

Brasília, DF | Junho de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Succinato de ribociclibe

em associação aos inibidores de aromatase não esteroidais (IANE), no tratamento adjuvante de pacientes adultos com **câncer de mama inicial**, receptor hormonal positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (RH+/HER2-) linfonodo positivo (N+) e com alto risco de recorrência

2026 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 em Saúde - SCTIE

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

Instituto Vértice

Andréa da Silva Dourado

Isandra de Oliveira Meirelles Martins

Tainá Freitas Saldanha

Daniela Oliveira de Melo

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aline do Nascimento - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Patentes

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Perspectiva do paciente

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Laura Mendes Ribeiro - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Revisão

Victoria Baggi de Mendonça Lauria - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Cecília Menezes Farinasso - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Rafael Poloni - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm 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 população.

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 qual considera para a emissão de recomendações as 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 ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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.

A Conitec é composta por uma 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 e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. 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/ SCTIE/MS).

Cada Comitê da Conitec é composto por dezessete membros com direito a voto, sendo: um representante de cada uma das oito Secretarias do Ministério da Saúde – presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde – 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), Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) integrante da Rebrats e de organização da sociedade civil.

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. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SCTIE no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em 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.

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 para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, 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.

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos pelo demandante	19
Figura 2. Classificação da qualidade da evidência do estudo NATALEE	21
Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos	23
Figura 4. Explicação da seleção de pacientes do estudo NATALEE para o braço de tratamento com ribociclibe + IANE. Em comparação com o braço de abemaciclibe + TE da coorte 1 do estudo monarchE para a análise primária.	27
Figura 5. Resumo do <i>hazard ratio</i> de sobrevida livre de doença invasiva a partir de análises de comparação indireta ajustadas por pareamento não ancorado: ribociclibe + IANE na população selecionada do estudo NATALEE versus abemaciclibe + TE na coorte 1 do estudo monarchE.	31
Figura 6. Análise primária. (A) curva SLDi KM para ribociclibe + IANE na população NATALEE selecionada versus abemaciclibe + TE na coorte 1 do monarchE e (B) curva KM SLDi para braços TE para os mesmos subgrupos de pacientes.	32
Figura 7. Resumo do <i>hazard ratio</i> de SLRD das análises MAIC não ancoradas: ribociclibe + IANE na população selecionada do NATALEE versus abemaciclibe + TE na coorte 1 do monarchE.	33
Figura 8. Análise primária. (A) Curva SLRD KM para ribociclibe + IANE na população NATALEE selecionada versus abemaciclibe + TE na coorte 1 do monarchE e (B) curva SLRD KM para braços de TE para os mesmos subgrupos de pacientes.	34
Figura 9. Resumo <i>odds ratio</i> (IC 95%) para a análise primária de segurança comparando ribociclibe + IANES na população selecionada do estudo NATALEE versus abemaciclibe + TE na coorte 1 do estudo monarchE.	36
Figura 10. Estrutura do modelo proposto pelo demandante	50
Figura 11. Análise de sensibilidade probabilística apresentada pelo demandante	55
Figura 12. Análise de sensibilidade probabilística ajustada	58
Figura 13. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística para o cenário base ajustado	67

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia succinato de ribociclibe	16
Quadro 2. Preço proposto por custo unitário	17
Quadro 3. Pergunta PICOT (população, intervenção, comparadores, "outcomes" [desfecho] e tipo de estudo) elaborada pelo demandante.....	18
Quadro 4. Pergunta PICOT (população, intervenção, comparadores, desfechos [outcomes] e tipo de estudo) ajustada pelo parecerista	21
Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos pareceristas do NATS	48
Quadro 6. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário apresentado pelo demandante e comentários do parecerista	58
Quadro 7. Medicamentos potenciais para o tratamento adjuvante de câncer de mama inicial, RH positivo, HER2 negativo, linfonodo positivo e alto risco de recorrência.....	71

TABELAS

Tabela 1. Principais critérios de elegibilidade para os estudos monarchE e NATALEE.....	24
Tabela 2. Fatores de ajuste incluídos na análise primária de comparação indireta ajustada por correspondência e nas análises de sensibilidade 1 e 2.....	26
Tabela 3. Características dos pacientes antes e depois do ajuste na população selecionada do NATALEE.....	28
Tabela 4. Apreciação crítica adaptada usando como base o <i>NICE DSU Technical Support Document 18</i>	40
Tabela 5. Comparação de eventos adversos do tratamento na coorte 1 do grupo monarchE e na população selecionada de pacientes do grupo NATALEE após a ponderação.....	51
Tabela 6. Utilidades por estado de tratamento do modelo proposto pelo demandante.....	52
Tabela 7. Parâmetros de custo dos medicamentos ribociclib e abemaciclibe apresentado pelo demandante.....	52
Tabela 8. Custos anuais por estado de tratamento do modelo apresentado pelo demandante.....	53
Tabela 9. Resultados da análise de custo-utilidade apresentada pelo demandante.....	54
Tabela 10. Utilidade por estado de saúde ajustado para realidade brasileira.....	56
Tabela 11. Preço unitário e custo de tratamento anual com terapia endócrina.....	57
Tabela 12. Custos anuais por estado de tratamento ajustados.....	57
Tabela 13. Resultados da análise de custo-utilidade ajustada.....	57
Tabela 14. Estimativa da população da população elegível da análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante..	60
Tabela 15. Acompanhamento das coortes em cada ano da análise de impacto orçamentário proposta pelo demandante.....	60
Tabela 16. Difusão da tecnologia para os cenários propostos pelo demandante.....	60
Tabela 17. Difusão da tecnologia para os cenários alternativo proposto pelo demandante.....	61
Tabela 18. Análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante – cenário base.....	61
Tabela 19. Análise de impacto orçamentário considerando apenas custos de tratamento apresentada pelo demandante – cenário base.....	61
Tabela 20. Análise de cenário de impacto orçamentário em cinco anos – cenário alternativo.....	62
Tabela 21. Análise de impacto orçamentário considerando apenas custos de tratamento apresentada pelo demandante – cenário alternativo.....	62
Tabela 22. Estimativa ajustada da população elegível.....	63
Tabela 23. Análise de cenário de impacto orçamentário em cinco anos – cenário base ajustado.....	63
Tabela 24. Análise de impacto orçamentário considerando apenas custos de tratamento apresentada pelo demandante – cenário base ajustado.....	64
Tabela 25. Análise de cenário de impacto orçamentário em cinco anos – cenário alternativo ajustado.....	64
Tabela 26. Análise de impacto orçamentário considerando apenas custos de tratamento apresentada pelo demandante – cenário alternativo ajustado.....	64
Tabela 27. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário ajustada para o cenário base.....	65
Tabela 28. Resultado da análise de sensibilidade determinística para o cenário base ajustado.....	66
Tabela 29. Custo de aquisição do ribociclibe por ano.....	68

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	12
4.2 Diagnóstico da doença	13
4.3 Tratamento recomendado	14
4.4 Histórico de recomendações da Conitec.....	15
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	15
5.1 Características gerais.....	15
5.2 Preço proposto para incorporação.....	17
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	17
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante comentadas pelo parecerista.....	17
6.2 Análise de evidências realizada pelo Instituto Vértice.....	21
6.3 Caracterização do estudo incluído	23
6.4 Efeitos desejáveis da tecnologia	30
6.4.1 Avaliação da qualidade de vida.....	35
6.5 Efeitos indesejáveis da tecnologia	35
6.6 Limitações da evidência	37
6.7 Risco de viés dos estudos incluídos.....	38
6.8 Certeza geral das evidências (GRADE).....	42
6.9 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	42
6.10 Evidências complementares.....	43
7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	48
7.1 Análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo demandante	48
7.1.1 Tecnologias comparadas	49
7.1.2 Estrutura do modelo	50
7.1.3 Parâmetros utilizados.....	51
7.1.4 Pressuposto do modelo.....	53
7.1.5 Análise de sensibilidade	54
7.1.6 Resultados	54
7.1.7 Limitações do modelo	55
7.2 Análises adicionais realizadas pelos pareceristas	56
7.3 Impacto orçamentário.....	58

7.3.1	Análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante	59
7.3.2	Análise de impacto orçamentário realizada pelo NATS.....	62
7.4	Custo de aquisição.....	67
8.	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	68
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	70
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	73
12.	DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL	74
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	74
14.	REFERÊNCIAS.....	76
APÊNDICE 1		82
APÊNDICE 2 - PATENTES VIGENTES.....		85

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação do succinato de ribociclibe em associação aos inibidores de aromatase não esteroidais, no tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial, receptor hormonal positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (RH+/HER2-) linfonodo positivo (N+) e com alto risco de recorrência, demandada pela Novartis Biociências S.A. Este relatório foi elaborado pelo Instituto Vértice em colaboração com a Secretaria Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do succinato de ribociclibe, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Relatório preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Succinato de ribociclibe comprimidos de 200 mg.

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

Demandante: Novartis Biociências S.A.

Introdução: O câncer de mama é a neoplasia mais incidente no sexo feminino, sendo o subtipo receptor hormonal positivo e HER2 negativo (RH+/HER2-) o mais comum, correspondendo a 70% dos casos. O tratamento no cenário inicial tem finalidade curativa, visando a eliminação de micrometástases residuais para prevenir a progressão para a fase metastática. Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de câncer de mama, publicado em 2024, a terapia endócrina (TE) é a abordagem terapêutica recomendada para adjuvância, mas pacientes com alto risco mantêm risco substancial de recidiva invasiva. Em 2025, o abemaciclibe foi incorporado como estratégia de intensificação de tratamento para essa população com duração de tratamento de dois anos. O succinato de ribociclibe, uma possível alternativa ao abemaciclibe, possui registro na Anvisa para o tratamento adjuvante por três anos em associação à TE, configurando-se como uma nova opção para pacientes com câncer de mama inicial RH+/HER2-, N+ e alto risco.

Histórico de recomendações da Conitec: Succinato de ribociclibe foi incorporado ao SUS em 2021 para câncer de mama localmente avançado ou metastático RH+/HER2- como tratamento de primeira linha para mulheres em peri, pré e pós-menopausa, e como segunda linha independentemente do status menopausal.

Pergunta: O tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial RH+/HER2-, linfonodo positivo e alto risco de recorrência, com succinato de ribociclibe mais IANE é eficaz e seguro quando comparado ao tratamento com abemaciclibe combinado à terapia endócrina?

Evidências clínicas: Foi realizada uma análise com o objetivo de identificar estudos que avaliassem a eficácia e a segurança do succinato de ribociclibe mais IANE (inibidor de aromatase não esteroideal) quando comparado ao tratamento com abemaciclibe combinado à TE. A busca foi realizada nas bases de dados Medline (via Pubmed), Embase (via Elsevier), BVS e Cochrane Library, no dia 6 de março de 2026. Foi incluído um estudo de uma comparação indireta ajustada por *matching* (MAIC). Em comparação aos pacientes tratados com abemaciclibe + TE, os resultados indicam que aqueles expostos ao ribociclibe + IANE apresentaram eficácia semelhante tanto para sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) com *Hazard Ratio* (HR) de 0,901 e IC95% 0,678–1,197; quanto para sobrevida livre de recorrência distante (SLRD) com HR de 0,946 e IC95% 0,686 a 1,305, com intervalos de confiança cruzando o valor nulo. Quanto aos desfechos de segurança, o ribociclibe + IANE foi associado a menor risco de diarreia (OR 0,11), leucopenia (OR 0,27) e linfopenia (OR 0,14), porém maior risco de elevação de ALT (OR 3,94) e neutropenia (OR 1,56). Contudo, as evidências se basearam em uma comparação indireta não ancorada com limitações metodológicas relevantes, incluindo confundimento residual, redução expressiva do tamanho amostral, heterogeneidade entre os estudos e uso de dados reconstruídos. Sendo assim, não há evidência robusta para confirmar ou refutar a superioridade entre os tratamentos. A MAIC tem transparência metodológica razoável, mas alto risco de viés global devido à comparação não ancorada (mesmo havendo comparador comum), e à dependência de pressupostos fortes e não verificáveis sobre ajuste completo de fatores prognósticos e modificadores de efeito.

Avaliação econômica: O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade a partir de um modelo de sobrevida particionada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), com horizonte temporal *life-time* dividido em ciclos anuais, para avaliar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) do succinato de ribociclibe + IANE em relação ao abemaciclibe + TE para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama em estágio precoce, RH+/HER2-/N+, com alto risco de recorrência. Como resultado, o succinato de ribociclibe foi associado a uma utilidade incremental de 0,09 e um custo incremental de - R\$ 1.952,30, sendo classificado como dominante em 51% das simulações da análise de sensibilidade probabilística. Considerando um limiar de custo-efetividade de R\$ 120.000,00 por ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ), a tecnologia foi considerada custo-efetiva em 25% das simulações. Foram realizadas análises complementares ajustando parâmetros de custo e utilidade no modelo proposto pelo demandante. Apesar do ajuste, a análise adicional se aproximou do resultado principal, com efetividade incremental de 0,09 e custo incremental de - R\$ 1.801,49 associado a tecnologia. A associação do succinato de ribociclibe + IANE foi dominante em 54,9% das simulações e custo-efetivo em 24,2% delas.

Análise de impacto orçamentário: Foi realizada uma avaliação de impacto orçamentário da incorporação do succinato de ribociclibe para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama precoce RH+/HER2-/N+ e alto risco de recorrência. A população elegível foi calculada com base em dados do DATA-SUS e dados de literatura. O impacto orçamentário foi calculado em duas situações: (1) considerando todos os custos de tratamento e acompanhamento dos pacientes elegíveis e (2) considerando apenas os custos de tratamento. Para uma difusão da tecnologia variando de 5% a 25% entre o primeiro e o quinto ano, foi obtido um impacto orçamentário em cinco anos de -R\$ 17.721.726,47 considerando todos os custos e de -R\$ 14.474.475,73 utilizando apenas custos de tratamento. Para as mesmas situações e considerando um cenário de difusão variando entre 25% e 45%, o impacto orçamentário em cinco anos foi igual a -R\$ 31.564.196,56 e -R\$ 23.124.075,44. Foram realizadas análises complementares ajustando parâmetros de custo e população elegível na análise realizada pelo demandante. Com difusão da tecnologia variando entre 5% a 25%, o impacto orçamentário em cinco anos da análise ajustada foi de -R\$ 27.715.398,36 considerando todos os custos e de -R\$ 24.108.997,71 utilizando apenas custos do tratamento. Para as mesmas situações, o impacto orçamentário em cinco anos foi igual a -R\$ 49.406.491,70 e -R\$ 37.656.061,22 para um cenário de difusão variando entre 25% e 45%.

Recomendações internacionais: Foi conduzida uma busca nas agências de ATS, utilizando o termo para a busca “ribociclib”. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) e a *Canada’s Drug Agency* (CDA-AMC) recomendam o reembolso do succinato de ribociclibe para o tratamento de pacientes com alto risco de recorrência condicionado à redução de preço.

Monitoramento de Horizonte Tecnológico: Foram identificadas 11 tecnologias no horizonte para o tratamento adjuvante de câncer de mama inicial, RH positivo, HER2 negativo, linfonodo positivo e alto risco de recorrência. São elas: inibidor da proteína de morte celular programada 1 (nivolumabe e pembrolizumabe); inibidor da quinase dependente de ciclina (palbociclibe, culmerciclib e darpiciclib); antagonista do receptor de estrogênio (elacestrant, inlunestrant, giredestran e camizestrant); antagonista do receptor VEGF-2 (apatinib ou rivoceranib) e inibidor da poli ADP ribose polimerase 1 e 2 (fluzoparib). Não foram identificados registros sanitários nem recomendações de ATS nas agências pesquisadas para a indicação deste relatório.

Considerações finais: Com base em evidências de muito baixa qualidade, o succinato de ribociclibe associado a IANES apresenta eficácia comparável à abemaciclibe mais TE. Os resultados da análise de custo-utilidade demonstram que o succinato de ribociclibe é dominante, porém com incertezas importantes derivadas da evidência utilizada para a construção do modelo. Na análise de impacto orçamentário foi observada vantagem em termos de eficiência com resultados que variam a depender dos custos e taxas de difusão considerados. A depender do cenário o custo estimado de aquisição da tecnologia ficou entre R\$ 11.834.372,15 e R\$ 59.171.860,76 no primeiro ano e entre R\$ 60.392.708,56 e R\$ 108.706.875,42 para 2031.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 28/2026 esteve aberta de 9/3/2026 a 19/3/2026 e uma pessoa se inscreveu. No relato, a participante mencionou que após o diagnóstico, em março de 2019, fez oito sessões de quimioterapia, cirurgia de mastectomia total à direita e 21 sessões de radioterapia. Posteriormente, participou de um estudo clínico no qual acredita ter feito uso do ribociclibe (e não de placebo), por três anos, associado ao uso do letrozol, que mantém até o momento. Referiu boa tolerabilidade ao tratamento recebido, sem apresentar eventos adversos, exceto uma alteração laboratorial na creatinina que foi normalizada após a conclusão do tratamento, o qual considera como um indicativo de uso do ribociclibe.

Discussão do Comitê de Medicamentos na apreciação inicial: Os membros do Comitê de Medicamentos ressaltaram a fragilidade da evidência apresentada para a comparação entre ribociclibe e abemaciclibe, baseada em MAIC, a qual dificulta qualquer conclusão robusta sobre custo-efetividade e impacto orçamentário. Adicionalmente, considerando as contribuições do especialista, foi reconhecida a relevância da disponibilidade de ambas as opções para possibilitar a individualização do tratamento de acordo com o perfil e a tolerabilidade de cada paciente. Dessa forma, foram sugeridos ajustes nas análises e apresentação de informações adicionais.

Recomendação inicial da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 152ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 17 de junho de 2026, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS. A recomendação foi justificada pelas incertezas metodológicas críticas e pelo alto risco de viés observados na comparação indireta (MAIC) com o comparador já incorporado, além da necessidade de ajustes nos modelos econômicos para que a tecnologia seja avaliada como uma alternativa terapêutica adicional e não apenas como substituta.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer de mama consiste em uma proliferação maligna de células localizadas nos lobos mamários ou nos ductos mamários, sendo a neoplasia mais comum entre mulheres em todo o mundo¹.

De acordo com dados globais do GLOBOCAN 2022, é a segunda neoplasia mais incidente no mundo e a primeira entre o sexo feminino, com estimativa de 2,3 milhões de novos casos anuais e uma incidência padronizada por idade de 46,8 por 100 mil habitantes. Em termos de mortalidade, ocupa a quarta posição geral, com aproximadamente 666 mil óbitos registrados em 2022¹.

O câncer de mama feminino é o mais incidente no país, sem considerar os tumores de pele não melanoma. O número estimado de casos novos de câncer de mama no Brasil, para cada ano do triênio de 2026 a 2028, é de 78.610 casos, com risco estimado de 71,57 casos novos a cada 100 mil mulheres. Com relação à mortalidade no Brasil, em 2023 ocorreram 20.165 óbitos por câncer de mama feminina, correspondendo a um risco estimado de 18,59 mortes por 100 mil mulheres².

Embora a incidência seja menor do que em países de alta renda, o Brasil apresenta disparidades significativas, com muitas pacientes sendo diagnosticadas em idades mais jovens e em estágios mais avançados³. Estima-se que cerca de 53 mil mulheres vivam com a doença em estágio metastático no país, somando diagnósticos *de novo* e progressões de estágios precoces⁴.

A fisiopatologia da doença é complexa e multifatorial, resultando de interações entre fatores genéticos, estilo de vida, hábitos reprodutivos e o meio ambiente⁵. A neoplasia é biologicamente heterogênea e classificada principalmente pela presença de receptores e pela extensão da disseminação⁶⁻⁸. Com base na expressão do receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP) e do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), o câncer de mama é dividido em subtipos clinicopatológicos: Luminal A; Luminal B (HER2- ou HER2+); HER2-positivo (não luminal); e Triplo-negativo⁹.

Os tumores RH+/HER2- representam o subtipo mais prevalente, correspondendo a aproximadamente 70% dos casos. Embora geralmente apresentem um crescimento mais lento e um prognóstico inicial mais favorável do que os tumores RH-negativos, esses carcinomas podem reaparecer muitos anos após o tratamento inicial¹⁰.

O diagnóstico baseia-se no exame clínico, estudos de imagem e confirmação histopatológica por biópsia, que deve incluir obrigatoriamente a caracterização imuno-histoquímica para definição do perfil molecular (RE, RP e HER2)^{11, 12}. O estadiamento clínico utiliza o sistema da *American Joint Committee for Cancer* (AJCC) para descrever a extensão da doença ao diagnóstico, o que determina as opções terapêuticas¹³.

A carga do câncer de mama é expressiva, com uma taxa global de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs) estimada em 473,8 por 100 mil habitantes¹⁴. No Brasil, essa carga foi estimada em 440,47 DALYs por 100 mil mulheres em 2020, refletindo o impacto de mortes precoces e limitações funcionais¹⁵. A doença acarreta repercussões físicas e funcionais decorrentes de procedimentos cirúrgicos e do tratamento sistêmico¹⁶.

O receio da recorrência é um fator que interfere no bem-estar psicológico e na funcionalidade das pacientes, estando correlacionado a maiores riscos de depressão¹⁷. A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) é afetada por fadiga, sintomas de menopausa precoce e, em mulheres jovens, por preocupações relativas à fertilidade e imagem corporal¹⁸⁻²⁰.

Clinicamente, a ocorrência de recidiva em pacientes diagnosticadas nos estágios II ou III resulta em maior utilização de recursos de saúde, com taxas elevadas de hospitalização e custos assistenciais superiores aos observados em pacientes que permanecem em remissão²¹⁻²³.

Persiste uma necessidade não atendida por opções terapêuticas adjuvantes que possibilitem a individualização do tratamento baseada no perfil de segurança²⁴. Visto que o objetivo central nesta fase é a cura^{11, 12}, a tolerabilidade é determinante para a adesão ao tratamento, sendo a redução do risco de toxicidades o principal fator de preferência das pacientes após a eficácia clínica²⁴.

4.2 Diagnóstico da doença

O estadiamento do câncer de mama visa classificar a doença conforme sua extensão locorregional e à distância, sendo fundamental para orientar o prognóstico e as decisões terapêuticas^{13, 25}. Tradicionalmente, utiliza-se o sistema TNM da União Internacional Contra o Câncer (UICC) e da AJCC, que avalia o tamanho do tumor primário (T), o acometimento de linfonodos regionais (N) e a presença de metástases à distância (M)^{13, 25}.

A 8ª edição do manual de estadiamento da AJCC expandiu a classificação puramente anatômica para incorporar fatores biológicos e moleculares, estabelecendo o estadiamento clínico prognóstico¹³. Esta classificação associa os dados anatômicos aos resultados da biópsia, especificamente o grau histológico (G1 a G3) e os marcadores imuno-histoquímicos: RE, RP e HER2¹³.

O grau histológico é um preditor prognóstico central: enquanto o grau 1 indica um câncer de crescimento mais lento, o grau 3 aponta para uma neoplasia de crescimento rápido e maior probabilidade de disseminação¹³. Após o tratamento cirúrgico, é realizado o estadiamento patológico prognóstico (pTNM), que define o grau de avanço real da doença no órgão e nos linfonodos ressecados^{13, 25}.

Para a definição da estratégia terapêutica adjuvante, as pacientes são estratificadas em categorias de risco de recidiva: baixo, intermediário (médio) ou alto^{26, 27}. Conforme o consenso de especialistas de Saint Gallen adotado pelo PCDT¹², essa classificação depende da integração entre o estadiamento TNM e o perfil biológico do tumor^{26, 27}.

O comprometimento de linfonodos axilares é um dos principais determinantes do prognóstico e da escolha da terapia²⁸. De acordo com os critérios estabelecidos:

- **Baixo risco:** Exige obrigatoriamente que o linfonodo seja negativo (N0), além de tumor ≤ 2 cm (pT1), grau 1, receptores hormonais positivos (RH+), HER2 negativo e idade ≥ 35 anos^{26, 27}.
- **Médio risco:** Inclui pacientes com linfonodo negativo (N0) que apresentem pelo menos um fator de risco adicional (como grau 2/3 ou idade < 35 anos) OU pacientes com 1 a 3 linfonodos positivos que possuam perfil biológico favorável (RH+ e HER2)^{26, 27}.
- **Alto risco:** É caracterizado pela presença de 4 ou mais linfonodos positivos, independentemente de outros fatores, OU pela presença de 1 a 3 linfonodos positivos associados a um perfil biológico desfavorável (RH negativos ou HER2 positivo)^{26, 27}.

Neste contexto, subgrupos específicos como as pacientes TON1 (sem evidência de tumor primário, mas com linfonodo positivo) e T1N1 (tumor ≤ 2 cm com linfonodo positivo) ocupam uma posição de transição na classificação de risco. Pela diretriz nacional, a positividade linfonodal (N1) impede que essas pacientes sejam classificadas como baixo risco. Se o tumor for RH+/HER2-, elas são tecnicamente classificadas como risco médio^{26, 27}.

4.3 Tratamento recomendado

O manejo do câncer de mama em estágio inicial (I a III) fundamenta-se em uma abordagem multidisciplinar com finalidade curativa, combinando modalidades locorregionais — cirurgia e radioterapia — e terapias sistêmicas¹². O tratamento sistêmico pode ser administrado em caráter neoadjuvante, visando a redução do volume tumoral, ou adjuvante, com o objetivo de eliminar micrometástases residuais e minimizar o risco de recorrência¹².

Para pacientes com tumores que expressam receptores hormonais, a terapia endócrina constitui o pilar do tratamento adjuvante. Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente, as opções incluem o tamoxifeno (para mulheres em pré e pós-menopausa) e os inibidores de aromatase (IA), como anastrozol; letrozol e exemestano, indicados preferencialmente para mulheres na pós-menopausa ou pré-menopausa sob supressão da função ovariana. A duração padrão da terapia endócrina é de cinco anos, podendo ser estendida para dez anos em pacientes com fatores de pior prognóstico. A quimioterapia adjuvante é recomendada para casos de risco intermediário ou alto, devendo preceder o início da terapia endócrina¹².

No subgrupo de pacientes de alto risco de recorrência — definido clinicamente pelo elevado comprometimento linfonodal (N+) ou pela associação de 1 a 3 linfonodos positivos com fatores de agressividade (tumor ≥ 5 cm, grau histológico 3 ou Ki-67 $\geq 20\%$) — a terapia endócrina isolada apresenta limitações, com taxas de recidiva de doença invasiva que podem chegar a 12% em cinco anos, mesmo com o tratamento padrão^{29, 30}. Para estas pacientes, o PCDT de 2024 prevê, como estratégia de intensificação, a extensão da TE (tamoxifeno por 5 anos seguido de IA por mais 5 anos)¹².

Os inibidores de ciclina dependente da quinase 4/6 (iCDK4/6) representam a primeira classe de terapia-alvo a demonstrar benefício clinicamente significativo no cenário do câncer de mama RH+/HER2-, desde a introdução dos inibidores de aromatase há quase duas décadas³¹. Eles atuam bloqueando a fosforilação da proteína retinoblastoma (Rb), impedindo a transição da fase G1 para a fase S do ciclo celular, o que resulta em parada do ciclo celular, senescência e apoptose das células tumorais³².

Atualmente, abemaciclibe e ribociclibe possuem aprovação regulatória para o tratamento do câncer de mama inicial de alto risco^{33, 34}. Em outubro de 2025, a Conitec recomendou a incorporação do abemaciclibe ao SUS para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial RH+/HER2-, linfonodo positivo e alto risco de recorrência³⁵. A recomendação estabeleceu o uso do abemaciclibe por dois anos como o novo padrão de tratamento para este perfil clínico.

4.4 Histórico de recomendações da Conitec

Em 2021, o succinato de ribociclibe foi avaliado juntamente com abemaciclibe e palbociclibe para o tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER-2-negativo por demanda interna da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS).

Também em 2021, a Conitec recebeu três solicitações de incorporação enviadas pela Novartis Biociências S.A para o tratamento de câncer de mama localmente avançado ou metastático RH+/HER-2-negativo em três indicações diferentes: 1) tratamento de primeira linha em mulheres em peri ou pré-menopausa; 2) tratamento de primeira linha mulheres em pós-menopausa; 3) tratamento de segunda linha independentemente do status de menopausa.

Todas as demandas mencionadas foram analisadas em conjunto e receberam recomendação favorável de incorporação. As informações e detalhes sobre a avaliação podem ser consultados no Relatório 678 de 7/11/2021³⁶.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

A seguir, estão descritas as principais características da tecnologia e seus aspectos regulatórios.

- **Succinato de ribociclibe:** É um medicamento inibidor de CDK4/6, e possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) desde julho de 2018³⁴. As informações técnicas do medicamento estão detalhadas no **Quadro 1**.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia succinato de ribociclibe

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Succinato de ribociclibe
Nome comercial	Kisqali®
Apresentação	Comprimidos revestidos de 200 mg – embalagens com 21, 42 ou 63 comprimidos.
Fabricante	Novartis Pharma Stein AG.
Registro na Anvisa	100681157
Indicação aprovada na Anvisa	Succinato de ribociclibe, em combinação com um inibidor da aromatase, é indicado para o tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama precoce em estágio II e III com receptor hormonal (RH) positivo e receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, com alto risco de recorrência.
Indicação proposta pelo demandante	Tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama precoce, receptor hormonal positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (RH+/HER2-) linfonodo positivo e com alto risco de recorrência.
Posologia e forma de administração	A dose recomendada é de 400 mg (dois comprimidos revestidos de 200 mg) de succinato de ribociclibe uma vez ao dia durante 21 dias consecutivos, seguido de 7 dias sem tratamento, resultando em um ciclo completo de 28 dias. Em pacientes com câncer de mama precoce, succinato de ribociclibe deve ser tomado até completarem 3 anos de tratamento ou até ocorrer recorrência da doença ou toxicidade inaceitável.
Contraindicações	Hipersensibilidade à substância ativa, ou a amendoim, soja ou a qualquer um dos excipientes.
Cuidados e precauções	• Neutropenia: com base na gravidade da neutropenia, o tratamento com succinato de ribociclibe pode precisar ser interrompido, reduzido ou descontinuado. • Hepatotoxicidade: com base na gravidade da elevação das transaminases, o tratamento com succinato de ribociclibe pode precisar ser interrompido, reduzido ou descontinuado. • Prolongamento do intervalo QT: o tratamento com succinato de ribociclibe deve ser iniciado apenas em pacientes com valores de intervalo QTcF inferiores a 450 msec. Qualquer anormalidade nos eletrólitos séricos deve ser corrigida antes de iniciar e durante o tratamento. Deve ser evitado em pacientes com risco significativo ou em uso de medicamentos conhecidos por prolongar intervalo QTc. Com base no prolongamento de QT observado durante o tratamento, o tratamento com succinato de ribociclibe pode precisar ser interrompido, reduzido ou descontinuado. • Reações cutâneas graves: necrólise epidérmica tóxica foi relatada com o tratamento com succinato de ribociclibe. Se aparecerem sinais sugestivos de reações cutâneas graves, o tratamento deve ser interrompido imediata e permanentemente. • Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite: os pacientes devem ser monitorados em busca de sintomas pulmonares indicativos de DPI/pneumonite, que podem incluir hipóxia, tosse e dispneia. Com base na gravidade da DPI/pneumonite, os pacientes podem precisar de interrupção, redução da dose ou descontinuação definitiva da dose. • Lecitina de soja: Kisqali® contém lecitina de soja. Os pacientes que possuem hipersensibilidade a amendoim ou soja não devem tomar o medicamento.

Eventos adversos	As reações adversas mais comuns (relatadas com uma frequência > 20% e excedendo a frequência apenas para IA) foram neutropenia, infecções, náuseas, dor de cabeça, fadiga, leucopenia e testes de função hepática anormais. As reações adversas de Grau ≥ 3 mais comuns (notificadas com uma frequência > 2% e para as quais a frequência com succinato de ribociclibe excede a frequência apenas com IA) foram neutropenia, testes de função hepática anormais e leucopenia.
Patentes vigentes	BR 112012020922-1 (produto, vigência prevista até 17/02/2031); PI 0712816-9 (formulação e uso; vigência prevista até 24/05/2027); PI 0917791-4 (formulação e uso; vigência prevista até 20/08/2029); BR112013010167-9 (derivado do produto, vigência prevista até 09/11/2031); BR122021022703-9 (derivado do produto, vigência prevista até 09/11/2031) e BR112016002465-6 (formulação, combinação de medicamentos e uso, vigência prevista até 07/08/2034)*.

Fonte: Bula do medicamento aprovada pela Anvisa, última atualização em 16/09/2025.

*Para mais informações, consultar o **apêndice 2**.

5.2 Preço proposto para incorporação

O demandante apresentou o preço proposto por custo unitário por comprimido correspondente ao Preço Fábrica (PF) 0%, e calculou um desconto de 59,25% em relação ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com alíquota de 18% de imposto, constante na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado (**Quadro 2**).

Quadro 2. Preço proposto por custo unitário

Apresentação	PMVG 18% ¹	Preço proposto (PF 0%) ²	Painel de Preços em Saúde ³
Comprimido 200 mg	R\$ 265,41	R\$ 108,15	R\$ 217,22

Fonte: 1) Lista CMED de março/2026; 2) material do demandante; 3) Mediana de preço (29/04/2026)

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desse relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre a eficácia e segurança do succinato de ribociclibe em associação aos inibidores de aromatase não esteroidais (IANE), no tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial, receptor hormonal positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (RH+/HER2-) linfonodo positivo (N+) e com alto risco de recorrência, a fim de subsidiar a avaliação quanto à sua incorporação no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante comentadas pelo parecerista

O demandante formulou a pergunta de pesquisa abaixo no formato PICOT em sua avaliação, cuja estrutura completa encontra-se detalhada no **Quadro 3**.

Pergunta: “O tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial RH+/HER2-, linfonodo positivo e alto risco de recorrência, com succinato de ribociclibe mais IANE é eficaz e seguro quando comparado ao tratamento com abemaciclibe combinado à terapia endócrina?”

Quadro 3. Pergunta PICOT (população, intervenção, comparadores, "outcomes" [desfecho] e tipo de estudo) elaborada pelo demandante

P – População	Pacientes adultos com câncer de mama em estágio inicial, com receptor hormonal positivo (RH+) e fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (HER2-), linfonodo positivo, com alto risco de recorrência.
I – Intervenção	Ribociclibe + IANE (inibidores de aromatase não esteroidais).
C – Comparação	Abemaciclibe combinado à terapia endócrina.
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	Desfechos de eficácia: - Sobrevida livre de doença invasiva; - Sobrevida livre de recorrência distante; - Sobrevida global; - Qualidade de vida relacionada à saúde. Desfecho de segurança: - Eventos adversos.
T – Tipo de Estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, com ou sem metanálise, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos de comparação indireta.

Legenda: RH - receptor hormonal; **HER2** - receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; **IANE** - inibidores de aromatase não esteroidais.
Fonte: dossiê do demandante.

Com base na pergunta PICOT previamente estruturada, foram elaboradas e aplicadas estratégias de busca sistematizadas nas seguintes bases de dados MEDLINE, Embase, The Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As buscas foram conduzidas no dia 20 de novembro de 2025, sem aplicação de qualquer restrição quanto ao ano de publicação ou ao idioma dos estudos. As estratégias de busca foram desenvolvidas de acordo com o vocabulário controlado específico de cada base de dados consultada, contemplando descritores e termos relacionados à intervenção em estudo, ao comparador adotado e às características específicas do tipo de câncer de mama investigado.

A seleção dos estudos seguiu os critérios de elegibilidade previamente definidos, conforme detalhado a seguir:

○ **Critérios de inclusão**

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e/ou ensaios clínicos randomizados (ECR)s;
- Incluindo pacientes com câncer de mama em estágio inicial RH+/HER2- com alto risco de recidiva de doença em uso de tratamento adjuvante com ribociclibe + IANE;
- Incluindo resultados dos desfechos de sobrevida livre de doença invasiva (SLDi), sobrevida livre de recorrência à distância (SLRD), sobrevida global (SG), eventos adversos (EAs) e qualidade de vida relacionada a saúde;
- Em comparação direta ou indireta com abemaciclibe + TE;
- Na ausência de comparação direta entre ribociclibe + IANE e abemaciclibe + TE, foram incluídos estudos de comparação indireta que atendessem aos critérios da população e de pelo menos um dos desfechos que foi previamente definido.

- **Critérios de exclusão:** Estudos de delineamento de revisões narrativas; estudos observacionais comparativos ou não; relatos ou séries de casos; ensaios pré-clínicos (com modelos animais); estudos de fase I ou II; estudos de

farmacocinética ou farmacodinâmica; resumos de congresso; protocolos de estudo; estudos publicados em outros idiomas além do português/espanhol/inglês; estudos incompletos.

Em relação à pergunta de pesquisa apresentada pelo parecerista, a intervenção e o comparador foram considerados adequados. O comparador está de acordo com o tratamento disponível no SUS. Sobre a descrição dos desfechos, as Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos recomendam evitar o uso de termos gerais como “segurança” e “eficácia”. Dessa forma, os desfechos foram separados em primários e secundários. Além disso, foi feita uma correção na legenda em relação a nomenclatura do desfecho, o demandante utilizou “SLDD: sobrevida livre de doença à distância”, e foi corrigido para “SLRD: sobrevivência livre de recidiva à distância”.

No que se refere a população solicitada pelo demandante, foi considerada adequada. Apesar de a indicação apresentada na bula do succinato de ribociclibe, registrada na Anvisa³⁴ ser mais ampla e incluir também pacientes com linfonodo negativo e outros critérios de risco médio, a população solicitada está abarcada na indicação.

A **Figura 1** apresenta o fluxograma PRISMA de seleção dos estudos pelo demandante.

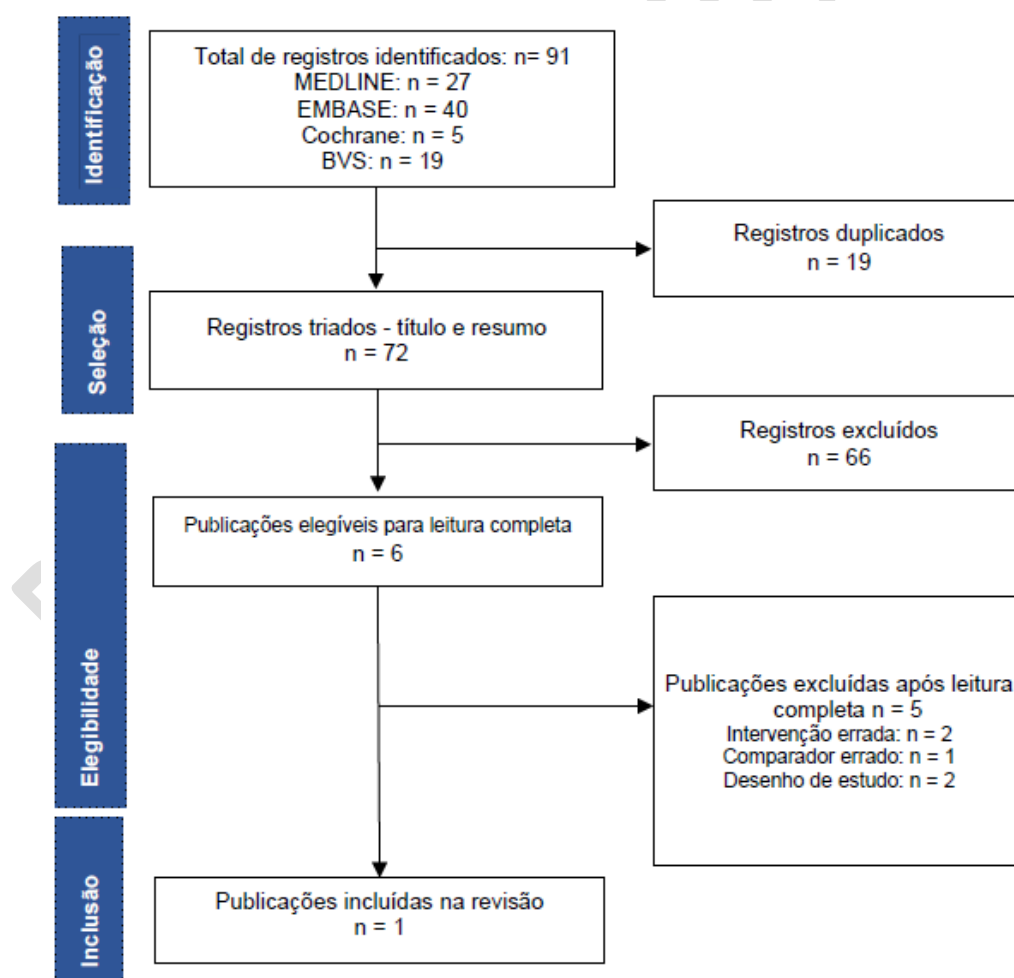


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos pelo demandante

Fonte: dossiê do demandante (pág. 59).

A busca resultou na identificação de um total de 91 publicações. Após a exclusão das duplicatas e leitura de título e resumo, a aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na seleção de seis estudos para leitura de texto completo. Apenas um estudo, Chia et al., 2025³⁷, de comparação indireta entre ribociclibe e abemaciclibe foi selecionado pelo demandante nesta revisão sistemática, sendo um estudo de *Matching-Adjusted Indirect Comparison* (MAIC). A **Figura 1** demonstra o fluxograma de seleção dos estudos apresentados pelo demandante.

O demandante cumpriu os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Além disso, adotou metodologia adequada ao empregar dois revisores independentes nas etapas de seleção e extração dos dados, com consulta a um terceiro revisor para a resolução de eventuais divergências, assegurando maior confiabilidade ao processo de revisão.

A abordagem adotada para avaliação da qualidade metodológica apresenta acertos e limitações importantes. Para avaliação do risco de viés foram previstas a utilização da ferramenta AMSTAR-2 para o estudo incluído. No item “4.2.4. Avaliação do risco de viés & Qualidade de evidência”, o demandante informa que a avaliação foi conduzida por dois revisores independentes, com consulta a um terceiro para resolução de divergências. No entanto, na página 79, os próprios autores esclarecem que não foi realizada a avaliação do risco de viés, uma vez que o estudo em questão é uma MAIC (Chia et al., 2025).

A decisão de não aplicar ferramentas convencionais de risco de viés mostrou-se adequada, considerando que não existem instrumentos validados especificamente para esse delineamento. Os autores mencionam que se fundamentaram nas diretrizes do NICE *Decision Support Unit Technical Support Documents* (DSU TSDs) 18, porém sem apresentar uma apreciação crítica qualitativa explícita. Teria sido desejável que essa informação fosse mais claramente explicitada já na página 57, uma vez que ali se afirma ter sido realizada a avaliação do risco de viés, o que pode gerar interpretações equivocadas por parte do leitor.

O demandante usou o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para avaliar a qualidade da evidência. Entretanto, a análise restringiu-se ao ECR NATALEE, incluído como estudo complementar. Dessa forma, não foi considerado adequado porque a evidência complementar não responde à pergunta de pesquisa. Ao fragmentar a análise e não integrar as limitações do MAIC, como a perda do tamanho amostral, com os dados do ECR do estudo complementar, a avaliação perde robustez e pode superestimar a confiança nos achados.

Desfecho	Classificação
SLDi	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
SLDD	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
SLR	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
SG	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Qualidade de vida relacionada à saúde	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

Figura 2. Classificação da qualidade da evidência do estudo NATALEE

Legenda: SLDi: sobrevida livre de doença invasiva; SLDD: sobrevida livre de doença à distância; SLR: sobrevida livre de recidiva; SG: sobrevida global. **Fonte:** dossiê do demandante (pág. 80).

6.2 Análise de evidências realizada pelo Instituto Vértice

Foi proposto um ajuste na pergunta PICOT, com os desfechos separados em primários e secundários, seguindo a recomendação das Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (**Quadro 4**).

Pergunta: O tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial RH+/HER2-, linfonodo positivo e alto risco de recorrência, com succinato de ribociclibe mais IANE é eficaz e seguro quando comparado ao tratamento com abemaciclibe combinado à terapia endócrina?

Quadro 4. Pergunta PICOT (população, intervenção, comparadores, desfechos [outcomes] e tipo de estudo) ajustada pelo parecerista

	Demandante	Parecerista
População	Pacientes adultos com câncer de mama em estágio inicial, com receptor hormonal positivo (RH+) e fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (HER2-), linfonodo positivo, com alto risco de recorrência.	Adequado.
Intervenção (tecnologia)	Ribociclibe + inibidores de aromatase não esteroidais	Adequado.
Comparador	Abemaciclibe combinado à terapia endócrina	Adequado.
Desfechos (Outcomes)	Desfechos de eficácia: - Sobrevida livre de doença invasiva; - Sobrevida livre de recorrência distante; - Sobrevida global; - Qualidade de vida relacionada à saúde. Desfecho de segurança: - Eventos adversos.	Primários: - Sobrevida livre de doença invasiva (SLDi); - Sobrevida global (SG); - Eventos adversos sérios. Secundários: - Sobrevida livre de recorrência distante (SLRD); - Qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos de comparação indireta.	Adequado.

Legenda: RH+ - receptor hormonal positivo; HER2- - receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano negativo; SLDi - sobrevida livre de doença invasiva; SLRD - sobrevida livre de recorrência distante; SG - sobrevida global.

Os critérios para a seleção estão indicados a seguir:

- **CrITÉRIOS de inclusÃO**

a) População: Pacientes com câncer de mama RH+/HER2-, linfonodo positivo e com alto risco de recorrência de doença, em tratamento adjuvante. Os critérios para definir linfonodo positivo e alto risco foram:

- Presença de ≥ 4 linfonodos positivos ou
- 1 a 3 linfonodos positivos com um ou mais dos seguintes critérios: doença de grau 3, tamanho do tumor ≥ 5 cm, escore Ki-67 $\geq 20\%$.

b) Intervens o: Consideram-se as posologias administradas no ensaio clínico randomizado pivotal. Succinato de ribociclibe foi administrado na dose de 400 mg/dia (três semanas em uso e uma semana de pausa) durante 36 meses. O inibidor de aromatase não esteroideal foi letrozol (2,5 mg/dia) ou anastrozol (1 mg/dia) por pelo menos 5 anos.

c) Comparadores: Consideram-se as posologias administradas no ensaio clínico randomizado pivotal. Abemaciclibe foi administrado na dose de 150 mg, 2 vezes ao dia, continuamente por 2 anos. A terapia endócrina foi administrada em dose padrão por escolha do médico (tamoxifeno, toremifeno, letrozol, anastrozol e exemestano) e mantida por pelo menos 5 anos.

d) Desfechos: Primários - Sobrevida livre de doença invasiva, sobrevida global e eventos adversos sérios. **Desfechos secundários:** sobrevida livre de recorrência   distância e qualidade de vida relacionada à saúde.

e) Tipos de estudos: Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos de compara o indireta.

- **CrITÉRIOS de exclusão:** Revisões narrativas, estudos observacionais, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de fase I ou II, e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica, resumos de congresso, protocolos de estudo, estudos publicados em outros idiomas além do português/espanhol/inglês e estudos incompletos.

A partir da pergunta PICOT, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed); Embase (via Elsevier); BVS; e Cochrane Library. A busca foi conduzida em 6 de março de 2026, por dois pesquisadores independentes, sem restri es para comparadores, desfechos e tipos de estudo. O **apêndice 1**, detalha a metodologia adotada e as estratégias de busca utilizadas para identificar as evidências e a compara o do número de publica es encontradas pelo demandante e o Instituto Vértice. Além disso, o **apêndice 1** cont m a lista das publica es excluídas e o motivo da exclusão.

Foram identificadas 109 publica es e, após exclusão das duplicatas ($n = 19$) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 6 publica es foram selecionadas para avalia o por texto completo. Após a leitura dos textos completos, foi incluído 1 estudo, de Chia et al., 2025³⁷. No fluxograma de sele o dos estudos (**Figura 3**), estão resumidos os resultados

do processo de elegibilidade e as referências excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo e seus motivos de exclusão.

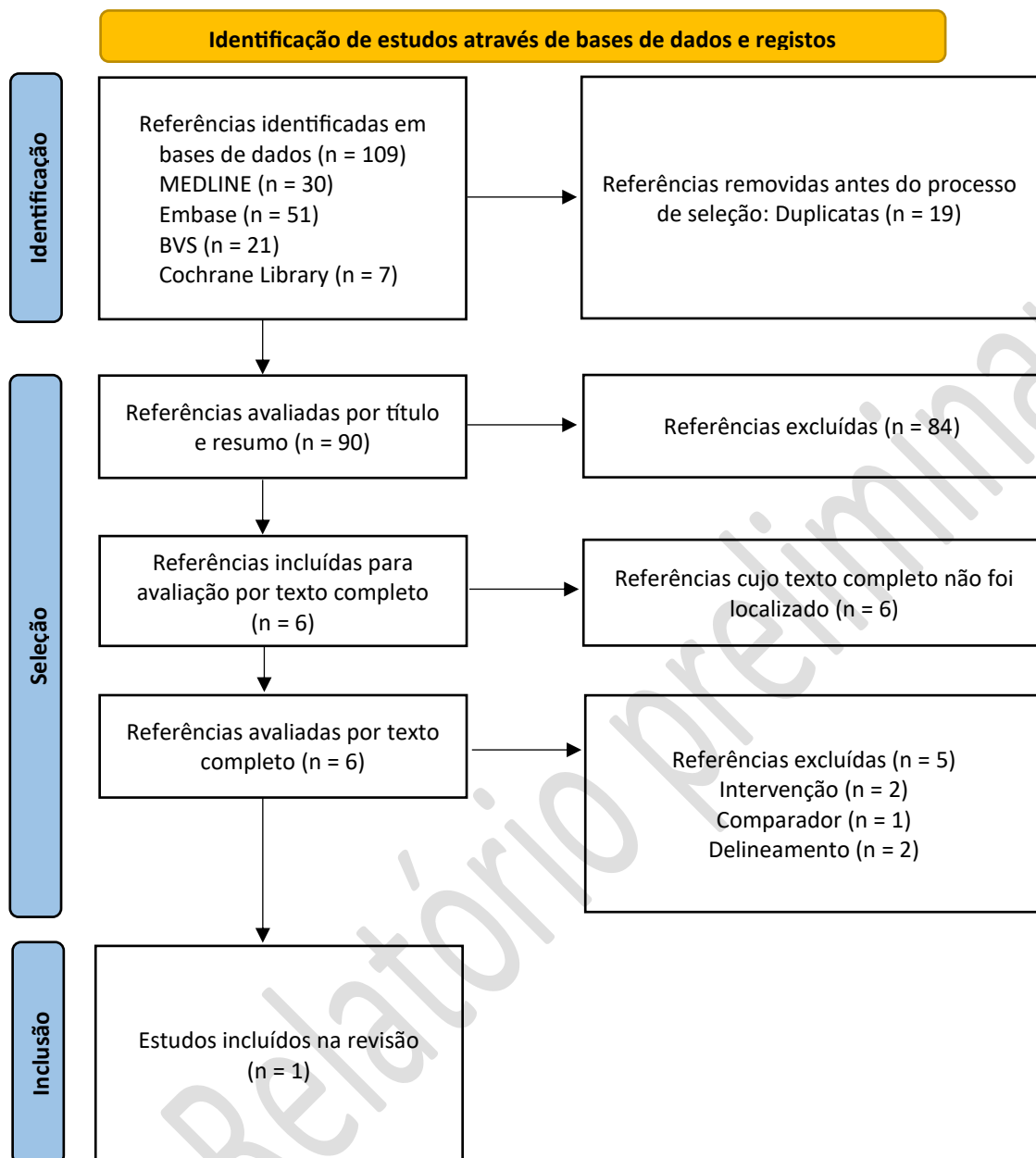


Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos
Fonte: Elaborado pelo Instituto Vértice.

6.3 Caracterização do estudo incluído

O estudo de Chia et al., (2025)³⁷ trata-se de uma Comparação Indireta Ajustada por Correspondência (MAIC) que avaliou a eficácia e segurança de succinato de ribociclibe associado a IANE *versus* abemaciclibe associado a terapia endócrina em pacientes com câncer de mama inicial HR+/HER2- de alto risco. A comparação se baseou nos dados dos ECRs pivotais de ribociclibe (NATALEE) e abemaciclibe (monarchE).

Quanto às populações estudadas, o monarchE³⁸ incluiu pacientes com câncer de mama inicial RH+/HER2-, linfonodo positivo e alto risco, distribuídos em duas coortes: a coorte 1 (≥4 linfonodos positivos ou 1 a 3 linfonodos positivos associados a grau tumoral 3, tamanho tumoral ≥5 cm ou Ki-67 ≥20%) e a coorte 2 (1 a 3 linfonodos positivos com Ki-67 ≥20%, grau tumoral <3 e tamanho tumoral <5 cm) (Erro! Fonte de referência não encontrada.). A mediana de seguimento foi de 54 meses.

O NATALEE³⁹, por sua vez, adotou critérios de inclusão mais abrangentes, contemplando pacientes com doença em estágio II ou III, independentemente do comprometimento nodal, desde que classificados como de alto risco de recorrência. Para o subgrupo com estágio IIA T2N0, foram exigidos critérios adicionais: grau tumoral 2 associado a Ki-67 ≥20% ou alto risco genômico, ou grau tumoral 3 (**Tabela 1**). A mediana de seguimento foi de 49,6 meses.

Tabela 1. Principais critérios de elegibilidade para os estudos monarchE e NATALEE

Característica	monarchE (NCT03155997)	NATALEE (NCT03701334)
Critérios principais de inclusão		
Comprometimento linfonodal	Coorte 1: • ≥4 linfonodos; ou • 1–3 linfonodos e ≥1 dos seguintes: · Tumor ≥5 cm · Grau 3 Coorte 2: • 1–3 linfonodos e Ki-67 ≥20%, grau <3, tumor <5 cm	Estágio anatômico II (IIA com N0 e grau 2–3 ou N1; IIB) ou III
Status de RH	RH+	RH+
Status de HER2	HER2-	HER2-
Estágio da doença	Câncer de mama invasivo inicial ressecado sem metástases à distância (estágio IIA [com características específicas], IIB ou III)	Estágio anatômico II (IIA com N0 e grau 2–3 ou N1; IIB) ou III
Status menopausal	Qualquer	Qualquer
Cirurgia	Cirurgia definitiva do tumor primário realizada	Cirurgia definitiva do tumor primário realizada
Terapia prévia para doença inicial	Até 12 semanas de terapia endócrina até a randomização após última terapia não endócrina	Conclusão de quimioterapia e radioterapia se indicado; TE iniciada até 12 meses
Critérios principais de exclusão		
Estágio da doença	Doença metastática excluída (estágio IV segundo AJCC 8ª edição)	Doença metastática excluída (estágio IV segundo AJCC 8ª edição)
Terapia prévia	Uso prévio de inibidor de CDK4/6; TE para prevenção	Uso prévio de inibidor de CDK4/6; TE para prevenção

Legenda: IA: Inibidor de aromatase; AJCC: American Joint Committee on Cancer; CDK4/6: Quinase dependente de ciclina 4/6; EBC: Câncer de mama precoce; TE: Terapia endocrina; HER2: Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; RH: Receptor hormonal.

Fonte: Chia et al. (2025)³⁷

Na MAIC foram utilizados dados individuais de pacientes do estudo NATALEE e dados agregados da coorte 1 do estudo monarchE, com seleção dos pacientes do NATALEE que preenchiam os critérios de elegibilidade da coorte 1 do monarchE. Durante a etapa de *feasibility* os autores concluíram que a abordagem mais apropriada seria a não ancorada.

A escolha foi justificada por diferenças nos tratamentos aplicados no braço controle dos estudos e nos critérios de elegibilidade.

Enquanto o NATALEE utilizou exclusivamente inibidores de aromatase não esteroidais (letrozol ou anastrozol) como controle, o monarchE incluiu também exemestano e tamoxifeno^{40, 41}. Embora a eficácia dos inibidores de aromatase e do exemestano seja equivalente^{42, 43}, o tamoxifeno demonstrou eficácia inferior em metanálises. Uma análise ancorada exigiria, portanto, a exclusão dos pacientes que receberam tamoxifeno (cerca de 30% da amostra do monarchE), o que comprometeria a representatividade da indicação aprovada do abemaciclibe na prática clínica e limitaria a generalização dos resultados.

Como mencionado anteriormente, o monarchE adotou critérios de elegibilidade mais restritos e o NATALEE, mais amplos, causando heterogeneidade entre os estudos. Após o pareamento dos pacientes selecionados do estudo NATALEE com os do estudo monarchE, foram observadas diferenças residuais em diversas características basais. Essas diferenças poderiam introduzir viés na comparação indireta caso atuassem como modificadores do efeito do tratamento ou como fatores prognósticos relevantes para o câncer de mama inicial.

Para reduzir o risco de viés, as características identificadas como prognósticas ou modificadoras foram usadas para ponderar os dados do NATALEE, de modo que a população ajustada ficasse mais comparável à do monarchE. Para decidir quais características usar na ponderação os autores combinaram abordagens qualitativa e quantitativa.

A partir das características basais publicadas dos pacientes do monarchE, três médicos especialistas foram entrevistados para apontar quais fatores eram realmente prognósticos (influenciavam o risco de recorrência) ou modificadores de efeito. Eles classificaram os fatores em “alta importância”, “baixa importância” ou “não importante”.

Usando os dados individuais do NATALEE, os autores aplicaram modelos de Cox e o teste de log-rank. O teste de Cox serviu para avaliar se uma característica modificava o efeito do tratamento (ex.: se o benefício do ribociclibe + IANE mudava dependendo do Ki-67 ou do número de linfonodos). Já o teste de log-rank serviu para avaliar se uma característica era prognóstica (ex.: se pacientes com tumores maiores tinham pior sobrevida livre de doença invasiva). O critério adotado para definir se tinha relevância estatística foi $p < 0,05$.

No ajuste ponderado da população cada paciente do NATALEE recebeu um peso calculado pelo inverso da probabilidade (*propensity score*) de suas características aparecerem na população do monarchE. Assim, pacientes com características mais comuns no monarchE receberam mais peso, e os menos comuns receberam menos. O objetivo era que, depois do ajuste, a média das características basais (idade, tamanho do tumor, linfonodos, Ki-67 etc.) do NATALEE ficasse igual à do monarchE.

Na análise principal, o ajuste considerou todas as variáveis disponíveis e consideradas relevantes pelos médicos, que mostraram interação com o tratamento no teste de Cox ou que apareceram como prognósticas no teste de log-rank. Também ajustaram para algumas variáveis sem evidência clara de prognóstico, para garantir maior comparabilidade (

Tabela 2).

Foram realizadas duas análises de sensibilidade usando conjuntos menores de variáveis. Na sensibilidade 1 foram incluídas somente variáveis altamente prognósticas e na sensibilidade 2 somente variáveis com alguma relevância prognóstica (classificadas como de importância baixa ou alta por pelo menos um especialista) (

Tabela 2).

Tabela 2. Fatores de ajuste incluídos na análise primária de comparação indireta ajustada por correspondência e nas análises de sensibilidade 1 e 2

Característica		Prognóstico		Modificador de efeito [†]		Incluído na análise		
		Importância clínica	Teste log-rank	NATALEE	monarchE	Primário [‡]	AS1 [§]	AS2 [¶]
A	Termo de diagnóstico patológico	Alta	-	-	-	✓	✓	✓
	Status de RH	Alta	Significativo	-	-	✓	✓	✓
	Linfonodos axilares positivos (n)	Alta	Significativo	-	-	✓	✓	✓
	Histopatologia no diagnóstico	Alta	Significativo	-	-	✓	✓	✓
	Estadiamento TNM	Alta	Significativo	-	-	✓	✓	✓
	Tamanho tumoral (cm)	Alta	Significativo	-	Significativo	✓	✓	✓
	Índice Ki-67	Alta	-	-	-	✓	✓	✓
B	Status menopausal	Baixa	-	-	-	✓	-	✓
	Idade (anos)	Baixa	Significativo	-	-	✓	-	✓
	Peso (kg)	Baixa	-	-	-	✓	-	✓
	IMC (kg/m ²)	Baixa	-	-	-	✓	-	✓
	Quimioterapia prévia	Baixa	Significativo	-	-	✓	-	✓
	Radioterapia prévia	Baixa	-	-	-	✓	-	✓
	ECOG PS	Baixa	-	-	-	✓	-	✓
C	Lado do tumor	Baixa	-	-	-	✓	-	✓
	Sexo feminino	-	-	-	-	✓	-	-
	Raça	-	-	-	-	✓	-	-
	Etnia	-	-	-	-	✓	-	-
C	Região	-	-	-	-	✓	-	-

“-” indica não importante (conforme entrevista com clínicos) ou não estatisticamente significativo em $\alpha = 0,05$ (quando baseado em teste estatístico). As linhas do grupo A indicam características para as quais houve consenso entre médicos clínicos quanto à sua importância prognóstica para eficácia em câncer de mama precoce (EBC), sendo consideradas de alta importância (definida como ≥ 2 indicações de que uma característica é altamente importante).

As linhas do grupo B correspondem a fatores considerados de alguma importância em EBC (definida como ≥ 1 indicação, ou seja, pelo menos um clínico indicou baixa importância como fator prognóstico de eficácia em EBC).

As linhas do grupo C correspondem a fatores que os clínicos não indicaram como tendo importância prognóstica relevante em EBC.

[†] Baseado no valor de p para teste de interação.

[‡] Todas as características disponíveis.

[§] Alta importância baseada em entrevistas com clínicos.

[¶] Qualquer nível de importância baseado em entrevistas com clínicos e/ou significância estatística no teste.

Legenda: ECOG OS - Performance Status do Eastern Cooperative Oncology Group; RH - receptor hormonal; AS - análise de sensibilidade; TNM - tumor, linfonodo, metástase.

Fonte: Chia et al. (2025)³⁷

Do total de 5.101 pacientes do NATALEE, foram selecionados 3.307 que atendiam aos critérios da coorte 1 do monarchE, resultando em 1.658 pacientes no braço ribociclibe + IANE e 1.649 no braço IANE isolado. No monarchE, a coorte 1 contava com 5.120 pacientes no total, sendo 2.555 do braço de abemaciclibe + TE.

Na aplicação dos pesos, a maioria dos pesos foi inferior a 5 (máximo de 16,2), e 22 pacientes receberam peso zero por não apresentarem correspondência adequada. Após ponderação, o tamanho efetivo da amostra para o braço ribociclibe + IANE foi de 448 pacientes, uma redução de aproximadamente 73% em relação a população inicial. Ainda assim, foi considerada adequada pelos autores, pois está acima do limiar de 185 indivíduos (**Figura 4** **Figura 1**).

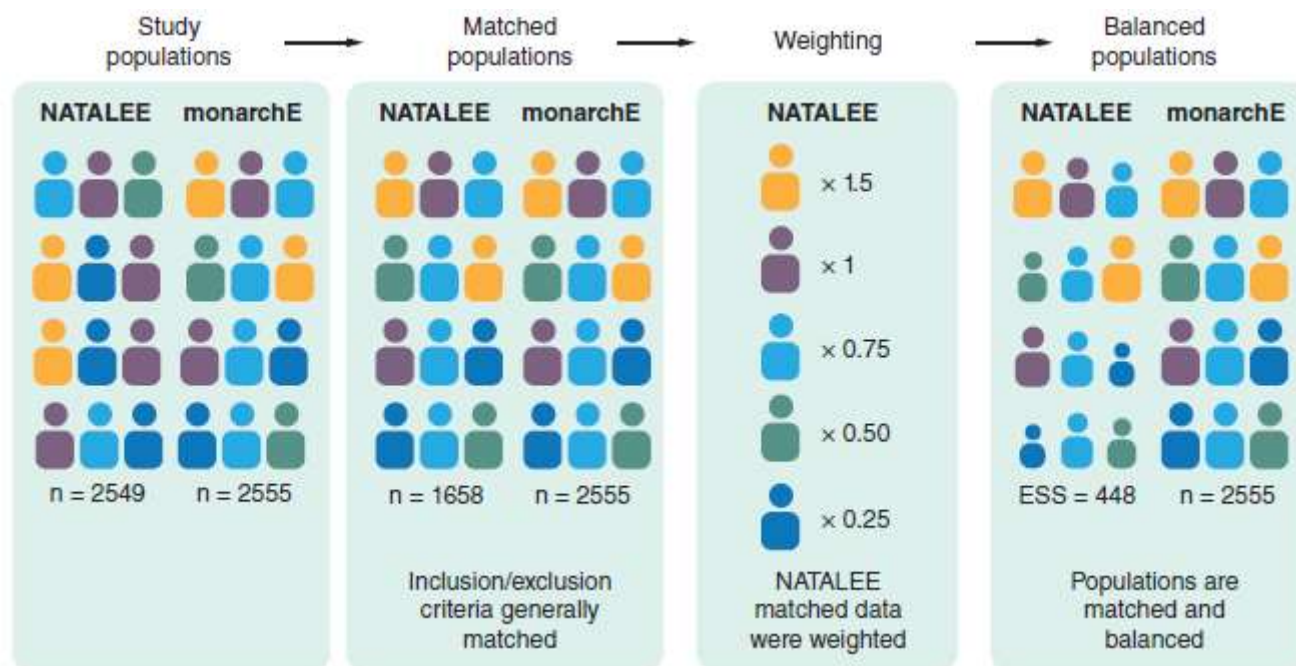


Figura 4. Explicação da seleção de pacientes do estudo NATALEE para o braço de tratamento com ribociclibe + IANE. Em comparação com o braço de abemaciclibe + TE da coorte 1 do estudo monarchE para a análise primária.

Fonte: Chia et al. (2025)³⁷

Na sensibilidade 1 o tamanho efetivo da amostra foi de 821 pacientes, representando uma redução aproximada de 50% em relação à amostra selecionada originalmente. Já na sensibilidade 2, o tamanho efetivo da amostra foi de 617 pacientes, com uma redução estimada de cerca de 62%.

Depois de aplicar os pesos os autores fizeram a checagem do equilíbrio entre os pacientes usando a métrica *Standard Mean Difference* (SMD). Um SMD inferior a 0,1 foi considerado uma diferença desprezível; um SMD entre 0,1 e <0,2 foi considerado uma diferença pequena (aceitável, desde que não represente um modificador de efeito); um SMD entre 0,2 e <0,5 foi considerado uma diferença moderada; e um SMD $\geq 0,5$ foi considerado uma diferença grande.

O SMD foi calculado a partir da diferença entre médias (para variáveis contínuas) ou proporções (para variáveis categóricas) dos grupos, dividida por uma medida de variabilidade combinada (desvio-padrão), permitindo avaliar de forma padronizada o grau de equilíbrio entre as covariáveis. Apesar de ter sido usada uma escala convencional de interpretação de balanceamento das covariáveis, não foi explicitada nenhuma referência metodológica para essa escala.

Antes do ajuste havia diferenças relevantes (alguns SMDs moderados entre 0,3 e 0,5) em variáveis como proporção de pacientes com Ki-67 $\geq 20\%$, região “outros” (fora de América do Norte, Europa ou Ásia), etnia não hispânica/latina, estágio IIA ou IIIA e uso prévio de quimioterapia adjuvantes.

Após o ajuste, quase todos os SMDs ficaram próximos de zero o que foi considerado um indicativo de que o balanceamento funcionou bem para as variáveis incluídas (**Tabela 3**), mas isso não garante que não haja diferenças ocultas em variáveis não ajustadas. É por isso que os autores destacam que a MAIC é não ancorada e deve ser interpretada com cautela.

Tabela 3. Características dos pacientes antes e depois do ajuste na população selecionada do NATALEE

Característica	monarch E (coorte 1) ABEMA + TE (n=2555)	monarch E (coorte 1) TE (n=2565)	NATALEE selecionad o, não ponderado RIBO + IANE (n=1658)	NATALEE selecionad o, não ponderado IANE (n=1649)	TEA após ponderaçã o RIBO + IANE (n=448)	TEA após ponderaçã o IANE (n=453)	SMD braços iCDK4/ 6	SMD braço s TE	Incluído na ponderaçã o?
Idade									x
Média, anos	52,2	52,2	52,3	52,5	52,2	52,2	0,0	0,0	
< 65 anos, %	84,1	85,4	85,4	86,4	84,1	85,4	0,0	0,0	
≥ 65 anos, %	15,9	14,6	14,6	13,6	15,9	14,6	0,0	0,0	
Feminino, %	99,2	99,2	99,6	99,7	99,2	99,2	0,0	0,0	x
Raça, %									x
Asiática	24,7	23,9	16,5	15,9	24,7	23,9	0,0	0,0	
Branca	70,6	71,0	70,0	69,4	70,6	71,0	0,0	0,0	
Outra	4,7	5,1	13,6	14,7	4,7	5,1	0,0	0,0	
Etnia, %									x
Hispânico ou Latino	8,0	8,9	8,0	8,3	8,0	8,9	0,0	0,0	
Não Hispânico ou Latino	92,0	91,1	81,2	80,5	92,0	85,9	0,0	16,4	
Ausente	0,0	0,0	10,7	11,2	0,0	5,2	—	—	
Região, %									x
América do Norte/Europa	51,8	51,9	75,9	76,2	51,8	51,9	0,0	0,0	
Ásia	20,4	20,4	13,7	14,4	20,4	20,4	0,0	0,0	
Outra	27,8	27,7	10,4	9,5	27,8	27,7	0,0	0,0	
Peso, média, kg	71,3	71,7	71,8	71,9	71,3	71,7	0,0	0,0	x
IMC, média, kg/m ²	27,2	27,4	27,1	27,2	27,2	27,4	0,0	0,0	x
Diagnóstico patológico, %									x
Carcinoma ductal	67,3	68,7	73,2	73,4	67,3	68,7	0,0	0,0	
Carcinoma lobular	13,9	13,1	20,5	20,5	13,9	13,1	0,0	0,0	
Carcinoma tubular	0,1	0,2	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	6,4	
Outro	18,7	18,1	6,2	6,1	18,7	18,3	0,0	-0,5	
Status hormonal, %									x
RE+	99,3	99,3	99,1	98,7	99,3	99,3	0,0	0,0	
RE-	0,5	0,6	0,1	0,4	0,5	0,6	0,0	0,0	

Característica	monarch E (coorte 1) ABEMA + TE (n=2555)	monarch E (coorte 1) TE (n=2565)	NATALEE selecionad o, não ponderado RIBO + IANE (n=1658)	NATALEE selecionad o, não ponderado IANE (n=1649)	TEA após ponderaçã o RIBO + IANE (n=448)	TEA após ponderaçã o IANE (n=453)	SMD braços iCDK4/ 6	SMD braço s TE	Incluído na ponderaçã o?
RE ausente	0,2	0,0	0,8	0,8	0,2	0,0	0,0	0,0	
RP+	86,4	86,8	85,3	83,5	89,3	89,5	-8,9	-8,4	
RP-	10,5	10,5	13,9	15,6	10,5	10,5	0,0	0,0	
RP ausente	3,1	2,7	0,8	0,8	0,2	0,0	23,0	23,3	
Status menopausal, %									x
Pré-menopausa	43,7	43,1	45,9	44,9	43,7	43,1	0,0	0,0	
Pós- menopausa	56,3	56,9	54,1	55,1	56,3	56,9	0,0	0,0	
Linfonodos axilares positivos, %									x
0	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
1-3	34,2	34,6	29,3	28,4	34,4	34,9	-0,4	-0,6	
≥4	65,6	65,1	70,7	71,6	65,6	65,1	0,0	0,0	
Histopatologia no diagnóstico, %									x
Grau 1	7,3	7,4	7,0	6,7	7,3	7,4	0,0	0,0	
Grau 2	46,2	46,5	51,7	51,1	46,2	46,5	0,0	0,0	
Grau 3	41,6	40,9	34,9	35,2	41,6	40,9	0,0	0,0	
Não avaliado/ausen te	4,9	5,1	6,5	7,0	4,9	5,1	0,0	0,0	
PS ECOG									x
0	85,4	83,7	82,6	83,2	85,4	83,7	0,0	0,0	
1	14,5	16,1	17,2	16,7	14,6	16,3	-0,3	-0,5	
3, 4 e ausente	0,1	0,1	0,2	0,1	0,0	0,0	3,3		
Lado do tumor, %									x
Esquerdo	51,8	49,8	49,8	51,2	51,8	49,8	0,0	0,0	
Direito	46,6	49,1	50,1	48,5	48,2	49,9	-3,2	-1,6	
Bilateral	1,6	1,1	0,1	0,4	0,0	0,3	17,7	9,8	
Tamanho tumoral patológico, %									x
26,5	25,6	12,4	11,0	26,5	25,6	0,0	0,0		
2-5 cm	48,3	49,8	40,8	44,7	48,3	49,8	0,0	0,0	
≥5 cm	23,5	23,6	46,5	44,3	23,5	23,6	0,0	0,0	
Ausente	1,8	1,0	0,2	0,1	1,8	1,0	0,0	0,0	
Índice Ki-67, %									x
37,0	37,7	27,5	28,4	37,0	37,7	0,0	0,0		
≥20	39,8	38,4	23,2	22,8	39,8	38,4	0,0	0,0	
Ausente	23,2	23,9	49,3	48,8	23,2	23,8	0,0	0,2	
Estadiamento TNM, %									x
IA	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	—	
IB	0,0	0,0	0,2	0,1	0,4	0,2	-8,6	-7,1	
IIA	9,0	9,7	2,6	2,6	9,0	9,7	0,0	0,0	

Característica	monarch E (coorte 1) ABEMA + TE (n=2555)	monarch E (coorte 1) TE (n=2565)	NATALEE selecionado, não ponderado RIBO + IANE (n=1658)	NATALEE selecionado, não ponderado IANE (n=1649)	TEA após ponderação o RIBO + IANE (n=448)	TEA após ponderação o IANE (n=453)	SMD braços iCDK4/6	SMD braço s TE	Incluído na ponderação?
IIB	11,0	11,2	6,8	8,3	11,0	11,1	0,0	0,3	
IIIA	40,0	39,7	56,6	54,2	40,0	39,7	0,0	0,0	
IIIB	3,8	3,3	8,4	6,4	3,8	3,3	0,0	0,0	
IIIC	35,8	36,1	25,4	28,4	35,8	36,1	0,0	0,0	
Ausente	0,4	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	9,1	7,2	
Quimioterapia prévia, %									x
Neoadjuvante	36,5	36,3	49,2	48,8	36,5	36,3	0,0	0,0	
Adjuvante	58,7	58,6	48,9	50,3	58,7	58,6	0,0	0,0	
Nenhuma	4,8	5,1	4,3	4,7	6,2	8,0	-6,1	-11,8	
Radioterapia prévia, %	96,0	96,1	95,4	96,5	96,0	96,1	0,0	0,0	x

Notas: ABEMA - abemaciclib; TE - terapia endócrina; RIBO - ribociclib; IANE - inibidores de aromatase não esteroidais; TEA - tamanho efetivo da amostra; SMD – *standard mean difference*; IMC - índice de massa corporal; PS - *Performance Status*; ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; TNM - classificação de tumores Tumor-Nódulo-Metástase; RE - receptor de estrogênio; RP - receptor de progesterona; iCDK4/6 - inibidores de ciclina quinase 4/6.

Fonte: Chia et al. (2025)³⁷.

Nas análises de sobrevida foi aplicado o modelo de regressão de Cox aos dados individuais ajustados do NATALEE e aos dados de sobrevida reconstruídos a partir das curvas de sobrevida publicadas do monarchE. A reconstrução das curvas foi validada comparando o número de pacientes em risco e as taxas de sobrevida em pontos específicos (24, 36, 48 e 60 meses). Os valores ficaram bem próximos dos publicados, e a reconstrução foi considerada confiável.

O modelo de Cox usado para comparar os tratamentos assume que o *hazard ratio* (HR) entre eles é constante ao longo do tempo. Se essa condição for verdadeira, o HR pode ser enganoso. Uma das formas aplicadas para testar essa suposição foi o teste estatístico de Schoenfeld.

6.4 Efeitos desejáveis da tecnologia

o Sobrevida livre de doença invasiva (SLDi)

A análise primária não ponderada, de ribociclib + IANE *versus* abemaciclib + TE, demonstrou HR de 1,055 (IC95%: 0,887–1,255; p=0,545), indicando ausência de diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos. Após a aplicação dos pesos da MAIC, o HR foi de 0,901 (IC95%: 0,678–1,197; p=0,470), mantendo a conclusão de equivalência estatística. Os resíduos de *Schoenfeld* confirmaram a adequação do modelo de riscos proporcionais, com valores de p=0,516 para a análise não ponderada e p=0,667 para a análise ponderada.

As análises de sensibilidade corroboraram os achados primários. Na sensibilidade 1 (ajuste para variáveis altamente prognósticas), o HR foi de 0,937 (IC95%: 0,743–1,182; p=0,545). Na sensibilidade 2 (variáveis com algum valor

prognóstico), o HR foi de 0,933 (IC95%: 0,725–1,201; p=0,591). Em todas as análises, os intervalos de confiança cruzaram o valor nulo. Os resultados de sobrevida livre de doença invasiva encontram-se apresentados nas **Figura 5** e **Figura 6**.

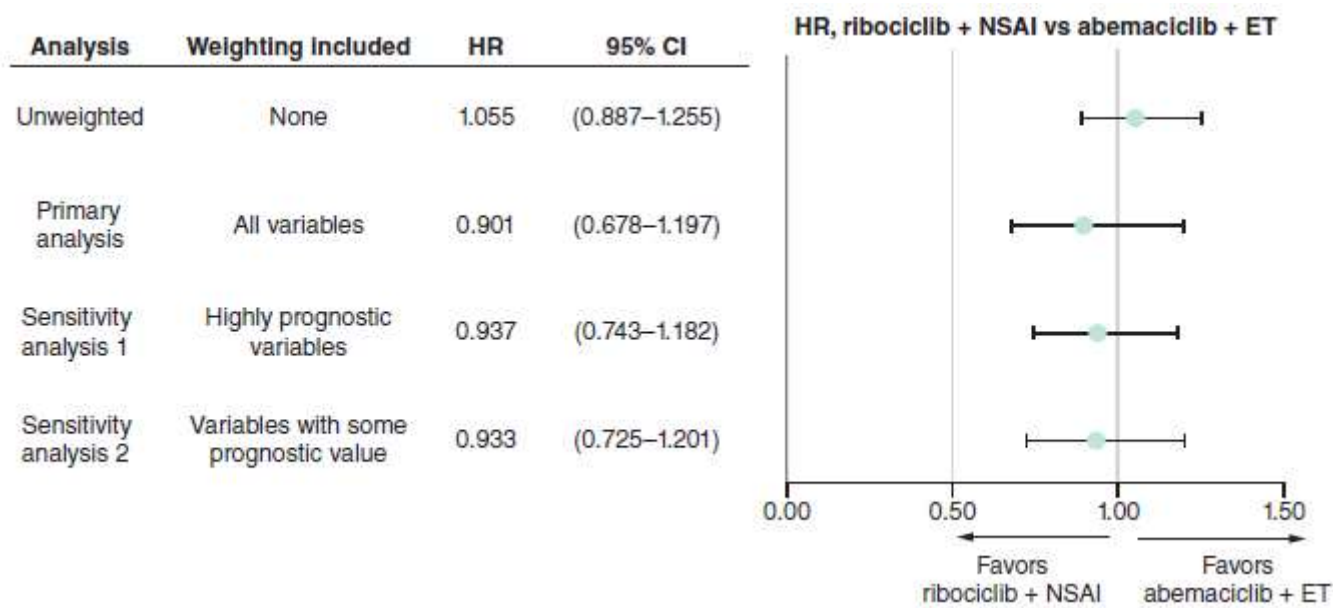
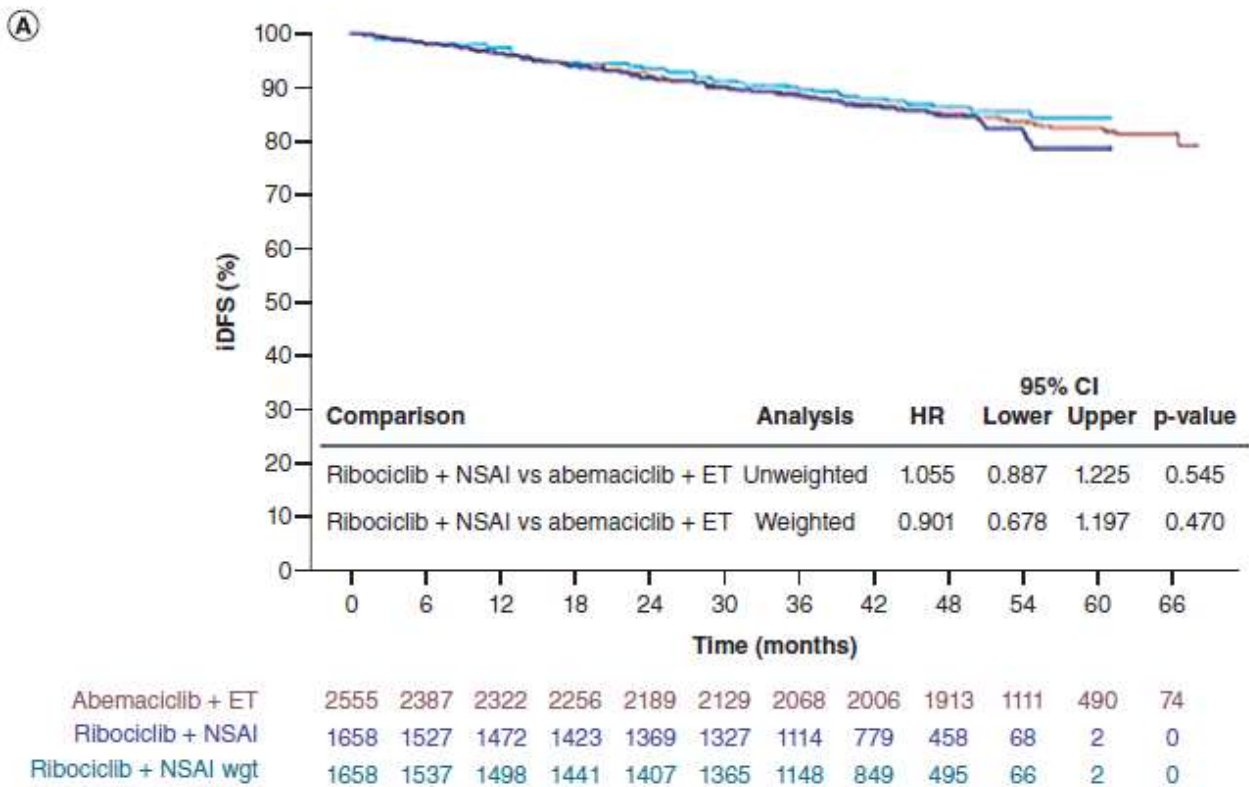


Figura 5. Resumo do *hazard ratio* de sobrevida livre de doença invasiva a partir de análises de comparação indireta ajustadas por pareamento não ancorado: ribociclibe + IANE na população selecionada do estudo NATALEE *versus* abemaciclibe + TE na coorte 1 do estudo monarchE.

Legenda: IC - Intervalo de confiança; ET - Terapia endócrina; HR - *hazard ratios*; NSAI - Inibidor de aromatase não esteroidal.

Fonte: Chia et al. (2025)³⁷



B

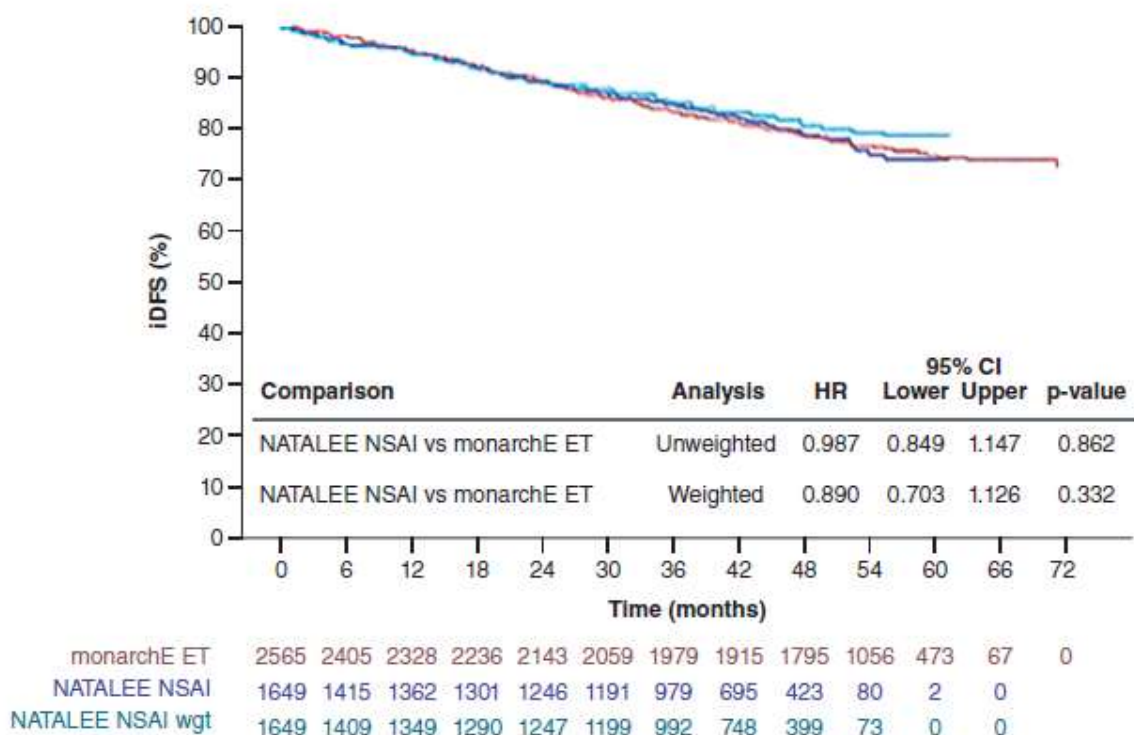


Figura 6. Análise primária. (A) curva SLDi KM para ribociclibe + IANE na população NATALEE selecionada *versus* abemaciclibe + TE na coorte 1 do monarchE e (B) curva KM SLDi para braços TE para os mesmos subgrupos de pacientes.

Legenda: CI - Intervalo de confiança; iDFS - Sobrevida livre de doença invasiva; ET - Terapia endócrina; HR – *hazard ratio*; KM - Kaplan-Meier; NSAI - Inibidor não esteróide da aromatase; weight: peso.

Fonte: Chia et al. (2025)³⁷

o Sobrevida global

Desfecho não avaliado pelo estudo.

o Sobrevida livre de recorrência distante (SLRD)

As análises de sobrevida livre de recorrência a distância demonstraram evidência insuficiente para sugerir diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos. Na análise não ponderada, de ribociclibe + IANE *versus* abemaciclibe + TE, o HR foi de 0,980 (IC95%: 0,811–1,184; p=0,832), enquanto na análise ponderada pela MAIC o HR foi de 0,946 (IC95%: 0,686–1,305; p=0,734). Em ambas as estimativas, os intervalos de confiança cruzaram o valor nulo, indicando ausência de superioridade de um tratamento sobre o outro. As análises de sensibilidade ratificam os achados primários. Na sensibilidade 1 (ajuste para variáveis altamente prognósticas), o HR foi de 0,892 (IC95%: 0,689–1,155). Na sensibilidade 2 (variáveis com algum valor prognóstico), o HR foi de 0,879 (IC95%: 0,662–1,166). Todos os intervalos de confiança incluíram o valor nulo, reforçando a consistência dos resultados.

Diferentemente do observado para SLDi, a avaliação da premissa de riscos proporcionais para SLRD indicou potencial violação, com valores de p para os resíduos de Schoenfeld de 0,014 na análise não ponderada e <0,001 na análise ponderada. Conforme destacado pelos autores na seção de limitações, essa violação sugere que a razão de risco pode não ser constante ao longo do tempo. Portanto, as estimativas de HR devem ser interpretadas em conjunto com as curvas de sobrevida e as diferenças de risco absoluto, em vez de serem consideradas como uma medida única de efeito relativo constante. Os resultados de sobrevida livre de recorrência distante estão apresentados nas **Figura 7** e **Figura 8**.

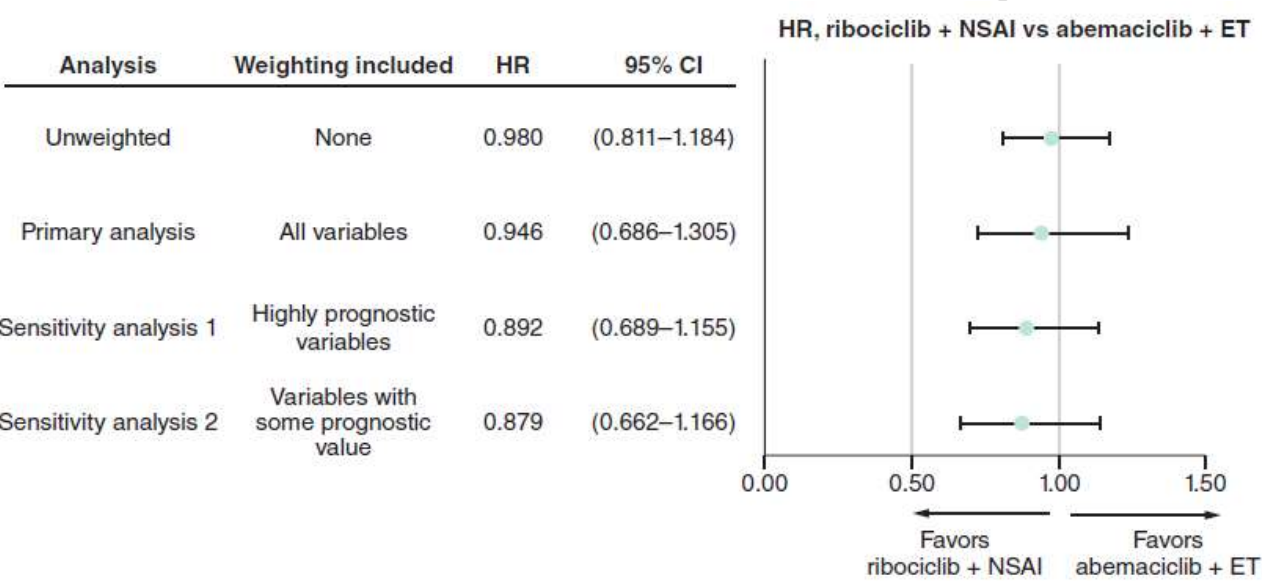


Figura 7. Resumo do *hazard ratio* de SLRD das análises MAIC não ancoradas: ribociclibe + IANE na população selecionada do NATALEE versus abemaciclibe + TE na coorte 1 do monarchE.
Legenda: CI - Intervalo de confiança; DRFS - Sobrevida livre de recorrência à distância; ET - Terapia endócrina; HR - *hazard ratios*; MAIC - Comparação Indireta Ajustada por Correspondência; NSAI - Inibidor não esteroide da aromatase.
Fonte:Chia et al. (2025)³⁷

Relatório

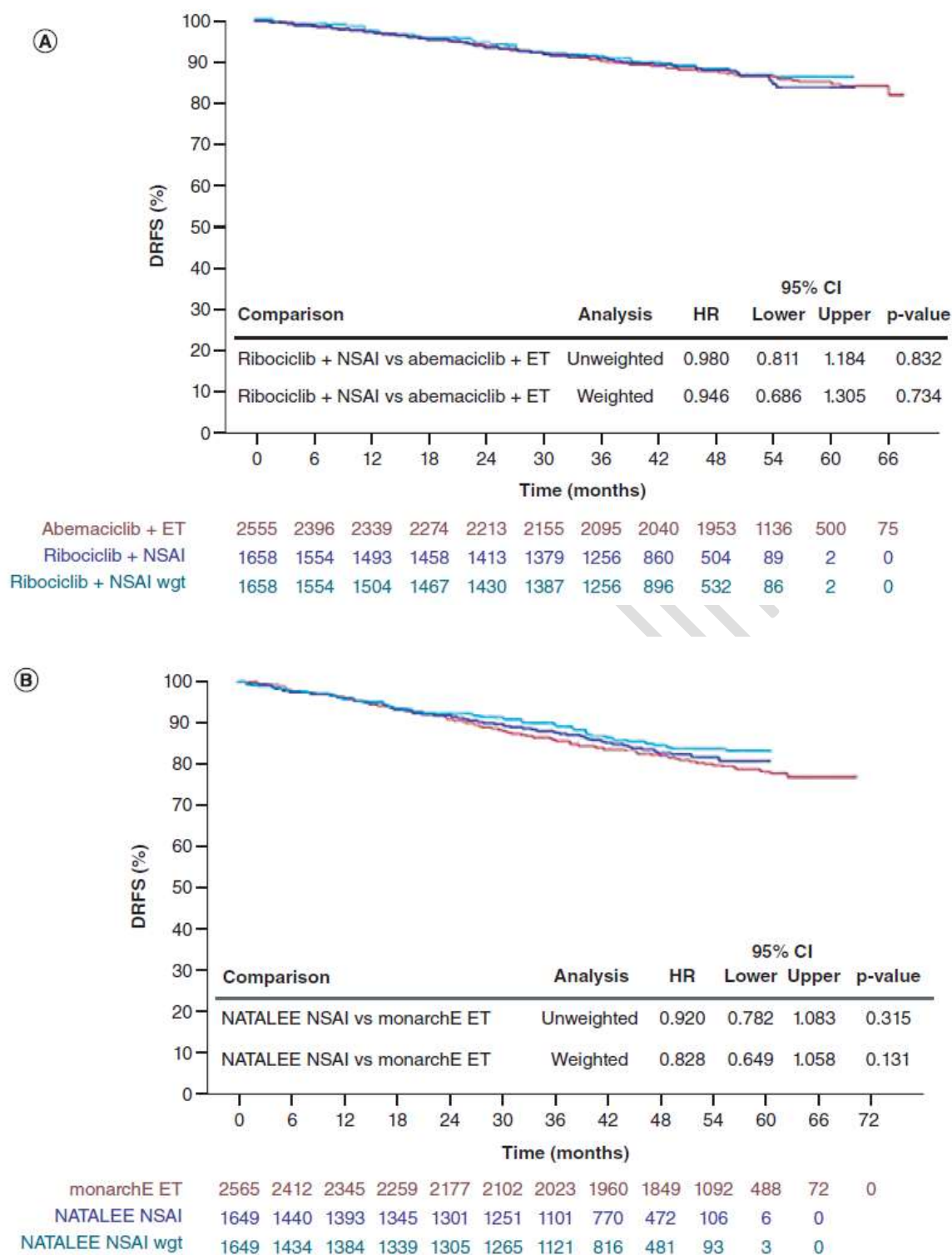


Figura 8. Análise primária. **(A)** Curva SLRD KM para ribociclibe + IANE na população NATALEE selecionada *versus* abemaciclibe + TE na coorte 1 do monarchE e **(B)** curva SLRD KM para braços de TE para os mesmos subgrupos de pacientes.

Legenda: IC - Intervalo de confiança; DRFS - Sobrevida livre de recorrência à distância; HR – hazard ratio; TE - Terapia endócrina; KM - Kaplan-Meier; AINE - Inibidor não esteróide da aromatase; weight - peso.

Fonte: Chia et al. (2025)³⁷

6.4.1 Avaliação da qualidade de vida

Desfecho não avaliado pelo estudo.

6.5 Efeitos indesejáveis da tecnologia

o Eventos adversos graves

Com base nos dados do estudo de Chia et al., (2025)³⁷ e na **Figura 9** apresentada, a análise de segurança comparou a ocorrência de eventos adversos grau ≥ 3 entre pacientes tratados com ribociclibe + IANE (população selecionada do NATALEE) e abemaciclibe + TE (coorte 1 do monarchE). Para diarreia, a *odds ratio* (OR) na análise primária ponderada foi de 0,11 (IC95%: 0,03–0,40), indicando que pacientes tratados com ribociclibe + IANE apresentaram 89% menos chance de desenvolver diarreia grau ≥ 3 em comparação com aqueles que receberam abemaciclibe + TE. Esse resultado foi consistente nas análises de sensibilidade, com OR variando de 0,05 a 0,11, e todos os intervalos de confiança excluíram o valor nulo (OR = 1,0), indicando significância estatística.

Para leucopenia, a OR na análise primária ponderada foi de 0,27 (IC95%: 0,16–0,46), sugerindo que o ribociclibe + IANE esteve associado a 73% menos chance desse evento em relação ao abemaciclibe + TE. Resultados semelhantes foram observados para linfopenia, com OR de 0,14 (IC95%: 0,04–0,53) na análise ponderada. Em relação ao aumento de alanina aminotransferase, a análise demonstrou OR de 3,94 (IC95%: 2,56–6,05) na análise primária ponderada, indicando que pacientes tratados com ribociclibe + IANE apresentaram aproximadamente quatro vezes mais chance de elevação de ALT grau ≥ 3 em comparação com abemaciclibe + TE. Para neutropenia, a OR foi de 1,56 (IC95%: 1,23–1,97), sugerindo 56% mais chance desse evento no braço ribociclibe.

A análise de segurança demonstrou que o ribociclibe associado a IANE apresentou menores chances de ocorrência de diarreia, leucopenia e linfopenia (OR < 1) tanto antes quanto após o ajuste por ponderação da MAIC, em comparação ao abemaciclibe combinado à TE. Em contrapartida, para os desfechos de aumento da alanina aminotransferase e neutropenia, observaram-se chances significativamente maiores (OR > 1) no braço ribociclibe + IANE em relação ao braço abemaciclibe + TE. As análises de sensibilidade confirmaram a consistência desses achados, com a elevação de ALT e a neutropenia sendo os únicos eventos adversos que permaneceram significativamente mais frequentes com o ribociclibe em todas as avaliações realizadas.

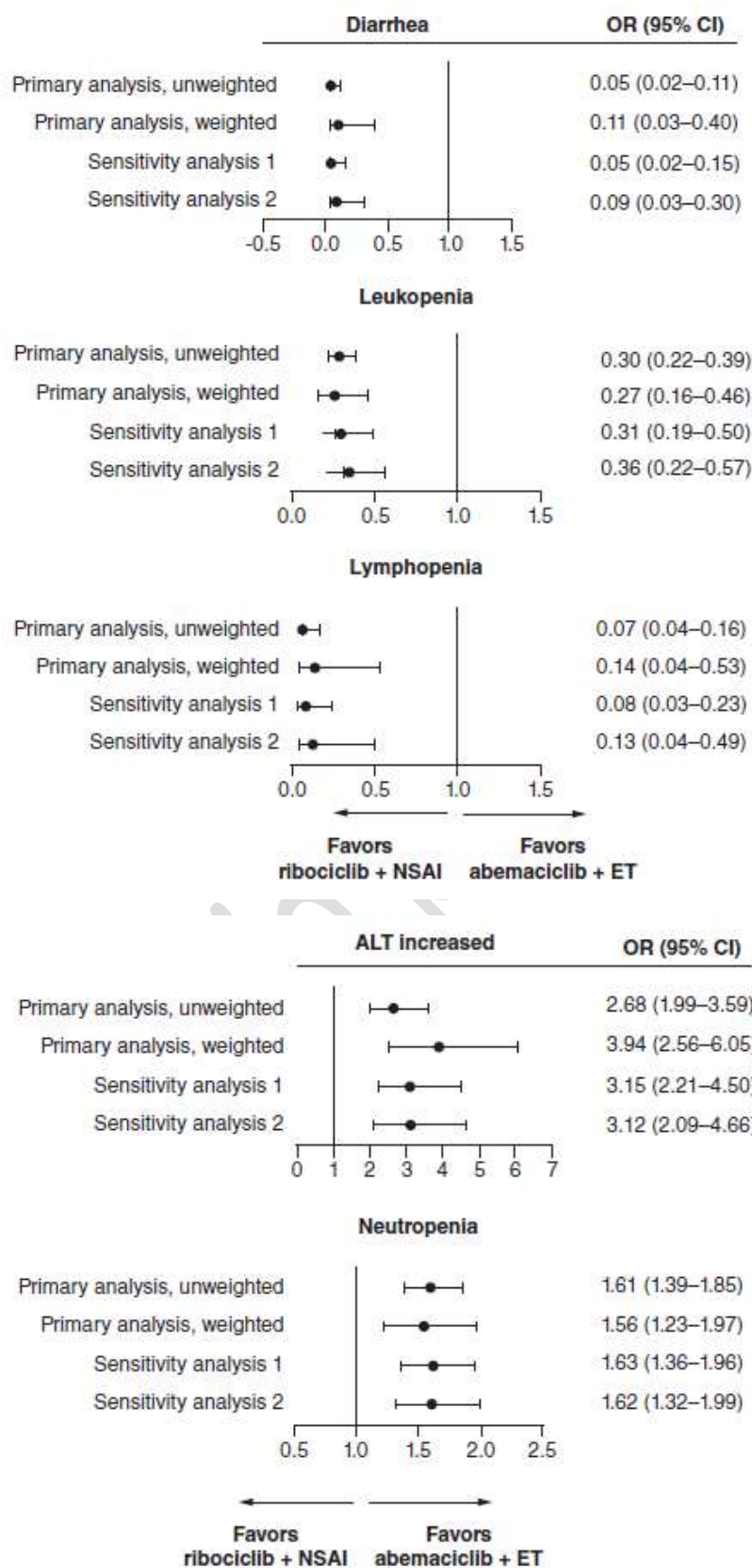


Figura 9. Resumo *odds ratio* (IC 95%) para a análise primária de segurança comparando ribociclibe + IANES na população selecionada do estudo NATALEE *versus* abemaciclibe + TE na coorte 1 do estudo monarchE.

Legenda: ALT - Alanina aminotransferase; CI - Intervalo de confiança; ET - Terapia endócrina; MAIC - Comparação Indireta Ajustada por Correspondência; NSA - Inibidor não esteroide da aromatase; OR - *odds ratio*.

Fonte: Chia et al. (2025)³⁷

6.6 Limitações da evidência

O estudo de Chia et al., (2025)³⁷, uma comparação indireta não ancorada, apresenta limitações metodológicas relevantes que comprometem a robustez de suas estimativas.

As principais são: 1) a ausência de um comparador comum entre os ensaios e a falta de dados individuais do monarchE aumentam o risco de confundimento residual, pois não foi possível ajustar para todos os fatores prognósticos e modificadores de efeito; 2) a ponderação resultou em redução expressiva do tamanho efetivo da amostra, de 1.658 para 448 pacientes (perda de 73%), com consequente perda de poder estatístico e ampliação dos intervalos de confiança; 3) há desequilíbrios em variáveis importantes como Ki-67, heterogeneidade entre os estudos quanto às populações (NATALEE mais amplo), esquemas terapêuticos de base e tempos de seguimento (diferença de 4 meses para eficácia e 1 ano para segurança).

Para subsidiar a análise foi reportado o detalhamento da avaliação das limitações pelos autores da MAIC e pelas agências de ATS internacionais.

○ Limitações apresentadas pelos autores do estudo

Os autores reconhecem as limitações inerentes à MAIC não ancorada. A principal delas é a ausência de dados individuais do monarchE, o que restringiu o ajuste apenas às características publicadas, gerando risco de confundimento residual por fatores prognósticos não reportados.

O fator de prognóstico Ki-67 apresentou desequilíbrio significativo antes do ajuste, com uma diferença de médias padronizada superior a 50% para resultados ausentes e 32,1% para Ki-67 $\geq 20\%$, podendo introduzir viés residual mesmo após ponderação. Após seleção e ponderação, houve redução substancial do tamanho efetivo da amostra, entre 50% e 73%, o que pode ter comprometido o poder estatístico e quebrado a randomização original do NATALEE³⁷.

Na comparação de segurança, o seguimento mais longo do NATALEE (3 anos *versus* 2 anos) pode ter superestimado o OR para eventos adversos que necessitam ser monitorados por mais tempo no braço ribociclibe. Para eventos de início precoce como diarreia, o menor seguimento do monarchE foi considerando suficiente. Potenciais instabilidades nas estimativas de eventos raros também são limitações. A premissa de riscos proporcionais foi violada para SLRD ($p < 0,001$), exigindo cautela na interpretação do HR, que devem ser avaliados em conjunto com as curvas de sobrevida e diferenças absolutas de risco.

A diferença modesta de 4 meses no seguimento entre os estudos foi considerada pouco provável de gerar viés relevante nos desfechos de eficácia. Além disso, as curvas de Kaplan-Meier do monarchE foram reconstruídas a partir de dados digitalizados. Embora a validação tenha mostrado alta precisão e as diferenças nos HRs tenham sido pequenas, os dados reconstruídos podem não reproduzir exatamente os dados individuais originais³⁷.

○ Limitações apontadas por agências internacionais de ATS

O relatório da agência canadense (CDA-AMC) destacou múltiplas limitações metodológicas. Apontou heterogeneidade entre os estudos originais, que compromete a comparabilidade direta das populações. A restrição da população analisada apenas aos pacientes que atendiam aos critérios da coorte 1 do monarchE foi identificada como fator limitante da validade externa, uma vez que o ribociclibe é aprovado para uma população mais ampla na prática clínica. Além disso, a ausência de ajuste adequado em análises secundárias e a imprecisão dos resultados, que variaram entre possível benefício e dano nos intervalos de confiança, reforçam a incerteza das estimativas. A falta de avaliação de qualidade de vida também foi apontada como uma fragilidade adicional⁴⁴.

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) enfatizou que não há ECRs diretos comparando ribociclibe e abemaciclibe, sendo as conclusões baseadas exclusivamente em comparações indiretas, o que implica maior incerteza metodológica. Embora a análise MAIC sugira eficácia semelhante entre os tratamentos, essa inferência deriva de evidência indireta, que por sua natureza é menos robusta que comparações diretas. O NICE também apontou que, embora o NATALEE tenha incluído apenas anastrozol e letrozol como terapia endócrina no braço controle, a prática clínica contempla um espectro mais amplo de tratamentos, incluindo exemestano e tamoxifeno. Essa diferença limita a generalização dos achados⁴⁵.

Adicionalmente, a redução da população do NATALEE para corresponder aos critérios da coorte 1 do monarchE diminuiu o número de pacientes e pode ter quebrado a randomização original do estudo. Apesar disso, o tamanho efetivo da amostra permaneceu substancial (acima de 400), o que sustenta a confiabilidade dos resultados. O NICE reconhece ainda que as curvas de Kaplan-Meier do monarchE foram reconstruídas a partir de dados publicados, mas considera essa limitação pouco provável de afetar os resultados, dada a precisão da reconstrução. Por fim, a agência ressalta a imaturidade dos dados de sobrevida global, uma vez que o estudo pivotal ainda está em andamento, limitando a avaliação do benefício clínico de longo prazo⁴⁵.

O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) destacou como limitações a possibilidade de modificadores de tratamento não ajustados na MAIC, as diferenças remanescentes entre as populações dos estudos e a avaliação seletiva dos desfechos de segurança⁴⁶.

No entanto, apesar dessas ressalvas, as agências consideraram razoável a conclusão de eficácia comparável entre os dois inibidores de CDK4/6.

6.7 Risco de viés dos estudos incluídos

Não existe, até o momento, uma ferramenta universalmente padronizada para MAIC. Como alternativa foi realizada uma apreciação crítica qualitativa (**Tabela 4**) com base no documento *NICE Decision Support Unit (DSU) Technical Support Document 18*⁴⁷, produzido pelo NICE para guiar os desenvolvedores e os usuários de MAIC para as submissões.

Essa abordagem foi adotada seguindo uma revisão de escopo brasileira que utilizou o NICE DSU 18 para avaliar se as MAICs em oncologia seguiam as recomendações do NICE. Os autores propuseram algumas perguntas que podem ser levadas em consideração para dar suporte ao julgamento⁴⁸.

Relatório preliminar

Tabela 4. Apreciação crítica adaptada usando como base o *NICE DSU Technical Support Document 18*

Recomendação aplicável	Adequado?	Justificativa
Quando houver evidência conectada com um comparador comum, apenas formas ancoradas de ajuste populacional devem ser utilizadas. Métodos não ancorados só devem ser considerados na ausência de uma rede conectada de estudos randomizados, ou quando houver estudos de braço único envolvidos.	Não	O estudo usa MAIC não ancorada, embora NATALEE e monarchE tenham braços controle com terapia endócrina; pelo NICE, isso fragiliza a escolha, pois métodos não ancorados só são aceitáveis quando a ancoragem não é viável.
A população-alvo do problema de decisão deve ser explicitamente definida, e o ajuste populacional deve gerar estimativas de efeito do tratamento para essa população-alvo.	Sim	A população-alvo foi definida como pacientes do NATALEE selecionados para refletir a coorte 1 do monarchE, e as estimativas foram direcionadas a essa população.
Submissões que utilizam métodos não ancorados devem fornecer evidência sobre a magnitude provável do erro decorrente de covariáveis não consideradas, em relação ao efeito observado.	Não	O NICE exige estimativa da faixa provável de erro sistemático residual; o estudo reconhece confundimento residual, mas não quantifica sua magnitude frente ao efeito observado.
Para comparações indiretas não ancoradas, os métodos de ajuste populacional devem ajustar para todos os modificadores de efeito e variáveis prognósticas.	Parcialmente	O estudo ajustou variáveis disponíveis no monarchE, mas como só havia dados agregados, não é possível garantir inclusão de todos os modificadores de efeito e fatores prognósticos exigidos pelo NICE.
As comparações indiretas devem ser realizadas na escala do preditor linear normalmente utilizada na síntese de evidência daquele desfecho.	Sim	A análise utilizou HR via Cox para desfechos de tempo até evento e OR via regressão logística para eventos adversos, coerente com escalas usuais de síntese.
Recomenda-se um relato rigoroso, incluindo avaliação das distribuições de covariáveis, evidência de modificadores de efeito, distribuição dos pesos (quando aplicável) e medidas apropriadas de incerteza.	Parcialmente	O estudo relata balanceamento, ESS, pesos e IC95%, mas não incorpora incerteza por erro sistemático residual, ponto central do NICE para MAIC não ancorada.

Legenda: NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*; MAIC - *Matching-Adjusted Indirect Comparison*; ESS - *effective sample size*; IC – intervalo de confiança.

A MAIC apresenta boa transparência de reporte razoável, com descrição do balanceamento e das análises, porém permanece metodologicamente limitada. O uso de uma comparação não ancorada, apesar da existência de comparador comum, implica dependência de pressupostos fortes e não verificáveis sobre ajuste completo de fatores prognósticos e modificadores de efeito. Além disso, não há quantificação do erro residual nem incorporação da incerteza estrutural nos resultados, conforme recomendado pelo NICE, o que limita a robustez da inferência.

Relatório preliminar

6.8 Certeza geral das evidências (GRADE)

A avaliação da certeza da evidência pelo GRADE não foi realizada, pois esse sistema foi desenvolvido para estudos com desenhos tradicionais, como ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. Embora a MAIC utilize dados provenientes de ECRs, ela constitui um método analítico distinto, baseado em ajuste indireto entre estudos, com pressupostos e fontes de incerteza que não são plenamente contemplados pelo *framework* do GRADE. Dessa forma, a aplicação do GRADE, nesse contexto, poderia levar a interpretações inadequadas sobre a qualidade da evidência.

6.9 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A evidência clínica analisada demonstra que o ribociclibe associado a IANE e o abemaciclibe associado à TE apresentam eficácia comparável no tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama inicial HR+/HER2- de alto risco. Para o desfecho de SLDi, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos, com HR de 0,901 (IC 95% 0,678–1,197) na análise ponderada e HR de 1,055 (IC 95% 0,887–1,225) na análise não ponderada. Resultados de equivalência também foram observados nas análises de sensibilidade, com HR variando entre 0,933 e 0,937, e na comparação entre os braços controle, com HR de 0,890 (IC 95% 0,703–1,126) na análise ponderada e HR de 0,987 (IC 95% 0,849–1,147) na análise não ponderada.

Em relação à SLRD, também não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre as formulações. A análise ponderada resultou em HR de 0,946 (IC 95% 0,686–1,305), enquanto a análise não ponderada demonstrou HR de 0,980 (IC 95% 0,811–1,184). As análises de sensibilidade corroboraram esses achados, com HR variando entre 0,879 e 0,892. No entanto, a interpretação dos HR deve ser feita com cautela, pois risco proporcional foi $p < 0,001$ para esse desfecho.

No que se refere aos efeitos indesejáveis, os perfis de segurança dos dois inibidores de CDK4/6 mostraram-se distintos. O abemaciclibe + TE esteve associado a maior risco de diarreia (OR 0,11; IC 95% 0,03–0,40), leucopenia (OR 0,27; IC 95% 0,16–0,46) e linfopenia (OR 0,14; IC 95% 0,04–0,53), enquanto o ribociclibe + IANE apresentou maior risco de elevação de alanina aminotransferase (OR 3,94; IC 95% 2,56–6,05) e neutropenia (OR 1,56; IC 95% 1,23–1,97). Essas diferenças foram consistentes nas análises de sensibilidade, com aumento de ALT e neutropenia sendo os únicos eventos significativamente mais frequentes com ribociclibe em todas as avaliações. Em síntese, os resultados sugerem uma eficácia equivalente entre o ribociclibe + IANE e o abemaciclibe + TE na população sobreposta dos estudos (coorte 1 do monarchE), com perfis de segurança distintos que podem informar a seleção terapêutica com base nas características e preferências individuais dos pacientes.

6.10 Evidências complementares

Conforme preconizado pelas diretrizes do Ministério da Saúde para a elaboração de Pareceres Técnico-Científicos, na ausência de comparação direta com o comparador disponível no SUS, recomenda-se a inclusão de evidências complementares. Assim, uma vez que não há ensaios clínicos randomizados comparando diretamente ribociclibe e abemaciclibe, optou-se por incorporar o estudo de fase III de ribociclibe + IANE *versus* IANE isolado como evidência complementar à análise crítica.

O estudo NATALEE é um ensaio clínico de fase III, randomizado, aberto e multicêntrico, que avaliou a eficácia e segurança do ribociclibe + IANE em comparação com IANE isoladamente como tratamento adjuvante para pacientes com câncer de mama inicial HR+/HER2-. Foram randomizados 5.101 pacientes com câncer de mama em estágio anatômico II ou III, independentemente do status linfonodal, representando uma população ampla e com alto risco de recorrência.

Os pacientes foram alocados na proporção 1:1 para receber ribociclibe 400 mg/dia (3 semanas sim, 1 semana não) por 36 meses, associado a letrozol 2,5 mg/dia ou anastrozol 1 mg/dia por ≥ 5 anos; ou mesmo esquema de IANE por ≥ 5 anos.

No estudo NATALEE, o desfecho primário foi a SLDi, definida pelo tempo até recorrência (local, regional ou à distância), segundo tumor contralateral, segunda neoplasia não mamária ou morte. Os desfechos secundários incluíram sobrevida livre de doença à distância (SLDD), sobrevida livre de recorrência (SLR), sobrevida livre de recorrência à distância (SLRD), sobrevida global (SG), segurança, qualidade de vida e farmacocinética.

Foram relatados resultados específicos para os subgrupos de estágio II, estágio III, linfonodo negativo e linfonodo positivo. Estes dados foram descritos neste relatório para que fosse possível visualizar o benefício da tecnologia em uma população mais próxima da solicitada.

Ressalta-se, no entanto, que embora o estudo NATALEE demonstre benefício consistente do ribociclibe + IANE em pacientes com linfonodo positivo, é preciso cautela ao extrapolar esses resultados para a população de interesse desta análise, que é mais restrita.

Enquanto o estudo NATALEE incluiu pacientes com estágio IIA e apenas um linfonodo positivo sem exigir fatores adicionais de alto risco, a população-alvo desta análise exige critérios mais rigorosos: presença de quatro ou mais linfonodos positivos, ou de um a três linfonodos positivos associados a pelo menos um fator de risco como grau tumoral 3, tumor igual ou superior a cinco centímetros ou Ki-67 igual ou superior a 20%. Portanto, o benefício observado no NATALEE pode refletir uma população mais ampla e de risco potencialmente menor do que aquela estritamente definida como de alto risco nesta análise.

- **Slamon et al., 2024³⁹**

Na análise interina do estudo NATALEE, reportada por Slamon et al. (2024)³⁹, foram randomizados 5.101 pacientes na proporção 1:1 para receber ribociclibe associado ao IANE ou IANE isoladamente. Os dados foram coletados até a data de corte de 11 de janeiro de 2023, com duração mediana de seguimento de 28 meses para avaliação de recidiva. Ao todo, 515 pacientes (20,2%) completaram os 3 anos planejados de tratamento com ribociclibe, e 1.147 pacientes (45,0%) ainda continuavam recebendo ribociclibe no momento da análise.

A duração mediana de exposição ao tratamento do estudo foi de 30 meses em ambos os grupos, enquanto a exposição mediana apenas ao ribociclibe foi de 27 meses.

O desfecho primário de SLDi foi significativamente superior no grupo ribociclibe + IANE, com taxa em 3 anos de 90,4% *versus* 87,1% no grupo controle, resultando em uma redução de 25% no risco de eventos (HR 0,75; IC95% 0,62–0,91; p=0,003).

Os desfechos secundários também favoreceram a adição do ribociclibe. SLDD apresentou HR de 0,74 (IC95% 0,60–0,91); SLR apresentou HR de 0,72 (IC95% 0,58–0,88); e SG, ainda com dados imaturos, mostrou HR de 0,76 (IC95% 0,54–1,07).

Os eventos adversos de qualquer grau ocorreram em 97,9% dos pacientes no grupo ribociclibe + IANE e em 87,1% no grupo controle, enquanto eventos adversos graves foram relatados em 13,3% e 9,9%, respectivamente. Os eventos adversos mais comuns no grupo ribociclibe + IANE foram neutropenia (62,1%), artralgia (36,5%) e náusea (23%).

Eventos de grau ≥ 3 também foram mais frequentes nesse grupo, com destaque para neutropenia (43,8%) e elevações de alanina aminotransferase (7,3%). A descontinuação precoce do ribociclibe devido a eventos adversos ocorreu em 18,9% dos pacientes, com mediana de tempo para descontinuação de 4 meses, indicando que a maioria das interrupções ocorreu no início do tratamento. Eventos hepáticos foram a principal causa de descontinuação no grupo ribociclibe + IANE (8,9%), enquanto casos graves de prolongamento do intervalo QT foram raros. Nenhum óbito foi considerado relacionado ao tratamento com ribociclibe.

- **Hortobagyi et al., 2025⁴⁹**

A análise final do estudo NATALEE, reportada por Hortobagyi et al. (2025)⁴⁹, teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do ribociclibe associado ao IANE em comparação com IANE isoladamente no tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama inicial HR+/HER2- em estágio II ou III, incluindo um subgrupo selecionado de pacientes sem acometimento linfonodal.

Os dados foram coletados até a data de corte de 21 de julho de 2023, com duração mediana de seguimento de 33,3 meses. Ao todo, 1.091 pacientes (42,8%) completaram os três anos planejados de tratamento com ribociclibe,

enquanto 905 pacientes (35,5%) interromperam o tratamento precocemente. O principal motivo para a descontinuação precoce foram os eventos adversos, ocorridos em 498 pacientes (19,5%). A mediana de duração do tratamento foi de 36,2 meses no grupo ribociclibe + IANE e de 35,9 meses no grupo controle. A exposição mediana ao ribociclibe isoladamente foi de 32,9 meses.

O desfecho de SLDi demonstrou redução de 25,1% no risco de eventos no grupo ribociclibe + IANE em comparação com o grupo IANE isolado (HR 0,75; IC95% 0,63–0,89; $p=0,0012$). As taxas de SLDi em três anos foram de 90,7% no grupo ribociclibe + IANE *versus* 87,6% no grupo controle.

Os desfechos secundários também favoreceram a adição do ribociclibe: SLDD apresentou HR de 0,75 (IC95% 0,62–0,90; $p=0,0020$), com taxas em três anos de 92,9% *versus* 90,2%; SLR apresentou HR de 0,73 (IC95% 0,60–0,88; $p=0,0008$), com taxas de 92,1% *versus* 89,1%. Os dados de SG permanecem imaturos, com HR de 0,89 (IC95% 0,66–1,20) e taxas em três anos de 97,0% *versus* 96,1%.

O SLDi foi consistente em subgrupos predefinidos, incluindo estágio II (HR 0,70; IC95% 0,50–0,99) e III (HR 0,76; IC95% 0,62–0,93), bem como em pacientes com doença linfonodo positivo (HR 0,76; IC95% 0,63–0,91) e linfonodo negativo (HR 0,72; IC95% 0,41–1,27).

Os eventos adversos mais comuns foram neutropenia (62,5% *versus* 4,6%), artralgia (37,3% *versus* 43,3%) e náusea (23,3% *versus* 7,8%). A neutropenia grau ≥ 3 foi o evento mais frequente, ocorrendo em 44,3% dos pacientes no grupo ribociclibe + IANE *versus* 0,9% no grupo controle. Elevações hepáticas grau ≥ 3 ocorreram em 8,6% dos pacientes tratados com ribociclibe. Eventos adversos que levaram à descontinuação do ribociclibe ocorreram em 19,5% dos pacientes, sendo a elevação de ALT (7,1%) e AST (2,8%) os principais responsáveis.

○ Fasching et al., 2025⁵⁰

A análise exploratória de 4 anos do estudo NATALEE, reportada por Fasching et al. (2025)⁵⁰, teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do ribociclibe + IANE após a descontinuação do tratamento com ribociclibe em todos os pacientes. Os dados foram coletados até a data de corte de 29 de abril de 2024, com duração mediana de seguimento para SLDi de 44,2 meses.

Entre os 5.101 pacientes randomizados (mediana de idade de 52 anos; 99,6% do sexo feminino), 1.601 pacientes (62,8%) completaram os três anos planejados de tratamento com ribociclibe, enquanto 509 pacientes (20,0%) interromperam precocemente devido a eventos adversos. Para 901 pacientes (56,3%), passou mais de um ano desde a conclusão do tratamento com ribociclibe. A mediana de duração do tratamento com ribociclibe foi de 35,7 meses, e com IANE foi de 45,0 meses no grupo ribociclibe + IANE e de 44,7 meses no grupo controle.

O tratamento com ribociclibe + IANE demonstrou redução de 28,5% no risco de eventos (HR 0,72; IC95% 0,61–0,84). As taxas de SLDi em 3 anos foram de 90,8% *versus* 88,1%, e em 4 anos foram de 88,5% *versus* 83,6%.

O benefício em SLDi foi consistente em subgrupos, incluindo estágio da doença (estágio II: HR 0,64; IC95% 0,47–0,89; estágio III: HR 0,74; IC95% 0,61–0,89) e status linfonodal (N negativo: HR 0,67; IC95% 0,40–1,12; N positivo: HR 0,73; IC95% 0,62–0,87).

Para pacientes com doença linfonodo-positiva, a redução de risco foi de 27%, com aumento absoluto de 5% na SLDi em 4 anos. Os desfechos secundários também favoreceram a adição do ribociclibe, SLDD apresentou HR de 0,72 (IC95% 0,60–0,85); SLR apresentou HR de 0,70 (IC95% 0,58–0,83); e SLRD apresentou HR de 0,71 (IC95% 0,59–0,84). Os dados de SG permanecem imaturos, com tendência favorável ao ribociclibe (HR 0,83; IC95% 0,64–1,07).

Os eventos adversos mais comuns foram neutropenia (62,8% no grupo ribociclibe + IANE *versus* 4,5% no grupo controle), artralgia (38,8% *versus* 44,4%) e náusea (23,5% *versus* 7,9%). Eventos adversos graves ocorreram em 14,8% dos pacientes no grupo ribociclibe + IANE *versus* 10,9% no grupo controle. A descontinuação do ribociclibe devido a eventos adversos ocorreu em 20% dos pacientes, com aumento inferior a 4,4% em relação à análise anterior. Os eventos adversos hepáticos (elevação de ALT/AST) e o prolongamento do intervalo QT foram os eventos de interesse especial, com incidência estável e manejável.

○ Crown et al., 2025⁵¹

A análise de acompanhamento de 5 anos do estudo NATALEE, reportada por Crown et al. (2025)⁵¹, teve como objetivo atualizar os desfechos de eficácia, incluindo SLDi, SLDD, SLR, SLRD e SG, com seguimento prolongado após a conclusão do tratamento com ribociclibe. Na avaliação de 5 anos, 1.600 pacientes do grupo ribociclibe + IANE completaram o regime de três anos de tratamento com ribociclibe. Em relação ao tratamento com IANE, 36,5% dos pacientes no grupo ribociclibe + IANE completaram cinco anos de tratamento, enquanto no grupo IANE isolado essa taxa foi de 34,4%.

O SLDi teve redução de 28,4% no risco de eventos no grupo ribociclibe + IANE em comparação com IANE isolada (HR 0,716; IC95% 0,618–0,829; $p < 0,0001$). As taxas de SLDi em cinco anos foram de 88,0% no grupo ribociclibe + IANE *versus* 81,0% no grupo controle.

Em relação ao status nodal, observou-se redução de risco para pacientes com doença linfonodo negativo (HR 0,606; IC95% 0,372–0,986) e para aqueles com envolvimento de 1 a 3 linfonodos (HR 0,737; IC95% 0,631–0,860).

Quanto ao estadiamento anatômico, no estágio II, no grupo ribociclibe + IANE ($n = 285$) em comparação ao grupo IANE isolado ($n = 329$) resultou em taxa de SLDi em 5 anos de 94,4% contra 91,7%, com 75 eventos no grupo combinado e 113 no controle, e HR 0,660 (IC95% 0,493–0,884), representando redução de 34% no risco de eventos invasivos. O seguimento mediano foi de 60,1 meses.

No estágio III, com grupos maiores (2.261 vs. 2.218 pacientes), a SLDi em 5 anos foi de 88,4% no grupo com ribociclibe contra 84,7% no grupo controle, diferença absoluta de 3,7 pontos percentuais, e HR 0,730 (IC95% 0,615–

0,865), correspondendo a redução de 27% no risco. O seguimento neste estágio foi mais curto devido à inclusão tardia de 1.000 pacientes por emenda do protocolo.

Os desfechos secundários também demonstraram benefício sustentado com a adição do ribociclibe, SLDD apresentou HR de 0,709 (IC95% 0,608–0,827); SLR apresentou HR de 0,700 (IC95% 0,598–0,820); e SLRD apresentou HR de 0,706 (IC95% 0,603–0,825). Em relação à SG, os dados demonstraram evolução favorável ao tratamento com ribociclibe + IANE, com HR de 0,800 (IC95% 0,637–1,003; $p = 0,026$).

De acordo com o material suplementar do estudo, no subgrupo de pacientes com doença linfonodo negativo (N0), o tratamento com ribociclibe + IANE demonstrou redução de 39,4% no risco de eventos de SLDi em comparação com IANE isolado, com HR de 0,606 (IC95% 0,372–0,986). A separação das curvas de sobrevida foi evidente e sustentada ao longo do tempo de seguimento.

No subgrupo de pacientes com doença linfonodo positivo (N1-3), o benefício também foi observado, com redução de 26,3% no risco de eventos (HR 0,737; IC95% 0,631–0,860).

- **Fasching et al., 2025⁵²**

A avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde no estudo NATALEE foi reportada por Fasching et al. (2025)⁵² como um desfecho secundário, com o objetivo de avaliar o impacto do tratamento com ribociclibe + IANE sobre a funcionalidade e o bem-estar dos pacientes ao longo do tempo. O desfecho primário de qualidade de vida relacionada à saúde do estudo (QVRS) foi a pontuação do domínio de funcionalidade física do questionário EORTC QLQ-C30. Os desfechos secundários incluíram o estado global de saúde (GHS) do EORTC QLQ-C30, os sintomas mamários do módulo QLQ-BR23, a escala visual analógica (VAS) do questionário EQ-5D-5L e os domínios de ansiedade e depressão do questionário HADS. No *baseline*, as taxas de preenchimento dos questionários foram elevadas e semelhantes entre os grupos: 97,9% no grupo ribociclibe + IANE (2.495 pacientes) e 97,3% no grupo IANE isolado (2.483 pacientes), com pontuações médias iniciais equilibradas entre os braços. A adesão ao preenchimento permaneceu adequada ao longo do seguimento, com aproximadamente 2.182 pacientes no grupo ribociclibe + IANE e 2.073 no grupo controle respondendo aos questionários na semana 49 (cerca de um ano), e 1.057 e 997 pacientes, respectivamente, na semana 145 (aproximadamente três anos).

Os resultados demonstraram estabilidade dos escores de funcionalidade física e de estado global de saúde do EORTC QLQ-C30 em ambos os grupos ao longo dos três anos de tratamento, sem diferenças clinicamente relevantes entre os braços. As pontuações médias de funcionalidade física apresentaram pequenas reduções de -1,12 no grupo ribociclibe + IANE e -1,35 no grupo controle na semana 49, e de -1,50 *versus* -1,34 na semana 145. Para o GHS, observaram-se reduções de -2,77 *versus* -1,61 na semana 49 e -3,10 *versus* -1,96 na semana 145. Em relação aos sintomas mamários avaliados pelo EORTC QLQ-BR23, ambos os grupos apresentaram melhora progressiva ao longo do tempo, com reduções nas pontuações médias de -4,53 *versus* -4,64 na semana 49 e -6,04 *versus* -7,89 na semana 145. A escala visual analógica do EQ-5D-5L também se manteve estável, com variações discretas de -0,82 *versus* -0,18 na semana 49 e -1,50 *versus* -0,09

na semana 145. Nos domínios de ansiedade e depressão do HADS, não houve aumento significativo nas pontuações médias em relação ao *baseline* durante o período de tratamento em nenhum dos grupos.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Para avaliação econômica, o demandante encaminhou um modelo de custo-utilidade para avaliar o succinato de ribociclibe para o tratamento do câncer de mama em estágio inicial em pacientes RH+/HER2-, linfonodo positivo (N+) e com alto risco de recorrência em relação ao abemaciclibe – incorporado ao SUS em 2025³⁵.

A seguir, é discutida a análise apresentada pelo demandante com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde⁵³. Além disso, é apresentada uma análise complementar com base no modelo proposto pelo demandante.

7.1 Análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo demandante

Foi realizada uma análise crítica do modelo de custo-utilidade apresentado pelo demandante, bem como dos parâmetros utilizados no modelo. As características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e os comentários dos pareceristas são apresentados no **Quadro 5**.

Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos pareceristas do NATS

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado.
Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Succinato de ribociclibe combinado com inibidores de aromatase não esteroidais (letrozol ou anastrozol) vs abemaciclibe combinado com terapia endócrina	Adequado.
População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos com câncer de mama em estágio precoce, com receptor hormonal positivo (RH+) e fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (HER2-), linfonodo positivo (N+), com alto risco de recorrência.	Adequado.
Horizonte temporal	<i>Life-time</i> .	Adequado.
Ciclo	Anual.	Adequado.
Taxa de desconto	5% anual aplicada a custos e benefícios.	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde (pagador).	Adequado.
Desfechos de saúde	Sobrevida livre de doença invasiva, sobrevida livre de doença a distância, sobrevida global.	Adequado com limitações. Os dados de desfechos foram extrapolados de cinco para 38 anos para adequação ao horizonte temporal. Além disso, foram assumidos pressupostos em função de desfechos desagregados.
Medidas da efetividade	Utilidade.	Parcialmente adequado. Foram importados dados de outras populações sem realização de ajuste para realidade brasileira como recomendado pelas Diretrizes

Parâmetro	Especificação	Comentários
		Metodológicas de Qualidade de Vida em Análises Econômicas ⁵³ .
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Consultas, exames, hospitalizações, terapia endócrina: SIGTAP Medicamentos (ribociclibe e abemaciclibe): ofertas de submissões anteriores Manejo de eventos adversos: relatório de avaliação de incorporação do abemaciclibe ³⁵ .	Parcialmente adequado. O custo da hormonioterapia foi associado ao procedimento para carcinoma avançado em 1ª linha (Código SIGTAP 03.04.02.034-6), deixando de considerar o custo de tratamento dos medicamentos utilizados na terapia endócrina.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais.	Adequado.
Método de modelagem	Sobrevida particionada.	Adequado.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Probabilística.	Adequado. Não apresentou análise de sensibilidade determinística justificada em função da possibilidade de muitas situações de dominância entre as alternativas.

Legenda: SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Meios Auxiliares de Locomoção do Sistema Único de Saúde

7.1.1 Tecnologias comparadas

A avaliação econômica teve como objetivo comparar o succinato de ribociclibe ao abemaciclibe, ambos associados a terapia endócrina, para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama em estágio precoce, RH+/HER2-/N+, com alto risco de recorrência.

A tecnologia avaliada foi o succinato de ribociclibe, medicamento com registro válido na Anvisa e indicado em associação a inibidores de aromatase para o tratamento adjuvante de câncer de mama precoce em estágio II e III, RH+/HER- e alto risco de recorrência³⁴.

O comparador utilizado foi o abemaciclibe, indicado em bula em combinação com terapia endócrina para o tratamento adjuvante câncer de mama precoce RH+/HER-/N+ com alto risco de recorrência³³. O medicamento foi incorporado ao SUS em 2025 para o tratamento da mesma população³⁵.

Vale ressaltar que a custo-utilidade apresentada pelo demandante, modelada por sobrevida particionada, foi baseada na MAIC publicada por Chia et al. (2025)³⁷ e relatada nesse relatório, que comparou indiretamente o ribociclibe associado a IANE e o abemaciclibe associado a terapia endócrina para pacientes com câncer de mama RH+/HER2-/N+ em estágio inicial e com alto risco de recorrência. Nos estudos clínicos utilizados para comparação indireta, o ribociclibe foi associado a dois IANE, letrozol 2,5mg/dia e anastrozol 1mg/dia³⁹ enquanto o abemaciclibe foi associado a uma das seguintes terapias endócrinas a depender da escolha do médico: agentes antiestrogênicos ou inibidores da aromatase, com ou sem agonista do hormônio liberador de gonadotrofina⁵⁴.

7.1.2 Estrutura do modelo

O demandante apresentou um modelo de sobrevida particionada constituído por cinco estados de saúde mutuamente excludentes, divididos em ciclos anuais, como apresentado na **Figura 10**.

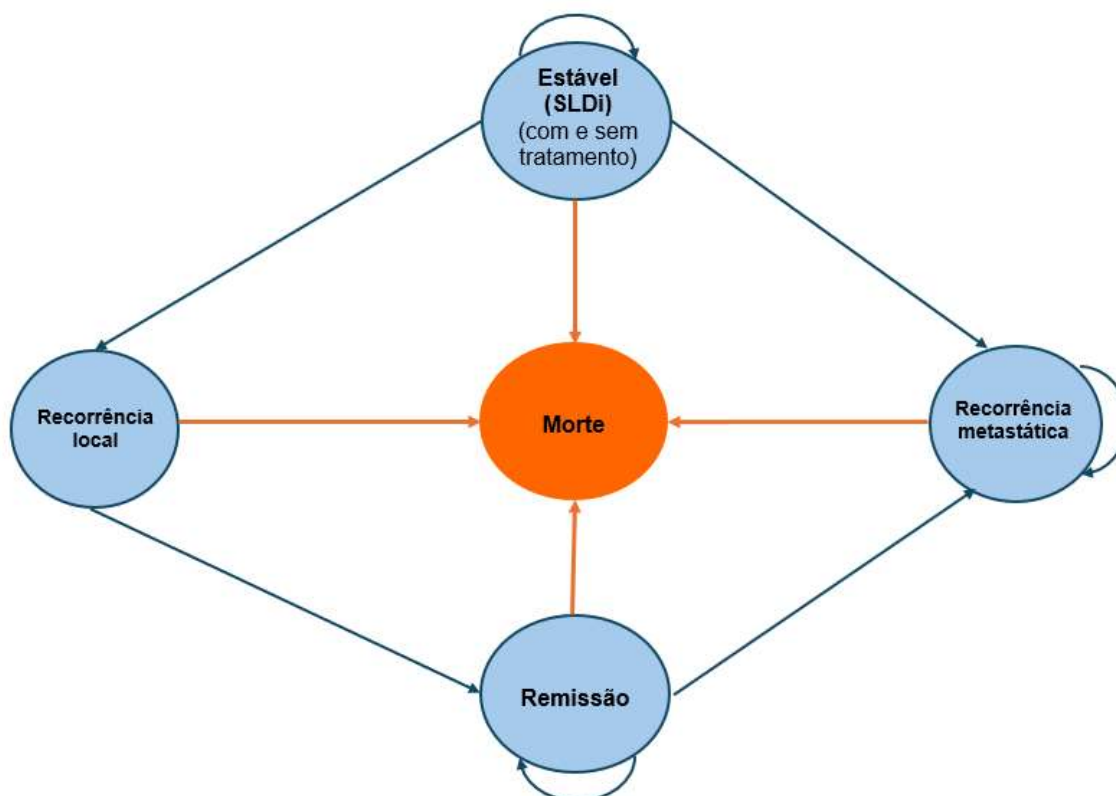


Figura 10. Estrutura do modelo proposto pelo demandante
Fonte: relatório do demandante

Todos os pacientes iniciam no estado “Estável”, onde recebem uma das tecnologias comparadas – succinato de ribociclibe associado a IANE ou abemaciclibe associado a terapia endócrina. Ambos os esquemas terapêuticos foram baseados na posologia prevista em bula. Assumiu-se que os pacientes poderiam descontinuar o tratamento de acordo com uma taxa anual de abandono calculada a partir de estudos pivotais, agregando ao estado “Estável” pacientes com e sem tratamento. A partir do estado “Estável”, os pacientes poderiam progredir para os estados de “Recorrência local”, “Recorrência metastática” ou “Morte”.

Os pacientes em “Recorrência local” permanecem no estado por um ano e, após o período, evoluem para morte ou entram em estado de “Remissão”. Nesse estado os pacientes continuam em tratamento.

Em “Remissão” os pacientes não recebem qualquer tratamento, podendo continuar no estado, evoluir para “Recorrência metastática” ou morrer.

A “Recorrência metastática” indica estado não curativo onde os pacientes recebem tratamentos e cuidados paliativos e permanecem até sua morte.

7.1.3 Parâmetros utilizados

○ Progressão entre estados

A progressão entre os estados de saúde dos pacientes em uso de abemaciclibe foi baseada nas curvas de sobrevida relatadas para análise de 5 anos do estudo monarchE⁵⁴. Entre as curvas de sobrevida relatadas no estudo e utilizadas na avaliação econômica estão:

- **Sobrevida global (SG):** morte por qualquer causa.
- **Sobrevida livre de doença invasiva (SLDi):** recorrência de tumor de mama invasivo ipsilateral, recorrência invasiva local-regional, recorrência à distância, câncer de mama invasivo contralateral, segundo câncer primário invasivo, morte por qualquer causa.
- **Sobrevida livre de recorrência à distância (SLRD):** recorrência à distância e morte por qualquer causa.

Os dados das curvas de sobrevida foram extraídos, reconstruídos e extrapolados até um horizonte temporal de 38 anos. Os ajustes paramétricos e extrapolação foram realizados por meio da plataforma “Ajusta a”. A escolha do ajuste considerou critérios estatísticos de informação (AIC e BIC), além de inspeção visual e plausibilidade clínica das caudas.

Os *hazard ratios* dos desfechos de SLDi e SLRD obtidos na MAIC foram aplicados sobre os valores das curvas do abemaciclibe para calcular a progressão entre os estados para a coorte referente ao succinato de ribociclibe³⁷.

○ Eventos adversos

As estimativas dos desfechos de segurança da avaliação indireta do succinato de ribociclibe em relação ao abemaciclibe foram agregados ao modelo por meio do custo de tratamento com eventos adversos e desutilidades associadas. Na MAIC foram considerados apenas eventos adversos grau ≥ 3 com incidência $\geq 5\%$. A comparação entre as intervenções é apresentada na **Tabela 5**.

Tabela 5. Comparação de eventos adversos do tratamento na coorte 1 do grupo monarchE e na população selecionada de pacientes do grupo NATALEE após a ponderação

Eventos adversos n (%)	Contagem de eventos (taxas)				RIBO + IANE vs ABEMA+ TE		
	NATALEE		monarchE		Odds Ratio (OR)	IC 95% Inferior - Superior	Valor de p
	RIBO + IANE (N=1658)	IANE (N=1649)	ABEMA + TE (N=2791)	TE (N=2800)			
Aumento de ALT	166,6 (10,05)	12,3 (0,75)	77 (2,76)	19 (0,68)	3,94	2,56–6,05	< 0,0001
Neutropenia	456,5 (27,53)	2,0 (0,12)	548 (19,63)	24 (0,86)	1,56	1,23–1,97	0,000
Diarreia	15,8 (0,95)	2,7 (0,16)	219 (7,85)	6 (0,21)	0,11	0,03–0,40	0,001
Leucopenia	56,3 (3,40)	0,6 (0,04)	318 (11,39)	0,39	0,27	0,16–0,46	< 0,0001
Linfopenia	13,5 (0,81)	0,0 (0,00)	151 (5,41)	14 (0,50)	0,14	0,04–0,53	0,004

Legenda: ABEMA - abemaciclibe; ALT - alanina aminotransferase; IANE - inibidor da aromatase não esteroidal; IC - intervalo de confiança; RIBO - ribociclibe; TE - terapia endócrina.

Números em negrito representam as frequências dos eventos adversos utilizadas no modelo. OR < 1 significa que os resultados foram a favor de ribociclibe; OR > 1 significa que os resultados foram a favor de abemaciclibe. Observação: As taxas de eventos iguais a zero foram ajustadas com correção de continuidade para permitir a estimativa das OR por meio de regressão logística.

Fonte: Dossiê do demandante. Adaptada de Chia et al. 2025³⁷.

○ **Utilidade**

O modelo proposto pelo demandante utilizou os valores de utilidade descritos no dossiê de submissão de avaliação do abemaciclibe para tratamento de câncer de mama precoce, RH+/HER2-, N+, com alto risco de recorrência⁵⁵. Assumiu-se que pacientes estáveis com ou sem tratamento e aqueles em remissão apresentariam a mesma utilidade.

Segundo o dossiê de submissão do abemaciclibe⁵⁵, o dado de utilidade nos três primeiros meses utilizado para pacientes no estado de “Recorrência não metastática”, igual a 0,758, foi retirado de Lidgren et al. (2007), no entanto, o dado não foi encontrado no estudo⁵⁶ e o dossiê não apresenta qualquer cálculo para estimar esse parâmetro.

Ainda segundo o dossiê de abemaciclibe⁵⁵, a utilidade do estado de “Recorrência metastática” foi associada a mesma utilizada para pacientes em recorrência metastática pós-progressão em terapia endócrina sensível, descrita na avaliação econômica desenvolvida pelo NICE⁵⁷ e que utilizou dados descritos por Lloyd et al. (2006)⁵⁸.

Os dados de utilidade do dossiê do abemaciclibe são apresentados na **Tabela 6**.

Tabela 6. Utilidades por estado de tratamento do modelo proposto pelo demandante

Estado de saúde	Utilidade	Fonte
Estável	0,779	Relatório NICE TA632 ⁵⁹
Remissão		Lidgren et al. (2007) ⁵⁶
Recorrência local ou não metastática	3 primeiros meses: 0,758 Demais meses: 0,779	Relatório NICE TA632 ⁵⁹ Lidgren et al. (2007) ⁵⁶
Recorrência metastática	0,505	Relatório NICE TA563 ⁵⁷ Lloyd et al. (2006) ⁵⁸

Legenda: NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*.
Fonte: dossiê de submissão do abemaciclibe⁵³.

Foram aplicadas desutilidades associadas aos eventos adversos de cada intervenção. Da mesma forma que as utilidades, as desutilidades aplicadas foram extraídas do dossiê de submissão do abemaciclibe⁵⁵ e associadas a frequência de eventos adversos por intervenção.

○ **Custos**

No modelo proposto pelo demandante foram incluídos custos médicos diretos referentes a medicamentos, exames, hospitalizações, cirurgias, radioterapia e manejo de eventos adversos.

Os custos de tratamento com succinato de ribociclibe ou abemaciclibe foram considerados nos estados “Estável” e “Recorrência local” e são apresentados na **Tabela 7**.

Tabela 7. Parâmetros de custo dos medicamentos ribociclibe e abemaciclibe apresentado pelo demandante

Parâmetros	Ribociclibe	Abemaciclibe	Referência
Posologia	200 mg, comprimido (2 doses/dia – 400 mg)	150 mg, comprimido (2 doses/dia – 300 mg)	Bula dos medicamentos
Ciclos de uso do medicamento a cada 28 dias	Contínuo, administrado por 21 dias seguido de pausa de 7 dias	Contínuo, diário	Bula dos medicamentos
Tempo de tratamento	3 anos	2 anos	Johnston et al (2023) ³¹ Hortobagyi et al (2025) ⁴⁹

Parâmetros	Ribociclib	Abemaciclib	Referência
Reduções de dose	27,2% – 1 redução	29,8% – 1 redução; 13,9% – 2 reduções	Fasching et al (2025) ⁵⁰ Sheffield et al (2022) ⁶⁰
Número de comprimidos no ano (considerando 365,25 dias no ano e o RDI)	473,3	730,50	Calculado
Custo médio por comprimido	R\$ 108,15	R\$ 90,82*	Ofertas nas submissões à Conitec
Custo anual	R\$ 51.185,50	R\$ 66.341,17	Calculado
Probabilidade anual de descontinuidade	13,60%	13,86%	Base NATALEE e monarchE
Custo ano 1 considerando descontinuidade	R\$ 44.224,90	R\$ 57.145,90	Calculado
Custo ano 2 considerando descontinuidade	R\$ 37.265,62	R\$ 47.950,63	Calculado
Custo ano 3 considerando descontinuidade	R\$ 30.304,77	R\$ --	Calculado
Custo total do tratamento	R\$ 111.796,85	R\$ 105.096,54	Calculado

* O custo médio por comprimido de abemaciclib foi baseado na média ponderada dos preços ofertados na proposta de submissão à CONITEC.

Fonte: Dossiê do demandante.

Os custos dos estados de saúde consideraram consultas, exames e hospitalizações e foram obtidos por meio de procedimentos que constam no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Meios Auxiliares de Locomoção do SUS (SIGTAP). Os custos anuais por estado de saúde são apresentados na **Tabela 8**.

Tabela 8. Custos anuais por estado de tratamento do modelo apresentado pelo demandante

Estado de saúde	Custo anual
Estável	R\$ 2.693,88
Recorrência local	R\$ 36.308,99
Remissão	R\$ 154,00
Recorrência metastática	R\$ 7.201,76

Fonte: Dossiê do demandante.

Os custos de tratamento de eventos adversos foram extraídos do dossiê de submissão do abemaciclib³⁵.

7.1.4 Pressuposto do modelo

Os seguintes pressupostos foram assumidos no modelo proposto pelo demandante:

- No estado “Estável”, todos os pacientes fariam uso de IANE por sete anos consecutivos;
- Não foi considerado tratamento diferenciado para mulheres na pré-menopausa uma vez que idade média da coorte foi de 52 anos;
- Não foi considerada perda de eficácia das intervenções comparadas;
- Devido ao baixo risco de metástase durante o período de tratamento de 12 meses, assumiu-se que os pacientes em “Recorrência local” não poderiam progredir para o estado de “Recorrência metastática”;
- Recorrência local/regional, recorrência contralateral, segunda neoplasia primária, recorrência à distância e morte por qualquer causa foram todos eventos considerados na curve de SLDi descrita pelo estudo monarchE.

Considerando a falta de dados para o desfecho desagregado, esses casos foram incluídos no estado de “Recorrência local”;

- Assumiu-se que pacientes no estado “Remissão” não receberiam tratamento medicamentoso;
- Assumiu-se que pacientes no estado “Remissão” teriam a mesma utilidade dos pacientes no estado “Estável”;
- A duração dos eventos adversos foi modelada de forma igual em ambos os braços, sendo alterada apenas a frequência, a depender da terapia utilizada.

7.1.5 Análise de sensibilidade

Foi realizada apenas análise de sensibilidade probabilística para avaliar o impacto da variação dos parâmetros utilizados no modelo. Foram realizadas 1.000 simulações de Monte Carlo, com limites inferior e superior baseados em intervalos de confiança extraídos da literatura ou calculados.

7.1.6 Resultados

Considerando o horizonte temporal de 38 anos e os potenciais benefícios clínicos das intervenções comparadas, o tratamento adjuvante com succinato de ribociclibe em pacientes com câncer de mama em estágio precoce, RH+/HER2-/N+ e com alto risco de recorrência, em relação aos pacientes tratados com abemaciclibe, apresentou um ganho de efetividade de 0,09 e economia de -R\$ 1.952,30, como apresentado na **Tabela 9**.

Tabela 9. Resultados da análise de custo-utilidade apresentada pelo demandante

Comparadores	Custos	AVAQ	Utilidade incremental	Custo incremental	RCUI
Abemaciclibe	R\$ 137.799,79	9,12			
Ribociclibe	R\$ 135.847,49	9,21	0,09	- R\$ 1.952,30	-R\$21.166,32/ QALY* Dominante

Legenda: AVAQ - ano de vida ajustado por qualidade. RCUI: Razão de custo-utilidade incremental.

Fonte: Dossiê do demandante. *Calculado com base nos dados apresentados.

Na análise de sensibilidade probabilística, 51% das simulações se localizaram no quadrante de maior efetividade incremental e menor custo incremental, caracterizando a tecnologia avaliada como dominante. Nos 1º e 3º quadrantes, considerando um limiar de custo efetividade de R\$ 120.000 por ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ), o succinato de ribociclibe foi considerado custo-efetivo em 25% das simulações, como apresentado na **Figura 11**.

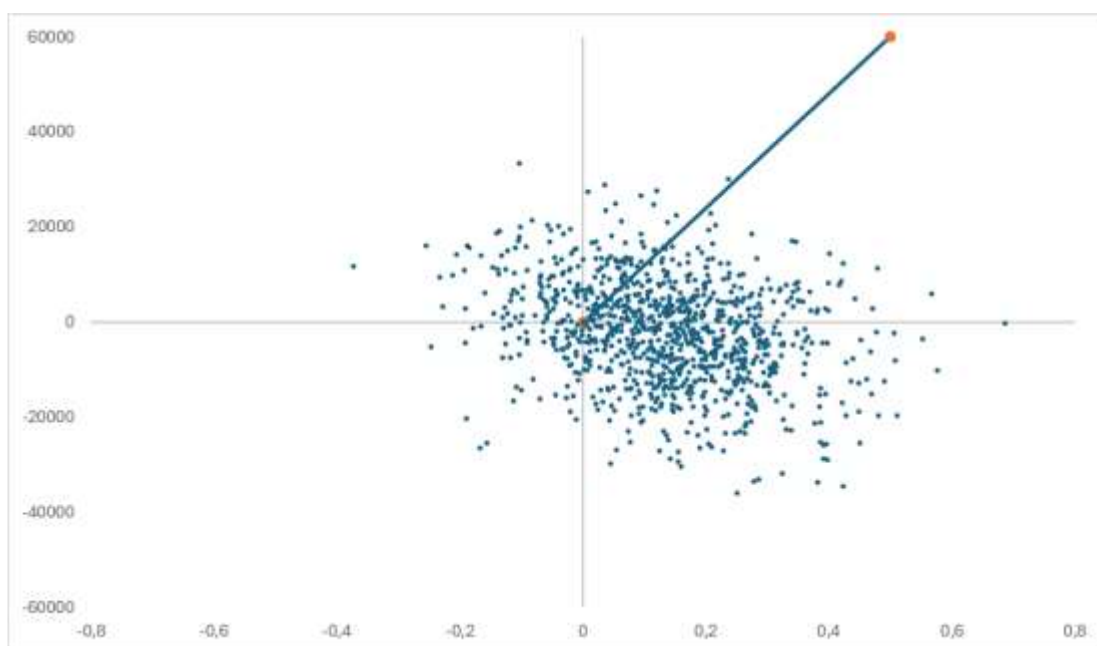


Figura 11. Análise de sensibilidade probabilística apresentada pelo demandante
Fonte: Dossiê do demandante.

7.1.7 Limitações do modelo

Entre as limitações do modelo de custo-efetividade apresentado pelo demandante está a extrapolação a longo prazo (de cinco para 38 anos) de três curvas de sobrevida utilizadas na análise, o que pode incorporar incertezas no resultado da avaliação em um horizonte temporal *life-time*. A extrapolação das curvas para o braço abemaciclibe foi realizada com base nos dados agrupados do estudo monarchE. O método utilizado para estimar as curvas de sobrevida da coorte do ribociclibe foi a aplicação do *hazard ratio* obtido na MAIC sobre os valores das curvas extrapoladas do braço abemaciclibe, que assume um *hazard ratio* proporcional por um longo horizonte temporal extrapolado (38 anos).

O modelo assume um pressuposto de aproximação de desfechos definidos nos estudos clínicos em relação aos estados de saúde do modelo, o que, no caso do estado de saúde “Recorrência local”, por exemplo, agrega não apenas eventos de recorrência local, como também eventos de segunda neoplasia primária.

Em discordância com as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Qualidade de Vida em Análises Econômicas, publicada pelo Ministério da Saúde em 2025⁶¹, apesar da possibilidade de importar valores de qualidade de vida de outras populações, o demandante não apresenta ajustes para realidade de brasileira por meio, por exemplo, da utilização de multiplicadores, como indicado no documento.

Foi identificado, ainda, que o custo da hormonioterapia considerada para os estados de saúde de “Sobrevida livre de doença invasiva” e “Recorrência local”, nos quais os pacientes estão em tratamento, foi associado ao custo do procedimento Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado – 1ª linha (**Código SIGTAP 03.04.02.034-6**), deixando de considerar o custo de tratamento com os medicamentos utilizados na terapia endócrina.

7.2 Análises adicionais realizadas pelos pareceristas

Foi realizada uma análise adicional com base no modelo de custo-efetividade apresentado pelo demandante. Para isso foram realizados ajustes no custo de tratamento e na utilidade por estado de saúde, a fim de refletir a realidade brasileira.

Os parâmetros de utilidade foram ajustados de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Qualidade de Vida em Avaliações Econômicas, publicadas pelo Ministério da Saúde em 2025⁶¹. Nesse sentido, considerando que as utilidades originais consideradas no modelo foram extraídas de estudos conduzidos para população do Reino Unido⁵⁸ e da Suécia⁶², as normas populacionais desses países, relatadas por Janssen et al. (2016)⁶³, e para população brasileira, segundo Santos et al. (2021)⁶⁴, foram utilizadas para obter o multiplicador e estimar a utilidade adaptada para realidade brasileira, como apresentado na **Tabela 10**.

Tabela 10. Utilidade por estado de saúde ajustado para realidade brasileira

Estado de saúde	Utilidade: país de origem	Utilidade da população geral do país de origem	Utilidade da população geral: Brasil	Multiplicador	Utilidade final
Estável Remissão	0,779	0,851	0,824	0,968	0,754
Recorrência local ou não metastática	3 primeiros meses: 0,758 Demais meses: 0,779	0,851	0,824	0,968	3 primeiros meses: 0,734 Demais meses: 0,754
Recorrência metastática	0,505	0,856	0,824	0,962	0,486

No modelo proposto pelo demandante foram consideradas, ainda, desutilidades referentes à eventos adversos aos medicamentos comparados. No entanto, não foram aplicados ajustes para esses parâmetros uma vez que não foram encontrados os dados originais para dois dos cinco eventos adversos considerados. Dos três eventos adversos para quais foram encontrados dados, dois valores de desutilidade foram extraídos de um estudo de qualidade de vida⁶⁵ que utilizou dados de um estudo multicêntrico⁶⁶, não sendo possível realizar o ajuste para população específica.

Foi verificado, ainda, que o custo da terapia endócrina utilizado no modelo apresentado pelo demandante considerou apenas o custo do procedimento Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado – 1ª linha (Código SIGTAP 03.04.02.034-6). Assim, o custo anual dos estados de saúde “Sobrevida livre de doença invasiva” e “Recorrência local”, nos quais os pacientes estão em uso de hormonioterapia, foi ajustado com o intuito de substituir o valor do procedimento pelo custo de tratamento com os respectivos medicamentos a serem utilizados no tratamento. Considerando que um dos pressupostos foi não modelar tratamento diferenciado para mulheres na pré-menopausa considerando a idade média da coorte, os medicamentos considerados para terapia endócrina foram o anastrozol, letrozol e exemestano, conforme apresentado na **Tabela 11**. A proporção de utilização dos medicamentos foi extraída de Dumas et al. (2025)⁶⁷.

Tabela 11. Preço unitário e custo de tratamento anual com terapia endócrina

	Posologia	Preço unitário	Custo de tratamento anual	Fonte
Anastrozol	1 mg VO 1x/dia	R\$ 0,2252	R\$ 82,20	BPS: 09/04/2026
Letrozol	2,5 mg VO 1x/dia	R\$ 0,5647	R\$ 206,12	BPS: 09/04/2026
Exemestano	25 mg VO 1x/dia	R\$ 2,451	R\$ 894,62	BPS: 09/04/2026

Legenda: BPS - Banco de Preços em Saúde; VO - via oral.

Fonte: elaboração própria

Assim, os custos por estados de saúde foram atualizados conforme **Tabela 12**.

Tabela 12. Custos anuais por estado de tratamento ajustados

Estado de saúde	Custo anual
Estável	R\$ 231,21
Recorrência local	R\$ 9.113,71
Remissão	R\$ 154,00
Recorrência metastática	R\$ 7.201,76

Fonte: elaboração própria

Com o ajuste nas utilidades e no custo por estado de saúde, o tratamento adjuvante com succinato de ribociclibe em pacientes com câncer de mama em estágio precoce, RH+/HER2-/N+ e com alto risco de recorrência, em relação aos pacientes tratados com abemaciclibe, apresentou um ganho de efetividade de 0,09 e economia de - R\$1.801,49, como apresentado na **Tabela 13**.

Tabela 13. Resultados da análise de custo-utilidade ajustada

Comparadores	Custos	AVAQ	Utilidade incremental	Custo incremental	RCUI
Abemaciclibe	R\$ 123.381,63	8,82			
Ribociclibe	R\$ 121.580,14	8,91	0,09	- R\$1.801,49	-R\$ 20.014,72/QALY Dominante

Fonte: elaboração própria

Na análise de sensibilidade probabilística, o succinato de ribociclibe foi dominante em 54,9% das simulações e dominado em 9,3%. Nos 1º e 3º quadrantes, considerando um limiar de custo efetividade de R\$ 120.000 por ano de vida ajustado por qualidade, o succinato de ribociclibe foi considerado custo-efetivo em 24,2% das simulações, como apresentado na **Figura 12**.

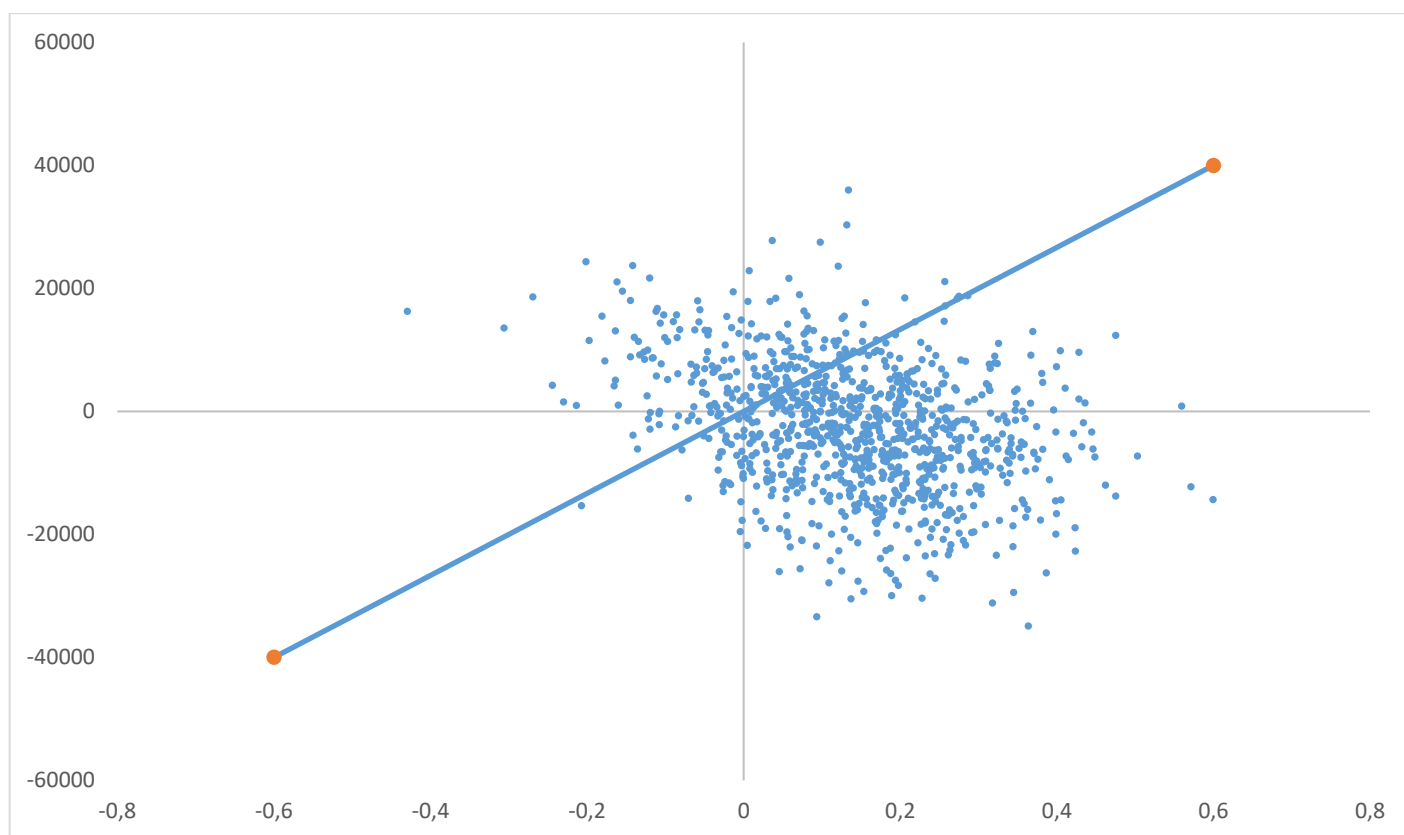


Figura 12. Análise de sensibilidade probabilística ajustada
Fonte: elaboração própria

7.3 Impacto orçamentário

O demandante realizou uma análise de impacto orçamentário (AIO) com o objetivo de avaliar o impacto incremental da incorporação do succinato de ribociclibe para tratamento de pacientes adultos com câncer de mama precoce RH+/HER2-, N+ e alto risco de recorrência.

O cenário referência do impacto orçamentário apresentado pelo demandante considerou a utilização do abemaciclibe e de terapia endócrina para o tratamento de pacientes com câncer de mama precoce, ambos já disponibilizados no SUS. No cenário alternativo, além das tecnologias já incorporadas, também foi considerada a utilização do succinato de ribociclibe para mesma população. As principais características da AIO foram resumidas e comentadas no **Quadro 6**.

Quadro 6. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário apresentado pelo demandante e comentários do parecerista

Parâmetro	Especificação	Comentários
Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Ribociclibe + AINE vs Abemaciclibe + terapia endócrina	Adequado.
População-alvo	Pacientes adultos com câncer de mama precoce RH+/HER2-, N+ e alto risco de recorrência	Adequado.

Parâmetro	Especificação	Comentários
População elegível	Dados do DATA-SUS e dados da literatura.	Parcialmente adequado. Os dados de literatura utilizados para estimar a população elegíveis são dados internacionais e podem se distanciar da realidade brasileira.
Horizonte temporal	Cinco anos.	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde (pagador)	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Consultas, exames, hospitalizações, terapia endócrina: SIGTAP Medicamentos (ribociclibe e abemaciclibe): ofertas de submissões anteriores Manejo de eventos adversos: relatório de avaliação de incorporação do abemaciclibe ³⁵ .	Parcialmente adequado. O custo da hormonioterapia foi associado ao procedimento para carcinoma avançado em 1ª linha (Código SIGTAP 03.04.02.034-6), deixando de considerar o custo de tratamento dos medicamentos utilizados.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais.	Adequado.
Análise de sensibilidade	Não realizado	Inadequado. O demandante não apresentou qualquer análise de sensibilidade.

Legenda: SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Meios Auxiliares de Locomoção do Sistema Único de Saúde.

7.3.1 Análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante

○ População elegível

Na AIO realizada pelo demandante, a população elegível foi calculada por demanda aferida considerando a mesma metodologia apresentada no relatório de avaliação de incorporação do abemaciclibe para o tratamento de pacientes com câncer de mama inicial, RH+/HER2-/N+ e alto risco de recidiva³⁵. Para isso, a população elegível foi calculada por meio de dados disponibilizados pelo DATA-SUS entre 2019 e 2023 para procedimentos cirúrgicos aprovados para o CID-10 de câncer de mama (C50). Essa metodologia foi adotada considerando que pacientes elegíveis para o tratamento adjuvante com inibidores CDK4 e CDK6 são submetidos a tratamento cirúrgico. Os seguintes códigos foram considerados:

- 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.

O modelo apresentado pelo demandante utilizou dados do *National Cancer Institute* para estimar a proporção de pacientes com câncer de mama RH+/HER2-⁶⁸ e do *Global Burden of Disease* para categorizar os pacientes como em

alto risco de recorrência⁶⁹.

A partir desses dados populacionais descritos acima, a taxa de crescimento populacional projetada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) foi aplicada para estimar a variação da população elegível para os anos seguintes, como apresentado na **Tabela 14**.

Tabela 14. Estimativa da população da população elegível da análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante

	2026	2027	2028	2029	2030 ¹
Casos de câncer de mama precoce operáveis no Brasil (2019 a 2023)	28.552	28.707	28.855	28.996	29.141
Proporção de pacientes RH+/HER2- (70%)	19.986	20.095	20.199	20.297	20.399
Proporção de pacientes de alto risco (12,8%)	2.558	2.572	2.585	2.598	2.611

Legenda: HER2- - receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2; RH - receptor hormonal.

¹Valor calculado.

Fonte: Dossiê do demandante.

○ Custos

Na análise de impacto orçamentário, o demandante considerou os mesmos custos estimados para os cinco primeiros ciclos da avaliação econômica, incorporando os custos para todos os estados de saúde, estimativas de eventos adversos e descontinuação de tratamento. Ambos os cenários consideraram o acompanhamento de pacientes prevalentes no primeiro ano e de pacientes incidentes para os demais anos, como apresentado na **Tabela 15**.

Tabela 15. Acompanhamento das coortes em cada ano da análise de impacto orçamentário proposta pelo demandante

2027	2028	2029	2030	2031
Coorte 1	Coorte 1	Coorte 1	Coorte 1	Coorte 1
	Coorte 2	Coorte 2	Coorte 2	Coorte 2
		Coorte 3	Coorte 3	Coorte 3
			Coorte 4	Coorte 4
				Coorte 5

Fonte: Dossiê do demandante.

○ Difusão da tecnologia

A difusão da tecnologia, ou *market share*, utilizada pelo demandante foi baseada no relatório de avaliação de incorporação do abemaciclib para o tratamento da mesma população⁵⁵. No relatório publicado, a difusão do abemaciclib em 2026 foi de 10%, chegando a 50% em 2030, com os demais pacientes fazendo uso de terapia hormonal. Essa difusão foi utilizada para o período entre 2027 e 2031.

Considerando a incorporação do succinato de ribociclib (cenário de incorporação), o demandante propôs que os pacientes elegíveis para tratamento com inibidores CDK4 e CDK6 se dividiram igualmente entre as tecnologias, como apresentado na **Tabela 16**. Também foi avaliado um cenário alternativo com maior penetração da tecnologia, como apresentado na **Tabela 17**.

Tabela 16. Difusão da tecnologia para os cenários propostos pelo demandante

	2027	2028	2029	2030	2031
Market share – cenário referência					
Abemaciclib + TE	10%	20%	30%	40%	50%
Terapia hormonal	90%	80%	70%	60%	50%
Market share – cenário de incorporação					
Ribociclib + IANE	5%	10%	15%	20%	25%

	2027	2028	2029	2030	2031
Abemaciclib + TE	5%	10%	15%	20%	25%
Terapia hormonal	90%	80%	70%	60%	50%

Legenda: IANE - inibidor de aromatase não esteroidal; TE - terapia endócrina.

Fonte: Dossiê do demandante

Tabela 17. Difusão da tecnologia para os cenários alternativo proposto pelo demandante

	2027	2028	2029	2030	2031
Market share – cenário referência					
Abemaciclib + TE	50%	60%	70%	80%	90%
Terapia hormonal	50%	40%	30%	20%	10%
Market share – cenário de incorporação					
Ribociclib + IANE	25%	30%	35%	40%	45%
Abemaciclib + TE	25%	30%	35%	40%	45%
Terapia hormonal	50%	40%	30%	20%	10%

Legenda: IANE - inibidor de aromatase não esteroidal; TE - terapia endócrina.

Fonte: Elaboração própria.

○ Resultados

No cenário base, a incorporação do ribociclib para câncer de mama precoce RH+/HER2-/N+ e com alto risco de recorrência foi associada a um impacto orçamentário no primeiro ano igual a -R\$ 1.666.302,47, chegando a -R\$ 3.530.355,11 em 2031, com impacto orçamentário em cinco anos de -R\$ 17.721.726,47, como apresentado na **Tabela 18**.

Tabela 18. Análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante – cenário base

Ano	Cenário referência (sem ribociclibe)	Cenário incorporação (com ribociclibe)	Impacto orçamentário incremental
2027	R\$ 24.062.925,75	R\$ 22.396.623,28	-R\$ 1.666.302,47
2028	R\$ 58.192.220,41	R\$ 53.688.342,39	-R\$ 4.503.878,03
2029	R\$ 91.806.861,04	R\$ 87.633.211,28	-R\$ 4.173.649,75
2030	R\$ 124.745.284,23	R\$ 120.897.743,13	-R\$ 3.847.541,10
2031	R\$ 156.947.947,98	R\$ 153.417.592,87	-R\$ 3.530.355,11
Total	R\$ 455.755.239,42	R\$ 438.033.512,95	-R\$ 17.721.726,47

Fonte: Dossiê do demandante.

Além da análise apresentada na **Tabela 18**, que baseia o impacto orçamentário nas transições entre estados de saúde da coorte utilizada na avaliação econômica, o demandante realizou ainda uma análise de cenário considerando apenas os custos dos pacientes em tratamento para os cenários alternativo e de referência. Nesse caso, o impacto orçamentário em cinco anos foi igual a -R\$ 14.474.475,73, como apresentado na **Tabela 19**.

Tabela 19. Análise de impacto orçamentário considerando apenas custos de tratamento apresentada pelo demandante – cenário base

Ano	Cenário referência (sem ribociclibe)	Cenário incorporação (com ribociclibe)	Impacto orçamentário incremental
2027	R\$ 21.475.420,39	R\$ 19.822.856,29	-R\$ 1.652.564,10
2028	R\$ 55.419.693,27	R\$ 50.729.870,23	-R\$ 4.689.823,05
2029	R\$ 89.685.776,71	R\$ 86.151.824,47	-R\$ 3.533.952,24
2030	R\$ 124.251.868,22	R\$ 121.538.204,92	-R\$ 2.713.663,30
2031	R\$ 159.125.899,95	R\$ 157.241.426,92	-R\$ 1.884.473,04
Total	R\$ 449.958.658,55	R\$ 435.484.182,82	-R\$ 14.474.475,73

Fonte: Dossiê do demandante.

No cenário alternativo, com difusão da tecnologia variando de 25% a 45% entre o primeiro e último ano, o impacto orçamentário em 2027 foi de -R\$ 8.331.512,35, chegando a -R\$ 2.190.123,49 em 2031, com impacto em cinco anos igual a -R\$ 31.564.196,56, como apresentado na **Tabela 20**.

Tabela 20. Análise de cenário de impacto orçamentário em cinco anos – cenário alternativo

Ano	Cenário referência (sem ribociclibe)	Cenário incorporação (com ribociclibe)	Impacto orçamentário incremental
2027	R\$ 86.500.642,63	R\$ 78.169.130,28	-R\$ 8.331.512,35
2028	R\$ 166.622.249,14	R\$ 150.804.252,25	-R\$ 15.817.996,89
2029	R\$ 204.819.078,75	R\$ 202.060.481,72	-R\$ 2.758.597,03
2030	R\$ 242.352.815,80	R\$ 239.886.849,00	-R\$ 2.465.966,80
2031	R\$ 279.153.238,19	R\$ 276.963.114,70	-R\$ 2.190.123,49
Total	R\$ 979.448.024,51	R\$ 947.883.827,95	-R\$ 31.564.196,56

Fonte: Dossiê do demandante

Além disso, também foi apresentado um impacto orçamentário acumulado em cinco anos de -R\$ 23.124.075,44 para análise de cenário alternativo que utiliza apenas custos associados ao tratamento dos pacientes, como apresentado na **Tabela 21**.

Tabela 21. Análise de impacto orçamentário considerando apenas custos de tratamento apresentada pelo demandante – cenário alternativo

Ano	Cenário referência (sem ribociclibe)	Cenário incorporação (com ribociclibe)	Impacto orçamentário incremental
2027	R\$ 82.709.691,91	R\$ 74.446.871,40	-R\$ 8.262.820,51
2028	R\$ 168.811.104,30	R\$ 152.008.130,52	-R\$ 16.802.973,78
2029	R\$ 206.432.594,82	R\$ 206.234.522,18	-R\$ 198.072,64
2030	R\$ 244.341.340,16	R\$ 244.986.748,80	R\$ 645.408,63
2031	R\$ 282.568.384,33	R\$ 284.062.767,19	R\$ 1.494.382,86
Total	R\$ 984.863.115,52	R\$ 961.739.040,09	-R\$ 23.124.075,44

Fonte: Dossiê do demandante.

7.3.2 Análise de impacto orçamentário realizada pelo NATS

Entre as limitações da análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante, está a utilização de dados internacionais e desagregados utilizados no cálculo da população para estimar pacientes com câncer de mama em estágio inicial RH+/HER- e aqueles em alto risco de recorrência, o que pode distanciar o número estimado da realidade brasileira.

Além disso, assim como na análise de custo-utilidade, observou-se que, o custo de tratamento da hormonioterapia estava associado ao procedimento Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado – 1ª linha (Código SIGTAP 03.04.02.034-6), deixando de considerar o custo de tratamento com os medicamentos utilizados na terapia endócrina.

Nesse sentido, foi realizado um ajuste na análise de impacto orçamentário de forma a recalcular a população elegível e atualizar os valores de custo de tratamento de ambos cenários considerados. Assim como a análise de impacto orçamentário proposta pelo demandante, o cenário referência esteve associado à utilização do abemaciclibe associado a terapia endócrina, enquanto o cenário alternativo avaliou a incorporação do ribociclibe, incorporando-o às tecnologias já disponíveis e consideradas no cenário referência.

A população elegível foi recalculada de forma a substituir dados extraídos internacionais sobre a proporção de pacientes RH+/HER2- e sobre a proporção de pacientes em alto risco, por dados do estudo de Gonçalves et al. (2025)⁷⁰, uma coorte retrospectiva de pacientes com câncer de mama RH+/HER2- em estágio inicial que incluiu dados do banco central da Oncoclínicas&CO com mais de 200.000 pacientes tratados em consultórios oncológicos comunitários. O estudo fez uma caracterização do perfil de pacientes incluídos com estratificação de risco com base nos parâmetros do estudo NATALEE, que comparou a utilização do succinato de ribociclibe à terapia endócrina. Segundo o estudo, 14% dos pacientes foram classificados como de alto de risco. Com isso, a estimativa da população elegível ajustada é apresentada na **Tabela 22**.

Tabela 22. Estimativa ajustada da população elegível

	2027	2028	2029	2030	2031	Fonte
Casos de câncer de mama precoce operáveis no Brasil (2019 a 2023)	28.552	28.707	28.855	28.996	29.141	Dossiê do demandante
Proporção de pacientes RH+/HER2- com alto risco (14%)	3.997	4.019	4.040	4.059	4.080	Gonçalves et al. (2025) ⁷⁰

Fonte: elaboração própria

Assim como para a análise de custo-utilidade, foi realizado um ajuste de custo para a hormonioterapia de forma a considerar o custo de tratamento com os medicamentos utilizados, como descrito na **Tabela 11**.

Foram considerados os valores de difusão de tecnologia propostos pelo demandante.

Assim, no cenário base ajustado, a incorporação do succinato de ribociclibe para câncer de mama precoce RH+/HER2-/N+ e com alto risco de recorrência foi associada a um impacto orçamentário no primeiro ano igual a -R\$ 2.603.597,61, chegando a -R\$ 5.531.788,75 em 2031, com impacto orçamentário em cinco anos de -R\$ 27.715.398,36, como apresentado na **Tabela 23**.

Tabela 23. Análise de cenário de impacto orçamentário em cinco anos – cenário base ajustado

Ano	Cenário referência (sem ribociclibe)	Cenário incorporação (com ribociclibe)	Impacto orçamentário incremental
2027	R\$ 27.822.587,50	R\$ 25.218.989,89	-R\$ 2.603.597,61
2028	R\$ 72.438.499,27	R\$ 65.400.829,85	-R\$ 7.037.669,42
2029	R\$ 117.418.869,80	R\$ 110.895.269,46	-R\$ 6.523.600,35
2030	R\$ 162.461.776,62	R\$ 156.443.034,38	-R\$ 6.018.742,24
2031	R\$ 207.415.916,71	R\$ 201.884.127,97	-R\$ 5.531.788,75
Total	R\$ 587.557.649,90	R\$ 559.842.251,54	-R\$ 27.715.398,36

Fonte: elaboração própria

Na análise de cenário ajustada que considerou apenas os custos dos pacientes em tratamento, o impacto orçamentário em cinco anos foi igual a -R\$ 24.108.997,71, como apresentado na **Tabela 24**.

Tabela 24. Análise de impacto orçamentário considerando apenas custos de tratamento apresentada pelo demandante – cenário base ajustado

Ano	Cenário referência (sem ribociclibe)	Cenário incorporação (com ribociclibe)	Impacto orçamentário incremental
2027	R\$ 23.767.028,04	R\$ 21.184.896,63	-R\$ 2.582.131,41
2028	R\$ 66.954.297,57	R\$ 59.626.449,06	-R\$ 7.327.848,51
2029	R\$ 110.585.675,85	R\$ 104.566.332,35	-R\$ 6.019.343,50
2030	R\$ 154.630.037,91	R\$ 149.892.395,87	-R\$ 4.737.642,04
2031	R\$ 199.100.986,61	R\$ 195.658.954,37	-R\$ 3.442.032,25
Total	R\$ 555.038.025,99	R\$ 530.929.028,28	-R\$ 24.108.997,71

Fonte: elaboração própria

No cenário alternativo, com difusão da tecnologia variando de 25% a 45% entre o primeiro e último ano, o impacto orçamentário em 2027 foi de -R\$ 13.017.988,05, chegando a -R\$ 3.472.129,94 em 2031, com impacto em cinco anos igual a -R\$ 49.406.491,70, como apresentado na **Tabela 25**.

Tabela 25. Análise de cenário de impacto orçamentário em cinco anos – cenário alternativo ajustado

Ano	Cenário referência (sem ribociclibe)	Cenário incorporação (com ribociclibe)	Impacto orçamentário incremental
2027	R\$ 119.480.703,68	R\$ 106.462.715,63	-R\$ 13.017.988,05
2028	R\$ 229.762.271,09	R\$ 205.044.850,96	-R\$ 24.717.420,13
2029	R\$ 275.545.531,54	R\$ 271.225.308,45	-R\$ 4.320.223,09
2030	R\$ 321.339.252,04	R\$ 317.460.521,54	-R\$ 3.878.730,50
2031	R\$ 367.024.705,15	R\$ 363.552.575,21	-R\$ 3.472.129,94
Total	R\$ 1.313.152.463,50	R\$ 1.263.745.971,79	-R\$ 49.406.491,70

Fonte: elaboração própria

Além disso, também foi apresentado um impacto orçamentário acumulado em cinco anos de -R\$ 37.656.061,22 para análise de cenário alternativo que utiliza apenas custos associados ao tratamento dos pacientes, como apresentado na **Tabela 26**.

Tabela 26. Análise de impacto orçamentário considerando apenas custos de tratamento apresentada pelo demandante – cenário alternativo ajustado

Ano	Cenário referência (sem ribociclibe)	Cenário incorporação (com ribociclibe)	Impacto orçamentário incremental
2027	R\$ 115.138.300,23	R\$ 102.227.643,19	-R\$ 12.910.657,04
2028	R\$ 235.490.440,30	R\$ 209.235.793,77	-R\$ 26.254.646,53
2029	R\$ 280.011.655,34	R\$ 279.193.935,73	-R\$ 817.719,62
2030	R\$ 324.904.656,32	R\$ 325.404.876,19	R\$ 500.219,87
2031	R\$ 370.218.541,13	R\$ 372.045.283,23	R\$ 1.826.742,10
Total	R\$ 1.325.763.593,33	R\$ 1.288.107.532,11	-R\$ 37.656.061,22

Fonte: elaboração própria

Foi realizada análise de sensibilidade determinística para o cenário base. Os parâmetros considerados são apresentados na **Tabela 27**.

Tabela 27. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário ajustada para o cenário base

Parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior
Efetividade do ribociclibe + NSAI SLDI (<i>Hazard Ratio</i>)	0,901	0,678	1,197
Efetividade do ribociclibe + NSAI SLRD (<i>Hazard Ratio</i>)	0,946	0,686	1,305
Descontinuidade ribociclibe (anual)	13,60%	12,26%	14,94%
Descontinuidade abemaciclibe (anual)	13,86%	12,58%	15,14%
RDI ribociclibe	94,00%	93,10%	94,9%
Custo abemaciclibe ano 1	R\$ 57.145,90	R\$ 45.716,72	R\$ 68.575,09
Custo abemaciclibe ano 2	R\$ 47.950,63	R\$ 38.360,51	R\$ 57.540,76
Custo ribociclibe ano 1	R\$ 44.226,46	R\$ 35.381,17	R\$ 53.071,75
Custo ribociclibe ano 2	R\$ 37.265,62	R\$ 29.812,49	R\$ 44.718,74
Custo ribociclibe ano 3	R\$ 30.304,77	R\$ 24.243,82	R\$ 36.365,72
Custo SLDI	R\$ 231,21	R\$ 184,97	R\$ 277,45
Custo SLDI sem hormonioterapia	R\$ 14,28	R\$ 11,42	R\$ 17,14
Custo RNM	R\$ 9.113,71	R\$ 7.290,97	R\$ 10.936,45
Custo evento RNM	R\$ 36.308,99	R\$ 29.047,19	R\$ 43.570,79
Custo remissão	R\$ 154,00	R\$ 123,20	R\$ 184,80
Custo metástase	R\$ 7.201,76	R\$ 5.761,41	R\$ 8.642,11
Custo evento adverso abemaciclibe	R\$ 179,40	R\$ 143,52	R\$ 215,28
Custo evento adverso ribociclibe	R\$ 125,11	R\$ 100,09	R\$ 150,13
População elegível: 2027	3997	3198	4797
População elegível: 2028	4019	3215	4823
População elegível: 2029	4040	3232	4848
População elegível: 2030	4059	3248	4871
População elegível: 2031	4080	3264	4896
Difusão: ano 1	10%	8%	12%
Difusão: ano 2	20%	16%	24%
Difusão: ano 3	30%	24%	36%
Difusão: ano 4	40%	32%	48%
Difusão: ano 5	50%	40%	60%

Legenda: NSAI: Inibidores de aromatase não esteroidais; RDI: *relative dose intensity* - intensidade relativa da dose; RNM: Recorrência não metastática; SLDI: sobrevida livre de doença invasiva; SLDR: sobrevida livre de recorrência a distância

Fonte: elaboração própria

A análise de sensibilidade determinística para o cenário base ajustado demonstrou que os parâmetros que mais afetaram a análise de impacto orçamentário foram o custo de tratamento com abemaciclibe e succinato de ribociclibe no

primeiro e segundo ano de tratamento, respectivamente. Os resultados da análise de sensibilidade são apresentados na **Tabela 28** e na **Figura 13**.

Tabela 28. Resultado da análise de sensibilidade determinística para o cenário base ajustado

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Custo abemaciclibe ano 1	R\$ 7.024.090,70	-R\$ 62.454.887,42
Custo ribociclibe ano 1	-R\$ 54.601.046,83	-R\$ 829.749,90
Custo abemaciclibe ano 2	-R\$ 11.310.746,09	-R\$ 44.120.050,63
Custo ribociclibe ano 2	-R\$ 40.524.496,94	-R\$ 14.906.299,78
Descontinuidade ribociclibe (anual)	-R\$ 19.708.520,97	-R\$ 35.586.235,54
Descontinuidade abemaciclibe (anual)	-R\$ 34.478.476,25	-R\$ 21.038.920,79
Custo ribociclibe ano 3	-R\$ 33.747.174,79	-R\$ 21.683.621,94
População elegível: 2030	-R\$ 24.135.945,30	-R\$ 31.294.851,42
Difusão: ano 4	-R\$ 24.135.945,30	-R\$ 31.294.851,42
População elegível: 2031	-R\$ 25.058.082,71	-R\$ 30.372.714,01
Difusão: ano 5	-R\$ 25.058.082,71	-R\$ 30.372.714,01
Efetividade do ribociclibe + NSAI SLDR (<i>Hazard Ratio</i>)	-R\$ 29.634.794,78	-R\$ 26.778.624,47
Difusão: ano 3	-R\$ 28.072.098,72	-R\$ 27.358.698,00
População elegível: 2029	-R\$ 28.072.098,72	-R\$ 27.358.698,00
População elegível: 2028	-R\$ 27.943.632,51	-R\$ 27.487.164,22
Difusão: ano 2	-R\$ 27.943.632,51	-R\$ 27.487.164,22
Custo evento adverso abemaciclibe	-R\$ 27.544.964,53	-R\$ 27.885.832,19
Custo evento adverso ribociclibe	-R\$ 27.859.356,88	-R\$ 27.571.439,84
População elegível: 2027	-R\$ 27.824.152,90	-R\$ 27.606.643,82
Difusão: ano 1	-R\$ 27.824.152,90	-R\$ 27.606.643,82
Efetividade do ribociclibe + NSAI SLDI (<i>Hazard Ratio</i>)	-R\$ 28.356.557,11	-R\$ 28.195.602,80
Custo evento RNM	-R\$ 27.637.977,79	-R\$ 27.792.818,93
Custo RNM	-R\$ 27.704.019,60	-R\$ 27.726.777,12
Custo metástase	-R\$ 27.704.532,14	-R\$ 27.726.264,59
Custo SLDI	-R\$ 27.716.160,23	-R\$ 27.714.636,49
Custo remissão	-R\$ 27.715.315,54	-R\$ 27.715.481,18
RDI ribociclibe	-R\$ 27.715.398,36	-R\$ 27.715.398,36
Custo SLDI sem hormonioterapia	-R\$ 27.715.398,36	-R\$ 27.715.398,36

Legenda: NSAI - Inibidores de aromatase não esteroidais; RDI - *relative dose intensity* - intensidade relativa da dose; RNM - Recorrência não metastática; SLDI - sobrevida livre de doença invasiva; SLDR - sobrevida livre de recorrência a distância.

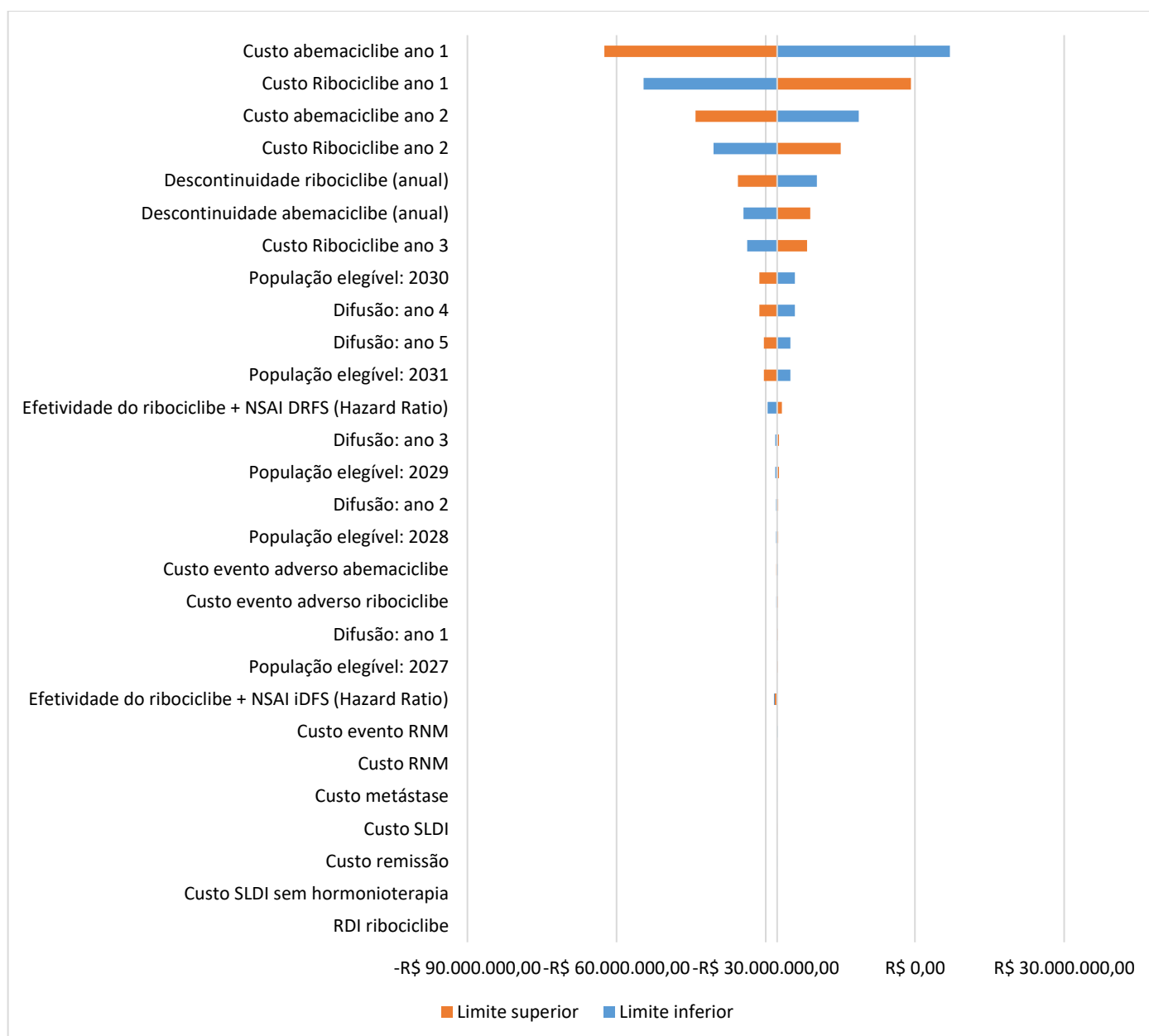


Figura 13. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística para o cenário base ajustado
Legenda: NSAI - Inibidores de aromatase não esteroidais; RDI - *relative dose intensity* (intensidade relativa da dose);
 RNM - Recorrência não metastática; SLDI - sobrevida livre de doença invasiva; SLDR - sobrevida livre de recorrência a distância

7.4 Custo de aquisição

O valor de desembolso para aquisição do ribociclibe foi calculado com base na população elegível estimada para a análise de impacto orçamentário ajustada, conforme descrito na **Tabela 22**. Foram avaliados dois cenários a depender da difusão da tecnologia, sendo o **Cenário 1** com difusão variando de 5% a 25% e o **Cenário 2** variando de 25% a 45%.

Para estimar o custo médio de tratamento por pessoa-ano foi considerada a posologia de 400 mg/dia em um ciclo de 21 dias de tratamento seguido de 7 dias sem o medicamento, como indicado em bula para o tratamento de

pacientes com câncer precoce. Foi considerado o preço proposto pelo demandante de R\$ 108,15 por comprimido de 200 mg.

O custo de aquisição calculado para os dois cenários é apresentado na **Tabela 29**. Para o Cenário 1 o custo de aquisição no primeiro ano foi estimado em R\$ 11.834.372,15, chegando a R\$ 60.392.708,56 em 2021. Para o Cenário 2, com maior população efetiva devido a difusão mais agressiva, o desembolso estimado foi de R\$ 59.171.860,76 no primeiro ano, chegando a R\$ 108.706.875,42 em 2021.

Tabela 29. Custo de aquisição do ribociclibe por ano

	2027	2028	2029	2030	2031
Custo por pessoa-ano	R\$ 59.212,13	R\$ 59.212,13	R\$ 59.212,13	R\$ 59.212,13	R\$ 59.212,13
Cenário 1					
População efetiva	200	402	606	812	1.020
Desembolso	R\$ 11.834.372,15	R\$ 23.797.234,61	R\$ 35.879.883,20	R\$ 48.073.613,74	R\$ 60.392.708,56
Cenário 2					
População efetiva	999	1206	1414	1624	1836
Desembolso	R\$ 59.171.860,76	R\$ 71.391.703,84	R\$ 83.719.727,48	R\$ 96.147.227,48	R\$ 108.706.875,42

Fonte: Elaboração própria.

8. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foi conduzida busca nas agências de ATS utilizando “ribociclib” como termo para busca. As agências buscadas foram *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ – Estados Unidos), *Canada’s Drug Agency* (CDA-AMC – Canadá), *Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud* (CENETEC – México), *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services* (SBU – Suécia), *Scottish Medicines Consortium* (SMC – Escócia), *National Institute of Care Excellence* (NICE – Reino Unido) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Comittee* (PBAC – Austrália).

Em agosto de 2025, o NICE recomendou o ribociclibe em associação a um inibidor de aromatase como uma opção para o tratamento adjuvante de adultos com câncer de mama inicial RH+/HER2- com alto risco de recorrência. O comitê baseou sua decisão nos resultados do estudo NATALEE, que demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na SLDI e considerou que a tecnologia atende a uma necessidade não atendida significativa, especialmente para pacientes cujo perfil de risco não atende aos critérios de elegibilidade para o abemaciclibe, ampliando as opções terapêuticas curativas⁴⁵.

A principal limitação apontada foi a imaturidade dos dados de SLDI (apenas 10,3% de eventos no braço da intervenção na época do corte de dados) e a ausência de diferença estatisticamente significativa SG até o momento. Tais incertezas geraram dúvidas sobre a sustentabilidade do benefício a longo prazo e sobre quais modelos de extrapolação seriam os mais adequados para a análise de custo-efetividade. Apesar das incertezas, o NICE concluiu que o ribociclibe representa um uso custo-efetivo dos recursos do NHS dentro do acordo comercial estabelecido⁴⁵.

A CDA-AMC emitiu uma recomendação preliminar favorável ao reembolso do ribociclibe em combinação com um inibidor de aromatase, condicionada a uma redução de preço e a critérios específicos de elegibilidade⁴⁴.

A agência reconheceu o benefício clínico adicional demonstrado no estudo NATALEE, observando que o ribociclibe reduziu o risco de recorrência em uma população heterogênea de pacientes de alto risco. Foi destacado que o ribociclibe preenche uma lacuna terapêutica para pacientes com linfonodo negativo que possuem alto risco genômico ou histológico, os quais não são elegíveis para o tratamento com abemaciclibe no Canadá⁴⁴.

O comitê descreveu a magnitude do benefício na SLDI como "modesta" e ressaltou que a importância clínica dos resultados ainda não está totalmente clara devido ao tempo de acompanhamento. Outra limitação importante foi a incerteza na comparação indireta com o abemaciclibe, o que impediu conclusões definitivas sobre qual inibidor de CDK 4/6 seria superior em eficácia ou segurança. Adicionalmente, observou-se que o monitoramento exigido para toxicidade hepática e prolongamento do intervalo QT aumenta a carga organizacional sobre o sistema de saúde⁴⁴.

A recomendação de incorporação foi baseada na eficácia em retardar a recidiva e na manutenção da qualidade de vida, mas a agência enfatizou que a tecnologia não era custo-efetiva ao preço proposto, exigindo uma redução de preço significativa para se alinhar ao limiar de disposição a pagar do sistema de saúde canadense⁴⁴.

Os critérios de elegibilidade da CDA-AMC estabelecem que o tratamento deve ser iniciado em adultos com câncer de mama invasivo inicial RH+/HER2- ressecado, nos estádios anatômicos II ou III, sendo que pacientes em estágio IIA (T2N0) precisam obrigatoriamente apresentar grau 3, ou grau 2 associado a Ki-67 $\geq 20\%$ ou alto risco em testes genômicos. Além disso, os pacientes devem possuir bom status de desempenho (ECOG 0-1) e não podem ter histórico de uso prévio de inibidores de CDK4/6 ou apresentar doenças cardíacas não controladas⁴⁴.

Em outubro de 2025, o SMC aceitou o uso do ribociclibe em combinação com um inibidor de aromatase no âmbito do NHS Scotland para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial HR+/HER2- com alto risco de recorrência⁴⁶.

A decisão fundamentou-se nos resultados do estudo de fase III NATALEE. O SMC destacou que o ribociclibe é o primeiro inibidor de CDK4/6 licenciado para uso independentemente do status linfonodal, preenchendo uma lacuna terapêutica importante para pacientes com linfonodo negativo de alto risco. Além disso, os dados indicaram que a qualidade de vida relacionada à saúde foi mantida durante o tratamento⁴⁶.

O comitê apontou a imaturidade dos dados de sobrevida como uma incerteza central, uma vez que a mediana de SLDI, SLDD, e SG ainda não foi alcançada. A ausência de evidências diretas comparando ribociclibe e abemaciclibe foi ressaltada, sendo que a comparação indireta realizada possui limitações metodológicas inerentes⁴⁶. Outro ponto de atenção foi a maior duração do tratamento (três anos para o ribociclibe contra dois anos para o abemaciclibe), o que implica maior tempo de monitoramento oncológico e impacto nos serviços de saúde. Também foram citadas incertezas quanto às premissas de "esgotamento do efeito" (*treatment waning*) após a interrupção da terapia⁴⁶.

O SMC concluiu que o ribociclibe atende a uma necessidade não atendida, especialmente para pacientes com doença linfonodo negativo para as quais o abemaciclibe não é uma opção. Para pacientes elegíveis a ambos os medicamentos, o ribociclibe foi considerado uma alternativa útil em caso de contraindicação ou intolerância ao comparador. A aceitação final foi condicionada à implementação de um acordo de acesso ao paciente⁴⁶.

Não foram encontrados documentos específicos ou informações que endossam sobre o uso do ribociclibe nas agências AHRQ, CENETEC e SBU.

Em seu relatório, o demandante descreve que a agência PBAC decidiu pela incorporação de ribociclibe em combinação com inibidor de aromatase para tratamento adjuvante do câncer de mama invasivo, em estágio inicial, ressecável, com RH+ e HER2-, linfonodo positivo e alto risco de recidiva por ter eficácia similar e custo equiparável ao de abemaciclibe. Durante o período da elaboração da análise crítica o site do PBAC esteve fora do ar e não foi possível consultar o relatório publicado por eles para ver detalhes.

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 ensaios clínicos da Anvisa, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de câncer de mama inicial, RH positivo, HER2 negativo, linfonodo positivo e alto risco de recorrência. A busca foi realizada em 02 de março de 2026, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- **Anvisa Ensaios Clínicos:** C50 - Neoplasia maligna da mama, fases de estudo 3,4⁷¹.
- **ClinicalTrials.gov:** *HR+ HER2- Breast Cancer | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2021*⁷².
- **Cortellis:** *Current Development Status (Indication (HR+/HER2- breast cancer) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)*⁷³.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de dados 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 sobre a situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias⁷⁴⁻⁷⁶. Informações sobre recomendações de agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)⁷⁷ e CDA (*Canada's Drug Agency*)⁷⁸.

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente de Câncer de Mama, conforme a Portaria Conjunta SAES/SECTICS Nº 17, de 25 de novembro de 2024 (fulvestranto e capecitabina), bem como as tecnologias avaliadas recentemente pela Conitec (abemaciclibe).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificadas 11 tecnologias potenciais para o tratamento adjuvante do câncer de mama inicial, RH positivo, HER2 negativo, linfonodo positivo e alto risco de recorrência (**Quadro 77**).

Quadro 7. Medicamentos potenciais para o tratamento adjuvante de câncer de mama inicial, RH positivo, HER2 negativo, linfonodo positivo e alto risco de recorrência

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise [agência (ano)]	Recomendação de agência de ATS
Pembrolizumabe (Keytruda®)	Inibidor da proteína de morte celular programada 1 (PD-1)	IV	Fase 3^a ⁷⁹ (com centro de pesquisa no Brasil)	-	-
Nivolumabe (Opdivo®)	Inibidor da proteína de morte celular programada 1 (PD-1)	IV	Fase 3^b ⁸⁰ (com centro de pesquisa no Brasil)	-	-
Palbociclibe (Ibrance®)	Inibidor da quinase dependente de ciclina (CDK) 4 e 6	VO	Fase 3^a ⁸¹	-	-
Culmerciclib	Inibidor da quinase dependente de ciclina (CDK) 2, 4 e 6	VO	Fase 3^a ⁸²	-	-
Dalpiciclib	Inibidor da quinase dependente (CDK) de ciclina 4 e 6	VO	Fase 3^a ⁸³	-	-
Elacestrant (Oserdu®)	Antagonista do receptor de estrogênio	VO	Fase 3^c ⁸⁴ (com centro de pesquisa no Brasil)	-	-
Inlunestranto (Inluriyo®)	Antagonista no receptor de estrogênio	VO	Fase 3^a ⁸⁵ (com centro de pesquisa no Brasil)	-	-
Giredestrant	Antagonista no receptor de estrogênio	VO	Fase 3^a ⁸⁶ (com centro de pesquisa no Brasil)	-	-
Camizestranto	Antagonista no receptor de estrogênio	VO	Fase 3^c ^{87, 88} (ambos com centro de pesquisa no Brasil)	-	-
Apatinib ou Rivoceranib	Antagonista do receptor VEGF-2; Inibidor da proteína tirosina quinase	VO	Fase 3^d ⁸⁹	-	-
Fluzoparib	Inibidor da poli ADP ribose polimerase 1 e 2	VO	Fase 3^c ⁹⁰	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em junho de 2026.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; NICE – National Institute for health and care excellence; CDA – Canada's Drug Agency; VO – via oral; VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular, do termo em inglês: Vascular Endothelial Growth Factor;

^a Ativo, não recrutando

^b Completo

O medicamento pembrolizumabe possui registro na Anvisa, EMA e FDA para outras indicações, incluindo câncer de mama triplo negativo. O ensaio clínico NCT03725059, de fase 3 em andamento, tem como objetivo combinar o pembrolizumabe com terapia endócrina neoadjuvante e adjuvante no tratamento de câncer de mama inicial HR positivo e HER2 negativo⁷⁹.

O medicamento nivolumabe possui registro na Anvisa, na EMA e na FDA para outras indicações, exceto câncer de mama. O ensaio clínico NCT04109066, de fase 3, concluído em 2023, tem o objetivo de avaliar o nivolumabe em combinação com terapia endócrina neoadjuvante e adjuvante no tratamento de câncer de mama inicial HR positivo e HER2 negativo⁸⁰.

O medicamento palbociclibe possui registro sanitário na Anvisa, na EMA e na FDA, e recomendação do NICE e do CDA, com indicação apenas para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático.

O medicamento elacestrant possui registro sanitário na EMA e na FDA e recomendação no NICE com indicação apenas para pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático desde 2023⁹¹.

O medicamento inlunestranto possui registro na EMA e na FDA para a indicação de câncer de mama localmente avançado ou metastático desde 2025⁹². Possui avaliação em andamento no NICE para câncer de mama avançado HR positivo/HER2 negativo⁹³. Identificou-se uma análise de registro pendente de conclusão pela Anvisa em 17 de junho de 2026⁹⁴.

O medicamento camizestranto não possui registro sanitário nas agências pesquisadas, entretanto, foi identificado como medicamento pendente de conclusão de análise de registro pela Anvisa em 17 de junho de 2026⁹⁴.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da revisão sistemática descrita neste relatório demonstram que o succinato de ribociclibe associado a IANES apresenta eficácia comparável à abemaciclibe mais terapia endócrina no tratamento de câncer de mama inicial RH+/HER2- e alto risco.

A eficácia seja avaliada pela SLDI (HR 0,901; IC 95% 0,678-1,197), como SLRD (HR 0,946 (IC95% 0,686-1,305), não apresentou diferença estatística entre as intervenções avaliadas.

As análises de segurança demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. O ribociclibe + IANE esteve associado a menor chance de diarreia (OR 0,11; IC95%: 0,03–0,40), leucopenia (OR 0,27; IC95%: 0,16–0,46) e linfopenia (OR 0,14; IC95%: 0,04–0,53), e a maior chance de aumento de ALT (OR 3,94; IC95%: 2,56–6,05) e neutropenia (OR 1,56; IC95%: 1,23–1,97), em comparação ao abemaciclibe + terapia endócrina.

Como avaliação econômica foi apresentada uma análise de custo-utilidade baseada na MAIC, cujos resultados estão descritos acima. O tratamento com succinato de ribociclibe associado a IANES se mostrou dominante com uma RCUI de -R\$ 1.952,30 no caso base. Em uma análise adicional conduzida pelos pareceristas realizando o ajuste de utilidades para a população do Brasil e no custo da hormonioterapia, a nova intervenção permanece dominante com RCUI de -R\$ 1.801,49.

Utilizando dados de estudos nacionais para o cálculo da população pelo método epidemiológico, foi estimado um impacto orçamentário em cinco anos de -R\$ 27.715.398,36 para o cenário base e de -R\$ 24.108.997,71 considerando apenas custos referentes ao tratamento. Com difusão da tecnologia variando entre 25% e 45%, o impacto foi de -R\$ 49.406.491,70 e, para análise de cenário considerando apenas os custos de tratamento, o impacto em cinco anos foi igual a -R\$ 37.656.061,22.

Os parâmetros que mais afetaram os modelos foram os custos do succinato de ribociclibe e do abemaciclibe nos primeiros 2 anos do horizonte temporal. Esse perfil já é esperado uma vez que esses medicamentos representam uma grande parte do custo total de tratamento.

O custo de aquisição da tecnologia para um cenário de difusão de tecnologia variando de 5% a 25% foi de em R\$ 11.834.372,15 e R\$ 60.392.708,56 para o primeiro e último ano, respectivamente. Ao se considerar um cenário de difusão mais agressiva, variando de 25% a 45%, o desembolso estimado foi de R\$ 59.171.860,76 no primeiro ano, chegando a R\$ 108.706.875,42 em 2031.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 28/2026 esteve aberta durante o período de 9/3/2026 a 19/3/2026 e recebeu uma inscrição, que referiu ter tido experiência com a condição de saúde e com a tecnologia em avaliação.

A participante relatou ter recebido o diagnóstico de câncer de mama, após realização de autoexame, em março de 2019. Ela destacou o peso emocional do diagnóstico e detalhou o tratamento inicial, que incluiu oito sessões de quimioterapia, cirurgia de mastectomia total à direita e 21 sessões de radioterapia. Posteriormente, por meio de participação de estudo clínico duplo-cego, acredita ter feito o uso do ribociclibe, por três anos, associado ao uso de letrozol, que mantém até o momento. Sobre o tratamento recebido no estudo clínico, que pode ter sido realizado com ribociclibe ou placebo, destacou a ausência de eventos adversos significativos. O único evento mencionado foi o aumento dos níveis da creatinina, que retornaram à normalidade após a conclusão do tratamento no estudo clínico. Esse evento foi indicado pela participante como indicativo de que realmente teria feito uso do ribociclibe, e não de placebo. A representante atribuiu episódios de cansaço muscular ao uso do letrozol, os quais foram manejados com a prática de pilates. Informou que realiza exames de acompanhamento a cada seis meses e que os resultados permanecem controlados após a finalização do tratamento. Quanto à possibilidade de ter recebido o ribociclibe, reforçou a facilidade de uso do medicamento oral, que era tomado uma vez pela manhã por 21 dias seguidos e retomado após sete dias sem uso.

O vídeo da 152ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

12. DISCUSSÃO DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIÇÃO INICIAL

Após a apresentação das evidências clínicas e econômicas, o especialista destacou que o abemaciclibe possui indicação voltada para pacientes de alto risco, enquanto o estudo do ribociclibe incluiu também pacientes de risco intermediário. Quanto ao perfil de toxicidade, comentou que o abemaciclibe está mais associado a eventos gastrointestinais, como diarreia e dor abdominal. O ribociclibe, por sua vez, apresenta predominantemente toxicidades hematológicas, especialmente redução de neutrófilos. Também foram discutidas diferenças na duração do tratamento e na posologia, ressaltando-se a importância da disponibilidade de ambas as opções terapêuticas na prática clínica para possibilitar a individualização da conduta conforme as características e a tolerabilidade das pacientes. Em relação à adesão, foi mencionado que aproximadamente um terço das pacientes em uso de ribociclibe na adjuvância descontinuam o tratamento antes de completar os três anos, percentual semelhante ao observado com o abemaciclibe e comparável às taxas de descontinuação da terapia hormonal.

No que se refere à evidência, foram levantadas dúvidas sobre o grau de certeza da evidência apresentada. Os membros do Comitê de Medicamentos destacaram as limitações da evidência apresentada para a comparação entre ribociclibe e abemaciclibe, baseada em comparação indireta ajustada (MAIC), incluindo diferenças entre os estudos, redução do tamanho amostral após os ajustes e limitações no balanceamento das características basais. Também foram levantados questionamentos sobre as premissas utilizadas na análise de custo-efetividade e impacto orçamentário, especialmente em relação à taxa de difusão adotada, considerada baixa, e à consideração de fatores como descontinuação e redução de dose.

Por fim, alguns membros destacaram que a análise deveria considerar o ribociclibe como uma alternativa terapêutica adicional, e não necessariamente como substituto ou opção superior ao tratamento já disponível. Foram sugeridos ajustes metodológicos, utilização de dados do estudo NATALEE e apresentação de informações complementares para melhor embasar a avaliação.

13. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 152ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 17 de junho de 2026, deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS.

A recomendação foi justificada pelas incertezas críticas na evidência de equivalência derivada da MAIC, que apresentou alto risco de viés e fragilidade estatística devido à redução drástica da amostra efetiva. Adicionalmente, o Comitê apontou a necessidade de readequação do modelo econômico para avaliar a tecnologia como uma alternativa terapêutica adicional, e não substitutiva, ao comparador já incorporado, solicitando ajustes nas premissas de taxa de difusão e nos custos relacionados à descontinuidade do tratamento.

Relatório preliminar

14. REFERÊNCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, 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):229-63.
2. INCA, Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2026: incidência de câncer no Brasil. Acesso em: 20 de março de 2026. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/17914>.
3. Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, Werutsky G, Simon S, Bines J, et al. Advanced Stage at Diagnosis and Worse Clinicopathologic Features in Young Women with Breast Cancer in Brazil: A Subanalysis of the AMAZONA III Study (GBECAM 0115). *J Glob Oncol.* 2019;5:1-10.
4. Reinert T, Pellegrini R, Rol R, Werutsky G, Barrios CH. Estimation of the Number of Brazilian Women Living With Metastatic Breast Cancer. *JCO Glob Oncol.* 2020;6:307-12.
5. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* 2018;5(2):77-106.
6. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141(3):507-14.
7. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res.* 2009;7(1-2):4-13.
8. Phung MT, Tin Tin S, Elwood JM. Prognostic models for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer.* 2019;19(1):230.
9. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi7-23.
10. Richman J, Dowsett M. Beyond 5 years: enduring risk of recurrence in oestrogen receptor-positive breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(5):296-311.
11. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamento oncológico. Mama: rastreamento e estadiamento. São Paulo; 2025. Disponível em: <https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2025/pdf/Diretrizes-SBOC-2025---Mama-estadiamento-v9-FINAL.pdf>.
12. 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 - Câncer de Mama. Portaria Conjunta SAES/SECTICS Nº 17, de 25 de Novembro de 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt-cancer-de-mama>.
13. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9.
14. VizHub - GBD Compare. Acesso em: 11 de janeiro de 2026. Disponível em: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.
15. Zhang S, Jin Z, Bao L, Shu P. The global burden of breast cancer in women from 1990 to 2030: assessment and projection based on the global burden of disease study 2019. *Front Oncol.* 2024;14:1364397.
16. Figueiredo MI, Cullen J, Hwang YT, Rowland JH, Mandelblatt JS. Breast cancer treatment in older women: does getting what you want improve your long-term body image and mental health? *J Clin Oncol.* 2004;22(19):4002-9.
17. Tran TXM, Jung SY, Lee EG, Cho H, Kim NY, Shim S, et al. Fear of Cancer Recurrence and Its Negative Impact on Health-Related Quality of Life in Long-term Breast Cancer Survivors. *Cancer Res Treat.* 2022;54(4):1065-73.
18. Matutino A, Joy AA, Brezden-Masley C, Chia S, Verma S. Hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: redrawing the lines. *Curr Oncol.* 2018;25(Suppl 1):S131-S41.
19. Baucom DH, Porter LS, Kirby JS, Gremore TM, Keefe FJ. Psychosocial issues confronting young women with breast cancer. *Breast Dis.* 2005;23:103-13.
20. Gabriel CA, Domchek SM. Breast cancer in young women. *Breast Cancer Res.* 2010;12(5):212.
21. Lao C, Mondal M, Kuper-Hommel M, Campbell I, Lawrenson R. Differences in Breast Cancer Costs by Cancer Stage and Biomarker Subtype in New Zealand. *Pharmacoecon Open.* 2022;6(4):539-48.

22. Brezden-Masley C, Fathers KE, Coombes ME, Pourmirza B, Xue C, Jerzak KJ. A population-based comparison of treatment patterns, resource utilization, and costs by cancer stage for Ontario patients with hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;185(2):507-15.
23. Earla JR, Kponee-Shovein K, Kurian AW, Mahendran M, Song Y, Hua Q, et al. Real-world perioperative treatment patterns and economic burden of recurrence in early-stage HER2-negative breast cancer: a SEER-Medicare study. *J Med Econ.* 2025;28(1):54-69.
24. Harmer V, Ammendolea C, Ryan M, Boyle F, Werutsky G, El Mouzain D, et al. Patient Preferences for HR+/HER2- Early Breast Cancer Adjuvant Treatment: A Multicountry Discrete Choice Experiment. *Breast Care (Basel).* 2025;20(1):16-26.
25. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. John Wiley & Sons, 8 edição, 2017; Oxford, UK. TNM Classification of Malignant Tumours. Disponível em: http://mom.gov.az/resources/content_files/ebook/TNM-Classification-of-Malignant-Tumours-8th-edition.pdf.
26. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol.* 2007;18(7):1133-44.
27. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-23.
28. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;366(9503):2087-106.
29. Jhaveri K, Pegram M, Neven P, Curigliano G, Spring L, Gligorov J, et al. 292P Real-world evidence on risk of recurrence (ROR) in patients (pts) with node-negative (NO) and node-positive HR+/HER2-early breast cancer (EBC) from US electronic health records (EHR). *Annals of Oncology.* 2024;35:S337-S8.
30. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1836-46.
31. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(1):77-90.
32. Glaviano A, Wander SA, Baird RD, Yap KC, Lam HY, Toi M, et al. Mechanisms of sensitivity and resistance to CDK4/CDK6 inhibitors in hormone receptor-positive breast cancer treatment. *Drug Resist Updat.* 2024;76:101103.
33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Abemaciclib (Bula profissional). Eli Lilly do Brasil Ltda. Comprimidos revestidos 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg. VERZENIOS®[Internet]. Acesso em: 13 de abril de 2026. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Verzenios>.
34. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Succinato de ribociclib (Bula profissional). Novartis Biociências SA. Comprimidos revestidos 200 mg. KISQALI®[Internet]. Acesso em: 20 de março de 2026. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=100681157>.
35. Brasil, Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação nº 1055 - Abemaciclib 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. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde; Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde; Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Brasília, DF; Outubro de 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/participamaisbrasil/consulta-publica-conitec-sectics-n-72-2025-abemaciclibe>.
36. Brasil, Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação nº 678 - Abemaciclib, palbociclib e succinato de ribociclib para o tratamento de pacientes adultas com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde; Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde; Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Brasília, DF; Novembro de 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20211207_relatorio_678_abemaciclibe_palbociclibe_ribociclibe_carcinoma_mama_final.pdf.
37. Chia S, Li J, Ma F, Stellato D, Danyliv A, Ferrusi I, et al. Matching-adjusted indirect comparison of ribociclib + nonsteroidal aromatase inhibitor versus abemaciclib + endocrine therapy in hormone receptor-positive/HER2-negative early breast cancer. *J Comp Eff Res.* 2025;14(10):e250082.

38. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987-98.
39. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, McAndrew N, Kukiela-Budny B, Stroyakovskiy D, et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(12):1080-91.
40. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Correction to *Lancet Oncol* 2022; 23: 382-92. *Lancet Oncol*. 2022;23(4):e161.
41. Janni W, Untch M, Harbeck N, Gligorov J, Jacot W, Chia S, et al. Systematic literature review and trial-level meta-analysis of aromatase inhibitors vs tamoxifen in patients with HR+/HER2- early breast cancer. *Breast*. 2025;81:104429.
42. Robinson A. A review of the use of exemestane in early breast cancer. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5(1):91-8.
43. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Ellis MJ, Sledge GW, Budd GT, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27--a randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(11):1398-404.
44. CDA-AMC. Canada's Drug Agency. Reimbursement Recommendation (Draft). Ribociclib (Kisqali). 2026. Acesso em: 20 de março de 2023. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/ribociclib>.
45. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Ribociclib with an aromatase inhibitor for adjuvant treatment of hormone receptor-positive HER2-negative early breast cancer at high risk of recurrence (TA1086). 2025. Acesso em: 20 de março de 2026. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1086/resources/ribociclib-with-an-aromatase-inhibitor-for-adjuvant-treatment-of-hormone-receptorpositive-her2negative-early-breast-cancer-at-high-risk-of-recurrence-pdf-2973528700384453>.
46. SMC. Scottish Medicines Consortium. Advice from New Drugs Committee. SMC2803. ribociclib (Kisqali®) film-coated tablets. 2026. Acesso em: 20 de março de 2023. Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/media/9549/ribociclib-kisqali-final-oct-2025-for-website.pdf>.
47. Phillippo, D., Ades, T., Dias, S., Palmer, S., Abrams, K. R., & Welton, N. (2016). NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. (Technical Support Documents). Disponível em: [http://www.nicedsu.org.uk/Populationadjusted-ICs-TSD\(3026862\).htm](http://www.nicedsu.org.uk/Populationadjusted-ICs-TSD(3026862).htm).
48. Farinasso CM, Ferreira VL, Medeiros FC, da Rocha AP, Parreira P, Oliveira LA, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison Studies in Oncology: A Scoping Review Focused on Reporting Quality. *Value Health Reg Issues*. 2025;47:101088.
49. Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J, Cruz F, Ruiz Borrego M, Manikhas A, et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Ann Oncol*. 2025;36(2):149-57.
50. Fasching PA, Stroyakovskiy D, Yardley DA, Huang CS, Crown J, Bardia A, et al. Ribociclib Plus Endocrine Therapy in Hormone Receptor-Positive/ERBB2-Negative Early Breast Cancer: 4-Year Outcomes From the NATALEE Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2025;11(11):1364-72.
51. Crown J, Stroyakovskii D, Yardley DA, Huang CS, Fasching PA, Bardia A, et al. Adjuvant ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: 5-year follow-up of NATALEE efficacy outcomes and updated overall survival. *ESMO Open*. 2025;10(11):105858.
52. Fasching PA, Slamon D, Nowecki Z, Kukiela-Budny B, Stroyakovskiy D, Yardley DA, et al. Health-Related Quality of Life in Patients with HR+/HER2- Early Breast Cancer Treated with Ribociclib Plus a Nonsteroidal Aromatase Inhibitor: Results from the NATALEE Trial. *Clin Cancer Res*. 2025;31(9):1625-35.
53. Brasil, Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia – 2ª edição – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf.
54. Rastogi P, O'Shaughnessy J, Martin M, Boyle F, Cortes J, Rugo HS, 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. *J Clin Oncol*. 2024;42(9):987-93.
55. Parecer técnico-científico, avaliação econômica em saúde e impacto orçamentário. Abemaciclib (Verzenios®) para o tratamento de câncer de mama precoce, receptor hormonal (RH) positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, linfonodo positivo e com alto risco de recorrência. Em suporte ao formulário de

pedido de incorporação de Abemaciclibe submetido à CONITEC no SUS. 26 de dezembro de 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/dossie/2025/dossie-abemaciclibe-cp-72>.

56. Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res.* 2007;16(6):1073-81.

57. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Abemaciclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2- negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance TA563. 2019. Acesso em: 13 de abril de 2026. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta563>.

58. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2006;95(6):683-90.

59. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer. Technology appraisal guidance TA632. 2020. Acesso em: 13 de abril de 2026. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta632>.

60. Sheffield KM, Peachey JR, Method M, Grimes BR, Brown J, Saverno K, et al. A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol.* 2022;18(21):2667-82.

61. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência. Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico. Industrial da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas [recurso eletrônico] – Brasília; MS, 2025; 45 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analises_economicas.pdf.

62. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Quality of life research.* 2007;16(6):1073-81.

63. Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *Eur J Health Econ.* 2019;20(2):205-16.

64. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes.* 2021;19(1):162.

65. Hudgens S, Briggs A, Tremblay G, Forsythe A, Lloyd A. Comparison of methods to estimate health state utilities in metastatic breast cancer (MBC). *Value in Health.* 2014;17(7):A557.

66. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):594-601.

67. Dumas E, Hamy AS, Wanis KN, Jochum F, Coussy F, Giacchetti S, et al. Outcomes of Anastrozole, Letrozole, and Exemestane in Patients With Postmenopausal Breast Cancer. *JAMA Netw Open.* 2025;8(12):e2550842.

68. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. Acesso em: 13 de abril de 2026. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>.

69. Li N, Deng Y, Zhou L, Tian T, Yang S, Wu Y, 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.

70. Gonçalves AC, Reinert T, da Cruz HMF, Costa ESM, Mano MS, de Resende CAA, et al. Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Hormone Receptor Positive HER2 Negative Early-Stage Breast Cancer in a Private Community Oncology Practice of Brazil. *Clin Breast Cancer.* 2025;25(7):672-9.

71. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de ensaios clínicos [Internet]. Brasília: ANVISA; [citado em 16 março 2026]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=C50&fasesEstudo=3,4,12&situacoesEstudo=2,4,3>.

72. U.S. National Library of Medicine. NLM. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [citado em 16 março 2026]. 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.

73. Clarivate. Cortellis Intelligence [Internet]. London: Clarivate; [citado em 16 março 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.

74. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de medicamentos [Internet]. Brasília: ANVISA; [citado em 16 março 2026]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.

75. European Medicines Agency. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: EMA; [citado em 16 março 2026]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>.
76. U.S. Food and Drug Administration. Drugs FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; [citado em 16 março 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
77. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. NICE [Internet]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence; [citado em 16 março 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>.
78. CDA-AMC. Canada's Drug Agency. Canada's Drug Agency [Internet]. Ottawa: CDA-AMC; [citado em 16 março 2026]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>.
79. U.S. National Library of Medicine. NLM. Study of pembrolizumab (MK-3475) versus placebo in combination with neoadjuvant chemotherapy & adjuvant endocrine therapy in the treatment of early-stage estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative (ER+/HER2-) breast cancer (MK-3475-756/KEYNOTE-756) [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; [citado em 16 março 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03725059>.
80. U.S. National Library of Medicine. NLM. Study of nivolumab versus placebo in combination with neoadjuvant chemotherapy and adjuvant endocrine therapy in participants with high-risk, estrogen receptor-positive (ER+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) primary breast cancer (CheckMate 7FL) [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; [citado em 16 março 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04109066>.
81. U.S. National Library of Medicine. NLM. Palbociclib collaborative adjuvant study (PALLAS) [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; [citado em 16 março 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02513394>.
82. U.S. National Library of Medicine. NLM. clinical study on adjuvant therapy of TQB3616 combined with endocrine therapy compared with placebo combined with endocrine therapy in patients with breast cancer [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; [citado em 16 março 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05780567>.
83. U.S. National Library of Medicine. NLM. Phase III Study: SHR6390/placebo combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of hormone receptor positive, human epidermal receptor 2 negative [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; [citado em 16 março 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04842617>.
84. U.S. National Library of Medicine. NLM. A study of elacestrant versus standard endocrine therapy in women and men with ER+,HER2-, early breast cancer with high risk of recurrence (ELEGANT) [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; [citado em 16 março 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06492616>.
85. U.S. National Library of Medicine. NLM. A Study of imlunestrant versus standard endocrine therapy in participants with early breast cancer (EMBER-4). [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; [citado em 16 março 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05514054>.
86. U.S. National Library of Medicine. NLM. A study evaluating the efficacy and safety of adjuvant giredestrant compared with physician's choice of adjuvant endocrine monotherapy in participants with estrogen receptor-positive, HER2-negative early breast cancer (IidERA Breast Cancer) [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; [citado em 16 março 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04961996>.
87. U.S. National Library of Medicine. NLM. A study of camizestrant in ER+/HER2- early breast cancer after at least 2 years of standard adjuvant endocrine therapy (CAMBRIA-1) [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; [citado em 16 março 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05774951>.
88. U.S. National Library of Medicine. NLM. An adjuvant endocrine-based therapy study of camizestrant (AZD9833) in ER+/HER2- early breast cancer (CAMBRIA-2) [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; [citado em 16 março 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05952557>.
89. U.S. National Library of Medicine. NLM. A randomized, controlled, open-label clinical trial of adjuvant intensive therapy for HR+/HER2-SNF4 early breast cancer [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; [citado em 16 março 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05889871>.
90. U.S. National Library of Medicine. NLM. Efficacy and Safety of Fluzoparib Combined With Adjuvant Endocrine Therapy for HR+/HER2- SNF3-subtype Early Breast Cancer (BCTOP-L-A01) [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; [citado em 16 março 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05891093>.
91. U.S. Food and Drug Administration. FDA. ORSERDU (elacestrant) tablets: prescribing information [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2026 [citado em 16 março 2026]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2026/217639Orig1s001correctedlbl.pdf.

92. U.S. Food and Drug Administration. FDA. INLURIYO (imlunestrant) tablets: prescribing information [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2025 [citado em 16 março 2026]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/218881s000lbl.pdf.
93. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Imlunestrant for treating oestrogen receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy [ID6373] [Internet]. London: NICE; [citado em 16 março 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11439>.
94. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Medicamentos pendentes de conclusão de análise de registro pela Anvisa [Internet]. Brasília: ANVISA; [citado em 17 março 2026]. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiaWJg2Y2ZlNjMtNDVhZS00YTlYwLTkzNTMtYTlYwYTQwODRiZjk5liwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9>.
95. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Acesso em: 13 de abril de 2026. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>.
96. EPO. European Patent Office. Acesso em: 13 de abril de 2026. Disponível em: https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP.
97. WIPO. World Intellectual Property Organization. Acesso em: 13 de abril de 2026. Disponível em: <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>.
98. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Acesso em: 13 de abril de 2026. Disponível em: <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>.
99. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. Food and Drug Administration – FDA. Acesso em: 13 de abril de 2026. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>.
100. Brasil. Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Acesso em: 13 de abril de 2026. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm.
101. Brasil. Lei nº 10.196, de 14 de fevereiro 2001. Altera e acresce dispositivos à Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, e dá outras providências. Acesso em: 13 de abril de 2026. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm.

APÊNDICE 1

As estratégias de busca elaboradas pelo demandante e reproduzidas nas bases de dados pelos pareceristas estão detalhadas abaixo. As buscas realizadas pelo NATS ocorreram no dia 6 de março de 2026.

Quadro 1.1. Estratégia de busca, de acordo com o documento do demandante - ribociclib no tratamento de câncer de mama inicial.

Base de dados	Estratégia de busca	Quantidade encontrada pelo demandante	Quantidade encontrada pelo Instituto Vértice
Medline (via Pubmed)	("abemaciclib"[Supplementary Concept] OR "abemaciclib"[Title/Abstract] OR "LY2835219"[Title/Abstract] OR "LY-2835219"[Title/Abstract] OR "Verzenio"[Title/Abstract] OR "abemaciclib mesylate"[Title/Abstract]) AND ("ribociclib"[Supplementary Concept] OR "ribociclib"[Title/Abstract] OR "LEE011"[Title/Abstract] OR "Kisqali"[Title/Abstract]) AND ("hormone receptor-positive"[Title/Abstract] OR "hormone receptor-positive"[Title/Abstract] OR "hr positive"[Title/Abstract] OR "hr positive"[Title/Abstract] OR "hr"[Title/Abstract]) AND ("human epidermal growth factor receptor 2-negative"[Title/Abstract] OR "her 2 negative"[Title/Abstract] OR "her 2 negative"[Title/Abstract] OR "her2 negative"[Title/Abstract] OR "her2 negative"[Title/Abstract] OR "her2"[Title/Abstract]) AND ("Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR "early breast cancer"[Title/Abstract] OR "early breast tumor"[Title/Abstract] OR "localized breast cancer"[Title/Abstract]) AND ("high risk"[Title/Abstract] OR "high-risk features"[Title/Abstract] OR "node-positive"[Title/Abstract] OR "Ki-67 high"[Title/Abstract] OR "high recurrence risk"[Title/Abstract] OR "Positive Lymph Nodes"[Title/Abstract] OR "High Ki-67 Expression"[Title/Abstract])	27	30
Embase (via Elsevier)	#1 ('breast cancer'/exp OR 'ca breast' OR 'breast cancer' OR 'breast gland cancer' OR 'breast gland neoplasm' OR 'breast malignancies' OR 'breast malignancy' OR 'breast tumor malignant' OR 'cancer in the mammary gland' OR 'cancer of the breast' OR 'cancer of the mammary gland' OR 'cancer, breast' OR 'malignancies of the breast' OR 'malignancy of the breast' OR 'malignant breast neoplasm' OR 'malignant breast tumor' OR 'malignant neoplasm of the breast' OR 'malignant tumor of the breast' OR 'mamma cancer' OR 'mammary cancer' OR 'mammary gland cancer' OR 'mammary gland malignancy' OR 'mammary malignancies' OR 'mammary malignancy') AND ('ribociclib'/exp OR 'kisqali' OR 'lee 011' OR 'lee 011a' OR 'lee 011bba' OR 'lee 11' OR 'lee 11a' OR 'lee 11bba' OR 'lee011' OR 'lee011a' OR 'lee011bba' OR 'lee11' OR 'lee11a' OR 'lee11bba' OR 'ribociclib' OR 'ribociclib butanedioate' OR 'ribociclib succinate' OR 'abemaciclib'/exp OR 'abemaciclib' OR 'abemaciclib mesilate' OR 'abemaciclib mesylate' OR 'abemaciclib methanesulfonate' OR 'ly 2835210' OR 'ly 2835219' OR 'ly2835210' OR 'ly2835219' OR 'ramiven' OR 'verzenio' OR 'verzenios' OR 'yulareb') AND ('human epidermal growth factor receptor 2 negative breast cancer'/exp OR 'her2 negative breast cancer' OR 'her2 negative breast carcinoma' OR 'human epidermal growth factor receptor 2 negative breast cancer') AND ('hormone receptor positive breast cancer'/exp OR 'hr+ breast cancer' OR 'hr positive breast cancer' OR 'hormone positive breast cancer' OR 'hormone receptor positive breast cancer' OR 'hormone receptor positive breast carcinoma' OR 'hormone receptor-positive (hr+) breast cancer') AND ('high risk' OR 'high risk features' OR 'node positive breast cancer'/exp OR	40	51

Base de dados	Estratégia de busca	Quantidade encontrada pelo demandante	Quantidade encontrada pelo Instituto Vértice
	'ki-67 high' OR 'high recurrence risk' OR 'positive lymph node'/exp OR 'high ki-67 expression') #2 #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)		
BVS	((("abemaciclib" OR "LY2835219" OR "LY-2835219" OR "Verzenio" OR "abemaciclib mesylate")) AND (("ribociclib" OR "LEE011" OR "Kisqali")) AND (("early breast cancer" OR "early breast tumor" OR "localized breast cancer")) AND (("human epidermal growth factor receptor 2-negative" OR "HER-2-negative" OR "HER-2 negative" OR "HER2-negative" OR "HER2 negative" OR "HER2-")) AND (("hormone receptor-positive" OR "hormone receptor positive" OR "HR-positive" OR "HR positive" OR "HR+")) AND (("high risk" OR "high-risk features" OR "node-positive" OR "Ki-67 high" OR "high recurrence risk" OR "Positive Lymph Nodes" OR "High Ki-67 Expression") OR (HR+ OR HR-positive)))	19	21
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees #2 "early breast cancer" OR "early breast tumor" OR "localized breast cancer" #3 "human epidermal growth factor receptor 2-negative" OR "HER-2-negative" OR "HER-2 negative" OR "HER2-negative" OR "HER2 negative" OR "HER2-" #4 "hormone receptor-positive" OR "hormone receptor positive" OR "HR-positive" OR "HR positive" OR "HR+" #5 "high risk" OR "high-risk features" OR "node-positive" OR "Ki-67 high" OR "high recurrence risk" OR "Positive Lymph Nodes" OR "High Ki-67 Expression" #6 #1 OR #2 #7 #3 AND #4 AND #5 #8 "abemaciclib" OR "LY2835219" OR "LY-2835219" OR "Verzenio" OR "abemaciclib mesylate" #9 "ribociclib" OR "LEE011" OR "Kisqali" #10 #8 AND #9 #11 #10 AND #7	5	7
TOTAL		91	109

Quadro 1.2 Lista dos estudos excluídos separados por motivos de exclusão

Comparador
Keskinkilic M, Arayici ME, Basbinar Y, Ellidokuz H, Yavuzsen T, Oztop I. The efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy versus endocrine therapy alone in the adjuvant treatment of patients with high-risk invasive HR+/HER2-early breast cancer: A comprehensive updated meta-analysis of randomized clinical trials. Breast. 2024 Dec;78:103815. doi: 10.1016/j.breast.2024.103815. Epub 2024 Oct 15. PMID: 39413680; PMCID: PMC11752115.
Intervenção
Becherini C, Visani L, Caini S, Bhattacharya IS, Kirby AM, Nader Marta G, Morgan G,Salvestrini V, Coles CE, Cortes J, Curigliano G, de Azambuja E, Harbeck N, Isacke CM, Kaidar-Person O, Marangoni E, Offersen B, Rugo HS, Morandi A, Lambertini M, Poortmans P, Livi L, Meattini I. Safety profile of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors with concurrent radiation therapy: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2023 Sep;119:102586. doi: 10.1016/j.ctrv.2023.102586. Epub 2023 Jun 15. PMID: 37336117.
Liu Y, Su J, Wu P, Lv W. Long-term efficacy of CDK4/6 inhibitors in early HR+, HER2- highrisk breast cancer: An updated systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 2025 Jul 11;16:1564437. doi: 10.3389/fphar.2025.1564437. PMID: 40717978; PMC12290293.

Delineamento

Lukac S, Pfister K, Schäffler H, Leinert E, Fink A, Rack B, Fink V, Janni W, Heublein S. Adjuvant Targeted Treatment of Early Hormone Receptor-positive HER2-negative Breast Cancer: Olaparib, Abemaciclib or Ribociclib - Which One, How and For Whom? Geburtshilfe Frauenheilkd. 2025 Apr 22;85(6):590-598. doi: 10.1055/a-2562-8469. PMID: 40510405; PMCID: PMC12158540.

Gluz O, Braun MW, Kuemmel S, Nitz U, Luedtke-Heckenkamp K, Darsow M, Forstbauer H, Polata S, Grischke E, Uleer C, Aktas B, Schumacher C, Eulenburg C, Burmeister S, Graeser MK, Wuerstlein R, Baehner R, Christgen M, Kreipe HH, Harbeck N. Patient outcomes in WSG-ADAPT according to NATALEE and MonarchE risk criteria. Journal of Clinical Oncology. 2025 43 (16). doi: 10.1200/JCO.2025.43.16suppl.601

Relatório preliminar

APÊNDICE 2 - PATENTES VIGENTES

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics⁹⁵, Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)⁹⁶, PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)⁹⁷, INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)⁹⁸ e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)⁹⁹, com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 02 de março de 2026, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) **Cortellis e Orange book:** foi utilizada a palavra-chave: ["\"ribociclib succinate\""]
- (2) **Espacenet; PatentScope:** foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
- (3) **INPI:** foi utilizado no campo “Contenha o Número do Pedido” o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

As patentes atualmente vigentes (**Quadro 1.2**) relacionadas ao ribociclibe estão concentradas principalmente em compostos inibidores de CDK4/6, formas farmacêuticas específicas (como o sal succinato), processos de produção e combinações terapêuticas com agentes endócrinos. Diferentemente de cenários em que apenas aspectos periféricos são protegidos, neste caso as proteções recaem simultaneamente sobre o princípio ativo, sua forma farmacêutica preferencial e seu uso clínico em associação, especialmente com inibidores de aromatase não esteroidais.

Quadro 1.2. Patentes vigentes para a tecnologia succinato de ribociclibe depositadas no INPI

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
PI 0712816-9	Compostos de pirrolopirimidina como inibidores de cdk, bem como composição farmacêutica e combinação	Novartis AG (CH) / Astex Therapeutics Limited (GB)	24/05/2027	Formulação ^(a) , Uso ^(b)
PI 0917791-4	Compostos de pirrolopirimidina e seus usos	Novartis AG (CH) / Astex Therapeutics Limited (GB)	20/08/2029	Formulação ^(a) , Uso ^(b)
BR112012020922-1	Compostos de pirrolopirimidina como inibidores de cdk4/6, seu uso, e composição farmacêutica	Novartis AG (CH)	17/02/2031	Produto ^(c)
BR112013010167-9	Sais de dimetilamida do ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidino-6-carboxílico, seu uso, composição farmacêutica, e métodos para produção de seus intermediários	Novartis AG (CH) / Astex Therapeutics Limited (GB)	09/11/2031	Derivado do produto ^(d)
BR122021022703-9	Processos para preparação de dimetilamida do ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamo)-	Astex Therapeutics Limited (GB) / Novartis AG (CH)	09/11/2031	Derivado do produto ^(d)

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
	7H-pirrol [2,3-D]pirimidino-6-carboxílico e seus sais, e de seus intermediários			
BR112016002465-6	Combinação farmacêutica e seu uso	Novartis AG (CH)	07/08/2034	Formulação ^(a) , Combinação de medicamento ^(e) , Uso ^(b)

Notas: Formulação^(a): Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, etapas de processamento desde o composto "bruto" até a formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética e estabilidade/toxicidade do medicamento. Uso^(b): Uso de um composto existente para tratar uma doença. Produto^(c): Novas moléculas pequenas com atividade terapêutica. Não inclui compostos que são usados apenas como intermediários ou moléculas grandes (proteínas, polinucleotídeos etc.), novos sais, enantiômeros ou modificações de compostos previamente conhecidos. Derivado do produto^(d): Novos sais, enantiômeros ou modificações de compostos previamente conhecidos. A mesma molécula básica deve ser a entidade terapêutica. Combinação de medicamentos^(e): Uso de uma combinação de fármacos para tratamento.

Fonte: Cortellis Inteligente⁹⁵ e INPI⁹⁸.

Os documentos analisados mostram um conjunto robusto de patentes impeditivas de uso clínico do ribociclibe (na forma succinato) em associação com inibidores de aromatase não esteroidais (IANE) em contexto terapêutico moderno, principalmente do tipo: patentes de composto, forma farmacêutica e combinação terapêutica, destacando-se:

- **BR 112012020922-1** é uma patente de composto e uso terapêutico que protege os inibidores de CDK4/6 da classe pirrolopirimidina (incluindo o ribociclibe) e seu uso no tratamento de câncer, constituindo a principal barreira estrutural ao uso do fármaco;
- **BR 112013010167-9** é uma patente de forma farmacêutica e uso que protege especificamente o sal succinato do ribociclibe, incluindo sua composição e aplicação terapêutica, impedindo a exploração da forma comercial do medicamento;
- **BR 122021022703-9** complementa essa proteção ao reivindicar processos de preparação e intermediários do composto, dificultando a produção local por rotas industriais equivalentes;
- **BR 112016002465-6** é uma patente de combinação farmacêutica e método de tratamento, que protege o uso de inibidores de CDK em associação com agentes anti-hormonais, incluindo explicitamente inibidores de aromatase não esteroidais como anastrozol e letrozol, bloqueando diretamente o regime terapêutico avaliado pela CONITEC.

Em conjunto, essas patentes não apenas impedem o uso isolado do ribociclibe (por proteção de composto e forma salina), como também bloqueiam as principais aplicações clínicas atuais baseadas em combinação com terapia endócrina, que representam o padrão de tratamento para câncer de mama RH+/HER2-.

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei nº 9.279/1996¹⁰⁰. Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patentado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei¹⁰⁰.

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula¹⁰¹.

É sobretudo importante ressaltar, neste contexto, que a restrição conferida pela patente não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas. Também estão excluídos os atos voltados à produção de informações, dados e resultados de testes, com vistas à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou no exterior, para fins de exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração de sua vigência, conforme disposto nos incisos II e VII do art. 43 da Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996)¹⁰⁰.

Relatório preliminar