⊕⊕⊕○ Moderada

6.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Evidência do estudo monarchE sugere que abemaciclibe em combinação com terapia endócrina (TE) resulta em uma melhora clinicamente importante e com significância estatística obtida com o desfecho de sobrevida livre de doença invasiva quando comparado com TE sozinha, no tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama inicial, receptor hormonal positivo, HER2 negativo, classificadas como alto risco de recorrência da doença.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Os dados da sobrevida global resultaram em baixa magnitude de efeito, reduzindo o risco de morte em apenas 10%, sugerindo pouca ou nenhuma diferença clinicamente significativa. Isso pode ser decorrente da característica da doença e pelo tempo de acompanhamento ainda precoce (5 anos).

Eventos adversos grau 3 ou 4 foram mais frequentes entre os participantes que receberam abemaciclibe combinado com TE (46,0% *versus* 15,1% e 3,2% *versus* 0,8%, respectivamente). Diarreia foi o evento adverso mais reportado. Não ocorreu nenhum evento de diarreia grau 4 e a frequência deste evento grau 3 foi observada em 218 (7,8%) participantes que receberam abemaciclibe + TE e em 6 (0,2%) participantes que receberam apenas TE.

6.8 Limitações das evidências clínicas

O estudo monarchE tem como principal limitação o fato de não ter tempo de acompanhamento suficiente para demonstrar o impacto de acrescentar abemaciclibe ao tratamento adjuvante com terapia endócrina na sobrevida global.

O desfecho principal do estudo foi a sobrevida livre de doença invasiva, o qual parece ter associação com sobrevida global e poderia ser considerado um desfecho substituto. No entanto, há algumas limitações no estudo que fez essa análise.

Os resultados das análises de qualidade de vida relacionada à saúde mostraram que o uso de abemaciclibe não melhora e também não piora a maioria dos itens analisados pelos pacientes.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

A Secretaria-Executiva analisou o modelo com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde⁴.

O demandante elaborou a avaliação econômica de custo-utilidade com modelo de sobrevida partionada, com horizonte temporal “toda vida”, considerando idade média ao diagnóstico de 52,1 anos, informada no estudo monarchE. Foi considerada como população mulheres com câncer de mama inicial, com alto risco de recidiva, receptor hormonal positivo (RH+), HER2 negativo, e linfonodo positivo, tratadas com abemaciclibe + terapia endócrina.

No **Quadro 5** estão descritas as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante.

Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários da Secretaria Executiva da Conitec
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
População do estudo	Mulheres com câncer de mama inicial, com alto risco de recidiva,	Adequado

⁴ Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	receptor hormonal positivo (RH+), HER2 negativo, e linfonodo positivo	
Perspectiva da análise	SUS	Adequado
Alternativas comparadas	Terapia endócrina em monoterapia, à escolha do médico. Opções: anastrozol, exemestano, letrozol, tamoxifeno	Adequado
Horizonte temporal	50 anos (toda vida)	Adequado
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e efeitos das intervenções.	Adequado
Desfechos de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade	Adequado
Medidas da efetividade	Sobrevida livre de doença invasiva, sobrevida global	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Foram utilizadas diferentes fontes para cada estado de saúde.	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Macrocusteio: custos médicos diretos	Adequado
taxa da conversão cambial (se compra internacional)	Não se aplica	---
Método de modelagem	Sobrevida particionada	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Determinística, probabilística	Adequado

7.1 Estrutura do modelo

O demandante utilizou o modelo de análise de sobrevida particionada e transição em cinco estados de saúde (figura 4):

- sobrevida livre de doença invasiva (SLDI);
- recidiva sem metástase;
- remissão;
- recidiva com metástase;
- morte

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

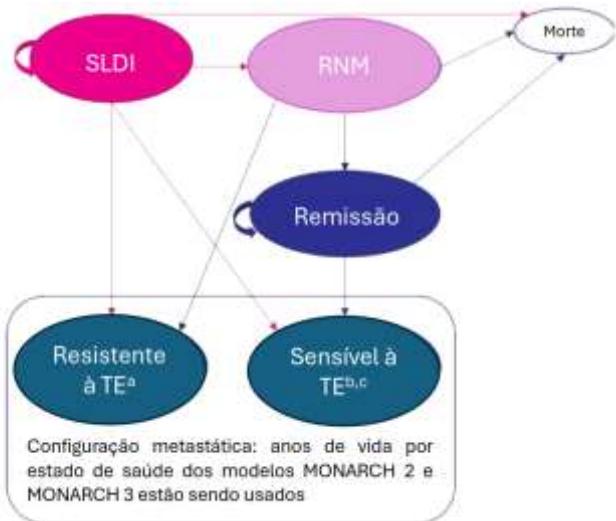


Figura 4. Estados de saúde no modelo

Legenda: RNM: recidiva não metastática. SLDI: sobrevida livre de doença invasiva. TE: terapia endócrina.

Fonte: Dossiê do demandante, pag 92

Todas as pacientes entram no modelo no estado de SLDI e recebem TE. A partir deste estado, as pacientes podem: i) morrer, ii) apresentar recidiva à distância e transitar para o estado de recidiva com metástase, iii) apresentar recidiva local, sem metástase, ou iv) completar o tratamento e permanecer no estado de SLDI. O tempo de tratamento com abemaciclibe + TE é de no máximo dois anos.

O estado de recidiva com metástase foi dividido em dois subestados: ocorrência de uma segunda neoplasia primária e recidiva locorregional/contralateral. No primeiro subestado aplica-se apenas o custo do diagnóstico e as pacientes deixam o modelo para receber tratamento específico. No segundo subestado as pacientes recebem tratamento de acordo com o tipo e localização da recidiva da doença. As pacientes podem morrer ou evoluir para recidiva com metástase a qualquer tempo. Na recidiva localmente avançada, o tratamento pode ser com intenção não curativa, e as pacientes transitam para o estado de recidiva metastática. As pacientes que não morrem e não apresentam recidiva com metástase são inseridas no cenário base como pacientes que receberão 12 meses de tratamento antes de transitar para o estado de remissão, onde permanecerão até apresentarem recidiva da doença. A recidiva da doença é assumida como estado não curativo.

O estado de SLDI pode seguir dois caminhos: resistente ou sensível à TE, a depender da duração do intervalo livre de doença:

- resistente à TE: as pacientes apresentaram recidiva da doença durante o tratamento com TE adjuvante ou dentro de um período de 12 meses após completar a TE adjuvante.
- sensível à TE: as pacientes apresentaram recidivada da doença em um período igual ou superior a 12 meses do término da TE adjuvante.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

No modelo foi considerado que as probabilidades de acesso aos tratamentos eram idênticas nos dois grupos. Não foram consideradas alterações ou reduções da dose dos medicamentos por toxicidade.

7.1.1 Premissas para estado de saúde

Recidiva de doença não metastática

Com base no estudo monarchE e definições da literatura científica¹², os seguintes eventos foram considerados recidiva de doença não metastática: recidiva de tumor invasivo na mama ipsilateral, recidiva de câncer de mama invasivo regional e câncer de mama invasivo contralateral.

Na ausência de outras evidências científicas, com base no acompanhamento de longo prazo do estudo monarchE, o demandante assumiu que pacientes com recidiva de doença não metastática tem baixo risco para desenvolver metástases durante o período de 12 meses de tratamento.

Segunda neoplasia primária

No estudo monarchE a ocorrência de câncer invasivo primário não mamário ou de uma segunda neoplasia primária não foi considerada como recidiva do câncer de mama para a qual a paciente foi tratada, e os especialistas consultados pelo demandante também não os consideraram como recidiva não metastática.

Este tipo de evento ocorreu em 1,3 e 1,6% das pacientes participantes do estudo monarchE, nos grupos que receberam abemaciclibe + TE ou TE sozinha, respectivamente.

Sobrevida livre de doença invasiva

A perda gradativa do efeito do tratamento foi assumida ao longo do tempo além do estimado no ensaio clínico. Com base no efeito observado com TE em estudos publicados, assumiu-se que a partir do oitavo ano ocorre um declínio do efeito do tratamento, e que não existe efeito do tratamento após 26 anos. Após esse período, o risco de recidiva da doença após o tempo de sobrevida livre de doença invasiva era igual ou inferior à mortalidade basal da população em geral, estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Remissão

Neste estado o desfecho foi assumido como igual em ambos os braços do modelo (intervenção e controle).

Sobrevida global sem recidiva à distância

A morte a partir da SLDI foi assumida como igual à morte a partir da RNM e REM. A mortalidade informada pelo IBGE para a população geral foi utilizada como limite inferior na curva da SG.

Recidiva metastática (resistente ou sensível à TE)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Assumiu-se a premissa de que as pacientes participantes do estudo monarchE também participaram dos estudos MONARCH-2¹⁹ (pacientes resistentes à TE) e MONARCH-3²⁰ (pacientes sensíveis à TE), utilizando então os dados de longo prazo destes estudos, visto que não foi localizado estudo para esse fim. Pacientes que apresentaram recidiva da doença durante ou no período de 12 meses após o término da TE adjuvante, seguiram a trajetória de resistência à TE (estudo MONARCH-2). Pacientes que apresentaram a recidiva da doença em período ≥ 12 meses após o término da TE adjuvante seguiram a trajetória de sensibilidade à TE (estudo MONARCH-3).

7.1.2 Parâmetros clínicos

Foram utilizados os dados de sobrevida livre de doença invasiva, tempo até a descontinuação do tratamento e a sobrevida global do estudo monarchE. A mediana do tempo de acompanhamento foi de aproximadamente 27 meses no grupo intervenção e controle, e mediana de duração do tratamento com abemaciclibe foi de 23,6 meses, e com terapia endócrina apenas, a mediana não foi atingida. As curvas foram parametrizadas para estimar os dados ao longo do horizonte temporal.

Para identificar o melhor ajuste paramétrico, foram testadas sete distribuições paramétricas e dois modelos spline foram ajustados à curva de Kaplan-Meier da SLI. A escolha da melhor função levou em conta critérios estatísticos (critério de informação Akaike [AIC] e Baesiano [BIC]). A curva log-logística teve o melhor ajuste e foi utilizada nas análises.

As incidências de eventos adversos para cada um dos braços do modelo foram obtidas do estudo monarchE e incluíram os de graus I, II e ≥ 3 .

Os valores de utilidades atribuídos no modelo foram derivados do estudo monarchE. Como os dados não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, as utilidades foram aplicadas aos estados de saúde em ambos os braços de tratamento ao invés de atribuir utilidades específicas do tratamento.

A desutilidade por eventos adversos em cada braço de tratamento, por ciclo, foi calculada multiplicando a incidência de cada evento adverso por ciclo, pela respectiva utilidade.

7.1.3 Custos

Foram inseridos no modelo os custos diretos, relacionados ao tratamento e à doença. Os seguintes parâmetros foram utilizados: custos de aquisição e administração dos medicamentos, intervenções não cirúrgicas, acompanhamento clínico (consultas, exames de imagem e laboratoriais) e manejo dos eventos adversos (graus 3 e 4). Os valores de referência foram obtidos no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, OPM do SUS (SIGTAP). Considerando que abemaciclibe e a TE são administrados pela via oral, o custo de administração só foi incluído no estado de saúde com recidiva não metastática, onde seria necessária a administração de quimioterapia.

Para o estado de saúde “recidiva não metastática” foi acrescentado o procedimento de radioterapia e quimioterapia.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Para o estado de saúde “metastático” foram acrescentados os procedimentos hospitalização, terapia pós progressão, ressonância magnética, PET scan, eletrocardiograma.

Para o custo de tratamento da população elegível ao abemaciclibe + terapia endócrina, as posologias adotadas foram as mesmas recomendadas em bula. Para o cálculo do custo do tratamento com a terapia endócrina, o demandante utilizou a média ponderada dos preços registrado no Banco de Preços em Saúde (BPS) consultado em dezembro de 2024. Na conferência, a SE constatou que os valores da média ponderada informados no BPS diferem dos valores informados pelo demandante (**Tabela 3**). A SE consultou o BPS no período de 11/2023 a 05/2025. Para fins de constatação, a AVE será apresentada com os dois valores, até que o demandante possa esclarecer a inconsistência, durante a consulta pública.

Tabela 3. Preço unitário de abemaciclibe e terapia endócrina aplicados na avaliação econômica

Medicamento	Posologia	Preço unitário (informada pela SE) ¹	Custo do tratamento por ciclo mensal	Preço unitário (informado pelo demandante) ¹	Custo do tratamento por ciclo mensal
Abemaciclibe	150 mg VO 2x/dia	---	---	R\$ 199,47 ²	R\$ 11.968,30 ²
Letrozol	2,5 mg VO 1x/dia	R\$ 0,4467	13,40	R\$ 1,51	R\$ 45,30
Anastrozol	1 mg VO 1x/dia	R\$ 0,2297	6,89	R\$ 1,21	R\$ 36,30
Tamoxifeno	20 mg VO 1x/dia	R\$ 0,4784	14,35	R\$ 4,19	R\$ 125,70
Exemestano	25 mg VO 1x/dia	R\$ 2,2664	67,99	R\$ 11,26	R\$ 337,80

¹média ponderada BPS

²Preço proposto pelo demandante

Para o custo do acompanhamento, manejo dos eventos adversos e no estado pós progressão foram utilizados os valores informados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) para as consultas médicas, exames de imagem, exames laboratoriais, transfusão, entre outros procedimentos.

7.1.4 Análises de sensibilidade

O demandante conduziu análise de sensibilidade determinística para identificar os fatores que poderiam mais influenciar os resultados do modelo. Os parâmetros do modelo foram variados utilizando intervalos de confiança de 95% como limites inferior e superior, quando disponíveis. Para a análise de sensibilidade probabilística o demandante utilizou o método de Monte Carlo executado em 1000 simulações com os valores para cada variável, sendo obtidos aleatoriamente.

7.1.5 Resultados da avaliação econômica

A análise realizada pelo demandante mostrou que na comparação com terapia endócrina (TE), a adição do abemaciclibe à terapia endócrina apresenta custo incremental de R\$ 169.026,95 e uma efetividade incremental de 0,624

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ). Com esses dados, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 270.728,54/QALY (**Tabela 4**).

Tabela 4. Resultados da análise de custo-utilidade realizada pelo demandante

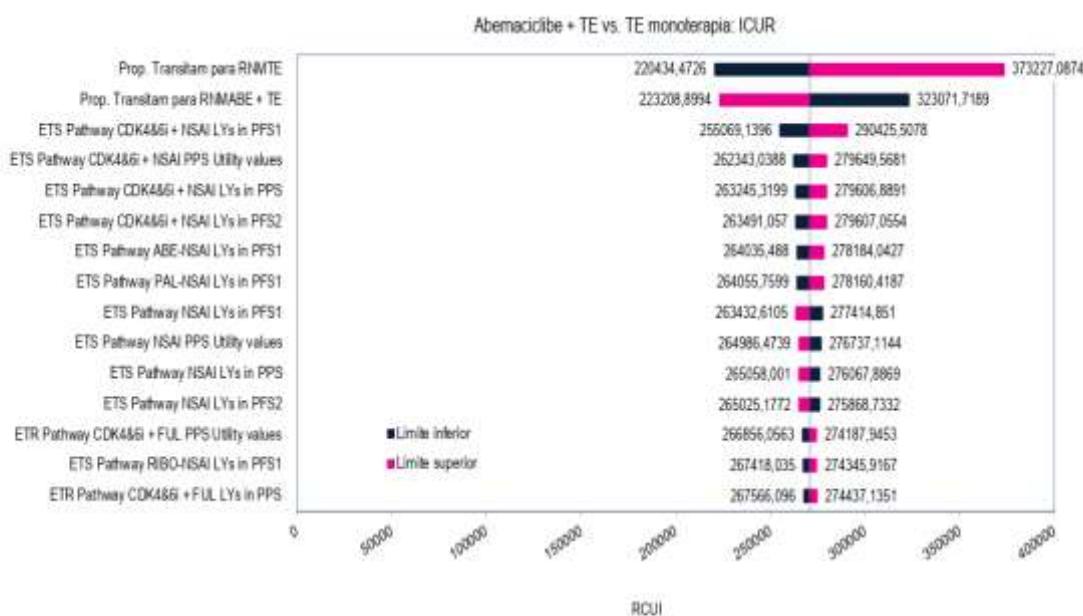
	TE	Abemaciclibe + TE	Incremental
AVG	22,13	24,29	2,156
AVAQ	9,40	10,02	0,624
Custo total	R\$ 81.277,49	R\$ 250.304,44	R\$ 169.026,95
		RCEI por AVAQ	R\$ 270.728,54

AVG: anos de vida ganho. QALY: anos de vida ajustados pela qualidade. RCEI: razão de custo efetividade incremental.

Na avaliação econômica utilizando os preços dos medicamentos informados no BPS e obtidos pela SE, a RCEI resultou em R\$ 267.058,27 por AVAQ.

7.1.6 Resultados das análises de sensibilidade

Na análise de sensibilidade determinística, os principais parâmetros que influenciaram os resultados da avaliação econômica comparando abemaciclibe + TE ou apenas TE foram a proporção de pacientes que transitam para recidiva não metastática com TE ou com abemaciclibe + TE (**Figura 5**).



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 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 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; ETS Pathway CDK4&6i + FUL_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 LYs in PFS1: Anos de Vida Ganhos (AVGs) no SLP1 para o caminho TES com RIBO-NSAI.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Figura 5. Análise de sensibilidade determinística, abemaciclibe + terapia endócrina vs. terapia endócrina

Fonte: dossier do demandante, página 121.

Na análise de sensibilidade probabilística multivariada, na comparação entre abemaciclibe + TE versus TE, A RCUI média foi de R\$ 259.605,39 por QALY ganho, acima do limiar de custo-utilidade definido pela Conitec em 2022 de R\$ 120.000,00, correspondente ao limiar alternativo de 3 vezes o valor de referência (R\$ 40.000 por QALY)(**Figura 6**).

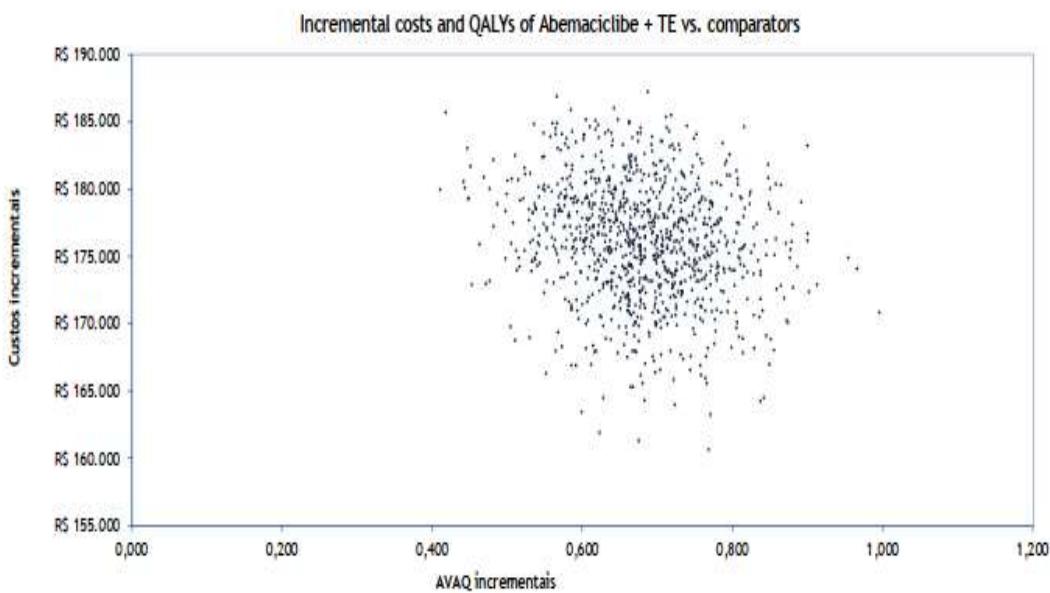


Figura 6. Análise de sensibilidade probabilística (gráfico de dispersão), abemaciclibe + TE vs. TE.

Fonte: dossier do demandante, página 122.

7.1.7 Limitações da avaliação econômica

A extração da curva de sobrevida livre de doença invasiva é uma fonte de incerteza no modelo uma vez que este desfecho não está plenamente interpretado como substituto da sobrevida global.

Há incertezas quanto à duração do efeito do tratamento. O demandante assumiu que o efeito do tratamento do abemaciclibe + TE é mantido por 8 anos, e então um declínio do efeito do tratamento permanece de 19 anos até 27 anos. A SE considerou que não há evidência suficiente do tempo em que é mantido o efeito do tratamento com abemaciclibe, bem como para as suposições de declínio do efeito. Com base no estudo monarchE, o efeito é mantido por 3 anos e gradualmente declina para nenhum efeito em 8 anos.

7.2 Impacto orçamentário

O demandante calculou as estimativas de impacto orçamentário, simulando a incorporação de abemaciclibe no tratamento de pacientes com câncer de mama inicial, HER2 negativo, receptor hormonal (RH) positivo, linfonodo positivo

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

e alto risco de recidiva, atendidas no SUS. No **Quadro 6** estão descritas as principais características da análise de impacto orçamentário conduzida pelo demandante.

Quadro 6. Características do estudo de análise do impacto orçamentário.

Parâmetro	Especificação
Perspectiva	SUS
Custos incluídos	custos médicos diretos
Horizonte temporal	cinco anos
Comparadores	Terapia endócrina (tratamento atual disponibilizado no SUS)
População	pacientes com câncer de mama inicial, HER2 negativo, receptor hormonal (RH) positivo, linfonodo positivo e alto risco de recidiva
Market-share	10% (primeiro ano) a 50% no quinto ano.

7.2.1 População

A população elegível foi estimada por demanda aferida, utilizando o sistema do DATASUS com dados gerados no período de 2019 a 2023, aplicando o CID-10 para câncer de mama (C50) e os seguintes códigos de procedimentos:

- 410010057 – mastectomia radical com linfadenectomia
- 410010065 – mastectomia simples
- 410010111 – setorectomia / quadrantectomia
- 410010120 - setorectomia / quadrantectomia com esvaziamento ganglionar
- 416120024 – mastectomia radical com linfadenectomia axilar em oncologia
- 416120032 – mastectomia simples em oncologia
- 416120059 - segmentectomia/quadrantectomia/setorectomia de mama em oncologia

A população elegível ao tratamento com abemaciclib é submetida a tratamento cirúrgico, de modo que a estimativa representaria a quantidade anual esperada de casos de câncer de mama precoce/inicial. Foram obtidos 28.388 procedimentos registrados no período.

Com base na literatura científica, o demandante considerou que 70% das pacientes teriam receptor hormonal positivo e expressão HER2 negativo, e 12,8% seriam categorizadas com alto risco de recidiva, obtendo-se uma estimativa média de 2.544 casos incidentes. Sobre este valor o demandante aplicou a taxa de crescimento populacional projetada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para estimar o número de casos no período de 2026 a 2030 (**tabela 5**).

Tabela 5. Cálculo da população elegível ao uso de abemaciclib + terapia endócrina

	Valor	Fonte
Pacientes com câncer de mama precoce (operável) no SUS	28.388	Datasus ²¹
Proporção de pacientes HR+/HER2 negativo (70%)	19.872	NCI SEER ²²

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Proporção de pacientes categorizadas com alto risco de recidiva (12,8%)	2.544	Li N. et al ²³
População elegível ao tratamento	2.544	Calculado

As participações de mercado (*market share*) estimadas para o período de 2026 a 2030 considerou a incorporação gradual e linear de abemaciclibe a uma taxa incremental de 10% ao ano (**tabela 6**). No cenário referência o demandante considerou que todas as pacientes elegíveis estariam sob tratamento apenas com terapia endócrina (TE).

Tabela 6. Participação de mercado para o cenário alternativo com a incorporação de abemaciclibe

Medicamento	2026	2027	2028	2029	2030
Abemaciclibe + TE	10%	20%	30%	40%	50%
Terapia endócrina	90%	80%	70%	60%	50%

7.2.2 Custos

Para incorporação de abemaciclibe, o demandante propôs o valor de R\$ 11.968,30. Para a TE foi considerada a média ponderada obtida do Banco de Preços em Saúde, consultado em dezembro de 2024. As posologias foram definidas conforme informação em bula, para um tratamento contínuo com ciclos de 30 dias. Como mencionado na avaliação econômica, a SE identificou inconsistência entre os valores informados pelo demandante e os valores que constam no BPS. Deste modo, nos cálculos do impacto orçamentário foram aplicados os dois valores, até que o demandante possa esclarecer a inconsistência, durante a consulta pública. Os valores constam nas **Tabelas 7 e 8**.

Tabela 7. Custos do tratamento por paciente com câncer de mama precoce, RH+, HER2 negativo, com alto risco de recidiva (valores calculados pelo demandante)

Medicamento/apresentação	posologia	Preço da caixa	Custo anual
Abemaciclibe 150 mg com 60 comprimidos	1 comprimido 2x/dia	R\$ 11.968,30 ¹	R\$ 143.619,60
Anastrozol 1 mg com 30 comprimidos	1 comprimido/dia	R\$ 36,30	R\$ 435,60
Exemestano 25 mg com 30 comprimidos	1 comprimido/dia	R\$ 337,80	R\$ 4.053,60
Letrozol 2,5 mg com 30 comprimidos	1 comprimido/ dia	R\$ 45,30	R\$ 543,60
Tamoxifeno 20 mg com 30 comprimidos	1 comprimido/dia	R\$ 125,70	R\$ 1.508,40

¹Preço proposto pelo demandante

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Tabela 8. Custos do tratamento por paciente com câncer de mama precoce, RH+, HER2 negativo, com alto risco de recidiva (valores calculados pela Secretaria Executiva)

Medicamento/apresentação	posologia	Preço da caixa	Custo anual
Abemaciclibe 150 mg com 60 comprimidos	1 comprimido 2x/dia	R\$ 11.968,30	R\$ 143.619,60
Anastrozol 1 mg com 30 comprimidos	1 comprimido/dia	R\$ 6,89	R\$ 82,68
Exemestano 25 mg com 30 comprimidos	1 comprimido/dia	R\$ 67,99	R\$ 815,88
Letrozol 2,5 mg com 30 comprimidos	1 comprimido/ dia	R\$ 13,40	R\$ 160,80
Tamoxifeno 20 mg com 30 comprimidos	1 comprimido/dia	R\$ 14,35	R\$ 172,20

O demandante também considerou os custos relacionados aos eventos adversos tomando por base a frequência dos eventos graus 3 e 4 reportados no estudo monarchE. Os valores foram obtidos do SIGTAP (anexo 3).

O custo do tratamento subsequente foi estimado considerando-se 6 ciclos de quimioterapia a partir do valor de reembolso definido no SIGTAP para o procedimento 03.04.05.013 – quimioterapia do carcinoma de mama (R\$ 571,50). As quantidades de casos com doença em progressão foram obtida a partir da proporção observada no estudo monarchE.

7.2.3 Análise de sensibilidade

Na análise de sensibilidade determinística o demandante aplicou uma redução de 43% na dose de abemaciclibe nos primeiros 6 meses de tratamento, refletindo o ajuste de dose relatado no estudo monarchE.

7.2.4 Resultados da análise de impacto orçamentário

Com base na estimativa da população elegível calculada pelo demandante, participação de mercado e custos de tratamento informados, o valor incremental da incorporação de abemaciclibe para o tratamento de pacientes com câncer de mama inicial, RH positivo, HER2 negativo, linfonodo positivo, com alto risco de recidiva, na perspectiva do SUS, em um horizonte temporal de cinco anos, está descrito na **Tabela 9** (cenário base). O impacto orçamentário incremental com abemaciclibe seria de R\$ 33 milhões no primeiro ano da incorporação e chegaria a R\$ 186,95 milhões no quinto ano.

Tabela 9. Impacto orçamentário incremental (cenário incorporação) com a incorporação de abemaciclibe, calculado pelo demandante

Ano	População total elegível	Impacto orçamentário com terapia endócrina (Cenário referência)	Market-share	Impacto orçamentário com abemaciclibe+ terapia endócrina	Impacto Orçamentário Incremental
2026	2.544	R\$ 5.026.642,58	10%	R\$ 38.117.051,59	R\$ 33.090.409,01

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2027	2.558	R\$ 5.056.302,55	20%	R\$ 75.907.827,31	R\$ 70.851.524,77
2028	2.572	R\$ 5.084.604,08	30%	R\$ 114.275.982,70	R\$ 109.191.378,63
2029	2.585	R\$ 5.111.534,62	40%	R\$ 153.014.753,64	R\$ 147.903.219,02
2030	2.598	R\$ 5.136.916,27	50%	R\$ 192.093.359,88	R\$ 186.956.443,62
Total em 5 anos		R\$ 25.416.000,08	---	R\$ 573.408.975,13	R\$ 547.992.975,04

O demandante calculou o impacto orçamentário em um segundo cenário onde considerou o ajuste de dose relatado no estudo monarchE, aplicando uma redução de 43% na dose nos seis primeiros meses do tratamento (**Tabela10**).

Tabela 10. Impacto orçamentário incremental com a incorporação de abemaciclibe e considerando uma redução de dose nos primeiros seis meses de tratamento.

Ano	População total elegível	Impacto orçamentário com terapia endócrina (Cenário referência)	Market-share	Impacto orçamentário com abemaciclibe+ terapia endócrina	Impacto Orçamentário Incremental
2026	2.544	R\$ 5.026.642,58	10%	R\$ 27.420.643,03	R\$ 22.394.000,45
2027	2.558	R\$ 5.056.302,55	20%	R\$ 54.391.775,94	R\$ 49.335.473,40
2028	2.572	R\$ 5.084.604,08	30%	R\$ 81.825.790,86	R\$ 76.741.186,78
2029	2.585	R\$ 5.111.534,62	40%	R\$ 109.524.765,78	R\$ 104.413.231,16
2030	2.598	R\$ 5.136.916,27	50%	R\$ 137.466.655,99	R\$ 132.329.739,73
Total em 5 anos		R\$ 25.416.000,08	---	R\$ 410.629.631,61	R\$ 385.213.631,52

O demandante também testou dois outros cenários: sem custos dos eventos adversos e sem os custos do tratamento da progressão da doença (segunda linha de tratamento). No primeiro caso resultou em investimento incremental de R\$ 33,04 milhões no primeiro ano e R\$ 186,70 milhões no quinto ano. No segundo caso resultou em

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



investimento incremental de R\$ 33,09 milhões no primeiro ano e R\$ 187,13 milhões no quinto ano. Em ambos, demonstrando pouco impacto destes custos no modelo.

Com os valores dos medicamentos utilizados na terapia endócrina obtidos pela SE, o impacto orçamentário incremental ficou aproximadamente R\$ 11 milhões mais elevado do que o estimado pelo demandante (**tabela 11**).

Tabela 11. Impacto orçamentário incremental com a incorporação de abemaciclibe estimado pela Secretaria Executiva da Conitec

Ano	População total elegível	Impacto orçamentário com terapia endócrina (Cenário referência)	Market-share	Impacto orçamentário com abemaciclibe+ terapia endócrina	Impacto Orçamentário Incremental
2026	2.544	R\$ 3.323.469	10%	R\$ 39.609.093	R\$ 36.285.623
2027	2.558	R\$ 3.345.537	20%	R\$ 76.495.636	R\$ 73.150.099
2028	2.572	R\$ 3.366.742	30%	R\$ 114.509.549	R\$ 111.142.807
2029	2.585	R\$ 3.387.075	40%	R\$ 152.890.237	R\$ 149.503.162
2030	2.598	R\$ 3.405.772	50%	R\$ 191.606.803	R\$ 188.201.032
Total em 5 anos		R\$ 16.828.595,19	---	R\$ 575.111.318,43	R\$ 558.282.723,24

A Secretaria Executiva simulou um cenário alternativo 1 (**tabela 12**) utilizando os preços informados pelo demandante, mas com *market share* mais incisivo com abemaciclibe, tendo por base a magnitude do efeito na sobrevida livre de doença invasiva, que pode ser um atrativo para o seu emprego, independentemente do seu preço. Assim, aplicou-se uma variação no *market share* do abemaciclibe + terapia endócrina em relação à terapia endócrina sozinha variando de 10% a 90%, pois até o momento, não há medicamento com registro para competição de mercado, e abemaciclibe será acrescentado ao tratamento padrão atual, com a TE. Também se aplicou a redução de dose em 43% das pacientes.

Tabela 12. Impacto orçamentário incremental (cenário alternativo 1) com a incorporação de abemaciclibe

Ano	População total elegível	Impacto orçamentário com terapia endócrina (Cenário base)	Market-share	Impacto orçamentário com abemaciclibe+ terapia endócrina	Impacto Orçamentário Incremental
2026	2.544	R\$ 5.026.643,00	10%	R\$ 27.420.643	R\$ 22.394.000
2027	2.558	R\$ 5.056.303,00	30%	R\$ 81.381.209	R\$ 76.324.906
2028	2.572	R\$ 5.084.604,00	50%	R\$ 136.099.211	R\$ 131.014.607
2029	2.585	R\$ 5.111.535,00	70%	R\$ 191.354.611	R\$ 186.243.077
2030	2.598	R\$ 5.136.916,00	90%	R\$ 247.103.409	R\$ 241.966.493
Total em 5 anos		R\$ 25.416.000,08	---	R\$ 683.359.083,39	R\$ 657.943.083,31

Para simular uma difusão mais rápida, visto que este medicamento está em vias de ser implementado no SUS para o tratamento do câncer de mama metastático, foi aplicada uma difusão inicial de 50%, aumentando 10% por ano (Tabela 13, cenário alternativo 2).

Tabela 13. Impacto orçamentário incremental (cenário alternativo 2) com a incorporação de abemaciclibe

Ano	População total elegível	Impacto orçamentário com terapia endócrina (Cenário base)	Market-share	Impacto orçamentário com abemaciclibe+ terapia endócrina	Impacto Orçamentário Incremental
2026	2.544	R\$ 5.026.643,00	50%	R\$ 134.760.041	R\$ 129.733.399
2027	2.558	R\$ 5.056.303,00	60%	R\$ 162.349.507	R\$ 157.293.205
2028	2.572	R\$ 5.084.604,00	70%	R\$ 190.372.631	R\$ 185.288.027
2029	2.585	R\$ 5.111.535,00	80%	R\$ 218.631.227	R\$ 213.519.692
2030	2.598	R\$ 5.136.916,00	90%	R\$ 247.103.409	R\$ 241.966.493
Total em 5 anos		R\$ 25.416.000,08	---	R\$ 953.216.815,58	R\$ 927.800.815,49

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

7.2.5 Resultados das análises de sensibilidade

Na análise de sensibilidade, o impacto orçamentário incremental seria de R\$ 22,39 milhões no primeiro ano, e de R\$ 132,32 milhões no quinto ano, totalizando no período de 5 anos o incremento de R\$ 385,21 milhões.

7.2.6 Limitações e incertezas da análise de impacto orçamentário

O demandante apresentou os custos dos medicamentos utilizados na terapia endócrina com base na média ponderada do banco de preços em saúde. No entanto, na consulta realizada pela Secretaria Executiva, os valores estavam inconsistentes, gerando incertezas quanto aos resultados do impacto orçamentário informados pelo demandante. Esta incerteza deve ser esclarecida na consulta pública.

No custo do tratamento subsequente o demandante utilizou o valor de R\$ 571,50, correspondente ao código do procedimento 03.04.05.013 – quimioterapia do carcinoma de mama no SIGTAP. Consta na descrição deste código que se trata de quimioterapia adjuvante do carcinoma de mama em estádio I. Em se tratando de doença em progressão, talvez este não seja o código mais adequado para este cenário. Existem códigos para estádio II e III, bem como para quimioterapia paliativa de 2^a linha do carcinoma de mama metastático ou recidivado.

O cenário alternativo sugerido pela Secretaria Executiva, com participação de mercado em maior volume, pode não representar a preferência na prática clínica ou dos gestores.

8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram realizadas buscas nos sítios eletrônicos das agências de avaliação de ATS para verificar se houve avaliação e qual foi a recomendação. As agências no Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence – NICE*)²⁴, Canadá (CDA-AMC *Canada's Drug Agency L'Agence des médicaments du Canada* – antiga CADTH)²⁵, Escócia (*Scottish Medicines Consortium - SMC*)²⁶, França (*Haute Autorité de Santé*)²⁷ e Austrália (*The Pharmaceutical Benefits Scheme - PBS*)²⁸ incorporaram abemaciclibe para a mesma indicação pleiteada pelo demandante (**Quadro 7**). Em todos os casos, a incorporação foi atrelada a acordo comercial. A agência de Portugal (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde – INFARMED) não analisou este medicamento para população em tratamento adjuvante.

A indicação para uso de abemaciclibe foi detalhada pelo NICE e pelo CDA-AMC desta forma: *Abemaciclibe associado com terapia endócrina deve ser utilizado para o tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama inicial, receptor hormonal positivo, HER2 negativo, linfonodo positivo, com alto risco de recidiva com as seguintes características clínicas e patológicas:*

- pelo menos 4 linfonodos axilares positivos; ou
- 1 a 3 linfonodos axilares positivos e pelo menos um dos seguintes critérios: doença grau 3 (definida como pelo menos 8 pontos no sistema de graduação Bloom-Richardson modificado ou equivalente), ou tamanho do tumor primário ≥ 5 cm.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A agência canadense acrescentou aos critérios acima a ocorrência de 1 a 3 linfonodos axilares positivos + a pontuação de Ki-67 ≥ 20% (se o tamanho do tumor é < 5 cm e a doença não é grau 3).

Quadro 7.Recomendação das agências de ATS internacionais

País, agência	Ano	Comentários sobre a incorporação
Reino Unido, NICE	2022	Abemaciclibe + TE reduz o risco de recidiva após a cirurgia ao aumentar o tempo de sobrevida livre de doença. Por quanto tempo essa terapia é capaz de causar benefício, é incerto. Assim como é incerto se é um tratamento custo-efetivo. No entanto, as probabilidades estimadas estavam dentro de valores considerados aceitáveis pelo NICE.
Escócia, SMC	2022	Com base no mesmo estudo clínico submetido para as demais agências, chegaram às mesmas conclusões, incluindo as incertezas a respeito da sobrevida global.
Canadá, CDA- AMC	2023	O ensaio clínico demonstrou que o tratamento com abemaciclibe + TE retardou a recidiva, mantendo a qualidade de vida, com efeitos colaterais manejáveis. Não foi considerado custo-efetivo comparado à TE sozinha. Para atingir o limiar de custo-efetividade seria necessária uma redução de 51% no preço. Apesar da incerteza sobre o benefício clínico na sobrevida global, consideraram que o desfecho sobrevida livre de doença invasiva também é clinicamente importante, bem reconhecido e aceito nos ensaios clínicos. Como os pacientes vivem por longo tempo, torna-se um desafio demonstrar o benefício na sobrevida global.
França, HA	2023	O Comitê considerou que abemaciclibe não forneceu valor agregado clínico em comparação com a terapia endócrina padrão, e que o benefício na sobrevida livre de doença invasiva era modesto. Por outro lado, reconheceram que se tratava de uma necessidade não atendida e que o estudo demonstrou impacto adicional sobre a morbidade.
Australia	2023	O comitê recebeu a demanda por três vezes. Na primeira, a recomendação foi desfavorável. Na segunda vez, foi favorável, mas com algumas limitações, para as quais, a terceira submissão foi feita para resolve-las. O medicamento foi considerado custo-efetivo, com valor da razão de custo-efetividade incremental por QALY, abaixo do limiar definido.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov, Cortellis™ e base de ensaios clínicos da Anvisa, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de com câncer de mama precoce, RH positivo, HER2 negativo e linfonodo positivo. A busca foi realizada em 09 de Janeiro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: C50 - Neoplasia maligna da mama, fases de estudo 3,4 (29)
- (2) ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | HR+ HER2- Breast Cancer | Phase 3, 4 (30)
- (3) Cortellis: Current Development Status (Indication (HR+/HER2- breast cancer) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 4 Clinical) (31)

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (32, 33, 34). Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*) e CDA (*Canada's Drug Agency*).

Foram excluídas as tecnologias (ribociclibe e palbociclibe) constantes no PCDT vigente de câncer de mama, publicado na portaria conjunta SAES/SECTICS nº 17, de 25 de novembro de 2024.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se sete tecnologias para compor o esquema terapêutico de câncer de mama precoce, RH positivo, HER2 negativo e linfonodo positivo (Quadro 8).

Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento de câncer de mama precoce, RH positivo, HER2 negativo e linfonodo positivo

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise [agência [ano]]	Recomendação de agência de ATS
Apatinib ou Rivoceranib	Antagonista do receptor VEGF-2; Inibidor da proteína tirosina quinase	VO	Fase 1 ^a (7,8)	-	-
Culmcericlib	Inibidor da proteína tirosina quinase ciclina dependente 2, 4 e 6	VO	Fase 3 ^a (9)	-	-
Dalpiciclib	Inibidor da proteína tirosina quinase ciclina dependente 4 e 6	VO	Fase 3 ^c (10)	-	-
Fluzoparib	Inibidor da poli ADP ribose polimerase 1 e 2	VO	Fase 3 ^a (11)	-	-
Camizestrant	Antagonista no receptor de estrogênio	VO	Fase 3 ^a (12,13) (Com centro de pesquisa no Brasil)	-	-
Giredestrant	Antagonista no receptor de estrogênio	VO	Fase 3 ^a (14) (Com centro de pesquisa no Brasil)	-	-
Imlunestranto	Antagonista no receptor de estrogênio	VO	Fase 3 ^a (15) (com centro de pesquisa no Brasil)	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em fevereiro de 2025.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice – National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency; VO – via oral

^a Recrutando

^b Não recrutando ainda

^c Ativo, não recrutando

Informações adicionais sobre as tecnologias incluídas:

O Apatinib, também conhecido como Rivoceranib é uma pequena molécula sendo testada em fase 3 em dois ensaios clínicos: NCT05889871 e NCT06447623; para avaliar sua eficácia e segurança em uso combinado com terapia endócrina padrão em terapia intensiva adjuvante para câncer de mama de alto risco precoce do tipo HR positivo/HER2 negativo SNF4.

Os dois estudos estão em fase inicial, um sem recrutamento ainda no momento e outro em fase de recrutamento. A finalização de ambos está prevista a partir de 2026. O medicamento foi designado apenas como órfão na EMA para a indicação de carcinoma hepatocelular em 2024.

O Culmcericlib é uma pequena molécula sendo testada em ensaio clínico de fase 3 somente na China, para avaliar sua eficácia e segurança em combinação com terapia endócrina como tratamento adjuvante em pacientes HR positivo/HER2 negativo. Sua finalização está prevista para 2027 e não há avaliação por agência sanitária até o momento. Outro inibidor de tirosina quinase dependente de ciclina sendo desenvolvido para a condição deste relatório é o Dalpiciclib, com ensaio clínico de fase 3 com status de ativo sem recrutamento no momento, ocorrendo também na China. Sua finalização está prevista para 2031.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O Fluzoparib é uma pequena molécula sendo testada em ensaio clínico de fase 3, está em etapa de recrutamento para avaliar a eficácia e segurança como tratamento adjuvante para câncer de mama precoce do tipo HR positivo/HER2 negativo SNF3. A finalização do estudo está prevista para 2031 e não há avaliação por agência sanitária até o momento.

Três moléculas pequenas antagonistas do receptor de estrogênio estão em desenvolvimento, Giredestrant, Camizestrant e Imlunestrant. As três tecnologias estão em ensaio clínico de fase 3 com status de recrutamento no momento para avaliar a eficácia e segurança no tratamento de pacientes com câncer de mama inicial HR positivo/HER2 negativo com risco intermediário ou alto. A finalização dos estudos está prevista a partir de 2032 e não há avaliação por agência sanitária até o momento.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há um estudo que analisou a eficácia e segurança de abemaciclibe associado à terapia endócrina no tratamento do câncer de mama precoce, receptor hormonal positivo, HER2 negativo, linfonodo positivo e alto risco de recorrência. Neste estudo, o desfecho principal foi a sobrevida livre de doença invasiva (SLDI), que parece ser um desfecho substituto para a sobrevida global. O estudo está em andamento, com previsão de término em 2029. Até maio de 2025, com base na publicação dos resultados da segunda análise interina, esta combinação não obteve ganho clínico significativo na sobrevida global, apenas na SLDI, ao reduzir o risco em 32%. Abemaciclibe causou eventos adversos, sendo o mais frequente a diarreia.

Na avaliação econômica, a razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 270.728,54 por anos de vida ajustados por qualidade (QALY) na comparação com terapia endócrina sozinha. Este valor incremental está acima do limiar de custo efetividade alternativo, recomendado pela Conitec. A análise utilizou dados da SLDI e da SG.

Na avaliação do impacto orçamentário, considerando o desconto de ofertado pelo demandante sobre o PMVG 18%, o impacto orçamentário incremental no primeiro ano de incorporação seria de R\$ 33.090.409,01, no quinto ano, de R\$ 186.956.443,62, totalizando aproximadamente R\$ 548 milhões em cinco anos.

Das seis agências de ATS consultadas, com base no mesmo estudo apresentado neste relatório e modelo econômico, cinco já fizeram recomendação de incorporação de abemaciclibe para o tratamento de pacientes com câncer de mama precoce, receptor hormonal positivo, HER2 negativo e alto risco de recorrência.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 24/2025 esteve aberta durante o período de 11/03/2025 a 20/03/2025. Houve apenas uma inscrição, mas a pessoa inscrita optou por retirar sua participação. Assim, a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento. A participante, de 37 anos, relatou que descobriu o câncer de mama receptor hormonal positivo em 2023 após realizar o autoexame das mamas. Após o diagnóstico, realizou acompanhamento com médico oncologista para saber qual o tratamento indicado para o seu caso. Iniciou o tratamento com quimioterapia, seguida por cirurgia de mastectomia total e radioterapia.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Relatou que atualmente tem feito o tratamento com medicamentos hormonais, letrozol e abemaciclibe. Acessa o abemaciclibe pelo seu convênio médico. Destacou que por ser uma paciente jovem e pelo câncer ser considerado agressivo e propenso a ter recidiva, o convênio autorizou o acesso ao medicamento. Mencionou que se caso precisasse comprá-lo, não conseguiria devido ao alto custo e ao fato de estar fora do seu orçamento familiar.

Compartilhou que o abemaciclibe foi apresentado como um medicamento de ponta, com possibilidade de evitar recidivas e melhorar sua qualidade de vida. Quanto aos eventos adversos do medicamento, referiu episódios persistentes de diarreia após as refeições, controlados com o uso de outro medicamento. Depois de cinco meses de uso do abemaciclibe, teve uma redução de dose sugerida pela oncologista de 150 mg para 100 mg, pois estava com diarreia frequente. Desde então, não usa outros medicamentos para conter a diarreia. Em outubro de 2025, concluirá dois anos de tratamento com o medicamento avaliado.

Quanto ao processo de redução da dose, informou que iniciou fazendo uso de 150 mg mas como chegava a ter cinco/seis episódios de diarreia por dia, foi preciso reduzir para 100mg. No momento toma dois comprimidos de 100mg (manhã e noite) ao dia. Na primeira semana que fez a redução, sentiu a diferença na interrupção da diarreia. Em outubro de 2025, finaliza os dois anos que inicialmente recebeu a indicação para fazer uso do medicamento. Tem realizado acompanhamento contínuo e até o momento não houve retorno do tumor. No início do diagnóstico foi informada que o tipo de câncer era considerado de alto risco e por ter o linfonodo positivo, positivo hormonal, era uma tendência de ser metastático.

O vídeo da 142ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



12. DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL

Os membros reconheceram o benefício clínico obtido com abemaciclibe na população elegível, apesar da baixa magnitude do efeito observado na sobrevida global. A maioria considerou que o desfecho sobrevida livre de doença invasiva é um desfecho importante. O evento adverso diarreia e a redução da dose por conta disso foram tópicos bastante explorados na discussão com o médico especialista. A maioria considerou que apesar deste benefício clínico, o custo do tratamento resultou em valores da razão de custo efetividade incremental e do impacto orçamentário elevados. Considerando que este medicamento já foi incorporado para tratar pacientes com câncer de mama metastático e que está em fase de implementação, os membros acreditam que a empresa possa oferecer um desconto maior sobre o preço do medicamento ao ampliar o número de usuárias.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do comitê de medicamentos, presentes na 142ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 03/07/2025, sem nenhum conflito de interesse com o tema, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com a recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS de abemaciclibe para o tratamento de câncer de mama precoce, receptor hormonal positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, linfonodo positivo e com alto risco de recorrência. Para esta decisão os membros consideraram o benefício clínico na redução do risco de recidiva, as incertezas na sobrevida global, a razão de custo-efetividade por anos de vida ajustados pela qualidade acima do limiar estabelecido em 2022, e o elevado valor no impacto orçamentário.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



14. REFERÊNCIAS

1. Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17). doi:10.3390/cancers13174287
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. doi:<https://doi.org/10.3322/caac.21834>
3. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: Incidência de Câncer No Brasil. ; 2023. Accessed September 5, 2024. <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
4. Li J, Chen Z, Su K, Zeng J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(7):8500-8505.
5. Yeo SK, Guan JL. Breast Cancer: Multiple Subtypes within a Tumor? *Trends Cancer.* 2017;3(11):753-760. doi:10.1016/j.trecan.2017.09.001
6. Alves CG, Pimentel BN, Machado BX, et al. Subtipos moleculares do carcinoma de mama: como diferem do ponto de vista prognóstico? *Brazilian Journal of Health Review.* 2024;7(2):e68034. doi:10.34119/bjhrv7n2-098
7. Brasil. Ministério Da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Do Complexo Econômico-Industrial Da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Do Câncer de Mama. Portaria Conjunta SAES/SECTICS Nº 17, de 25 de Novembro de 2024.; 2024. Accessed May 10, 2025. <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-conjunta-saes/sectics-n-17-de-25-de-novembro-de-2024-599890449>
8. Cheng L, Swartz MD, Zhao H, 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):800-809. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-1089
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet.* 2015;386(10001):1341-1352. doi:10.1016/S0140-6736(15)61074-1
10. Sheffield KM, Peachey JR, Method M, et al. A Real-World US Study of Recurrence Risks using Combined Clinicopathological Features in HR-Positive, HER2-Negative Early Breast Cancer. *Future Oncology.* 2022;18(21):2667-2682. doi:10.2217/fon-2022-0310
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria SCTIE nº 73, de 6 de dezembro de 2021. Aprova a incorporação dos inibidores de ciclinas para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático. Accessed May 12, 2025. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2021/20211207_portaria_73.pdf

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

12. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, et al. Proposal for Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials: The STEEP System. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(15):2127-2132. doi:10.1200/JCO.2006.10.3523
13. Tolaney SM, Garrett-Mayer E, White J, et al. Updated Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP) in Adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: STEEP Version 2.0. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(24):2720-2731. doi:10.1200/JCO.20.03613
14. Untch M, Pérrol D, Mayer EL, et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in HR+/HER2– early breast cancer: A correlation analysis. *Eur J Cancer*. 2024;202:113977. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.113977>
15. 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*. 2020;38(34):3987-3998. doi:10.1200/JCO.20.02514
16. 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*. 2024;42(9):987-993. doi:10.1200/JCO.23.01994
17. 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. doi:10.1016/j.ejca.2024.113555
18. 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*. 2021;32(12):1571-1581. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.015
19. Sledge GW, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(25):2875-2884. doi:10.1200/JCO.2017.73.7585
20. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(32):3638-3646. doi:10.1200/JCO.2017.75.6155
21. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Sistema de Informações Hospitalares do SUS - AIH [Internet]. . Accessed May 14, 2025. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202&id=11633>
22. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. (n.d.). Female breast cancer subtypes - Cancer stat facts. SEER. . Accessed May 14, 2025. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



23. Li N, Deng Y, Zhou L, et al. 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. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):140. doi:10.1186/s13045-019-0828-0
24. National Institute of Health and Care Excellence (NICE) 2022 [Internet]. Abemaciclib with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive early breast cancer at high risk of recurrence. Accessed May 14, 2025. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta810/chapter/1-Recommendations>
25. Canada's Drug Agency (CDA) 2024 [Internet]. Reimbursement Recommendation Abemaciclib (Verzenio). Accessed May 14, 2025. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0345_Final_Recommendation.pdf
26. Scottish Medicines Consortium (SMC) 2022 [Internet]. Abemaciclib 50mg, 100mg and 150mg film-coated tablets (Verzenios®). Accessed May 14, 2025. <https://scottishmedicines.org.uk/media/7296/abemaciclib-verzenios-final-nov-2022-for-website.pdf>
27. Hauté Autorité de Santé (HAS) 2023 [Internet]. Abemaciclib (verzenios) 50, 100 and 150 mg. Accessed May 14, 2025. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-02/verzenios_24052023_summary_ct20208.pdf
28. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). PBAC. 2018.
29. Anvisa [Internet]. Acessado em janeiro de 2025. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=C50&fasesEstudo=3,4&situacoesEstudo,4,3>
30. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em janeiro de 2025. Disponível em:
https://clinicaltrials.gov/search?cond=%20HR%2B%20HER2%20Breast%20Cancer&primComp=2020-01-01_&aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr
31. Clarivate Analytics, Cortellis. "Drug Report" [Internet]. Acessado em janeiro de 2025. Disponível em:
<https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
32. Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em janeiro de 2025. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
33. EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em janeiro de 2025. Disponível em
<https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
34. FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em janeiro de 2025. Disponível em:
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
35. Clinicaltrials.gov. Acessado em fevereiro de 2025. Disponível em:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05889871>
36. Clinicaltrials.gov. Acessado em fevereiro de 2025. Disponível em:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06447623>

37. Clinicaltrials.gov. Acessado em fevereiro de 2025. Disponível em:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05780567>

38. Clinicaltrials.gov. Acessado em fevereiro de 2025. Disponível em:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04842617>

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



15. APÊNDICE

A. Patentes do medicamento Abemaciclibe

Foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 12 d fevereiro de 2025, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e Orange book: foi utilizada a palavra-chave: ["Abemaciclib OR verzenios"]
- (2) Espacenet; PatentScope: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão ativos para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia abemaciclibe, foi identificado 1 (um) documento patentário vigente na base de patentes do INPI, como demonstrado no **Quadro 19**.

Quadro 19. Patente vigente para a tecnologia abemaciclibe, depositada no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
PI0924183	Inibidores de CDK4/6 quinase, seus usos e sua forma cristalina III, e formulação farmacêutica	Inibidores de CDK4/6 quinase, seus usos e sua forma cristalina III, e formulação farmacêutica	15/12/2029

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996), e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas na Lei nº 9.279/1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) com o disposto no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

É sobremodo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

Referências:

1. CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em:
<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 12 de fev. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 12 de fev. de 2025.
3. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>. Acesso em 12 de fev. de 2025.
4. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 12 de fev. de 2025.
5. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 12 de fev. de 2025.
6. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 12 de fev. de 2025.
7. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 12 de fev. de 2025.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



16. ANEXOS

Anexo 1. Estratégias de busca elaboradas pelo demandante

Bases de dados	Estratégia de busca	n
MEDLINE e EMBASE (via embase.com)	#5, #1 AND #2 AND #3 AND #4 #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) #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 inhibitor" 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) #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	783 4,131,656 416,929
	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" OR "mammary 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) #1, ("abemaciclib"/exp OR ["abemaciclib"]) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim) 3,740	738,485
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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Anexo 2.

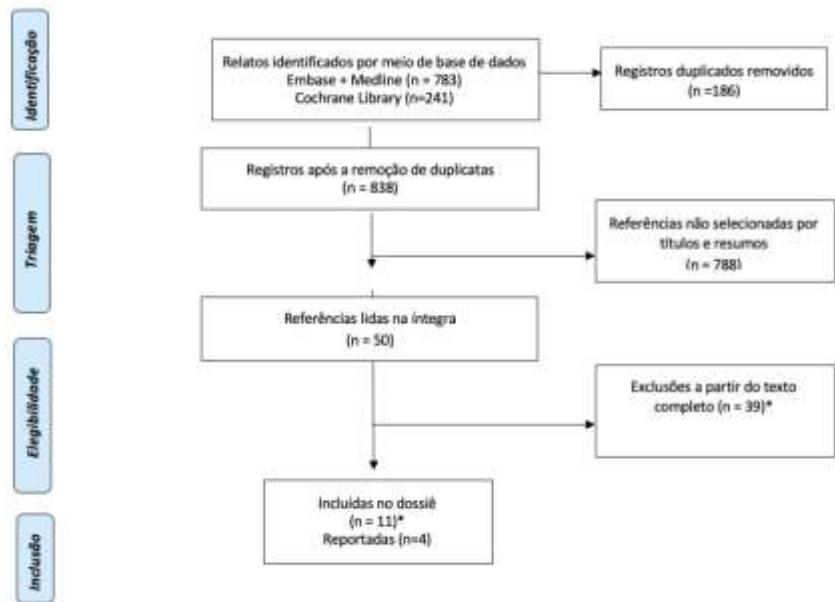


Figura 7. Fluxograma de seleção dos estudos, conduzida pelo demandante.

Fonte: Dossiê do demandante, página 54.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

ANEXO 3. Custo dos eventos adversos

Evento adverso grupo NIV	Proporção AEs = %	Proporção IP = %	Valor	Referência para cálculo
Desconforto	10,0%	0,0%	R\$ 350,00	Cálculo é feito com consideração de recursos utilizados de intervenções e uso crônico da tabagia (SGCTAP-00-MJ).
Laxosepsis	11,4%	0,0%	R\$ 350,00	Cálculo é feito com consideração de recursos utilizados de intervenções e uso crônico da tabagia (SGCTAP-00-MJ).
Diarréia	1,0%	0,0%	R\$ 350,00	Cálculo é feito com consideração de recursos utilizados de intervenções e uso crônico da tabagia (SGCTAP-00-MJ).
Urtecaaria	3,4%	0,0%	R\$ 350,00	Cálculo é feito com consideração de recursos utilizados de intervenções e uso crônico da tabagia (SGCTAP-00-MJ).
Hedope	2,0%	0,0%	R\$ 350,00	Suposição = 1 - considera com menor gravidade = hemorragia peritoneal (ZNC) e inconveniente na qualificação.
Eventos de sangramento	1,0%	0,0%	R\$ 350,00	Cálculo é feito com consideração de recursos utilizados de intervenções e uso crônico da tabagia (SGCTAP-00-MJ).
Edema	0,4	0,0%	R\$ 350,00	Cálculo é feito com consideração de recursos utilizados de intervenções e uso crônico da tabagia (SGCTAP-00-MJ).
Transtorno depressivo	1,0%	0,0%	R\$ 350,00	Cálculo é feito com consideração de recursos utilizados de intervenções e uso crônico da tabagia (SGCTAP-00-MJ).
Anorexia	1,0%	0,0%	R\$ 350,00	Cálculo é feito com menor gravidade = hemorragia peritoneal (ZNC) e inconveniente na qualificação + 1 - considera uso maior, gravidade = hemorragia completa (ZNC) e inconveniente completa + fatores como tabagismo tabaco.
Doenças mentais	1,0%	0,0%	R\$ 350,00	Suposição = 1 - uso de menor uso de tabaco.
Transtorno de humor	1,0%	0,0%	R\$ 350,00	Suposição = 1 - uso de menor uso de tabaco.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**