

# **DOCUMENTO PRINCIPAL**

## **EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS, ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA E ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)**

### **PALBOCICLIBE (IBRANCE®) PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA AVANÇADO OU METASTÁTICO RECEPTOR HORMONAL POSITIVO HER2 NEGATIVO (RH+/HER2-), EM PRIMEIRA LINHA.**

Em suporte ao formulário do pedido de incorporação do palbociclibe (IBRANCE®) para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático receptor hormonal positivo HER2 negativo (RH+/HER2-), submetido pela Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda (uma empresa do grupo Pfizer), ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITIS) para apreciação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (CONITEC) – Maio, 2021.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO EXECUTIVO.....</b>	<b>4</b>
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIÇÕES.....</b>	<b>7</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>8</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>12</b>
<b>1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....</b>	<b>14</b>
1.1 Introdução.....	14
1.2 Epidemiologia.....	16
1.3 Manifestações clínicas.....	17
1.4 Diagnóstico.....	18
1.5 Tratamento.....	20
1.6 Impacto social e econômico.....	24
1.7 Necessidades médicas não atendidas.....	25
<b>2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA.....</b>	<b>28</b>
2.1 Indicação.....	28
2.2 Posologia e modo de administração.....	28
2.3 Mecanismo de ação.....	29
<b>3 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....</b>	<b>30</b>
3.1 Questão do Estudo.....	30
3.2 População.....	30
3.3 Intervenção.....	30
3.4 Comparação.....	30
3.5 Estratégia de busca.....	31
3.6 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	34
3.7 Critérios de qualidade.....	34
3.8 Avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência.....	34
3.9 Resultados da busca realizada.....	35
3.10 Resultado da avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência.....	57
3.11 Outras evidências científicas.....	59
3.12 Metanálise para o desfecho SLP.....	72
3.13 Considerações sobre a carga da doença e evidências clínicas.....	73
<b>4 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE (ATS).....</b>	<b>77</b>
<b>5 AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DO SUS.....</b>	<b>78</b>
5.1 Objetivo.....	78
5.2 População-alvo.....	78

5.3	Horizonte temporal.....	78
5.4	Perspectiva.....	78
5.5	Intervenção e comparadores.....	78
5.6	Taxa de desconto.....	79
5.7	Desfechos de efetividade.....	79
5.8	Desfechos econômicos.....	79
5.9	Estrutura do modelo.....	79
5.10	Dados clínicos.....	80
5.11	Dados de custo.....	85
5.12	Resultados.....	96
5.13	Análise de sensibilidade determinística.....	97
5.14	Análise de sensibilidade probabilística.....	99
<b>6</b>	<b>IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....</b>	<b>100</b>
6.1	Impacto orçamentário - Cenário 1.....	100
6.2	Impacto orçamentário - Cenário 2.....	106
6.3	Custos evitados para o SUS.....	109
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>112</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>116</b>
	<b>ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....</b>	<b>122</b>
	<b>ANEXO 2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA PELA FERRAMENTA ROBINS-I.....</b>	<b>123</b>
	<b>ANEXO 3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO SISTEMA GRADE.....</b>	<b>128</b>
	<b>ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....</b>	<b>129</b>
	<b>ANEXO 5. MICROCUSTEIO.....</b>	<b>130</b>

## RESUMO EXECUTIVO

**Contexto:** O câncer de mama é o câncer mais comum em mulheres no Brasil, sendo a principal causa de morte por câncer nesta população. Em estadios avançados é considerado uma doença incurável, mas o tratamento paliativo sistêmico tem proporcionado aumento da sobrevivência e qualidade de vida das pacientes. Estima-se que quase 60% dos tumores não superexpressam o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2), sendo que, para esses casos, o Ministério da Saúde recomenda a utilização de hormonioterapia isolada em primeira linha para mulheres na pós-menopausa. Após um robusto período de desenvolvimento de suas pesquisas clínicas, a Wyeth registrou, nas principais agências regulatórias no mundo, o medicamento palbociclibe, um antineoplásico da classe dos inibidores seletivos das quinases dependentes de ciclina (CDK) 4 e 6. Ele é indicado para tratamento do câncer de mama avançado ou metastático receptor hormonal positivo e HER2- (RH+/HER2-) em associação com hormonioterapia, tanto em primeira quanto em segunda linha. Assim, este documento tem o objetivo de apresentar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do palbociclibe no tratamento, em *primeira linha*, do câncer de mama metastático RH+/HER2- e os respectivos estudos econômicos (análise de custo-efetividade e impacto orçamentário), como parte do processo de solicitação de sua incorporação no âmbito da Política Nacional de Prevenção e Combate ao Câncer, no SUS.

**Tecnologia:** Palbociclibe é um medicamento de uso oral da classe dos inibidores de quinases dependentes de ciclina (CDK) CD4/6 indicado no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, em combinação com terapia endócrina: a) inibidores de aromatase de terceira geração (anastrozol, letrozol ou exemestano) como terapia endócrina inicial em mulheres pós-menopausa; ou b) fulvestranto em mulheres que receberam terapia prévia.

**Posologia:** A dose recomendada de palbociclibe é uma cápsula de 125mg, por via oral, uma vez ao dia, durante 21 dias consecutivos, seguido de sete dias sem tratamento, completando um ciclo de 28 dias.

**Pergunta:** O uso associado de palbociclibe com letrozol é mais eficaz e seguro do que o letrozol em monoterapia no tratamento de primeira linha do câncer de mama metastático RH+/HER2-, em mulheres na pós-menopausa?

**Evidências científicas:** Dois revisores buscaram revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos e estudos observacionais publicadas até 05 de abril de 2021 para responder à pergunta de pesquisa definida previamente e estruturada a partir do acrônimo PICO. Esses estudos foram selecionados a partir das pesquisas nas bases de dados recomendadas pelo Ministério da

Saúde. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. A avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência foi realizada de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde, sendo considerada moderada a alta para o estudo clínico PALOMA 2 e moderada para o estudo de mundo real (Flatiron). Assim, foi incluído um ensaio clínico de fase III (PALOMA 2), descrito em quatro publicações, sendo três subanálises desse estudo, além de uma evidência de mundo real (estudo Flatiron). Para todos os desfechos avaliados no ensaio clínico, palbociclibe + letrozol se mostrou superior ao letrozol em monoterapia. A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana no grupo palbociclibe + letrozol foi de 27,6 meses (IC 95%: 22,4 a 30,3) no grupo tratado com palbociclibe + letrozol *versus* 14,5 meses (IC 95%: 12,3 a 17,1) no grupo tratado com letrozol isolado. O risco de progressão da doença ou morte foi 44% menor no grupo palbociclibe + letrozol que no grupo placebo + letrozol (HR: 0,56 [IC 95%: 0,46 a 0,69]; p-valor<0,0001). Essa superioridade foi mantida em todos os subgrupos analisados, incluindo, pacientes com doença óssea exclusiva ou doença em um único sítio. Para pacientes com doença não visceral que não receberam previamente terapia endócrina, a SLP mediana excedeu três anos com palbociclibe + letrozol. O tempo mediano até primeira linha subsequente de quimioterapia foi de 40,4 meses (IC 95%: 34,7 a 47,3) no grupo palbociclibe + letrozol e de 29,9 (IC 95%: 25,6 a 35,1) no grupo placebo + letrozol. A adição de palbociclibe ao letrozol demonstrou melhora significativa no escore de dor no braço palbociclibe + letrozol quando comparado com o braço letrozol + placebo (-0,256 *versus* -0,098; P = 0,0183), com a manutenção da qualidade de vida geral das pacientes. Evidência de mundo real, proveniente de um estudo retrospectivo envolvendo 1.430 mulheres, confirmou o ganho significativo em termos de SLP (HR: 0,54 IC95: 0,46 a 0,65) e SG (HR: 0,58 IC95%: 0,46-0,73); indicando, portanto, uma redução de 42% no risco relativo de morte naquelas mulheres tratadas com palbociclibe + letrozol em relação ao letrozol isolado. Por fim, a associação palbociclibe + letrozol apresentou perfil de segurança adequado, sendo que o principal evento adverso (neutropenia), pôde ser manejado apenas com ajuste de dose, sem perda da eficácia observada com a dose padrão.

**Avaliação Econômica:** Foi realizada uma análise de custo-efetividade na perspectiva do SUS, empregando-se um modelo de sobrevida particionado, que acompanhou as pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- ao longo do curso natural da doença até o final de suas vidas, considerando-se a transição por diferentes estados de saúde (sobrevida livre de progressão, progressão e morte). Os desfechos avaliados, mensalmente, foram anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ganhos ajustados por qualidade (AVAQ). Entre os custos envolvidos, considerou-se, no estado de progressão da doença, os custos da hormonioterapia em 2ª linha e da quimioterapia em 1ª e 2ª linhas, visto ser essa uma prática clínica recomendada no SUS. Em relação ao preço para incorporação, a empresa propõe um modelo em que o preço do medicamento é reduzido ano a ano,

no horizonte de cinco anos. Na análise de custo-efetividade, empregou-se a média aritmética destes preços propostos. No cenário referência, os dados de SLP e SG foram obtidos do ensaio clínico pivotal PALOMA 2 e do estudo de vida real denominado Flatiron, respectivamente. No cenário alternativo, esses dois dados foram provenientes do estudo de mundo real (Flatiron), mantendo-se todos os demais parâmetros do cenário referência. Em ambos os cenários, os resultados indicaram que palbociclibe mais letrozol pode proporcionar ganhos em termos de AVG e AVAQ quando comparado ao tratamento com letrozol em monoterapia; porém, com necessidade de custos incrementais. No cenário referência, os resultados são os seguintes: RCEI de R\$ 158,1 mil por AVG e RCEI de R\$ 260,9 mil por AVAQ ganhos. No cenário alternativo, esses resultados são os seguintes: RCEI de R\$ 156,1 mil por AVG e RCEI de R\$ 246,2 mil por AVAQ ganhos. A robustez do modelo foi avaliada por meio de análises de sensibilidade (determinística e probabilística).

**Impacto orçamentário:** Foi realizada uma análise de impacto orçamentário da incorporação do palbociclibe no SUS, num horizonte de 5 anos. Estimou-se a população com câncer de mama RH+/HER2- a partir do registro do número de pacientes atendidas no SUS, em hormonioterapia de 1ª linha. Em relação ao preço usado no modelo, utilizou-se o preço correspondente para cada ano da incorporação, visto que a empresa propôs um modelo em que o preço do medicamento é reduzido ano a ano, no horizonte de cinco anos. A incorporação do palbociclibe demandará um recurso incremental de R\$ 63,4 milhões a R\$ 95,2 milhões no primeiro ano da incorporação, com um impacto acumulado variando de, aproximadamente, R\$ 710,7 milhões a R\$ 790,0 milhões em cinco anos, dependendo do cenário de participação de mercado considerado. Além disso, como o medicamento aumenta o tempo até a progressão da doença, estima-se que a incorporação do palbociclibe evitará um gasto direto para o SUS na ordem de R\$ 152,5 milhões, em cinco anos, com o tratamento precoce desta progressão.

**Considerações finais:** Ante o exposto, a Wyeth entende que a solicitação da incorporação do palbociclibe é pertinente, visto há uma necessidade médica não atendida, especialmente no contexto das mulheres usuárias do sistema público de saúde. Essa necessidade está atrelada diretamente ao fato do palbociclibe proporcionar ganhos terapêuticos significativos às pacientes, aumentando o tempo de sobrevivência, garantindo a manutenção da qualidade de vida e da aptidão para desenvolvimento das atividades laborais, além da redução dos impactos negativos (tanto econômicos, quanto clínicos) associados à utilização precoce da quimioterapia, caso seja mantido somente o tratamento com hormonioterapia isolada. Além disso, os ganhos econômicos intangíveis, tanto para o sistema de saúde quanto para as pacientes e suas famílias, são significativos, dada a redução dos recursos em saúde, por exemplo, para manejo da progressão da doença e absenteísmo.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIÇÕES

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CDK	Quinases dependentes de ciclina
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DDT	Diretrizes diagnósticas e terapêuticas
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
EAS	Evento adverso sério
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life</i>
ESO-ESMO	<i>European School of Oncology - European Society for Medical Oncology</i>
FACT-B	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast</i>
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HER2	Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano
HR	<i>Hazard ratio</i>
IA	Inibidor de aromatase
IC	Intervalo de confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MOC	Manual de Oncologia Clínica
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
QTc	Intervalo QT corrigido
QTcB	Intervalo QT corrigido por Bazett
QTcF	Intervalo QT corrigido por Fredericia
QTcS	Intervalo QT corrigido por fator específico do estudo
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RH	Receptor hormonal
RS	Revisão sistemática
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SUS	Sistema Único de Saúde

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Estadiamento do câncer de mama de acordo com a <i>American Joint Committee on Cancer</i> , (24) preconizado pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama do Ministério da Saúde, 2019. (6) .....	20
Tabela 2.	Questão estruturada no formato PICO sobre a eficácia e segurança do palbociclibe no tratamento de primeira linha do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- em comparação com letrozol.....	30
Tabela 3.	Termos utilizados nas estratégias de busca em cada uma das bases de dados pesquisadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICO.....	32
Tabela 4.	Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICO.....	33
Tabela 5.	Estudos incluídos na revisão da literatura sobre a eficácia e segurança do palbociclibe no tratamento de primeira linha do câncer de mama RH+/HER2-, após avaliação do texto completo. ....	36
Tabela 6.	Parâmetros de eletrocardiograma. Durairaj <i>et al.</i> , 2018. (53).....	41
Tabela 7.	Efeito estimado do palbociclibe no QTc, segundo Durairaj <i>et al.</i> , 2018. (53).....	42
Tabela 8.	Síntese dos resultados de eficácia do uso associado de palbociclibe mais letrozol em comparação com letrozol em monoterapia no tratamento do câncer de mama metastático RH+/HER2-, respectivamente.....	52
Tabela 9.	Síntese dos resultados de segurança (eventos adversos em todos os graus) do uso associado de palbociclibe mais letrozol em comparação com letrozol em monoterapia no tratamento do câncer de mama metastático RH+/HER2-, respectivamente.....	52
Tabela 10.	Síntese da metodologia e resultados do ensaio clínico PALOMA 2 e suas análises.....	53
Tabela 11.	Síntese da metodologia e resultados da evidência de mundo real - Flatiron. ....	56
Tabela 12.	Resumo da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE. ....	58
Tabela 13.	Descontinuação do tratamento e redução devido a ocorrência de EAs hematológicos. Adaptado de Diéras <i>et al.</i> , 2017. (59) .....	67
Tabela 14.	Risco de desenvolvimento de neutropenia grau 3/4 relacionado às características clínicas das pacientes recebendo palbociclibe mais letrozol. Adaptado de Diéras <i>et al.</i> , 2017. (59) .....	68
Tabela 15.	Parametrização da função de SG para pacientes em tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, em primeira linha de tratamento. – Cenário referência .....	82
Tabela 16.	Parametrização da função de SLP para pacientes em tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH+//HER2-, em primeira linha.....	83
Tabela 17.	Dados de utilidade observados nos estudos conduzidos por Lloyd <i>et al.</i> , 2006, (67) e Rugo <i>et al.</i> , 2018. (54).....	84



Tabela 18. Incidência de eventos adversos (grau $\geq$ 3) observados no estudo conduzido por Finn <i>et al.</i> , 2016. (41) .....	84
Tabela 19. Parametrização da função de SLP para pacientes em tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, em primeira linha. – Cenário alternativo: Estudo de mundo real Flatiron. (42) .....	85
Tabela 20. Preço aprovado pela CMED para as três apresentações do palbociclibe.....	86
Tabela 21. Proposta de preço para o palbociclibe 125mg, no modelo de redução a cada 12 meses completos.....	89
Tabela 22. Proposta de preço para o palbociclibe 100mg, no modelo de redução a cada 12 meses completos.....	89
Tabela 23. Proposta de preço para o palbociclibe 75mg, no modelo de redução a cada 12 meses completos.....	90
Tabela 24. Preço proposto para a incorporação do palbociclibe 75mg, 100mg e 125mg no SUS, no modelo de redução anual, e o consequente custo de tratamento por paciente, por ano, no período de cinco anos.....	90
Tabela 25. Valor do tratamento do câncer de mama avançado RH+/HER2- com letrozol em monoterapia no SUS, por mês e por ano, considerando o procedimento 0304020346 (hormonioterapia do carcinoma de mama avançado – 1ª linha).....	92
Tabela 26. Custos de tratamento por paciente, por mês e por ano, do câncer de mama avançado RH+/HER2- com palbociclibe mais letrozol e letrozol em monoterapia no SUS.....	92
Tabela 27. Custo do manejo dos eventos adversos dos pacientes em tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- em primeira linha.....	93
Tabela 28. Custos de acompanhamento e progressão de pacientes em tratamento do câncer de mama avançado ou metastático, RH+/HER2-, em primeira linha.....	93
Tabela 29. Estimativa do custo médio mensal, por paciente, com 2ª linha de hormonioterapia e 1ª e 2ª linhas de quimioterapia no SUS no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático, considerando os dados disponibilizados pelo DATASUS entre janeiro a novembro de 2020. ....	95
Tabela 30. Resultados da análise de custo-efetividade incremental do tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+HER2-em primeira linha, com palbociclibe + letrozol <i>versus</i> letrozol em monoterapia. Cenário referência.....	96
Tabela 31. Resultados da análise de custo-efetividade incremental do tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+HER2-em primeira linha, com palbociclibe + letrozol <i>versus</i> letrozol em monoterapia. Cenário alternativo: Estudo de mundo real Flatiron. (42).....	97
Tabela 32. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade determinística.....	98
Tabela 33. Número de procedimentos aprovados (03.04.02.034-6 – Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado – 1ª linha) no SUS, no período de janeiro de 2008 a outubro de 2020. ....	101

Tabela 34. Estimativa do número de procedimentos aprovados (03.04.02.034-6 – Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado – 1ª linha) no SUS e, consequentemente, número de mulheres atendidas, no período de 2021 a 2025...	102
Tabela 35. Estimativa do número de mulheres com câncer de mama metastático ou avançado RH+/HER2- no SUS, no período de 2021 a 2025.....	102
Tabela 36. Estimativa do número de mulheres com câncer de mama metastático ou avançado RH+/HER2- no SUS, na fase pós-menopausa, no período de 2021 a 2025.....	103
Tabela 37. População de mulheres com câncer de mama elegível ao tratamento com palbociclibe + letrozol no âmbito do SUS, no período de cinco anos. Cenário 1 .....	103
Tabela 38. Participação de mercado público dos tratamentos do câncer de mama avançado ou metastático RH +/HER2-, em primeira linha no cenário referência, sem a incorporação do palbociclibe. – Cenário 1 .....	103
Tabela 39. Participação de mercado público dos tratamentos do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- em primeira linha no cenário referência, com a incorporação do palbociclibe. – Cenário 1 .....	104
Tabela 40. Estimativa do número de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2 a ser tratada com palbociclibe mais letrozol em primeira linha, na perspectiva do SUS, em cinco anos.....	104
Tabela 41. Resultado da análise do impacto orçamentário incremental da incorporação do palbociclibe no SUS para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- em primeira linha, em comparação ao letrozol em monoterapia, na perspectiva do SUS. (em R\$) – Cenário 1.....	106
Tabela 42. Participação de mercado público dos tratamentos do câncer de mama avançado ou metastático RH +/HER2-, em primeira linha no cenário referência, sem a incorporação do palbociclibe. – Cenário 2 .....	107
Tabela 43. Participação de mercado público dos tratamentos do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- em primeira linha no cenário referência, com a incorporação do palbociclibe. – Cenário 2 .....	107
Tabela 44. Estimativa do número de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2 a ser tratada com palbociclibe mais letrozol em primeira linha, na perspectiva do SUS, em cinco anos.....	108
Tabela 45. Resultado da análise do impacto orçamentário incremental da incorporação do palbociclibe no SUS para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- em primeira linha, em comparação ao letrozol em monoterapia, na perspectiva do SUS. (em R\$) – Cenário 2.....	109
Tabela 46. Estimativa dos custos diretos evitados para o SUS devido à progressão precoce do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- em caso de tratamento com letrozol isolado, em comparação com palbociclibe mais letrozol, em primeira linha, em cinco anos.....	111

Tabela 47. Avaliação do risco de viés do estudo DeMichele <i>et al.</i> , 2021, (42), de acordo com a ferramenta ROBINS-I. (51).....	123
Tabela 48. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a ferramenta GRADE.....	128
Tabela 49. Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.....	129

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Representação espacial das taxas ajustadas<sup>a</sup> de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da mama feminina), de acordo com INCA, 2019. (1) ..... 16
- Figura 2. Diagrama de Venn representando os quatro maiores grupos de sintomas do câncer de mama, segundo Koo et al., 2017. (21). ..... 18
- Figura 3. Tratamento do câncer de mama metastático RH positivo e HER2 negativo, segundo a *European School of Oncology - European Society for Medical Oncology (ESO-ESMO)*, 2020. (18,25)..... 22
- Figura 4. Tratamento do câncer de mama metastático ou recorrente, RH+/HER2-, segundo o *guideline da National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, 2020. (16). ..... 23
- Figura 5. Ilustração do mecanismo de ação do palbociclibe. Adaptado de Fry *et al.*, 2004, (47) Sutherland *et al.*, 2009 (48) e VanArsdale *et al.*, 2015. (49)..... 29
- Figura 6. Fluxograma da seleção dos estudos de eficácia e segurança do palbociclibe no tratamento de primeira linha do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-.. ..... 36
- Figura 7. Resultado da SLP na análise por intenção de tratar das pacientes com câncer de mama RH+/HER2- tratadas com palbociclibe mais letrozol em comparação às pacientes tratadas com letrozol e placebo, segundo Finn e colaboradores, 2016. (41) SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio.... 38
- Figura 8. SLP avaliada pelo investigador, segundo Rugo *et al.*, 2019. (40)..... 45
- Figura 9. Gráfico de floresta da SLP (geral e por subgrupos) avaliada pelo investigador, segundo Rugo *et al.*, 2019. (40)..... 46
- Figura 10. Sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador por subgrupos de pacientes (população ITT), segundo Rugo *et al.*, 2019. (40) a: doença óssea exclusiva; b: doença de sítio único; c: sem terapia endócrina prévia sem doença não visceral..... 47
- Figura 11. Variação a partir do *baseline* do escore FACT-B, segundo Rugo *et al.*, 2019. (40)... 48
- Figura 12. Curvas Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão de mundo real, adaptado de DeMichele *et al.*, 2021. (42)..... 50
- Figura 13. Curvas Kaplan-Meier da sobrevida global de mundo real, adaptado de DeMichele *et al.*, 2021. (42) ..... 51
- Figura 14. Avaliação do risco de viés do estudo PALOMA 2 (41) incluído na revisão sistemática da literatura. .... 57
- Figura 15. Frequência de neutropenia graus 3 e 4 e infecções por todos os tipos durante os seis primeiros ciclos de tratamento nos pacientes tratados com palbociclibe mais letrozol, segundo Finn e colaboradores, 2016. (58)..... 65
- Figura 16. Resultado da metanálise para o desfecho sobrevida livre de progressão, considerando os resultados dos estudos PALOMA 1 (56) e PALOMA 2. (41) ..... 72
- Figura 17. Representação esquemática do modelo utilizado na análise de custo-efetividade do palbociclibe tratamento de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH positivo e HER2 negativo. .... 80

Figura 18. Parametrização das curvas de SG de acordo com distribuição de log-normal para palbociclibe mais letrozol e exponencial para letrozol em monoterapia.....	82
Figura 19. Parametrização das curvas de SLP de acordo com a distribuição exponencial para letrozol e inverso do HR para palbociclibe + letrozol. ....	83
Figura 20. Parametrização das curvas de SLP de acordo com a distribuição exponencial para letrozol e inverso do HR para palbociclibe + letrozol. – Cenário alternativo: estudo de vida real Flatiron. (42). ....	85
Figura 21. Resultados da análise de sensibilidade determinística.....	98
Figura 22. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.....	99
Figura 23. Representação da estimativa de mulheres a serem tratadas com palbociclibe mais letrozol e o preço proposto ano a ano, no cenário 1 de impacto orçamentário. ....	105
Figura 24. Representação da estimativa de mulheres a serem tratadas com palbociclibe mais letrozol e o preço proposto ano a ano, no cenário 2 de impacto orçamentário. ....	108

# 1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

## 1.1 Introdução

O câncer de mama é considerado o mais incidente entre a população feminina no mundo e no Brasil, depois do câncer de pele não melanoma, sendo que corresponde a cerca de 29% dos casos novos a cada ano. (1) Para o triênio 2020 a 2022, estima-se mais de 66 mil novos casos da doença por ano, representando uma incidência de 61,61 novos casos por 100.000 mulheres, em 2020. (1) Além da relevância do ponto de vista epidemiológico, esse tipo de câncer tem a característica de apresentar a maior causa de mortalidade por câncer entre as mulheres, (2) com uma taxa estimada de mortalidade ajustada pela população mundial, de 13,22 casos por 100.000 mulheres, em 2017, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA). (3)

A idade é o principal fator de risco para o câncer de mama feminino, sendo relativamente raro antes dos 35 anos. Todavia, acima desta idade, observa-se um aumento progressivo da sua incidência, principalmente após os 50 anos de idade, tanto nos países desenvolvidos, quanto naqueles em desenvolvimento. (4)

Outros fatores de risco para a doença incluem aqueles relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal), história familiar de câncer da mama, alta densidade do tecido mamário, obesidade, aumento da urbanização, elevação do *status* socioeconômico, entre outros. (5)

O câncer de mama apresenta relativo bom prognóstico quando diagnosticado e tratado precocemente; por isso, a assistência em nível da Atenção Básica tem alta relevância no sistema público de saúde para realizar a identificação da doença em seu estadio inicial e o encaminhamento ágil à atenção especializada. Essa questão é altamente relevante porque, quando diagnosticado em estadios avançados, com metástases sistêmicas, a sua cura não é possível. (6)

Apesar da prevenção contribuir na redução do risco de desenvolvimento do câncer de mama, a detecção precoce é essencial para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida (QV) das pacientes. (4) Contudo, estima-se que, aproximadamente, 6% a 10% das pacientes com câncer de mama sejam diagnosticadas já com doença metastática, e a recorrência sistêmica se desenvolve em, aproximadamente, 25% a 30% das pacientes tratadas na adjuvância. (7) A taxa de diagnóstico em estadios mais avançados (III e IV) é ainda maior no Brasil, variando entre 20%

e 39%, dependendo da perspectiva do sistema de saúde (privado ou público, respectivamente).  
(8)

Mesmo o câncer de mama sendo, geralmente, referenciado como uma doença única, sua classificação é clinicamente e biologicamente heterogênea. Em termos de expressão gênica, há seis subtipos moleculares principais (Luminal A, Luminal B, superexpressão de HER2, basaloide, mama-normal símile e claudin-low) que variam em sua apresentação, prognóstico e resposta aos tratamentos. (9,10) Fatores como a positividade dos receptores hormonais de estrogênio ou progesterona (RH+) e a expressão de marcadores de proliferação tumoral (HER2) estão diretamente relacionados ao prognóstico do paciente. (11,12)

O tratamento das mulheres com câncer de mama apresenta inúmeros desafios, especialmente o câncer de mama metastático RH+/HER2-, um dos subtipos mais frequentes nas mulheres com câncer de mama em todo o mundo, (13) e no Brasil. (14) Para pacientes identificadas nesta classificação tumoral, a terapia endócrina recomendada e disponível no SUS permanece relevante no tratamento deste tipo de câncer. (6) No entanto, muitas mulheres, quando tratadas com hormonioterapia isolada, apresentam falha terapêutica ou intolerância, evoluindo rapidamente para a progressão da doença, com comprometimento da qualidade de vida e aumento do consumo dos serviços de saúde. (15)

Neste cenário, a Wyeth desenvolveu e registrou nas principais agências regulatórias do mundo e no Brasil<sup>1</sup> o antineoplásico palbociclibe (Ibrance<sup>®</sup>), pertencente à classe dos inibidores de quinases dependentes de ciclina (CDK) 4 e 6, e indicado para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- tanto em primeira quanto em segunda linhas. Dado o conjunto das evidências disponíveis para as duas linhas de tratamento, o medicamento foi registrado no FDA e na ANVISA com regime de priorização, está inserido nos principais *guidelines* internacionais do câncer de mama e já é utilizado em mais de 90 países<sup>2</sup>. (16–18)

Sendo assim, o objetivo deste documento é apresentar e discutir as evidências científicas sobre a eficácia e segurança do palbociclibe no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, **em primeira linha**<sup>3</sup>, bem como as respectivas avaliações

---

<sup>1</sup> O palbociclibe (nome comercial Ibrance<sup>®</sup>) foi registrado na ANVISA em fevereiro de 2018.

<sup>2</sup> Dados compilados pela Pfizer.

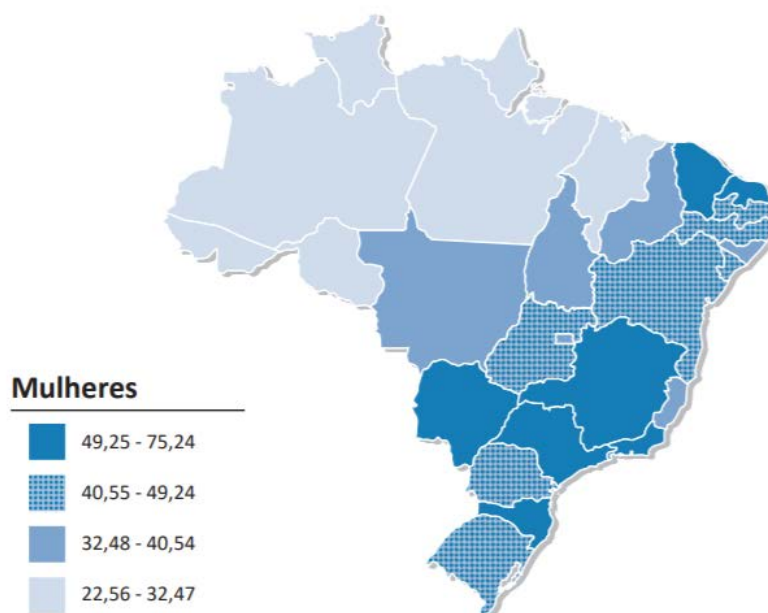
<sup>3</sup> Para a indicação em segunda linha de tratamento do câncer de mama RH+/HER2-, a empresa desenvolveu e submeteu à CONITEC uma solicitação de incorporação específica. Muitos dados deste documento em primeira linha foram usados no documento em segunda-linha, especialmente, no modelo de impacto orçamentário.

econômicas (análise de custo-efetividade e impacto orçamentário), na perspectiva do SUS. Espera-se que o conjunto das informações aqui apresentadas possa contribuir para a recomendação apropriada da CONITEC e, conseqüentemente, para a melhor tomada de decisão do Ministério da Saúde sobre este tema de relevância nacional.

## 1.2 Epidemiologia

Cerca de 2,08 milhões de mulheres foram diagnosticadas com câncer de mama em todo o mundo, em 2018, sendo que, aproximadamente, 626 mil mulheres foram a óbito devido à doença, naquele mesmo ano. (19)

Segundo dados do INCA, o câncer de mama também é a neoplasia mais frequente entre mulheres no Brasil, apresentando um maior risco estimado nas regiões Sudeste (81,06/100 mil) e Sul (71,16/100 mil), seguido das regiões Centro-Oeste (45,24/100 mil), Nordeste (44,29/100 mil) e Norte (21,34/100 mil). (1)



**Figura 1.** Representação espacial das taxas ajustadas<sup>a</sup> de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da mama feminina), de acordo com INCA, 2019. (1)

<sup>a</sup> População padrão mundial (1960).

Estimativas para o triênio 2020-2022 indicam o aparecimento de 66.280 novos casos da doença para cada ano, representando uma incidência de 61,61 novos casos por 100.000 mulheres. Dentre os 10 tipos de neoplasias mais incidentes na população feminina (exceto pele



não melanoma), o câncer de mama representa 29,7% dos casos, segundo essa estimativa. (1) Também segundo o INCA, a taxa de mortalidade por câncer de mama, ajustada pela população mundial, foi de 13,22 casos por 100.000 mulheres, em 2017. (3)

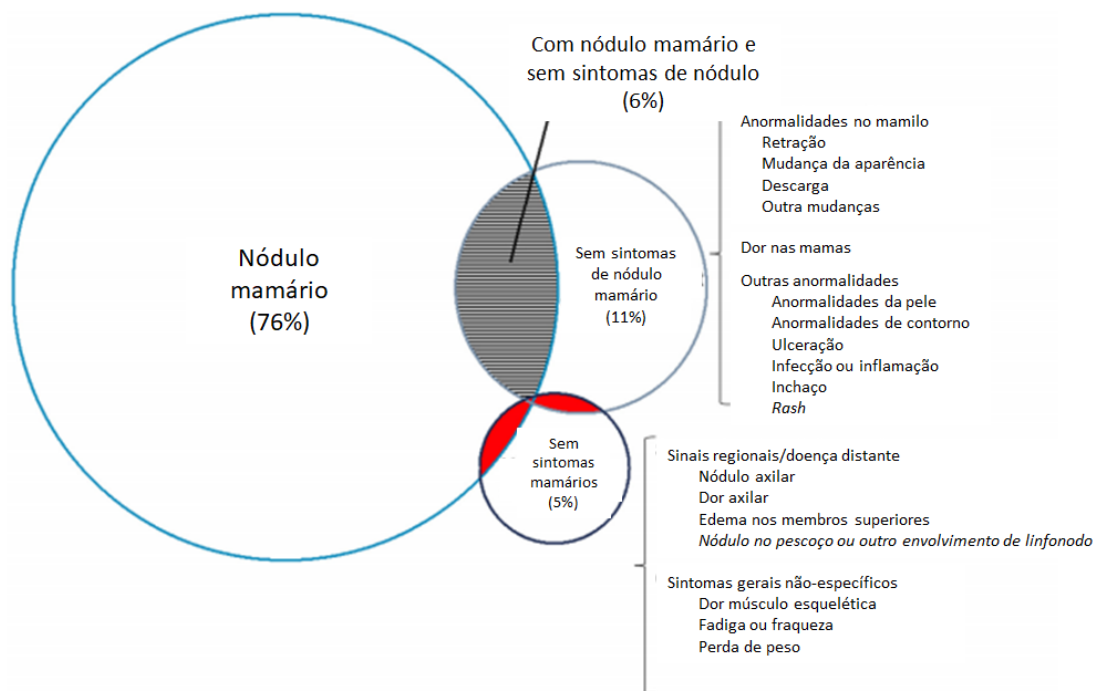
Uma coorte retrospectiva de 3.142 pacientes selecionadas de centros médicos brasileiros, entre julho de 2008 e janeiro de 2009, foi conduzida para estudar a epidemiologia do câncer de mama no país. Foram incluídos dados relevantes no estudo, como a apresentação clínica inicial, tratamentos recebidos e desfechos clínicos das pacientes. Os autores observaram que, em relação às características socioeconômicas, o número de mulheres com câncer de mama avançado no Brasil é maior no sistema público do que no sistema privado de saúde. Centros públicos de saúde apresentaram uma menor taxa de pacientes em estadios 0 ou I (15%) em comparação com centros privados de saúde (33%), e uma taxa maior de pacientes em estadios III (33% *versus* 16%, respectivamente) e IV (6% *versus* 4%, respectivamente). (8)

O câncer de mama RH positivo e HER2 negativo é um dos subtipos mais frequentes em todo o mundo, sendo que 67% das mulheres com câncer de mama, nos EUA, em 2016, possuíam este subtipo. (13) Já no Brasil, em um estudo retrospectivo com dados entre 2008 e 2009, 58,1% das mulheres possuíam câncer de mama RH positivo e HER2 negativo (classificações moleculares câncer luminal A e luminal B/HER2 negativo). (14)

### **1.3 Manifestações clínicas**

O câncer de mama pode ser percebido ainda em fases iniciais da doença, por meio da identificação de sinais e sintomas mais comuns. (4) Na maioria dos casos, essa neoplasia se apresenta como um nódulo fixo e indolor; entretanto, outras manifestações clínicas podem estar presentes, como irritação nos mamilos, descarga papilar, dor constante na mama ou na axila, inchaço sob a axila, espessamento diferente de uma região do tecido mamário, mudança de posição e forma dos mamilos e tamanho alterado de uma das mamas. (4,20)

Um estudo conduzido por Koo *et al.*, 2017 (21) avaliou a proporção de sintomas em 2.316 mulheres com câncer de mama e observou que a presença de nódulos mamários foi a manifestação clínica mais frequente, representando 76%. Os tipos de sintomas identificados estão listados na Figura 2. Dentre as pacientes sem sintomas de nódulo mamário (11%), destacam-se anormalidades no mamilo e dor nas mamas. Nesse estudo, observou-se, ainda, uma pequena parcela de pacientes que não apresenta qualquer sintoma mamário (5%). (21)



**Figura 2.** Diagrama de Venn representando os quatro maiores grupos de sintomas do câncer de mama, segundo Koo et al., 2017. (21) As áreas em vermelho não foram investigadas dado o seu pequeno tamanho amostral: nódulo mamário e ausência de sintomas mamários (n=12), sem sintomas de nódulos mamários e sem sintomas mamários (n=7), nódulos mamários, sem sintomas de nódulos mamários e sem sintomas mamários (n=1).

Quando a doença afeta outros locais além da mama, da parede torácica e das cadeias linfáticas regionais, ela é definida como metastática. A disseminação do câncer de mama nesse estadiopode ocorrer por meio da via linfática, sanguínea ou por extensão direta. (6) Os sintomas do câncer de mama metastático variam dependendo dos locais de metástase, que podem ser cerebrais, pulmonares, ósseas, hepáticas e gastrointestinais. (22,23)

#### 1.4 Diagnóstico

No contexto do câncer de mama, detectar a doença precocemente é fundamental para melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência das pacientes. (4) Entretanto, estima-se que a doença, em seus estádios mais avançados, ainda seja diagnosticada em, aproximadamente, 20% a 39% das pacientes com câncer de mama no país. (8)

Os exames clínicos e a mamografia são as formas mais eficazes para detecção precoce do câncer de mama. Segundo recomendações das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama (DDTs) do Ministério da Saúde, pacientes com idade entre

50 e 69 anos devem realizar mamografia a cada dois anos. Se houver suspeita de câncer em exames físicos ou métodos de detecção precoce, como mamografia de rastreamento ou ultrassonografia, a lesão deverá passar por biópsia. (6)

Após confirmação do diagnóstico por meio de exame histopatológico, deve-se realizar uma nova anamnese com foco na história familiar, comorbidades, fatores de risco e evolução cronológica da doença. Adicionalmente, um novo exame físico completo deve ser realizado com o objetivo de identificar outros locais de doença. Este exame deve contemplar as axilas, a região cervical e as fossas supra claviculares. (6)

Além dos critérios clínico-patológicos, geralmente, é realizada a avaliação do *status* HER2 e *status* de RH para estrógeno ou progesterona. Essa classificação é importante para a melhor definição do tratamento do câncer de mama, inclusive para a possível inclusão do palbociclibe no arsenal terapêutico. Por meio da imuno-histoquímica, avalia-se a positividade desses receptores que, no caso do HER2, são avaliados em cruces (+) e podem resultar em ter 0 (zero) ou 1+ (teste negativo para HER 2), 2+ (teste duvidoso para HER 2) ou 3+ (teste positivo para HER2). O exame por técnica molecular de hibridização *in situ* (FISH) também deve ser realizado para verificar a superexpressão do HER2, sendo aplicável apenas aos pacientes que apresentaram intensidade de duas ou três cruces na técnica de imuno-histoquímica. (6)

É importante ressaltar que todas as tecnologias necessárias para o diagnóstico do câncer de mama RH+/HER2- acima citadas estão incorporadas no Sistema Único de Saúde (SUS); portanto, a incorporação do palbociclibe não demandará a incorporação de outras tecnologias para diagnóstico e monitoramento dos pacientes com a doença.

#### **1.4.1 Estadiamento**

O estadiamento do câncer de mama é extremamente importante, pois auxilia na identificação do prognóstico e no planejamento do tratamento. (4) Para definir o estadiamento da doença, são considerados parâmetros como tamanho do tumor, comprometimento de linfonodos e grau de invasão e metástases. As DDTs do Carcinoma de Mama do Ministério da Saúde recomendam que o estadiamento seja realizado de acordo com os critérios da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), conforme mostrado na Tabela 1. (6,24)

**Tabela 1.** Estadiamento do câncer de mama de acordo com a *American Joint Committee on Cancer*, (24) preconizado pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama do Ministério da Saúde, 2019. (6)

<b>Estadio</b>	<b>Característica</b>
<b>Estadio 0:</b>	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
<b>Estadio IA:</b>	Tumor apresenta até dois centímetros (2 cm), sem qualquer evidência de ter se espalhado pelos linfonodos próximos
<b>Estadio IB:</b>	Sem evidência de tumor primário, com micrometástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is) ou tumor de até dois centímetros (2 cm), com micrometástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is).
<b>Estadio IIA:</b>	Sem evidência de tumor primário, com metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), ou tumor de até dois centímetros (2 cm), com metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), ou então, tumor com mais de dois centímetros (2 cm) e com até cinco centímetros (5 cm) de dimensão, sem metástase.
<b>Estadio IIB:</b>	Tumor com mais de dois centímetros (2 cm) e com até cinco centímetros (5 cm) de dimensão, com metástase em linfonodo(s) auxiliar(es), ou tumor com mais de cinco centímetros (5 cm), sem metástases.
<b>Estadio IIIA:</b>	Sem evidência de tumor primário, com metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), ou tumor de até dois centímetros (2 cm), com metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), ou tumor com mais de dois centímetros (2 cm) e com até cinco centímetros (5 cm) e metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), ou tumor com mais de cinco centímetros (5 cm) e com metástase em linfonodo(s) axilar(es).
<b>Estadio IIIB:</b>	tumor de qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica, pele ou ambos, com ou sem metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is).
<b>Estadio IIIC:</b>	Qualquer tamanho de tumor, com metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(ais), com ou sem acometimento de linfonodo(s) axilar(es) ou metástase detectada clinicamente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(ais).
<b>Estadio IV:</b>	Ocorrência de metástase a distância.

## 1.5 Tratamento

O tratamento do câncer de mama avançado ou metastático tem contribuído para o aumento da sobrevivência e melhora da qualidade de vida das pacientes, mesmo num cenário em que, nesta situação, ainda não há cura definitiva. Na sua DDT, atualizada em abril de 2019, (6) o Ministério da Saúde estabelece recomendações gerais, também, sobre os aspectos do tratamento do câncer de mama metastático, cuja síntese está mostrada na sequência.

### A. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Ministério da Saúde, 2019 (6)

A DDT do Ministério da Saúde para o carcinoma de mama faz uma ampla abordagem deste tipo de câncer, no sentido de orientar os serviços habilitados no SUS, entre outros aspectos, quanto ao diagnóstico e tratamento da doença. (6)

Em relação à conduta terapêutica do câncer de mama avançado ou metastático, a DDT enfatiza que a decisão pela melhor abordagem depende de diversos fatores, como as

características clínicas do paciente e do tumor, a localização da metástase e o padrão de agressividade da doença. A observância dessas características para a tomada de decisão clínica permitirá um aumento da sobrevida dos pacientes, num cenário em que o câncer de mama metastático não tem, ainda, perspectiva de cura. (6)

Especificamente sobre a “quimioterapia paliativa sistêmica”, a citada DDT estabelece, no âmbito do SUS, que o tratamento hormonal do câncer de mama metastático se baseia no uso de hormonioterapia e ooforectomia cirúrgica ou actínica (por radioterapia). Atualmente, existe uma ampla variedade de agentes para o tratamento hormonal no câncer de mama avançado. Os medicamentos utilizados são o tamoxifeno, inibidores da aromatase (exemestano, anastrozol ou letrozol), análogos do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH) e o fulvestranto. Como primeira linha de tratamento para pacientes pós-menopausa, especificamente, a DDT recomenda a utilização dos inibidores de aromatase, em monoterapia. (6)

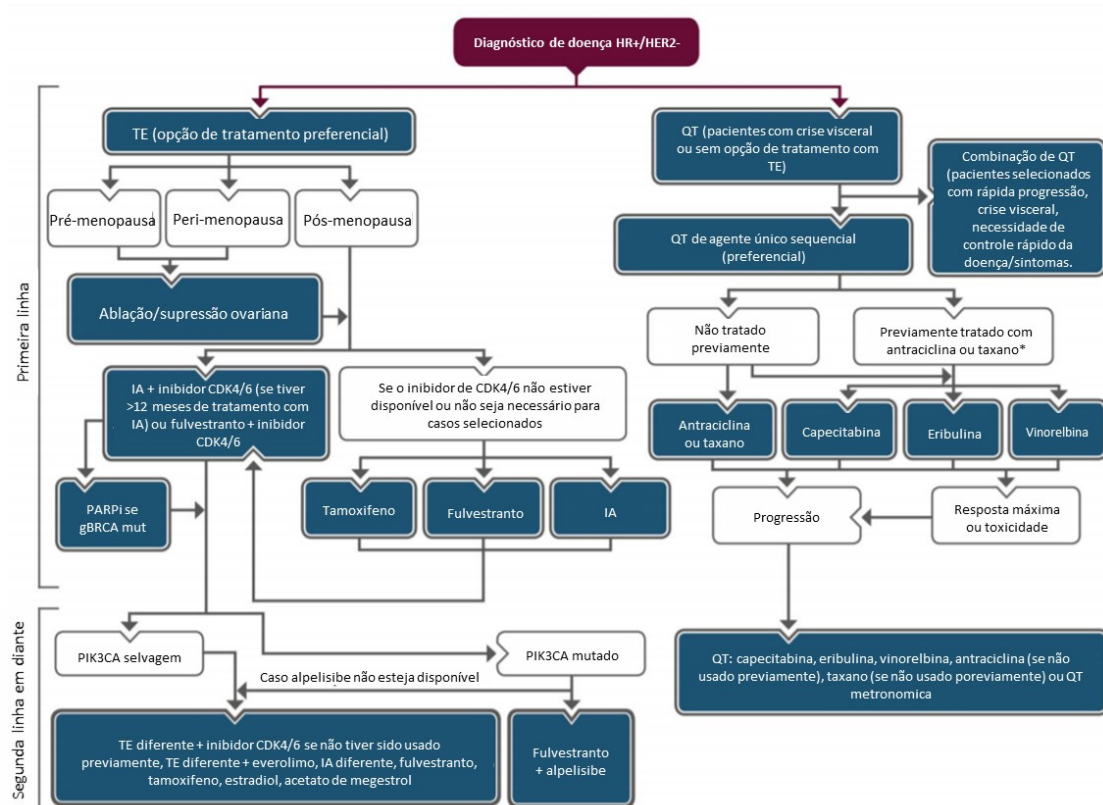
Cabe ressaltar que, apesar de citar que os receptores hormonais de estrogênio e progesterona e o HER2 orientam a decisão do tratamento na prática clínica, a DDT não detalha o tratamento por essas características. Para fins didáticos, pode-se resumir da seguinte maneira as recomendações para tratamento paliativo do câncer de mama RH+/HER2- com hormonioterapia: (6)

- a) **Primeira linha:** Tratamento com inibidores de aromatase das mulheres no período pós-menopausa. Na falha de inibidor não esteroideal (anastrozol ou letrozol), pode-se utilizar um inibidor esteroideal (como exemestano);
- b) **Segunda linha:** Uma das opções é o tratamento com fulvestranto em doses mensais de 250mg ou 500mg, intramuscular, mesmo no período pré-menopausa.

Além da DDT do Ministério da Saúde, (6) que orienta as condutas no âmbito do SUS, para fins de ilustração, abaixo estão apresentadas as informações sobre o tratamento do câncer de mama metastático RH+/HER2- pelas duas principais sociedades médicas internacionais da área, ou seja, ESMO (*European School of Oncology-European Society for Medical Oncology*) e NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*).

**B. European School of Oncology-European Society for Medical Oncology (ESO-ESMO), 2020 (18)**

A European School of Oncology - European Society for Medical Oncology (ESO-ESMO) divide o tratamento endócrino do câncer de mama metastático RH+/HER2- de acordo com o *status* de pré ou pós-menopausa (Figura 3). (18)



**Figura 3.** Tratamento do câncer de mama metastático RH positivo e HER2 negativo, segundo a *European School of Oncology - European Society for Medical Oncology (ESO-ESMO), 2020.* (18,25)

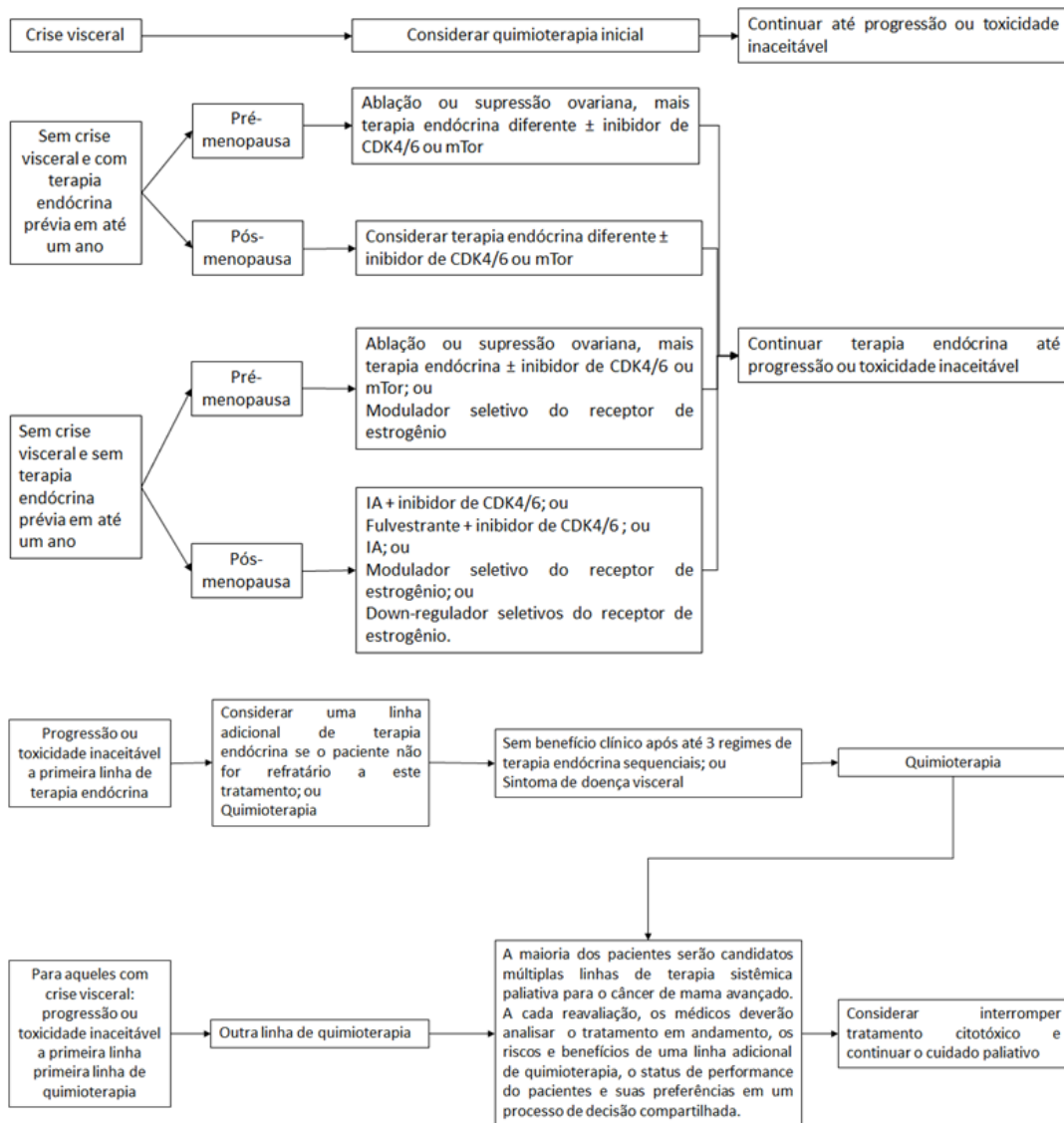
TE: terapia endócrina; QT: quimioterapia; IA: inibidor da aromatase; CDK: quinases dependentes de ciclina; RH: receptor hormonal; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; PARPi: inibidor da poli-adenosina difosfato ribose polimerase; BRCAg mut: mutação na linha germinativa da BRCA; PIK3CA: fosfatidilinositol 4,5-bifosfato 3-quinase, subunidade catalítica alfa. \*É possível tratar novamente o tratamento com taxano ou antraciclina, caso a dose cumulativa não tenha sido atingida e o intervalo livre de doença seja  $\geq 12$  meses.

É preconizado que pacientes na pré/peri-menopausa realizem a supressão ovariana, e então, sejam tratadas como pacientes na pós-menopausa. Na primeira linha de tratamento, especificamente, recomenda-se o uso de um inibidor CDK 4/6 associado a um inibidor de aromatase ou ao fulvestranto. Já as pacientes com crise visceral ou resistência endócrina comprovada, devem ser tratadas com quimioterapia. (18)

**C. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2020 (16)**

Em sua publicação de 2020, o *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* estratifica o tratamento do câncer de mama metastático ou recorrente, RH+/HER2-, de acordo com o *status* menopausal, uso prévio de terapia endócrina e envolvimento visceral, conforme apresentado em detalhes na Figura 4. (16)

Destaca-se que o uso de inibidor de CDK4/6 em combinação com inibidor de aromatase é considerado um regime preferido, tanto em primeira, quanto em segunda linha de tratamento. Caso a paciente apresente crise visceral, o tratamento recomendado é a quimioterapia. (16)



**Figura 4.** Tratamento do câncer de mama metastático ou recorrente, RH+/HER2-, segundo o *guideline* da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, 2020. (16) IA: inibidor da aromatase; mTor: *mammalian target of rapamycin*; CDK: quinases dependentes de ciclina; RH: receptor hormonal; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano.

## 1.6 Impacto social e econômico

O câncer de mama está associado a um impacto social significativamente negativo. Os sintomas decorrentes dessa doença podem acarretar diversas complicações, como fadiga, insônia, dor, estresse, alterações de humor, depressão, ansiedade, funcionalidade limitada, perda da independência e incapacidade de trabalhar, que podem afetar diretamente a qualidade de vida das pacientes. (23)

Mesmo com o desenvolvimento tecnológico relacionado aos tratamentos e ao diagnóstico precoce, que aumentaram a sobrevivência de pacientes com câncer de mama, os aspectos da qualidade de vida (QV) relacionados, principalmente, à participação das pacientes no mercado de trabalho, tem atraído a atenção dos oncologistas. (26–28)

Um estudo holandês apontou que, aproximadamente, 88% das pacientes com a doença metastática são hospitalizadas, com uma mediana de 2 a 4 admissões por paciente durante o tratamento da doença, com duração mediana de internação de 8,5 a 12 dias para cada hospitalização. Os motivos de hospitalização referem-se à progressão da doença (80%) e tratamento (52%), incluindo cirurgias, radioterapia e terapia sistêmica. Todavia, quase a metade das pacientes (46%) morreram durante a hospitalização. (29)

Na perspectiva do mercado de trabalho, observa-se que pacientes com atividade remunerada e em tratamento com quimioterápicos apresentam elevado percentual de limitações físicas e absenteísmo laboral. (30) De modo geral, destacam-se os seguintes motivos para a ausência no trabalho: estresse psicológico, limitações das habilidades físicas, ansiedade, insônia, depressão, náusea, vômito e fadiga. (31) No Brasil, as mortes e incapacidade provocadas pelo câncer de mama resultaram em, aproximadamente, 1,8 milhão de anos potenciais de vida perdidos para cada 1.000 mulheres, entre o período de 2008 e 2018. (3)

Devido à extensão dos casos de morte prematura e incapacidade gerada aos pacientes, os diversos tipos de cânceres são considerados patologias de maior impacto econômico, segundo o relatório do *World Cancer* de 2008. (32) Blumen e colaboradores, 2016 (33) conduziram uma análise retrospectiva dos custos médicos por estadios do câncer de mama em 2010 nos Estados Unidos, sendo observado que os custos mais elevados ocorreram em estadios mais avançados do tumor. A média dos custos, por paciente, em 12 meses após o diagnóstico, foi de \$ 129.387,00 (USD) e \$ 134.682,00 (USD) para pacientes nos estadios III e IV da doença, respectivamente.



O custo do tratamento do câncer de mama metastático RH+/HER2- em mulheres na pré-menopausa aumenta com as linhas de tratamento e com o tipo de terapia utilizada. Em um estudo retrospectivo conduzido nos Estados Unidos, os custos médicos totais por paciente por mês em mulheres que receberam terapia endócrina foram de USD 6.521, USD 4.440 e USD 4.555 na primeira, segunda e terceira linhas de tratamento, respectivamente. Já dentre aquelas que receberam quimioterapia estes custos foram: USD 16.842 na primeira linha de tratamento, USD 12.868 na segunda linha de tratamento e USD 16.129 na terceira linha de tratamento. (34)

Diante desse contexto, o câncer de mama, indubitavelmente, causa um impacto extremamente negativo para a sociedade, principalmente para a população feminina.

### **1.7 Necessidades médicas não atendidas**

Como pôde ser observado, o câncer de mama é uma doença complexa, agressiva e de elevado impacto social e econômico, que compromete significativamente a qualidade de vida das pacientes. Essa doença causa diversas alterações físicas, sociais e emocionais, afetando, potencialmente, a qualidade de vida das pacientes. Nos últimos anos, vêm se intensificando as pesquisas para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que visam aumentar a eficácia do tratamento. Em especial, no caso do câncer de mama avançado ou metastático, busca-se um tratamento que equilibre o controle da doença, aumento de sobrevida e da qualidade de vida das pacientes, considerando os potenciais eventos adversos. (4,35)

A principal terapia disponível atualmente no SUS para mulheres com câncer de mama metastático RH+/HER2-, como abordado anteriormente, é a hormonioterapia isolada, sendo os inibidores da aromatase (exemestano, anastrozol ou letrozol) indicados para a primeira linha de tratamento. (6) Apesar da boa resposta obtida com esta forma de tratamento, aproximadamente 40% das pacientes inicialmente responsivas desenvolvem resistência à terapia hormonal (ou resistência endócrina), evoluindo rapidamente com a progressão da doença. (15) Dessa forma, a paciente migra, precocemente, para linhas terapêuticas subsequentes, chegando até a quimioterapia, que, sabidamente, possui limitações importantes de eficácia e segurança, (36) além de representar um importante impacto econômico para o SUS. Por exemplo, segundo os dados disponibilizados pelo DATASUS, via Tabnet, no período de janeiro a novembro de 2020, o Ministério da Saúde investiu mais de R\$ 222 milhões para financiamento dos dois procedimentos de quimioterapia para o carcinoma de mama (1ª linha,

procedimento 0304020133 e 2ª linha, procedimento 0304020141), ou seja, aproximadamente R\$ 11 milhões mensais. (37)

Com objetivo de reverter ou adiar a resistência endócrina, novas estratégias e classes de agentes direcionados a outros alvos vêm sendo desenvolvidas. Nesse cenário, surgem os inibidores de quinases dependentes de ciclinas (CDK) 4 e 6, que são reguladores chave do ciclo celular que desencadeiam a proliferação celular. (38) Dentre os representantes dessa nova classe, o palbociclibe foi o primeiro medicamento desenvolvido aprovado no Brasil, cuja análise de registro obteve priorização pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

O palbociclibe é um medicamento antineoplásico oral, indicado para o tratamento de primeira e segunda linhas<sup>2</sup> do câncer de mama metastático ou avançado, especificamente com classificação tumoral RH+/HER2-. Na primeira linha de tratamento, especificamente, seu uso deve ser associado com inibidores de aromatase de terceira geração (anastrozol, letrozol ou exemestano) em mulheres na pós-menopausa. (39)

Como demonstrado ao longo deste documento, a incorporação do palbociclibe no tratamento, em primeira linha, do câncer de mama metastático RH+/HER2- poderá contribuir para o aperfeiçoamento da Política Nacional de Prevenção e Combate ao Câncer no SUS, pelos seguintes motivos:

- a) Palbociclibe associado ao letrozol foi o primeiro tratamento para câncer de mama metastático RH+/HER2- a demonstrar mais de 2 anos (27,6 meses) de sobrevida livre de progressão (SLP) mediana em um estudo clínico de Fase 3. Neste estudo, o grupo controle representado por pacientes utilizando letrozol associado ao placebo atingiu 14,5 meses de SLP [HR=0,56 (IC de 95%: 0,461–0,687; P<0,0001)]; (40,41)
- b) A adição de palbociclibe ao letrozol, na primeira linha de tratamento, proporcionou adiamento significativo de 13 meses no tempo até a primeira quimioterapia subsequente; (40)
- c) O medicamento apresenta bom perfil de segurança, sendo que o principal efeito adverso (neutropenia) é facilmente manejável com ajuste da dose diária;
- d) Evidências de mundo real mostram que as pacientes tratadas com palbociclibe + letrozol têm um risco relativo de redução de morte de 42% em relação àquelas tratadas com letrozol em monoterapia; (42)
- e) Na análise de custo-efetividade, a associação de palbociclibe com letrozol proporcionou ganhos em termos de QALY e SLP em relação ao letrozol isolado;

- f) O medicamento foi analisado e recomendado, para a indicação aqui proposta, pelas principais agências de ATS no mundo, como NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), SMC (*Scottish Medicines Consortium*), CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) e TGA (*Therapeutic Goods Administration - Australia*). (43–46)

Considerando-se que o câncer de mama é um dos mais frequentes no país, portanto, muito relevante do ponto de vista epidemiológico; que no Brasil há um percentual relevante de mulheres que chega ao sistema de saúde já em estadios avançados ou em metástase, necessitando tratamento nesta fase; que a hormonioterapia isolada é menos eficaz do que a associação com palbociclibe em primeira linha; que o palbociclibe retarda, significativamente, o tempo para progressão e, conseqüentemente, o tempo para início da quimioterapia ofertada pelo SUS, que o medicamento teve recomendação positiva por importantes agências de ATS, a Wyeth entende que a incorporação do palbociclibe preenche uma lacuna terapêutica/assistencial importante no SUS.

## 2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

A incorporação do palbociclibe está sendo proposta para a seguinte situação clínica:

Tratamento, em primeira linha, do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, em combinação com hormonioterapia, em mulheres na pós-menopausa.

As principais informações do palbociclibe estão apresentadas no Quadro abaixo, sistematizadas a partir da bula oficial aprovada na ANVISA. (39)

**Quadro 1:** Características do palbociclibe, considerando a bula oficial aprovada na ANVISA. (39)

<b>Nome comercial:</b>	Ibrance®
<b>Nome genérico:</b>	Palbociclibe
<b>Apresentação:</b>	75mg, 100mg ou 125mg em embalagens contendo 21 cápsulas duras
<b>Via de administração:</b>	Uso oral
<b>Uso:</b>	Adulto
<b>Composição:</b>	Cada cápsula dura de Ibrance® 75mg, 100mg ou 125mg contém o equivalente a 75mg, 100mg ou 125mg de palbociclibe, respectivamente.
<b>Excipientes:</b>	Celulose microcristalina, lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio e cápsula de gelatina dura (gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho).

### 2.1 Indicação

O palbociclibe está indicado para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, em combinação com: (39)

1. Inibidores de aromatase de terceira geração (anastrozol, letrozol ou exemestano) como terapia endócrina inicial em mulheres pós-menopausa; ou
2. Fulvestranto em mulheres que receberam terapia prévia.

### 2.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de palbociclibe é uma cápsula de 125mg, por via oral, uma vez ao dia, durante 21 dias consecutivos, seguido de sete dias sem tratamento, completando

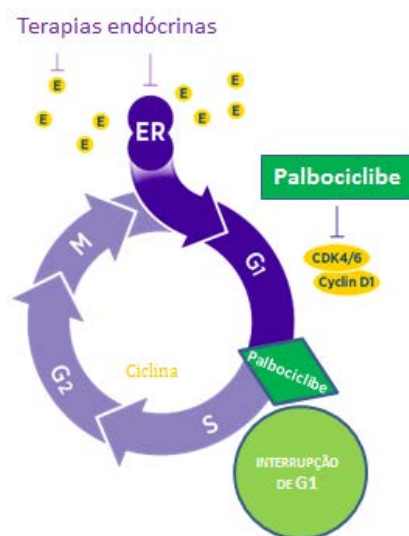
um ciclo de 28 dias. O medicamento deve ser administrado com alimentos, e preferencialmente no mesmo horário todos os dias. (39)

O manejo de algumas reações adversas pode requerer interrupções/adiamentos de ciclos temporários e/ou reduções da dose. Essa redução deve se dar, resumidamente, da seguinte maneira: (39)

- a) **Dose recomendada:** 125mg por dia
- b) **Primeira redução de dose:** 100mg por dia
- c) **Segunda redução de dose:** 75mg por dia
- d) Se houver necessidade de nova redução de dose para abaixo de 75 mg/dia, deve-se descontinuar o tratamento

### 2.3 Mecanismo de ação

O palbociclibe é um inibidor de molécula pequena reversível e altamente seletivo das quinases dependentes de ciclina (CDK) 4 e 6. A ciclina D1 e a CDK4/6 são moléculas que fazem parte de múltiplas vias de sinalização *downstream* que levam à proliferação celular. Por meio da inibição de CDK4/6, o palbociclibe bloqueia a progressão do ciclo celular na transição da fase G1 para a fase S, reduzindo a proliferação celular, conforme ilustrado na Figura 5. (39)



**Figura 5.** Ilustração do mecanismo de ação do palbociclibe. Adaptado de Fry *et al.*, 2004, (47) Sutherland *et al.*, 2009 (48) e VanArsdale *et al.*, 2015. (49) CDK=quinases dependentes de ciclina.

### 3 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

#### 3.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 2).

**Tabela 2.** Questão estruturada no formato PICO sobre a eficácia e segurança do palbociclibe no tratamento de primeira linha do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- em comparação com letrozol.

<b>P - População</b>	Mulheres adultas (acima de 18 anos de idade), na pós-menopausa, com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- que não receberam tratamento prévio.
<b>I - Intervenção</b>	Palbociclibe associado ao letrozol.
<b>C - Comparação</b>	Letrozol em monoterapia.
<b>O - Desfechos</b>	Eficácia: Sobrevida livre de progressão, qualidade de vida relacionada à saúde Segurança: Perfil de eventos adversos.
<b>Desenho de Estudo</b>	Revisão sistemática com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados de fase III e estudos observacionais.

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

**Pergunta:** O uso associado de palbociclibe com letrozol é mais eficaz e seguro do que o letrozol em monoterapia no tratamento de primeira linha do câncer de mama metastático RH+/HER2-, em mulheres na pós-menopausa?

#### 3.2 População

Mulheres adultas (acima de 18 anos de idade) na pós-menopausa, com câncer de mama avançado ou metastático, RH+/HER2-, que não receberam tratamento prévio para doença metastática.

#### 3.3 Intervenção

Palbociclibe associado ao letrozol.

#### 3.4 Comparação

Letrozol em monoterapia.

### **3.5 Estratégia de busca**

#### **3.5.1 Fontes de dados**

Buscaram-se estudos que avaliaram a eficácia e a segurança do palbociclibe no tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-. As buscas eletrônicas foram realizadas até 05 de abril de 2021 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

#### **3.5.2 Vocabulário controlado**

Na construção das estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 3). Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador de interesse seria feita após leitura das publicações na íntegra. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 4.

**Tabela 3.** Termos utilizados nas estratégias de busca em cada uma das bases de dados pesquisadas para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICO.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção
<b>MEDLINE via PUBMED</b>	("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Cancer" OR "Cancer, Breast" OR "Mammary Cancer" OR "Cancer, Mammary" OR "Cancers, Mammary" OR "Mammary Cancers" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm" OR "Breast Malignant Neoplasms" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor" OR "Breast Malignant Tumors" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Mammary Carcinoma, Human" OR "Carcinoma, Human Mammary" OR "Carcinomas, Human Mammary" OR "Human Mammary Carcinomas" OR "Mammary Carcinomas, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast")	("palbociclib" [Supplementary Concept] OR "6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(5-piperazin-1-ylpyridin-2-ylamino)-8H-pyrido(2,3-d)pyrimidin-7-one" OR "Ibrance" OR "PD 0332991" OR "PD0332991" OR "PD-0332991")
<b>LILACS</b>	("Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama")	("palbociclib" OR "ibrance")
<b>CRD</b>	(Breast Neoplasms)	(palbociclib OR ibrance)
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	(Breast Neoplasms)	(palbociclib OR ibrance)

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.



**Tabela 4.** Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICO.

**MEDLINE via PUBMED**

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA**

((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Cancer" OR "Cancer, Breast" OR "Mammary Cancer" OR "Cancer, Mammary" OR "Cancers, Mammary" OR "Mammary Cancers" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm" OR "Breast Malignant Neoplasms" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor" OR "Breast Malignant Tumors" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Mammary Carcinoma, Human" OR "Carcinoma, Human Mammary" OR "Carcinomas, Human Mammary" OR "Human Mammary Carcinomas" OR "Mammary Carcinomas, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human" OR ("Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast"))) AND (("palbociclib" [Supplementary Concept] OR "6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(5-piperazin-1-ylpyridin-2-ylamino)-8H-pyrido(2,3-d)pyrimidin-7-one" OR "Ibrance" OR "PD 0332991" OR "PD0332991" OR "PD-0332991"))))

**Resultados: 391 citações.**

**LILACS**

**BUSCA SIMPLES**

((("Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama") AND ("palbociclib" OR "ibrance")))

**Resultado: 2 citações.**

**CRD**

**BUSCA SIMPLES**

(Breast Neoplasms) AND (palbociclib OR ibrance)

**Resultados: 7 citações.**

**COCHRANE**

**BUSCA SIMPLES**

(Breast Neoplasms) AND (palbociclib OR ibrance)

**Resultados: 1 citação (revisão completa).**

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

### 3.6 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Ensaios clínicos randomizados (ECRs) de fase III, estudos observacionais e revisões sistemáticas, com ou sem metanálise de ECRs;
- Envolvendo mulheres adultas (mais de 18 anos de idade) com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- em primeira linha, utilizando palbociclibe associado ao letrozol;
- Estudos em comparação com letrozol em monoterapia.

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos clínicos fase I e II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

### 3.7 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

### 3.8 Avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência

#### 3.8.1 Metodologia

A qualidade metodológica dos ensaios clínicos foi avaliada por meio da ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés (*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials 2.0*). (50) Para a evidência de mundo real (estudo observacional, retrospectivo, não randomizado, com controle), empregou-se a ferramenta, também da Colaboração Cochrane, denominada *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I). (51)

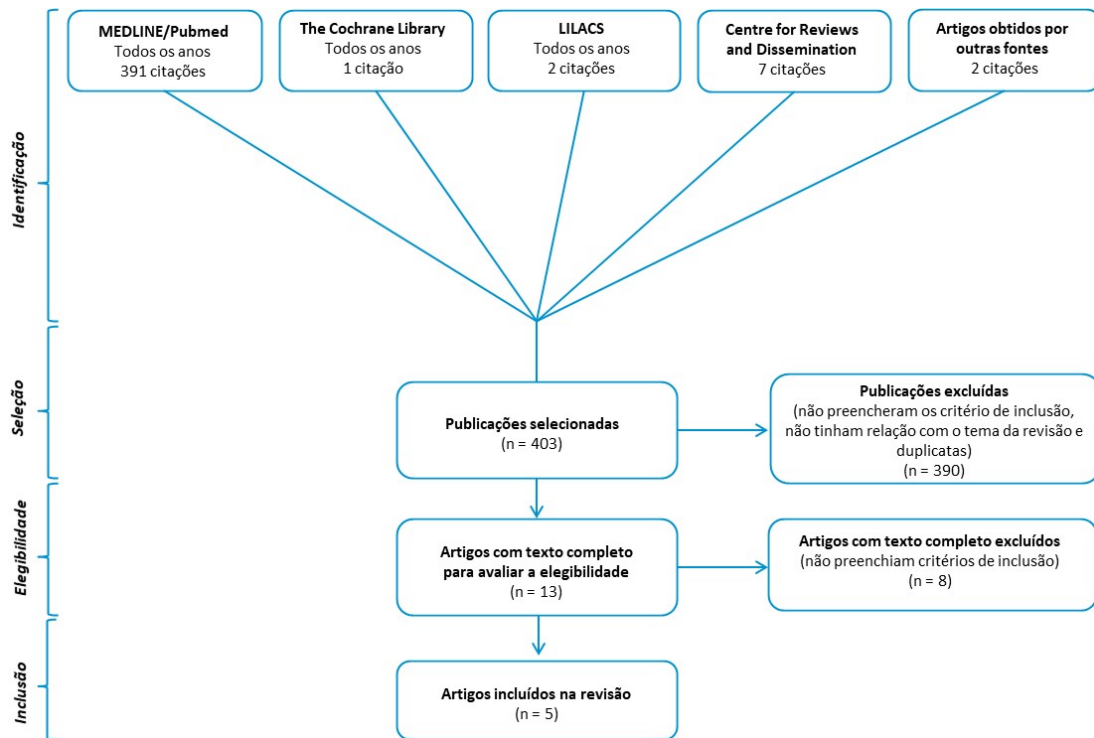
Além disso, a qualidade da evidência para cada desfecho foi avaliada por meio do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). (52) O sistema GRADE avalia a qualidade da evidência, considerando cinco critérios para rebaixar a qualidade da evidência (risco de viés, inconsistência [também chamada de heterogeneidade], imprecisão, evidência indireta e viés de publicação) e três critérios para elevar a qualidade da evidência (grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e fatores de confusão residuais que parecem enviesar os resultados contra a efetividade do tratamento). (52)

### **3.9 Resultados da busca realizada**

#### **3.9.1 Seleção dos artigos**

Após a realização da busca nas bases de dados, 403 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 13 citações para leitura na íntegra. Dessas, foram selecionados e incluídos nesta revisão um estudo original em quatro publicações diferentes e um estudo observacional (Figura 6; Tabela 5).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto e seus respectivos resumos estão apresentados nas Tabelas 8, 9, 10 e 11. As publicações avaliadas na íntegra e excluídas, assim como seus motivos para exclusão, são apresentados no Anexo 4 deste documento.



**Figura 6.** Fluxograma da seleção dos estudos de eficácia e segurança do palbociclibe no tratamento de primeira linha do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 5.** Estudos incluídos na revisão da literatura sobre a eficácia e segurança do palbociclibe no tratamento de primeira linha do câncer de mama RH+/HER2-, após avaliação do texto completo.

Autor	Publicação	Ano	Referência
<b>PALOMA 2</b>			
<i>Finn et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2016	(41)
<i>Durairaj et al.</i>	<i>Anti-Cancer Drugs</i>	2018	(53)
<i>Rugo et al.,</i>	<i>Annals of Oncology</i>	2018	(54)
<i>Rugo et al.</i>	<i>Breast Cancer Research and Treatment</i>	2019	(40)
<b>Evidência de Mundo Real</b>			
<i>DeMichele et al.</i>	<i>Breast Cancer Research</i>	2021	(42)

## Descrição dos estudos selecionados

### ESTUDO PALOMA 2

#### *Finn et al., 2016* (41)

PALOMA 2, um estudo clínico fase III, duplo-cego, randomizado, foi conduzido por Finn e colaboradores, 2016 (41) com o objetivo de verificar os dados de eficácia e segurança para a combinação de palbociclibe e letrozol no tratamento de pacientes com câncer de mama avançado, RH+/HER2-.

Os critérios de elegibilidade foram pacientes com câncer de mama avançado RH+/HER2-, na fase pós-menopausa. Além disso, tratamento prévio neoadjuvante ou adjuvante com um inibidor de aromatase não-esteroidal foi permitido a menos que a doença tenha recidivado enquanto a paciente estava recebendo a terapia ou em 12 meses após completar o tratamento.

As pacientes selecionadas para o estudo foram randomizadas na proporção de 2:1 para receber 125 mg de palbociclibe por dia, administrado por via oral em ciclos de quatro semanas (três semanas de tratamento, seguido por uma semana sem), ou placebo equivalente. Todas as pacientes receberam 2,5 mg de letrozol por dia, administrado por via oral (tratamento contínuo). A randomização foi estratificada de acordo com o local da doença (visceral ou não), intervalo livre de doença a partir do fim do tratamento adjuvante ou neoadjuvante até recorrência da doença (doença nova metastática  $\leq 12$  meses ou  $> 12$  meses), e *status* de tratamento anterior de terapia adjuvante ou neoadjuvante anticâncer (recebimento prévio ou sem recebimento prévio de terapia hormonal).

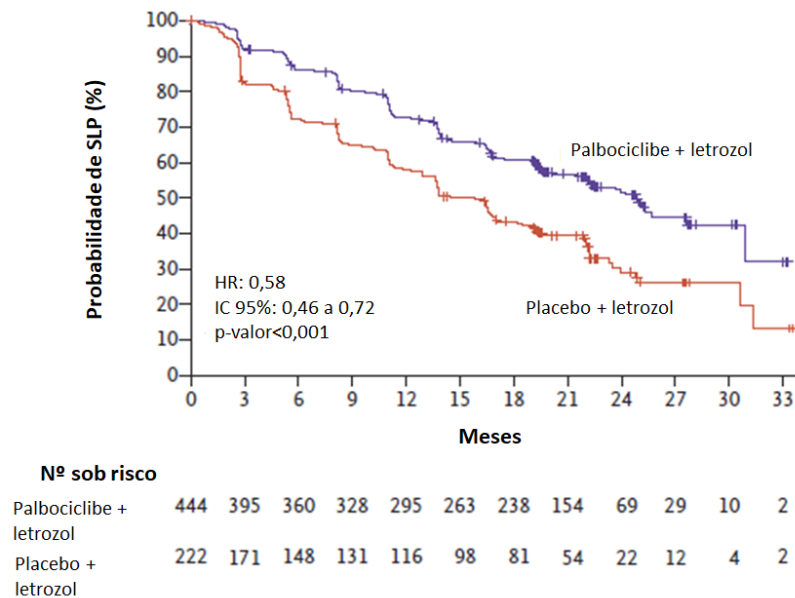
O desfecho primário foi a SLP avaliada pelo investigador, sendo definida como tempo entre a randomização e a progressão da doença confirmada radiologicamente, de acordo com a versão 1.1 do RECIST, ou a morte durante o estudo.

Os desfechos secundários incluíram a SG, a resposta objetiva (definida como uma resposta completa confirmada ou resposta parcial), duração da resposta, resposta de benefício clínico (definido como uma resposta completa confirmada, uma resposta parcial ou doença estável por  $\geq 24$  semanas), resultados reportados pelo paciente, efeitos farmacocinéticos, segurança e avaliação de biomarcadores teciduais. Os resultados reportados pelos pacientes foram avaliados pelos escores de QV do EQ-5D e do *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast* (os resultados dessas avaliações não foram incluídos nesta publicação).

De fevereiro de 2013 a julho de 2014, foram incluídas 666 pacientes, sendo 444 alocadas para receber palbociclibe + letrozol e 222 alocadas no grupo placebo + letrozol. As características clínicas e demográficas foram similares entre os grupos no *baseline*.

A mediana da SLP foi de 24,8 meses (intervalo de confiança [IC] 95%: 22,1 a não estimável) no grupo palbociclibe + letrozol, em comparação com 14,5 meses (IC 95%: 12,9 a 17,1) no grupo placebo + letrozol (*hazard ratio* [HR] para progressão da doença ou morte: 0,58; IC 95%: 0,46 a 0,72; p-valor $<0,001$ ) (Figura 7). Esses dados foram suportados em uma avaliação

independente cega, em que o risco de progressão da doença ou morte foi 45% menor dentre as pacientes tratadas com palbociclibe + letrozol que dentre as tratadas com placebo + letrozol (HR: 0,65 [IC 95%: 0,51 a 0,84]; p-valor=0,001). O tempo de seguimento mediano foi de 23 meses. O tratamento com palbociclibe + letrozol mostrou-se significativamente superior ao comparador em todas as análises de subgrupo para este desfecho.



**Figura 7.** Resultado da SLP na análise por intenção de tratar das pacientes com câncer de mama RH+/HER2- tratadas com palbociclibe mais letrozol em comparação às pacientes tratadas com letrozol e placebo, segundo Finn e colaboradores, 2016. (41) SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio.

Com relação ao intervalo de tempo livre de doença, o risco de progressão ou morte também foi significativamente menor no grupo palbociclibe que no grupo placebo + letrozol entre as pacientes que tiveram um intervalo livre de doença menor ou igual a 12 meses (HR: 0,50 [IC 95%: 0,33 a 0,76]) e entre aquelas que tiveram um intervalo livre de doença de mais de 12 meses (HR: 0,52 [IC 95%: 0,36 a 0,73]). No subgrupo de pacientes com doença metastática recente, o grupo palbociclibe + letrozol também apresentou um risco significativamente menor de progressão ou morte o grupo placebo + letrozol (HR: 0,67 [IC 95%, 0,46 a 0,99]).

A taxa de resposta objetiva confirmada dentre todas as pacientes que haviam sido randomizadas para o grupo palbociclibe + letrozol foi de 42,1% (IC 95%: 37,5 a 46,9) e entre as do grupo palbociclibe + letrozol que apresentaram doença mensurável de acordo com RECIST, a taxa de resposta objetiva confirmada foi de 55,3% (IC 95%: 49,9 a 60,7); as taxas

correspondentes para o grupo placebo + letrozol foram de 34,7% (IC 95%: 28,4 a 41,3) e 44,4% (IC 95%: 36,9 a 52,2), respectivamente. A duração mediana da resposta foi de 22,5 meses (IC 95%: 19,8 a 28,0) no grupo palbociclíbe + letrozol e de 16,8 meses no grupo (IC 95%: 14,2 a 28,5) no grupo placebo + letrozol.

A taxa de resposta de benefício clínico foi de 84,9% (IC 95%: 81,2 a 88,1) dentre as pacientes do grupo palbociclíbe + letrozol e de 70,3% (IC 95%: 63,8 a 76,2) dentre as pacientes do grupo placebo + letrozol.

Os dados da SG não foram apresentados, por estarem imaturos no momento da análise do desfecho primário e a análise da SG final foi programada para quando um total de 390 óbitos ocorressem por protocolo e em acordo com as agências regulatórias.

Até a data de corte para a análise final, ocorreram 331 eventos de progressão da doença ou morte (194 [43,7%] eventos no grupo palbociclíbe + letrozol e 137 [61,7%] no placebo + letrozol). Até esse momento do estudo, 199 pacientes (44,8%) ainda estavam recebendo palbociclíbe + letrozol e 61 (27,5%) ainda recebiam placebo + letrozol. O principal motivo para descontinuação permanente do tratamento do estudo foi a progressão da doença, que ocorreu em 172 pacientes (38,7%) no grupo palbociclíbe + letrozol, e em 125 pacientes (56,3%) no grupo placebo + letrozol. A descontinuação permanente do estudo como resultado de EAs ocorreu em 33 pacientes (7,4%) no grupo palbociclíbe + letrozol e em 10 pacientes (4,5%) no grupo placebo + letrozol.

Os EAs de qualquer grau ocorreram em 98,9% das pacientes tratadas com palbociclíbe + letrozol e em 95,5% das pacientes tratadas com placebo + letrozol. Os EAs mais comuns no grupo palbociclíbe + letrozol foram neutropenia, leucopenia, fadiga, náusea, artralgia e alopecia. Excluindo neutropenia e leucopenia, 57,0% das pacientes relataram EAs com grau máximo de 1 ou 2 e 39,2% das pacientes reportaram eventos de grau  $\geq 3$ .

Os EAs hematológicos de qualquer grau incluíram neutropenia (palbociclíbe + letrozol: 79,5% *versus* placebo + letrozol: 6,3%), leucopenia (39,0% *versus* 2,3%), anemia (24,1% *versus* 9,0%) e trombocitopenia (15,5% *versus* 1,4%). Os EAs não hematológicos mais comuns foram fadiga (palbociclíbe + letrozol: 37,4% *versus* placebo + letrozol: 27,5%), náusea (35,1% *versus* 26,1%) e artralgia (33,3% *versus* 33,8%).

Os EAs graves por qualquer causa ocorreram em 19,6% das pacientes no grupo palbociclíbe + letrozol e em 12,6% das pacientes no grupo placebo + letrozol. Neutropenia febril

foi reportada como EAs graves em sete pacientes (1,6%) no grupo palbociclibe + letrozol. Durante o período de tratamento, dez óbitos ocorreram no grupo palbociclibe + letrozol (2,3%) e quatro óbitos ocorreram no grupo placebo + letrozol (1,8%). Uma morte no grupo placebo + letrozol foi considerada relacionada ao tratamento por infecção de vias aéreas inferiores e embolia pulmonar.

O estudo PALOMA 2 concluiu que, dentre as pacientes com câncer de mama avançado RH+/HER2- que não foram tratadas previamente, o palbociclibe combinado ao letrozol resultou em uma SLP significativamente maior do que com letrozol isolado, embora as taxas de efeitos mielotóxicos fossem maiores com palbociclibe mais letrozol. Contudo, esses efeitos foram manejáveis por meio de interrupções e/ou reduções de dose do palbociclibe, sem afetar a eficácia do tratamento medicamentoso.

#### **Durairaj *et al.*, 2018 (53)**

Durairaj *et al.*, 2018 (53) conduziram uma subanálise do estudo PALOMA-2 com o objetivo de avaliar os efeitos potenciais de palbociclibe + letrozol no intervalo QT corrigido (QTc). Os detalhes metodológicos do estudo PALOMA-2 foram descritos por Finn *et al.*, 2016. (41)

Das 666 pacientes incluídas no estudo PALOMA 2, 125 foram avaliadas na subanálise de QTc, sendo 77 no grupo palbociclibe + letrozol e 48 no grupo placebo + letrozol. Nenhuma paciente do grupo palbociclibe + letrozol apresentou valores de intervalo QT corrigido por fator específico do estudo (QTcS) ou intervalo QT corrigido por Fredericia (QTcF) pós-*baseline*  $\geq 480$  ms ou aumento máximo a partir do *baseline* de QTcS ou QTcF  $\geq 60$  ms. Já no grupo placebo + letrozol, 4,2% apresentaram valores de QTcS ou QTcF pós-*baseline* entre 480 ms e  $< 500$  ms, 2,1% apresentaram QTcF entre 480 ms e  $< 500$  ms e nenhuma paciente apresentou valores de QTcS ou QTcF pós-*baseline*  $\geq 500$  ms. Ainda, neste grupo, nenhuma paciente apresentou aumento máximo a partir do *baseline* de QTcS ou QTcF  $\geq 60$  ms (Tabela 6).



**Tabela 6.** Parâmetros de eletrocardiograma. Durairaj *et al.*, 2018. (53)

Parâmetros	Critérios	Palbociclibe + letrozol		Placebo + letrozol	
		N	n (%)	N	n (%)
QTcS máximo (ms)	<450	76	66 (86,8)	48	40 (83,3)
	450 a <480	76	10 (13,2)	48	6 (12,5)
	480 a <500	76	0	48	2 (4,2)
	≥500	76	0	48	0
QTcF máximo (ms)	<450	76	69 (90,8)	48	41 (85,4)
	450 a <480	76	7 (9,2)	48	6 (12,5)
	480 a <500	76	0	48	1 (2,1)
	≥500	76	0	48	0
QTcB máximo (ms)	<450	76	49 (64,5)	48	30 (62,5)
	450 a <480	76	26 (34,2)	48	12 (25,0)
	480 a <500	76	1 (1,3)	48	5 (10,4)
	≥500	76	0	48	1 (2,1)
Aumento máximo do QTcS a partir do <i>baseline</i> (ms)	Variação <30	76	72 (94,7)	48	46 (95,8)
	30 ≤ Variação <60	76	4 (5,3)	48	2 (4,2)
	Variação ≥60	76	0	48	0
Aumento máximo do QTcF a partir do <i>baseline</i> (ms)	Variação <30	76	71 (93,4)	48	46 (95,8)
	Variação 30 ≤ e <60	76	5 (6,6)	48	2 (4,2)
	Variação ≥60	76	0	48	0
Aumento máximo do QTcB a partir do <i>baseline</i> (ms)	Variação <30	76	71 (93,4)	48	44 (91,7)
	Variação 30 ≤ e <60	76	5 (6,6)	48	4 (8,3)
	Variação ≥60	76	0	48	0
Aumento máximo no intervalo PR a partir do <i>baseline</i> (ms)	Variação ≥25% e <i>baseline</i> ≥200 ms	76	0	47	0
	Variação ≥50% e <i>baseline</i> <200 ms	76	0	47	0
Aumento máximo no complexo QRS a partir do <i>baseline</i> (ms)	Variação ≥25% e <i>baseline</i> ≥100 ms	76	0	48	0
	Variação ≥50% e <i>baseline</i> <100 ms	76	0	48	0

QTc: intervalo QT corrigido; QTcS: intervalo QT corrigido por fator específico do estudo; QTcF: intervalo QT corrigido por Fredericia; QTcB: intervalo QT corrigido por Bazett.

Foram utilizados modelos para prever a variação média a partir do *baseline* no QTc em uma concentração máxima mediana de palbociclibe de 117,0 ng/mL e média de 116,6 ng/mL. Os limites superiores para os intervalos de confiança da variação a partir do *baseline* no QTc (QTcS e QTcF) nos estados de mediana e média de concentração máxima de palbociclibe foram todos inferiores a 10 ms, indicando que este medicamento não tem efeito clinicamente relevante no prolongamento do QTc quando utilizado na dose terapêutica recomendada (Tabela 7).

**Tabela 7.** Efeito estimado do palbociclibe no QTc, segundo Durairaj *et al.*, 2018. (53)

	Concentração máxima (ng/mL)	Variação média no QTc induzida por medicamento (IC 90%)		
		QTcS (ms)	QTcF (ms)	QTcB (ms)
<b>Média</b>	116,6	4,04 (1,41 a 6,67)	4,14 (1,48 a 6,81)	3,17 (0,458 a 5,88)
<b>Mediana</b>	117,0	4,05 (1,41 a 6,69)	4,16 (1,48 a 6,83)	3,18 (0,460 a 5,90)

QTc: intervalo QT corrigido; QTcS: intervalo QT corrigido por fator específico do estudo; QTcF: intervalo QT corrigido por Fredericia; QTcB: intervalo QT corrigido por Bazett.

Os autores concluíram que palbociclibe + letrozol não é capaz de prolongar o QTc a uma extensão clinicamente relevante. Ainda, prolongamento apresentado com o uso desta combinação não é uma questão de segurança cardiovascular para a dose recomendada de palbociclibe.

#### **Rugo *et al.*, 2018 (54)**

Rugo *et al.*, 2018 (54) realizaram uma subanálise do ensaio clínico PALOMA 2, (41) cujo principal objetivo foi avaliar o impacto da combinação entre palbociclibe e letrozol na qualidade de vida (QV) de pacientes com câncer de mama avançado/metastático RH+/HER2-.

A metodologia completa do ensaio clínico PALOMA 2 (41) foi descrita previamente. Para essa subanálise, especificamente, a QV relacionada à saúde (QVRS) reportada pelos pacientes, um desfecho secundário do estudo PALOMA 2 foi avaliada por meio de questionários completos e validados: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast* (FACT-B)<sup>4</sup> e *EuroQOL 5 dimensions* (EQ-5D)<sup>5</sup>. Os questionários foram aplicados no *baseline*, no primeiro dia dos ciclos 2 e 3 e no primeiro dia de cada ciclo alternado, a partir do ciclo 5.

No estudo PALOMA 2, (41) foram incluídos 444 pacientes no grupo palbociclibe mais letrozol e 222 no grupo placebo mais letrozol, totalizando em 666 pacientes incluídos. No período entre o *baseline* e o ciclo 37, a porcentagem de pacientes que completou, pelo menos,

---

<sup>4</sup> O questionário FACT-B mede a QVRS multidimensional específica para o câncer de mama, utilizando 37 itens que contém 27 questões da avaliação FACT-Geral (FACT-G) mais 10 questões adicionais relacionadas ao câncer de mama. Escores mais altos no FACT-B indicam melhor QV. Uma variação significativa na QV foi definida como a diferença dos escores obtidos no *baseline* igual ou maior a: FACT-G = 5 a 6 pontos e FACT-B = 7 a 8 pontos.

<sup>5</sup> O questionário EQ-5D é composto de cinco itens referentes ao estado de saúde e de uma escala visual analógica (EVA), aplicada separadamente. Os escores EQ-5D são baseados nas respostas do questionário, que avaliam a mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal-estar e ansiedade/depressão. Escores mais altos de EQ-5D indicam melhor QV.

uma questão do FACT-B variou entre 95% e 100% em cada grupo de tratamento, exceto para o ciclo 33 no grupo placebo mais letrozol, onde foi observada uma taxa de 80%.

Para o questionário FACT-B, a média dos escores totais no *baseline* ( $\pm$  desvio padrão [DP]) foi similar para os grupos palbociclibe mais letrozol e placebo mais letrozol ( $101,5 \pm 19,1$  versus  $103,2 \pm 18,7$ ) e comparável a indivíduos saudáveis. A variação total dos escores de FACT-B, em relação ao *baseline*, não foi significativamente diferente ( $p=0,782$ ) entre o grupo palbociclibe mais letrozol ( $-0,11$  [IC 95%:  $-1,42$  a  $1,21$ ]) e placebo mais letrozol ( $0,22$  [IC 95%:  $-1,68$  a  $2,12$ ]). A variação em relação ao valor obtido no *baseline* não atingiu o limite pré-estabelecido de sete pontos em ambos os grupos de tratamento, indicando que a adição de palbociclibe ao letrozol não gera um impacto adverso, clinicamente significativo, na QV dos pacientes.

Assim como no questionário FACT-B, a média dos escores totais do questionário FACT-G obtidos no *baseline* ( $\pm$ DP) foi similar para os grupos palbociclibe mais letrozol e placebo mais letrozol ( $77,7 \pm 15,5$  versus  $79,1 \pm 15,4$ ). A variação total, em relação ao *baseline*, dos escores de FACT-G não foi significativamente diferente ( $p=0,883$ ) entre os grupos palbociclibe mais letrozol ( $-0,39$  [IC 95%:  $-1,46$  a  $0,68$ ]) e placebo mais letrozol ( $-0,53$  [ $-2,08$  a  $1,02$ ]). Similarmente, não foi observada diferença estatisticamente significativa na variação total, desde o *baseline*, na subescala de câncer de mama ( $0,19$  [IC 95%:  $-0,18$  a  $0,56$ ] versus  $0,83$  [IC 95%:  $0,29$  a  $1,37$ ]) e nos escores de FACT-B *Trial Outcome Index* (TOI)<sup>6</sup> ( $-0,10$  [IC 95%:  $-1,00$  a  $0,81$ ] versus  $0,71$  [ $-0,61$  a  $2,02$ ]) entre os grupos palbociclibe mais letrozol e placebo mais letrozol, respectivamente. Os escores obtidos para os itens que avaliaram a dor nas partes do corpo avaliadas apresentaram melhora significativa em relação ao *baseline* ( $-0,256$  [IC 95%:  $-0,33$  a  $-0,18$ ] versus  $-0,098$  [IC 95%:  $-0,21$  a  $0,01$ ];  $p=0,018$ ).

Uma análise de tempo para deterioração da QVRS no FACT-B demonstrou uma tendência positiva (HR  $<1$ ), favorecendo palbociclibe mais letrozol; porém esse resultado não foi estatisticamente significativo (HR:  $0,883$  [IC 95%:  $0,673$  a  $1,158$ ];  $p$  unilateral= $0,1900$ ).

A análise pelo *status* da progressão, avaliada pelo escore total de FACT-B, demonstrou que o tempo para deterioração da QVRS nos pacientes que não apresentaram progressão é significativamente maior, comparado àqueles que apresentaram, tanto no grupo

---

<sup>6</sup> TOI foi definido como o resultado da soma dos escores da subescala de câncer de mama, subescala de bem-estar físico e de bem-estar funcional.

palbociclibe mais letrozol (HR: 0,53; p unilateral<0,001), quanto no grupo placebo mais letrozol (HR: 0,57; p unilateral=0,009). Ao comparar os pacientes que apresentaram uma resposta objetiva àqueles que não apresentaram, a análise demonstrou que os pacientes respondedores apresentam um tempo para deterioração da QVRS significativamente maior (grupo palbociclibe mais letrozol HR: 0,410; p unilateral<0,0001 e grupo placebo mais letrozol HR: 0,553; p unilateral=0,0064).

A partir do questionário de avaliação do estado de saúde EQ-5D, observou-se que a porcentagem de pacientes reportando “problemas extremos” para qualquer descritor foi baixa em ambos os grupos de tratamento no *baseline* e não apresentou mudança significativa ao longo do tratamento. Os escores de EQ-5D no *baseline* foram similares entre ambos grupos de tratamento e não foi observada diferença estatisticamente significativa no escore total EQ-5D obtido nos grupos palbociclibe mais letrozol e placebo mais letrozol (0,74 [IC 95%: 0,72 a 0,75] versus 0,71 [IC 95%: 0,69 a 0,73]; p=0,093). Os escores de EVA EQ-5D obtidos no *baseline* também foram similares entre os grupos de tratamento e não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos palbociclibe mais letrozol e placebo mais letrozol, ao longo do período de tratamento (75,07 [IC 95%: 73,87 a 76,27] versus 75,25 [73,51 a 76,99]).

Adicionalmente, foi realizada uma análise dos escores de FACT-B e EQ-5D entre os pacientes que apresentaram ou não neutropenia no grupo que recebeu tratamento com palbociclibe mais letrozol. Não foi observada diferença estatisticamente significativa na variação em relação ao *baseline* dos escores totais de FACT-B obtidos pelos pacientes com ou sem neutropenia. Da mesma forma, não foi observada diferença estatisticamente significativa nos escores EQ-5D em qualquer ciclo de tratamento, exceto nos ciclos 11, 13 e 15 (p<0,05), onde os escores foram mais altos para os pacientes com neutropenia.

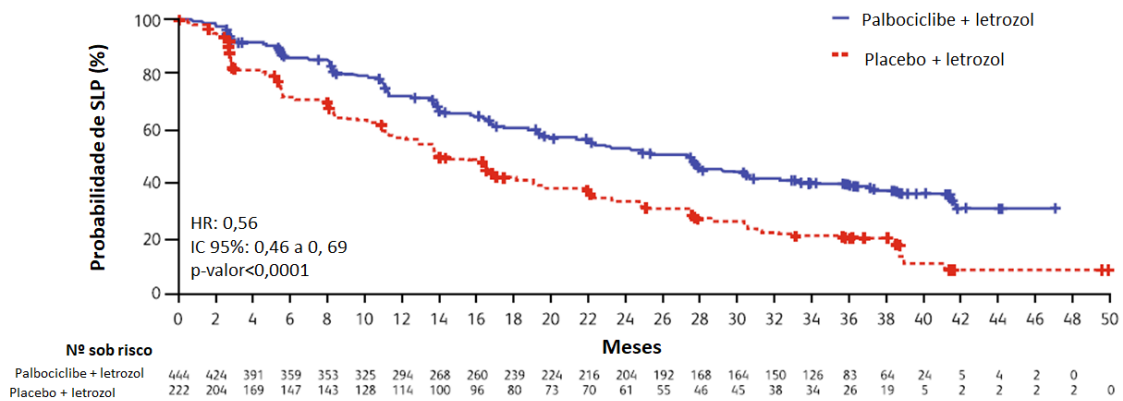
Em conclusão, a adição de palbociclibe ao letrozol melhora significativamente a SLP das pacientes, enquanto mantém a QVRS e o estado geral de saúde em mulheres pós-menopausa com câncer de mama RH+/HER2-, que não foram tratadas previamente.

#### **Rugo *et al.*, 2019 (40)**

Rugo *et al.*, 2019 (40) publicaram os resultados de eficácia, segurança e desfechos reportados pelo paciente para a população total do estudo PALOMA 2 (41) em um seguimento ampliado. Os detalhes metodológicos do estudo PALOMA 2 foram descritos por Finn *et al.*, 2016.

(41) O desfecho primário foi SLP avaliada pelo investigador. Já os desfechos secundários foram: desfechos reportados pelas pacientes (a QV foi avaliada por meio do questionário FACT-B) e segurança.

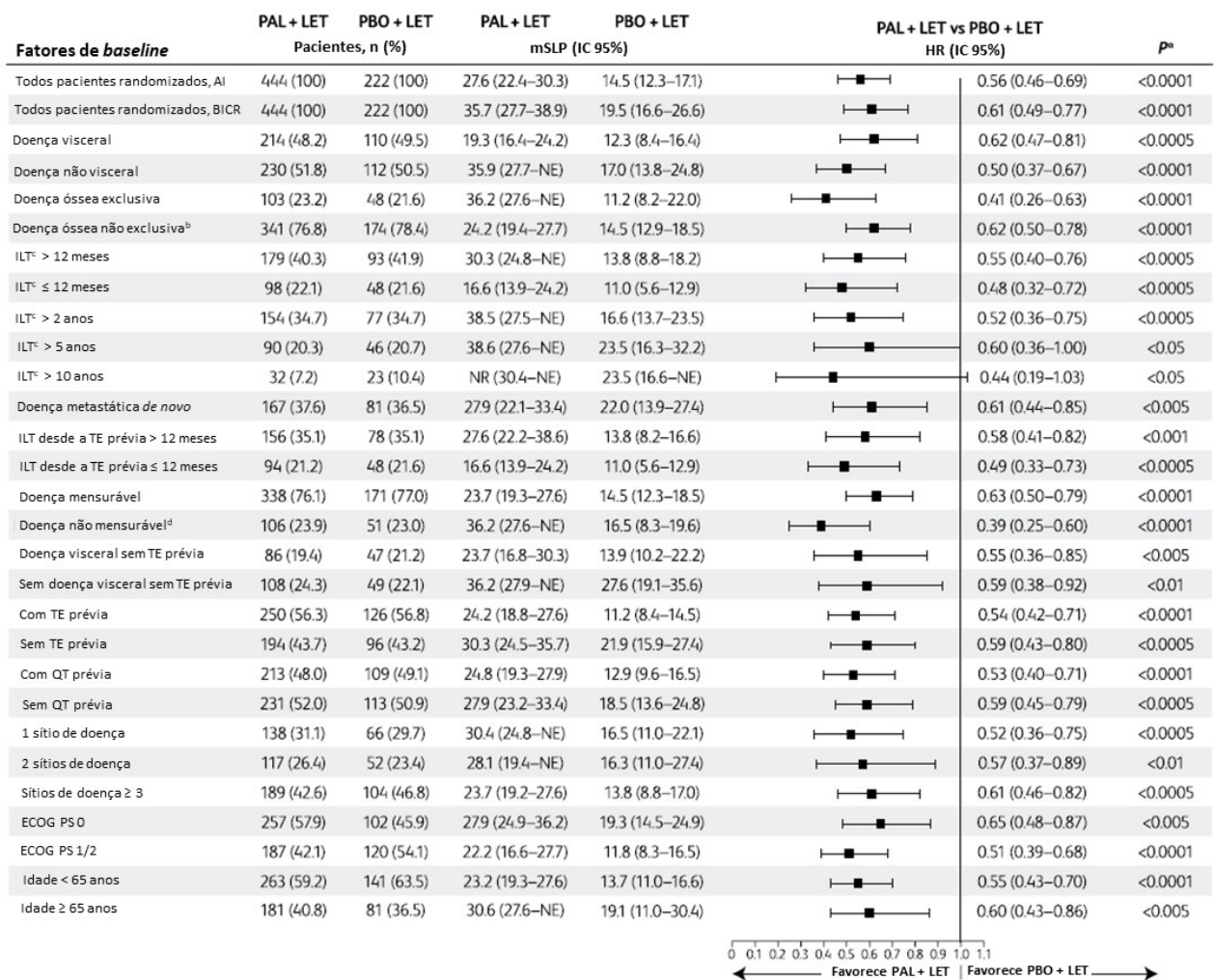
A mediana de seguimento desta análise foi de 37,6 meses (amplitude interquartil: 37,2 a 38,0) e 37,3 meses (amplitude interquartil: 36,3 a 37,9) nos grupos palbociclibe + letrozol e placebo + letrozol, respectivamente. A SLP avaliada pelo investigador foi significativamente maior no grupo palbociclibe + letrozol que no comparador, com mediana de 27,6 meses (IC 95%: 22,4 a 30,3) no primeiro grupo e de 14,5 meses (IC 95%: 12,3 a 17,1) no segundo grupo (Figura 8). O risco de progressão da doença ou morte foi 44% menor no grupo palbociclibe + letrozol que no grupo placebo + letrozol (HR: 0,56 [IC 95%: 0,46 a 0,69]; p-valor<0,0001). Tais achados foram concordantes com a análise independente, em que a mediana de SLP do grupo palbociclibe + letrozol foi de 35,7 meses (IC 95%: 27,7 a 38,9) e a do grupo placebo + letrozol foi de 19,5 (IC 95%: 16,6 a 26,6; HR: 0,61 [IC 95%: 0,48 a 0,77]; p-valor<0,0001).



**Figura 8.** SLP avaliada pelo investigador, segundo Rugo *et al.*, 2019. (40)  
SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

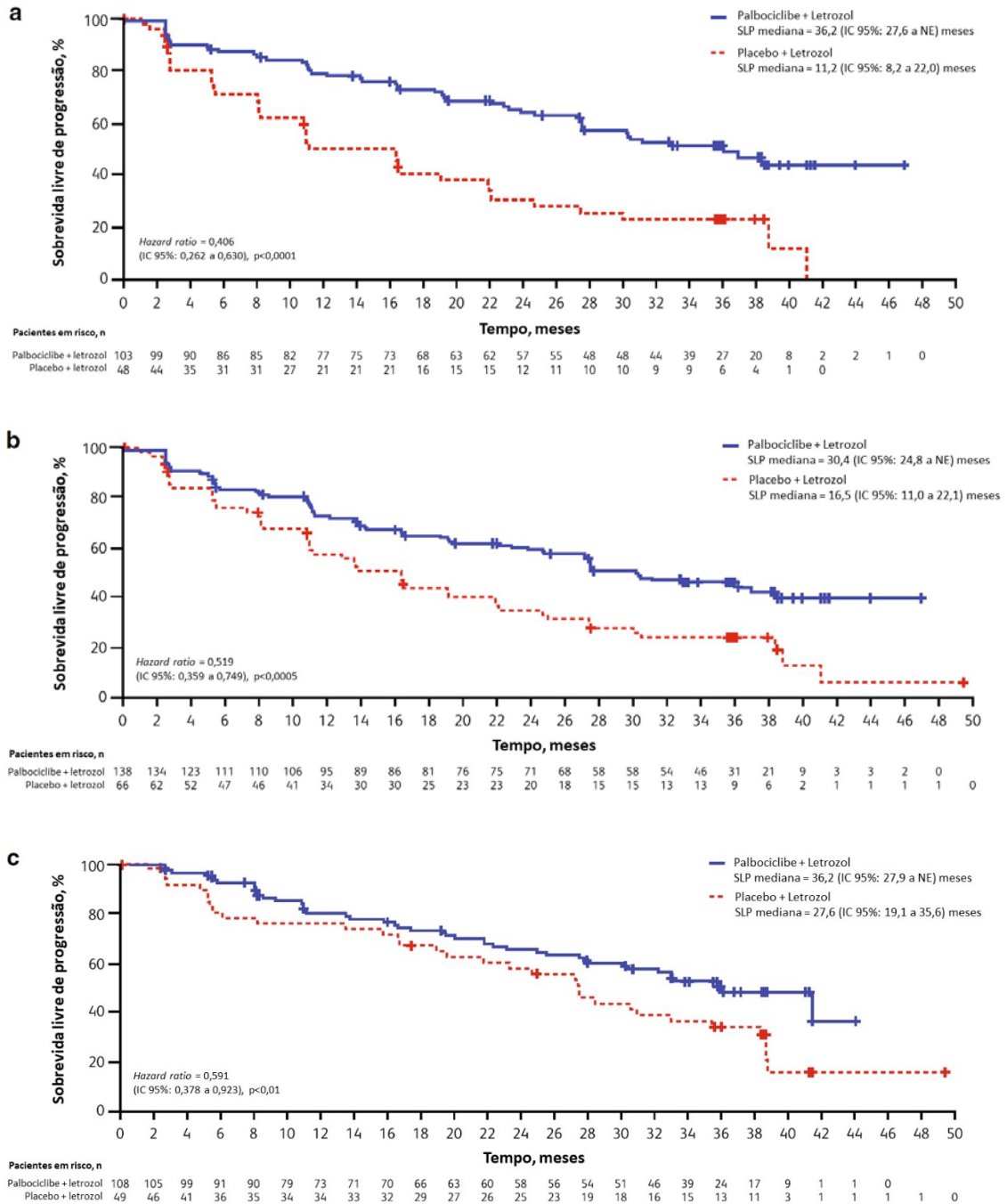
A superioridade de palbociclibe + letrozol foi mantida em todos os subgrupos analisados como, por exemplo, pacientes com baixa carga da doença, com doença não mensurável (4% visceral), doença óssea exclusiva ou doença em um único sítio. Para pacientes com doença não visceral que não receberam previamente terapia endócrina, a SLP mediana excedeu três anos com palbociclibe + letrozol (Figura 9 e Figura 10). Além disso, a magnitude do benefício na SLP de palbociclibe + letrozol *versus* placebo + letrozol foi consistente,

independente do intervalo livre de tratamento no *baseline* ou se o paciente recebeu terapia endócrina prévia (Figura 9 e Figura 10).



**Figura 9.** Gráfico de floresta da SLP (geral e por subgrupos) avaliada pelo investigador, segundo Rugo *et al.*, 2019. (40)

AI: avaliado pelo investigador; BICR: revisão central independente e cega; ILT: intervalo livre de tratamento; TE: terapia endócrina; QT: quimioterapia; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; mSLP: sobrevida livre de progressão mediana; PAL: palbociclib; PBO: placebo; LET: letrozol; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*. a: valor de P unilateral, a partir do *log rank test*; b: por sítio do tumor; c: o intervalo livre de doença definido no protocolo é equivalente ao ILT nessa análise e se refere ao ILT desde o tratamento completo com terapia (neo)adjuvante prévia e início da doença metastática ou recidiva da doença; d: Alguns pacientes inicialmente selecionados como tendo doença mensurável foram identificados posteriormente como doença não-mensurável, além de doença óssea exclusiva.



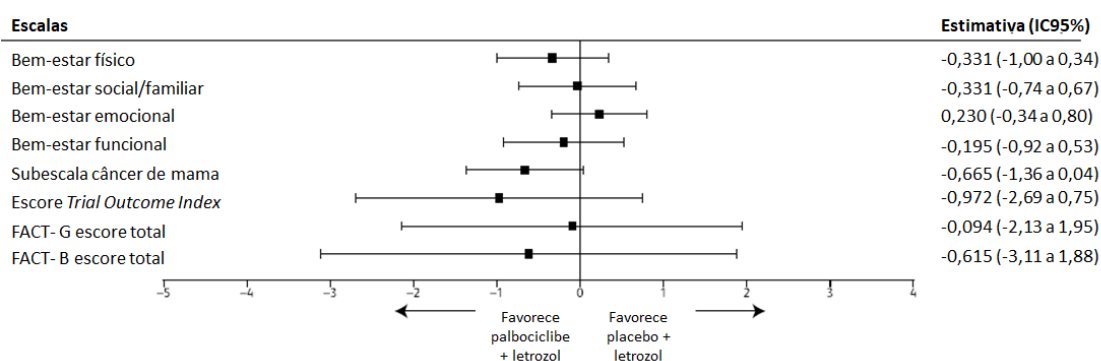
**Figura 10.** Sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador por subgrupos de pacientes (população ITT), segundo Rugo *et al.*, 2019. (40) **a:** doença óssea exclusiva; **b:** doença de sítio único; **c:** sem terapia endócrina prévia sem doença não visceral.

IC: intervalo de confiança; SLP: sobrevida livre de progressão; NE: não estimado.

O tempo mediano a partir da randomização até a primeira terapia subsequente foi de 28,0 meses (IC 95%: 23,6 a 29,6) no grupo palbociclibe + letrozol e de 17,7 meses (IC 95%: 14,3 a 21,5) no grupo placebo + letrozol. Já o tempo até a segunda terapia foi de 38,8 meses (IC 95%: 34,4 a não estimável) e 28,8 meses (IC 95%: 25,7 a 33,5) nos grupos palbociclibe + letrozol

e placebo + letrozol, respectivamente. Nas duas análises, a diferença de dez meses observada na análise primária de SLP foi preservada, o que sugere que o benefício do tratamento da primeira terapia subsequente não foi comprometido por palbociclíbe. O tempo mediano até primeira linha subsequente de quimioterapia foi de 40,4 meses (IC 95%: 34,7 a 47,3) no grupo palbociclíbe + letrozol e de 29,9 (IC 95%: 25,6 a 35,1) no grupo placebo + letrozol.

A QV foi mantida com o uso de palbociclíbe + letrozol. A variação total a partir do *baseline* não foi significativamente diferente entre os grupos do estudo ( $p$ -valor=0,629). De forma similar, não foram observadas diferenças significativas nas subescalas avaliadas (Figura 11).



**Figura 11.** Variação a partir do *baseline* do escore FACT-B, segundo Rugo *et al.*, 2019. (40)

FACT-B: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast*; FACT-G; *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; IC: intervalo de confiança.

Não foram observados novos sinais de segurança em um período de seguimento 15 meses maior para palbociclíbe + letrozol. Ao longo de todo o estudo, a descontinuação permanente por EA ocorreu em 12,2% (n=54) e 5,9% (n=13) pacientes dos grupos palbociclíbe + letrozol e placebo + letrozol, respectivamente.

Neutropenia de qualquer grau foi o EA reportado mais frequentemente com o uso de palbociclíbe + letrozol (palbociclíbe + letrozol: 81,8%; placebo + letrozol: 6,3%). Os EAs graves decorrentes do tratamento foram reportados por 23,6% das pacientes do grupo palbociclíbe + letrozol e por 15,3% das pacientes do grupo placebo + letrozol. Infecções foram os EAs graves mais comuns (palbociclíbe + letrozol: 5,2%; placebo + letrozol: 4,1%).



Os autores concluíram que o uso em longo prazo de palbociclibe + letrozol manteve a SLP em pacientes com câncer de mama avançado RH positivo, HER2 negativo, que não haviam sido tratadas previamente, frente ao uso de letrozol em monoterapia. Ainda, o perfil de segurança manteve-se consistente com achados prévios e a qualidade de vida foi mantida nestes pacientes.

## Evidência de mundo real

### DeMichele *et al.*, 2021 (42)

DeMichele *et al.*, 2021 (42) conduziram uma análise retrospectiva dos dados de mundo real nos Estados Unidos, utilizando a base de dados do *Flatiron Health Analytic*<sup>7</sup>, com o objetivo de avaliar, comparativamente, a SLP (desfechos primário) e a SG (desfecho secundário) em pacientes com câncer de mama metastático RH+/HER2- tratados, em primeira linha, com palbociclibe mais letrozol ou letrozol em monoterapia.

Os critérios de elegibilidade foram mulheres com 18 anos ou mais com câncer de mama metastático, RH+/HER2- que receberam tratamento com palbociclibe mais letrozol ou letrozol em monoterapia, na primeira linha de tratamento. Os desfechos considerados foram a SLP<sup>8</sup>, SG<sup>9</sup> e duração do acompanhamento.

A partir da base de dados *Flatiron*, 1.430 mulheres foram incluídas na análise, sendo que 772 receberam palbociclibe mais letrozol e 658 receberam apenas letrozol. A mediana do acompanhamento foi de 24,4 meses e 23,1 meses para o grupo palbociclibe mais letrozol e letrozol isolado, respectivamente. As características clínicas e demográficas diferiram entre os grupos palbociclibe mais letrozol e letrozol isolado, então foram realizados ajustes com o objetivo de balancear essas características, por meio do escore de propensão (*propensity score*

---

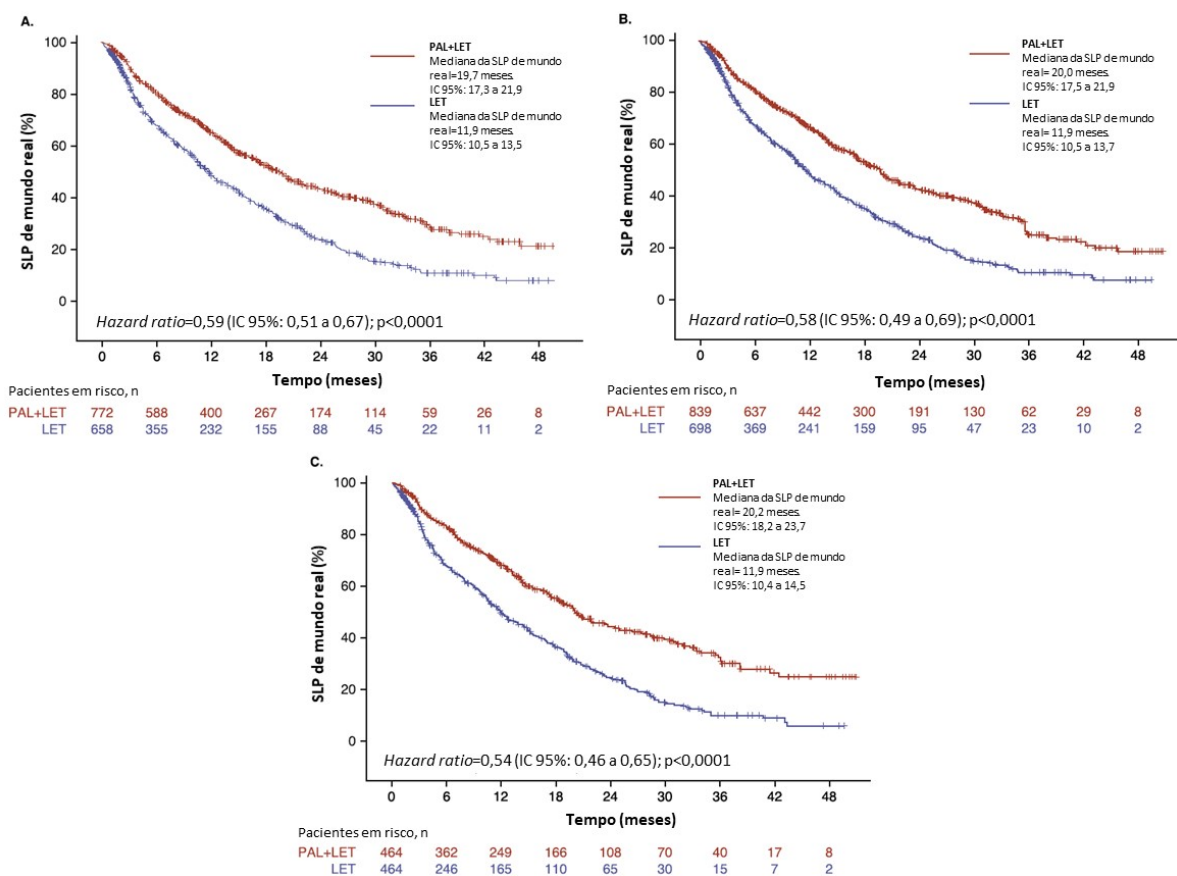
<sup>7</sup> Flatiron é um banco de dados longitudinal que contém o registro eletrônico em saúde, estruturado e não estruturado, de 280 serviços de saúde (clínicas) em 800 locais de atendimento, representando 2,4 milhões de pacientes atendidos nos EUA.

<sup>8</sup> A SLP foi definida como quantidade de meses desde o início da terapia com palbociclibe mais letrozol ou letrozol isolado até progressão da doença (baseado na radiologia, evidências laboratoriais, patologia ou avaliação clínica).

<sup>9</sup> A sobrevida global foi definida como o número de meses desde o início do tratamento com palbociclibe mais letrozol ou letrozol isolado até a morte por qualquer causa. A data da morte do paciente foi obtida e confirmada por meio de diversas fontes de dados sobre mortalidade nos EUA. Os pacientes que não morreram até o cut-off (31 de maio de 2019) foram censurados.

matching–PSM) e pela ponderação da probabilidade inversa de pesos de tratamento (*stabilized inverse probability treatment weighting*–SIPTW).

A mediana da SLP de mundo real foi significativamente mais longa entre os pacientes que receberam palbociclibe mais letrozol do que letrozol isolado. Após o ajuste por SIPTW, a SLP foi de 20,0 meses (IC 95%: 17,5 a 21,9) entre os pacientes que receberam palbociclibe mais letrozol (n=839) comparado a 11,9 meses (IC 95%: 10,5 a 13,7) do grupo letrozol isolado (n=698; HR: 0,58 [IC 95%: 0,49 a 0,69]; p<0,0001) (Figura 12). Após a análise de sensibilidade, utilizando o método PSM (n=928), a mediana da SLP também foi significativamente mais longa para os pacientes que receberam palbociclibe mais letrozol (20,2 meses [IC 95%: 18,2 a 23,7] *versus* 11,9 meses [IC 95%: 10,4 a 14,5]; HR: 0,54 [IC 95%: 0,46 a 0,65]; p<0,0001) (Figura 12).

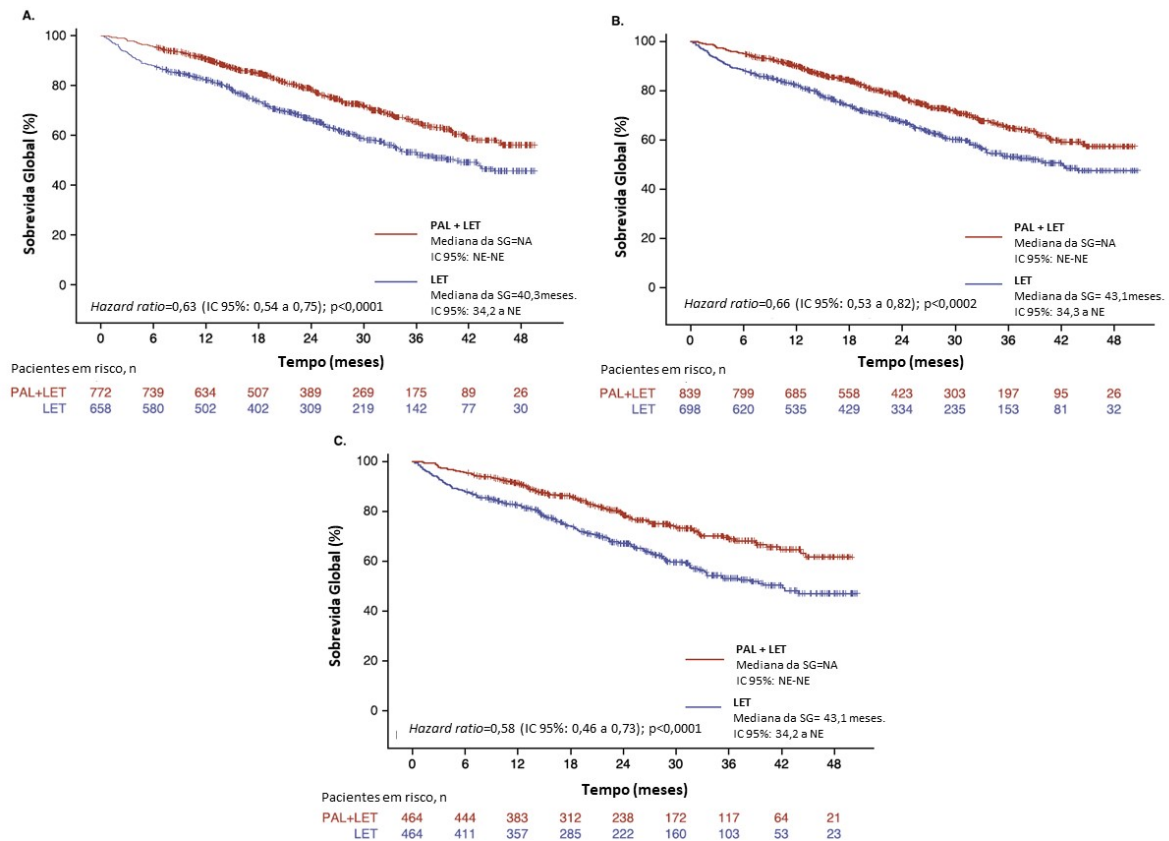


**Figura 12.** Curvas Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão de mundo real, adaptado de DeMichele *et al.*, 2021. (42)

**A:** Análise não ajustada; **B:** Análise ajustada por SIPTW. **C:** Análise ajustada por PSM.

SIPTW: *stabilized inverse probability treatment weighting*; PSM: *propensity score matching*; SLP: sobrevida livre de progressão; Pal: palbociclibe; Let: letrozol; IC: intervalo de confiança.

Após os ajustes por PSM, a mediana de SG foi de 43,1 meses (IC 95%: 34,2 a não estimado) no grupo de pacientes que receberam apenas letrozol. Para o grupo palbociclíbe mais letrozol, essa mediana não foi alcançada (Figura 13). Em relação à mortalidade, mais pacientes foram a óbito no grupo de letrozol isolado (39,2%) do que no grupo palbociclíbe mais letrozol (24,4%).



**Figura 13.** Curvas Kaplan-Meier da sobrevida global de mundo real, adaptado de DeMichele *et al.*, 2021. (42)

**A:** Análise não ajustada; **B:** Análise ajustada por sIPTW. **C:** Análise ajustada por PSM.

sIPTW: *stabilized inverse probability treatment weighting*; PSM: *propensity score matching*; SLP: sobrevida livre de progressão; Pal: palbociclíbe; Let: letrozol; IC: intervalo de confiança; NA: não alcançado; NE: não estimado.

Após uma análise realizada em dois anos de acompanhamento, verificou-se que a taxa de SG foi de 78,3% dentre o grupo palbociclíbe mais letrozol e de 68,0% no grupo letrozol isolado e, em três anos de acompanhamento, a taxa de SG observada foi de 64,8% e 53,2%, respectivamente. Observou-se, ainda, que os HR e os IC95% para a SG foram consistentes nos diferentes subgrupos avaliados, como idade, presença ou não de metástase visceral ou doença óssea isolada, favorecendo palbociclíbe mais letrozol, exceto para raça (palbociclíbe mais letrozol *versus* letrozol isolado; HR: 1,51 [IC 95%: 1,06 a 2,15]).

Os autores concluíram que os ganhos significativos em termos de SLP observados no estudo clínico PALOMA 2 foram confirmados por meio deste estudo de vida real. Por outro lado, como os dados de SG ainda não estão maduros para análise completa no PALOMA 2, os resultados expressivos de SG observados em mundo real não puderam ser comparados entre os dois estudos. Por fim, as evidências desse estudo demonstram, portanto, que palbociclibe mais letrozol pode ser utilizado como um padrão de tratamento de primeira linha para pacientes com câncer de mama metastático, RH+/HER2-.

### 3.9.2 Síntese dos resultados dos estudos selecionados

As Tabelas 8 e 9 mostram, didaticamente, a síntese dos resultados de eficácia e segurança do uso associado de palbociclibe e letrozol em comparação com letrozol em monoterapia no tratamento do câncer de mama metastático RH+/HER2-, respectivamente.

**Tabela 8.** Síntese dos resultados de eficácia do uso associado de palbociclibe mais letrozol em comparação com letrozol em monoterapia no tratamento do câncer de mama metastático RH+/HER2-, respectivamente.

Intervenção	SLP HR (IC95%)	SG HR (IC9%)	Fonte
Palbociclibe + letrozol	0,58 (0,46 – 0,72) 0,54 (0,46 – 0,65)*	- 0,58 (0,46 – 0,73)*	PALOMA 2 - Finn <i>et al.</i> , 2016 (41) <i>Flatiron</i> - DeMichele <i>et al.</i> , 2021 (42)

SLP: Sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global. Resultados da análise *Propensity Score Matching* (número estabilizado de pacientes em risco, ajustados pelo peso).

**Tabela 9.** Síntese dos resultados de segurança (eventos adversos em todos os graus) do uso associado de palbociclibe mais letrozol em comparação com letrozol em monoterapia no tratamento do câncer de mama metastático RH+/HER2-, respectivamente.

Desfecho	Palbociclibe + Letrozol	Placebo + Letrozol	Fonte
Incidência de neutropenia	79,5% 81,8%	6,3% 6,3%	PALOMA 2 - Finn <i>et al.</i> , 2016 (41) Rugo <i>et al.</i> , 2019 (40)
Incidência de leucopenia	39,0%	2,3%	PALOMA 2 - Finn <i>et al.</i> , 2016 (41)
EAs sérios	19,6%	12,6%	PALOMA 2 - Finn <i>et al.</i> , 2016 (41)

EA: evento adverso.

**Tabela 10.** Síntese da metodologia e resultados do ensaio clínico PALOMA 2 e suas análises.

<b>Autor, data</b>	<b>Finn <i>et al.</i>, 2016 (41)</b>	<b>Durairajet <i>et al.</i>, 2018 (53)</b>	<b>Rugo <i>et al.</i>, 2018 (54)</b>	<b>Rugo <i>et al.</i>, 2019 (40)</b>
<b>País onde estudo foi realizado</b>	Estados Unidos, Austrália, Bélgica, Canadá, República Checa, França, Alemanha, Hungria, Irlanda, Itália, Japão, Coreia do Sul, Polônia, Rússia, Espanha, Tailândia, Ucrânia e Reino Unido.	Idem à Finn <i>et al.</i> , 2016. (41)	Idem à Finn <i>et al.</i> , 2016. (41)	Idem à Finn <i>et al.</i> , 2016. (41)
<b>Desenho</b>	ECR, duplo-cego, de fase III.	Subanálise do estudo PALOMA-2 inicialmente publicado por Finn <i>et al.</i> , 2016. (41)	Idem à Finn <i>et al.</i> , 2016. (41)	Subanálise de QVRS do estudo PALOMA-2 inicialmente publicado por Finn <i>et al.</i> , 2016. (41)
<b>População</b>	Pacientes com câncer de mama avançado, RH+, HER2-, consideradas como pós-menopausa, sem tratamento prévio para doença avançada.	Idem à Finn <i>et al.</i> , 2016. (41)	Idem à Finn <i>et al.</i> , 2016. (41)	Idem à Finn <i>et al.</i> , 2016. (41)
<b>Intervenção e comparadores</b>	Palbociclibe + letrozol (n=444) Placebo + letrozol (n=222)	Palbociclibe + letrozol (n=77) Placebo + letrozol (n=48)	Idem à Finn <i>et al.</i> , 2016. (41)	Idem à Finn <i>et al.</i> , 2016. (41)
<b>Desfechos</b>	SLP avaliada pelo investigador, resposta objetiva, duração da resposta, resposta de benefício clínico e segurança.	QTc.	QV reportada pelos pacientes do estudo PALOMA 2. (41)	SLP avaliada pelo investigador, desfechos reportados pelos pacientes.
<b>Resultados</b>	<p><b>SLP mediana (IC 95%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Palbociclibe + letrozol: 24,8 meses (22,1 a não estimável); placebo + letrozol: 14,5 meses (12,9 a 17,1)</li> <li>HR: 0,58 (IC 95%: 0,46 a 0,72); p-valor &lt; 0,001</li> </ul> <p><b>Resposta objetiva (IC 95%)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nenhuma paciente do grupo palbociclibe + letrozol apresentou valores de QTcS ou QTcF pós-<i>baseline</i> ≥ 480 ms ou aumento máximo a partir do <i>baseline</i> de QTcS ou QTcF ≥ 60 ms</li> <li>No grupo placebo + letrozol, 4,2%</li> </ul>	<p><b>QV:</b></p> <p><b>Varição total dos escores de FACT-B (comparado ao <i>baseline</i>):</b> Palbociclibe: -0,11 (IC 95%: -1,42 a 1,21) Letrozol: 0,22 (IC 95%: -1,68 a 2,12) p=0,782</p> <p><b>Varição total dos escores de FACT-G (comparado ao <i>baseline</i>):</b></p>	<p><b>SLP mediana (IC 95%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Palbociclibe + letrozol: 27,6 meses (22,4 a 30,3); placebo + letrozol: 14,5 meses (12,3 a 17,1)</li> <li>HR: 0,56 (IC 95%: 0,46 a 0,69); p-valor &lt; 0,0001</li> </ul> <p><b>Estimativa escore FACT-G: -0,094 (IC 95%: -2,13 a 1,95)</b></p>

<b>Autor, data</b>	<b>Finn et al., 2016 (41)</b>	<b>Durairaj et al., 2018 (53)</b>	<b>Rugo et al., 2018 (54)</b>	<b>Rugo et al., 2019 (40)</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palbociclibe + letrozol: 42,1% (37,5 a 46,9); placebo + letrozol: 34,7% (28,4 a 41,3)</li> </ul> <p><b>Duração mediana da resposta (IC 95%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Palbociclibe + letrozol: 22,5 meses (19,8 a 28,0); placebo + letrozol: 16,8 meses (14,2 a 28,5)</li> </ul> <p><b>Benefício clínico (IC 95%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Palbociclibe + letrozol: 84,9% (81,2 a 88,1); placebo + letrozol: 70,3% (63,8 a 76,2)</li> </ul> <p><b>Frequência de EAs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Palbociclibe + letrozol: 98,9%; placebo + letrozol: 95,5%</li> </ul> <p><b>EAs hematológicas mais frequentes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia - palbociclibe + letrozol: 79,5%; placebo + letrozol: 6,3%</li> <li>• Leucopenia - palbociclibe + letrozol: 39,0%; placebo + letrozol: 2,3%</li> <li>• Anemia - palbociclibe + letrozol: 24,1%; placebo + letrozol: 9,0%</li> <li>• Trombocitopenia - palbociclibe + letrozol: 15,5%; placebo + letrozol: 1,4%</li> </ul> <p><b>EAs não hematológicas mais frequentes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fadiga - palbociclibe + letrozol: 37,4%; placebo + letrozol: 27,5%</li> <li>• Náusea - palbociclibe + letrozol: 35,1%; placebo + letrozol: 26,1%</li> </ul>	<p>apresentaram valores de QTcS ou QTcF pós-<i>baseline</i> entre 480 ms e &lt;500 ms, 2,1% apresentaram QTcF entre 480 ms e &lt;500ms e nenhuma paciente apresentou valores de QTcS ou QTcF pós-<i>baseline</i> ≥500 ms.</p>	<p>Palbociclibe: -0,39 (IC 95%: -1,46 a 0,68) Letrozol: -0,53 (-2,08 a 1,02) p=0,883</p> <p><b>Varição dos escores de dor (comparado ao <i>baseline</i>):</b> Palbociclibe: -0,256 (IC 95%: -0,33 a -0,18) Letrozol: -0,098 (IC 95%: -0,21 a 0,01) p=0,018</p> <p><b>Score total de EQ5D:</b> Palbociclibe: 0,74 (IC 95%: 0,72 a 0,75) Letrozol: 0,71 (IC 95%: 0,69 a 0,73) p=0,093</p> <p><b>QV dos pacientes que apresentaram ou não neutropenia:</b> Não foi observada diferença estatisticamente significativa na variação em relação ao <i>baseline</i> dos escores totais de FACT-B obtidos pelos pacientes com ou sem neutropenia. Não foi observada diferença estatisticamente significativa nos escores EQ-5D em qualquer ciclo de tratamento, exceto nos ciclos 11, 13 e 15 (p&lt;0,05), onde os escores foram mais altos para os pacientes com neutropenia.</p>	<p><b>Estimativa escore FACT-B:</b> -0615 (IC 95%: -3,11 a 1,88)</p> <p><b>EAS emergentes do tratamento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Palbociclibe + letrozol: 23,6%; placebo + letrozol: 15,3%</li> </ul> <p><b>Frequência de neutropenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Palbociclibe + letrozol: 81,8%; placebo + letrozol: 6,3%</li> </ul>

<b>Autor, data</b>	<b>Finn <i>et al.</i>, 2016 (41)</b>	<b>Durairaj <i>et al.</i>, 2018 (53)</b>	<b>Rugo <i>et al.</i>, 2018 (54)</b>	<b>Rugo <i>et al.</i>, 2019 (40)</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Artralgia - palbociclibe + letrozol: 33,3%; placebo + letrozol: 33,8%</li> </ul> <p><b>EAs graves</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Palbociclibe + letrozol: 19,6%; placebo + letrozol: 12,6%</li> </ul> <p><b>Mortes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Palbociclibe + letrozol: 2,3%; placebo + letrozol: 1,8%</li> </ul>			
<b>Limitações</b>	Os dados de SG não estavam maduros no momento da análise	Ausência de controle positivo comum em estudos deste tipo.	-	-

FACT-B: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast*; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; IC: intervalo de confiança; ECR: ensaio clínico randomizado; SLP: sobrevida livre de progressão; HR: *hazard ratio*; SG: sobrevida global; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; EA: evento adverso; ND: não disponível.

**Tabela 11.** Síntese da metodologia e resultados da evidência de mundo real - Flatiron.

<b>Autor, data</b>	<b>DeMichele et al., 2021 (42)</b>
<b>País onde estudo foi realizado</b>	Estados Unidos.
<b>Desenho</b>	Estudo observacional retrospectivo.
<b>População</b>	Mulheres com 18 anos ou mais com câncer de mama metastático, RH+/HER2- que receberam tratamento com palbociclibe mais letrozol ou letrozol em monoterapia, na primeira linha de tratamento.
<b>Intervenção e comparadores</b>	Palbociclibe + letrozol (n=772) Placebo + letrozol (n=658)
<b>Desfechos</b>	SLP, SG e duração do acompanhamento. <b>SLP mediana (IC 95%) – não ajustada.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Palbociclibe + letrozol: 19,7 meses (17,3 a 21,9); placebo + letrozol: 11,9 meses (10,5 a 13,5)</li> <li>• HR: 0,59 (IC 95%: 0,51 a 0,67); p&lt;0,0001</li> </ul> <b>SLP mediana (IC 95%) – após Propensity Score Matching.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Palbociclibe + letrozol: 20,2 meses (18,2 a 23,7); placebo + letrozol: 11,9 meses (10,4 a 14,5)</li> <li>• HR: 0,54 (IC 95%: 0,46 a 0,65); p&lt;0,0001</li> </ul> <b>Resultados</b>  <b>SG mediana (IC 95%) – não ajustada.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Palbociclibe + letrozol: NA; placebo + letrozol: 40,3 meses (34,2 a NE)</li> <li>• HR: 0,63 (IC 95%: 0,54 a 0,75); p&lt;0,0001</li> </ul> <b>SG mediana (IC 95%) – após Propensity Score Matching.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Palbociclibe + letrozol: NA; placebo + letrozol: 43,1 meses (34,2 a NE)</li> <li>• HR: 0,58 (IC 95%: 0,46 a 0,73); p&lt;0,0001</li> </ul>
<b>Limitações</b>	Limitações inerentes a análises retrospectivas de dados de mundo real, especialmente, não randomização.

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; NA: não atingido; NE: não estimável.



### 3.10 Resultado da avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência

#### 3.10.1 Qualidade metodológica

A qualidade metodológica do estudo PALOMA 2 (41) incluído na revisão da literatura foi avaliada utilizando a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane (*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials 2.0*). (55) A partir dessa avaliação, o estudo PALOMA 2 (41) foi classificado com qualidade metodológica alta, com risco de viés baixo, sendo possível refutar a hipótese de possíveis vieses de seleção, detecção e outros. (Figura 14)

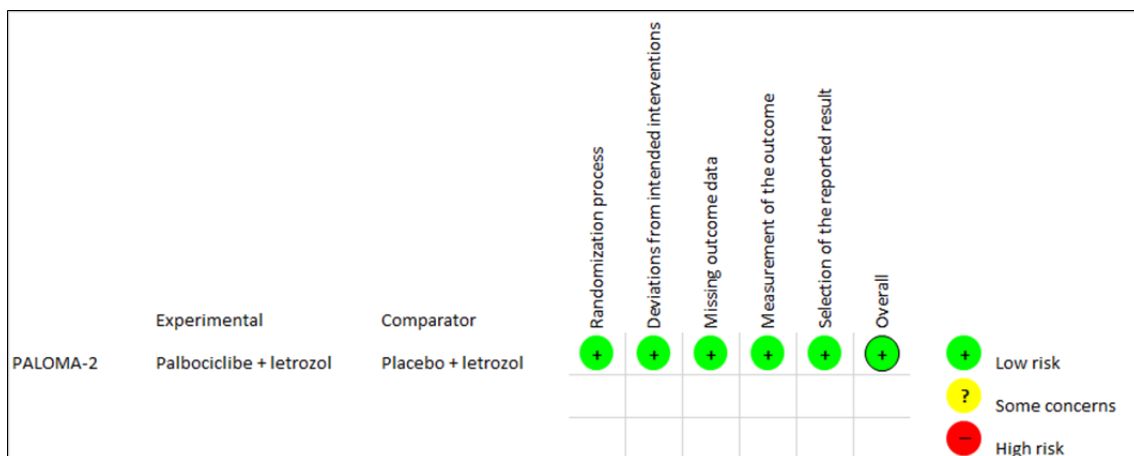


Figura 14. Avaliação do risco de viés do estudo PALOMA 2 (41) incluído na revisão sistemática da literatura.

Para o estudo DeMichele *et al.*, 2021 (42), um estudo de mundo real incluído nas evidências principais, empregou-se a ferramenta da Cochrane para estudos de intervenção não randomizados denominado ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions*) (51) para avaliação do risco de viés. A partir da avaliação de todos os domínios, conclui-se que, de modo geral, o estudo apresenta um risco de viés geral moderado. O resumo da avaliação de cada um dos domínios encontra-se no Quadro abaixo e a avaliação completa está localizada no Anexo 2 deste documento.

**Quadro 2.** Resumo da avaliação do risco de viés do estudo DeMichele *et al.*, 2021 (42) pela ferramenta ROBINS-I. (51)

Study/outcome	Bias due to confounding	Bias in selection of participants into the study	Bias in classification of interventions	Bias due to deviations from intended interventions	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of the reported result	Overall bias
DeMichele <i>et al.</i> , 2021. (42) (all outcomes)	Moderate	Moderate	NI	Low	Moderate	Low	Low	<b>Moderate</b>

NI: *Not indicated.*

### 3.10.2 Qualidade da evidência

O resumo da avaliação da qualidade da evidência para os desfechos descritos no estudo PALOMA 2 (41) está apresentado na Tabela 12, sendo que a avaliação detalhada encontra-se no Anexo 3 deste documento. Em linhas gerais, a qualidade da evidência foi considerada de moderada a alta, sendo alta para o desfecho de segurança, altamente relevante para o cuidado e manejo das pacientes na prática diária.

**Tabela 12.** Resumo da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE.

Desfecho	Palbociclibe + letrozol <i>versus</i> letrozol em monoterapia
SLP	⊕⊕⊕○ MODERADA
Resposta objetiva	⊕⊕⊕○ MODERADA
Duração da resposta	⊕⊕⊕○ MODERADA
Benefício clínico	⊕⊕⊕○ MODERADA
Segurança	⊕⊕⊕⊕ ALTA

SLP: sobrevivida livre de progressão.

### 3.11 Outras evidências científicas

Nesta seção foram incluídos os resultados do ensaio clínico PALOMA 1 e suas subanálises, totalizando três publicações, além de uma subanálise adicional do PALOMA 2. O PALOMA 1 não foi incluído nas evidências principais porque não respondeu completamente à pergunta PICO, especialmente, devido ao desenho do estudo. Porém, seus resultados são considerados relevantes, visto que mostra todo o desenvolvimento clínico do palbociclibe no tratamento, em primeira linha, do câncer de mama RH+/HER2- avançado ou metastático.

#### ESTUDO PALOMA 1

**Finn *et al.*, 2015** (56)

O estudo PALOMA 1, um ensaio clínico de fase II, multicêntrico, aberto, randomizado, conduzido por Finn e colaboradores, 2015, (56) teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do palbociclibe em combinação com o letrozol como primeira linha de tratamento em pacientes com câncer de mama avançado, RH+/HER2-.

Foram elegíveis mulheres em pós-menopausa (18 anos ou mais) com câncer de mama avançado RH+/HER2- (todos os pacientes deveriam ter doença recidivada localmente, não passível de cirurgia ou com evidência de doença metastática), que nunca tivessem recebido terapia sistêmica como tratamento da doença avançada.

As pacientes elegíveis foram randomizadas em uma razão 1:1 para receber tratamento com palbociclibe (125mg uma vez ao dia por três semanas, seguido por uma semana sem tratamento, em ciclos de 28 dias) mais letrozol (2,5mg uma vez ao dia) ou letrozol em monoterapia (2,5mg uma vez ao dia). O tratamento em estudo continuou até a progressão da doença, efeitos tóxicos inaceitáveis, descontinuação ou morte. O desfecho primário foi SLP avaliada pelo investigador, definida como o tempo entre a randomização e a progressão da doença radiológica ou morte durante o estudo. Os desfechos secundários incluíram resposta objetiva (por *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* [RECIST] versão 1.0), benefício clínico (definido pela soma de respostas completas mais parciais e doença estável por 24 semanas ou mais), duração da resposta, SG, segurança e análises de biomarcadores nos tecidos e soro.

No total, 165 mulheres foram randomicamente alocadas para receber palbociclibe mais letrozol (n=84) ou letrozol em monoterapia (n=81). Foram incluídos nos grupos palbociclibe

mais letrozol e letrozol em monoterapia, 37 e 43 pacientes com metástase visceral, 17 e 12 pacientes com metástase óssea e 30 e 26 pacientes com metástase não-visceral, respectivamente.

Até a data de corte da análise final, a mediana de seguimento foi de 29,6 meses (intervalo de confiança [IC] 95%: 27,9-36,0) para o grupo palbociclibe mais letrozol e de 27,9 meses (25,5 a 31,1) para o grupo letrozol, sendo que 19 (23%) dos 84 pacientes do grupo palbociclibe mais letrozol e oito (10%) dos 81 no grupo letrozol permaneciam recebendo tratamento neste ponto de corte temporal.

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

O efeito do tratamento combinado em relação ao letrozol em monoterapia foi consistente em todos os subgrupos demográficos e nos pacientes com fatores prognósticos na linha de base, com exceção dos pacientes com recidiva da doença em 12 meses ou menos ao final do tratamento adjuvante, embora este subgrupo seja limitado por pequenos números em ambos os grupos.

Uma maior proporção de pacientes no grupo palbociclibe mais letrozol em relação ao grupo letrozol apresentou uma resposta objetiva ao tratamento, tanto na população por intenção de tratar, com  $N = 36$  (43%, IC 95%: 32% a 54%) *versus*  $N = 27$  (33%, IC 95% 23% a 45%),  $p=0,13$ ), quanto na população com doença mensurável  $N=36$  [55%, IC 95% 43% a 68%] *versus*  $N=26$  [39%, IC 95%: 28 a 52];  $p$  unilateral = 0,047). Da mesma forma, uma maior proporção de pacientes na população por intenção de tratar alcançou benefício clínico ( $N=68$  [81%, IC 95%: 71 a 89] *versus*  $N=47$  [58%, IC 95%: 47 a 69],  $p$  unilateral = 0,0009). A mediana de duração da resposta para os pacientes que tiveram uma resposta completa ou parcial foi de 20,3 meses (IC 95%: 13,4 a 25,8) para o grupo palbociclibe mais letrozol e de 11,1 meses (IC 95% 9,3 a 31,6) para o grupo letrozol. A mediana da SG foi de 37,5 meses (IC 95% 28,4 a não estimável; 30 eventos) no grupo palbociclibe mais letrozol e 33,3 meses (26,4 a não estimável; 31 eventos) no grupo letrozol (*hazard ratio*: 0,813; IC 95%: 0,492 a 1,345;  $p$  bilateral;  $p=0,42$ ).

Os eventos adversos (EAs) mais comuns reportados para o grupo palbociclibe mais letrozol foram neutropenia, leucopenia e fadiga. Todos os 83 pacientes que receberam palbociclibe mais letrozol apresentaram pelo menos um EA, em comparação a 65 (84%) dos 77

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

Destaca-se que a neutropenia, embora comum, não foi acompanhada de desfechos clínicos graves. A ausência de complicações graves decorrentes da neutropenia associada ao palbociclibe reflete, provavelmente, a um efeito citostático, e não citotóxico, do fármaco em células progenitoras da medula óssea.

A principal razão para a descontinuação em ambos os grupos de tratamento foi progressão da doença [42 (50%) pacientes no grupo palbociclibe mais letrozol *versus* 57 (70%) pacientes no grupo letrozol]. Onze (13%) pacientes do grupo palbociclibe mais letrozol e dois (2%) pacientes do grupo letrozol descontinuaram o tratamento devido a EAs. Dessas descontinuações, seis (7%) pacientes em palbociclibe mais letrozol e dois (2%) pacientes no grupo letrozol descontinuaram devido a EAs relacionados ao tratamento. Uma morte ocorreu durante o estudo no grupo palbociclibe mais letrozol devido à progressão da doença. Não ocorreram mortes relacionadas diretamente ao tratamento.

Os resultados desse estudo demonstraram que palbociclibe, utilizado em combinação com letrozol no tratamento de primeira linha em pacientes pós-menopausa, com câncer de mama avançado RE+/HER2- resultou em uma SLP de praticamente o dobro quando comparado à terapia apenas com letrozol. O perfil de segurança da combinação foi previsível e manejável. Dessa forma, o estudo clínico sugeriu que palbociclibe mais letrozol se torne uma importante alternativa terapêutica para essa indicação.

Por último, é importante destacar que um estudo conduzido por MacEwan et al. em 2019 (57) demonstrou que pacientes com câncer de mama metastático demonstraram uma forte preferência por períodos mais longos de doença estável, mesmo quando a SG foi mantida fixa. Isso mostra a relevância do valor da SLP para pacientes com câncer de mama metastático,

corroborando com a importância deste desfecho para os pacientes e para os tomadores de decisão regulatória e de incorporação de tecnologias em saúde.

### **Bell et al., 2016 (36)**

Bell e colaboradores, 2016 (36) realizaram uma análise a partir do estudo PALOMA 1 (56) que teve como objetivo avaliar o impacto do tratamento com palbociclibe mais letrozol *versus* letrozol nos desfechos de dor reportados pelas pacientes. A metodologia do estudo PALOMA 1 (56) foi descrita anteriormente.

Um dos desfechos secundários do estudo foi a avaliação da dor, medida por meio da utilização da ferramenta *Brief Pain Inventory* (BPI), reportada pela paciente. Essa ferramenta é um instrumento validado que consiste em 13 itens, sendo quatro dos itens utilizados para representar a gravidade da dor e sete para interferência da dor. Cada item é baseado em 11 pontos na escala de avaliação numérica de 0 (“sem dor” ou “não interfere”) a 10 (“dor tão forte quanto puder imaginar” ou “interfere completamente”). Os dois itens adicionais descrevem a porcentagem de alívio promovido pelos tratamentos ou medicamentos para dor e as dores que os pacientes experimentam diariamente.

Das 165 pacientes incluídas no estudo PALOMA 1, (56) 76 do grupo palbociclibe mais letrozol e 74 do grupo letrozol completaram a avaliação do BPI no *baseline*, tiveram pelo menos uma dose do tratamento em estudo e completaram pelo menos uma avaliação pós-*baseline* e, portanto, foram incluídos na análise BPI.

Os escores de gravidade da dor observados na linha de base foram similares em ambos os grupos de tratamento. A média dos escores de gravidade da dor observados pareceu estável ao longo do tempo até os últimos ciclos, com diminuição substancial no tamanho amostral. A diferença entre os grupos de tratamento na variação média, em relação à linha de base foi estatisticamente significativa, favorecendo o grupo palbociclibe mais letrozol em alguns dos ciclos iniciais (ciclos 5, 6, 7, 8, 10, 12;  $p < 0,05$ ; não foram realizados ajustes para multiplicidade).

A média dos escores de interferência da dor para ambos os grupos de tratamento pareceu ser estável ao longo do tempo até os últimos ciclos, quando o número de pacientes reduziu substancialmente. Os pacientes no grupo palbociclibe mais letrozol também demonstraram uma redução numérica consistente dos escores de interferência da dor, em

relação à linha de base, até os últimos ciclos. No entanto, esses valores não alcançaram significância estatística.

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

Em conclusão, esses resultados suportam o benefício clínico do tratamento do câncer de mama RH+/HER2- com palbociclibe em combinação com letrozol, estando associado a um aumento na eficácia sem afetar negativamente a gravidade ou interferência da dor com as atividades diárias das pacientes.

#### **Finn *et al.*, 2016 (58)**

Finn e colaboradores, 2016 (58) realizaram uma análise a partir do estudo PALOMA 1, (56) que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do tratamento com palbociclibe mais letrozol em subgrupos de pacientes específicos. Além disso, foram apresentados padrões mais detalhados sobre a neutropenia observada no tratamento com palbociclibe mais letrozol na população geral de segurança.

A partir da população geral do estudo PALOMA 1, (56) descrito anteriormente, foram analisadas as diferenças em SLP para as subpopulações divididas por idade, tipo histológico, histórico ou tratamento sistêmico neoadjuvante/adjuvante prévio e sítios de metástases distantes.

De acordo com os resultados, foi observada uma melhora clinicamente significativa na mediana da SLP e da taxa de resposta referente ao benefício clínico com o uso de palbociclibe mais letrozol em cada subgrupo avaliado.

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

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

Também foram observados resultados favoráveis para palbociclibe, independente da realização de terapia sistêmica prévia. A mediana da SLP dos pacientes sem tratamento sistêmico neoadjuvante/adjuvante prévio foi de 24,4 meses (95% IC: 13,1 a 35,3) com palbociclibe mais letrozol e de 8,2 meses (IC 95%: 5,7 a 12,5) com letrozol (*hazard ratio*: 0,341; IC 95%: 0,194 a 0,599;  $p=0,00004$ ). Para pacientes com tratamento sistêmico prévio, os resultados foram de 16,1 meses (IC 95%: 11 a não estimável) *versus* 10,9 meses (IC 95%: 3,5 a 16,6), respectivamente (*hazard ratio*: 0,539; IC 95%: 0,302 a 0,962;  $p=0,0169$ ).

A mediana da SLP em pacientes com tratamento anti-hormonal prévio (65,5% das pacientes com tratamento sistêmico prévio) foi de 18,8 meses (IC 95%: 9,7 a não estimável) no grupo palbociclibe e de 12,9 meses (IC 95%: 2,1-21,8) no grupo letrozol (*hazard ratio*=0,460, IC 95%: 0,222 a 0,956;  $p=0,0165$ ).

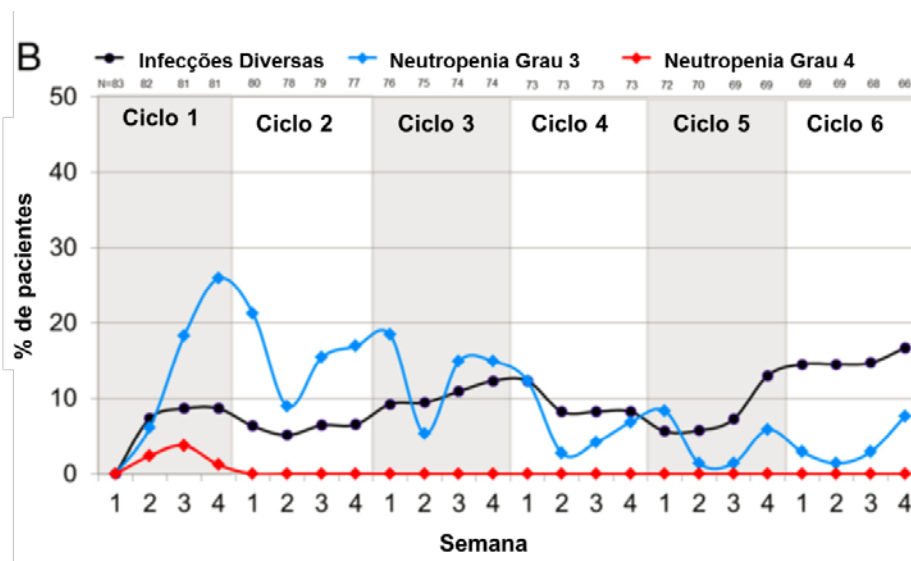
Em relação ao perfil de segurança, neutropenia, leucopenia, fadiga e anemia foram os EAs mais comuns em todos os subgrupos no grupo tratado com palbociclibe mais letrozol. A análise da frequência de neutropenia, por grau, durante os primeiros seis ciclos de tratamento, demonstrou que houve uma tendência decrescente na neutropenia de graus 3 a 4 ao longo do tempo.

Como, geralmente, a neutropenia aumenta o risco de infecção, o estudo avaliou a presença de infecção de qualquer grau ou infecção de graus 3 e 4 nos pacientes tratados com palbociclibe associado com letrozol e que apresentaram neutropenia durante os primeiros seis ciclos de tratamento. Os resultados mostraram que, dentre aqueles que apresentaram neutropenia de grau 3 e 4, 71,7% não tiveram infecções de qualquer grau e não houve infecções de grau 3 ou 4.

Portanto, verificou-se que não há associação entre a presença de neutropenia de graus 3 e 4 e a presença de infecções de qualquer grau nos pacientes tratados com palbociclibe



e letrozol, conforme demonstrado na Figura 15. Além disso, não foram observados casos de neutropenia febril neste grupo de pacientes.



**Figura 15.** Frequência de neutropenia graus 3 e 4 e infecções por todos os tipos durante os seis primeiros ciclos de tratamento nos pacientes tratados com palbociclibe mais letrozol, segundo Finn e colaboradores, 2016. (58)

Desta forma, conclui-se que a mielossupressão associada ao tratamento com palbociclibe é diferente da mieloablação causada pela quimioterapia, caracterizada por neutropenia de início agudo e supressão prolongada de todas as linhas celulares. Além disso, estudos clínicos que avaliaram a eficácia e segurança do palbociclibe demonstraram que a neutropenia associada ao medicamento é de fácil manejo, conduzido por meio de atraso do ciclo de tratamento, interrupção temporária ou redução de dose, sem haver a necessidade do uso rotineiro de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). Diante de tal fato, sugere-se que leucócitos já maduros seguem presentes na medula óssea durante o tratamento com palbociclibe, e podem atingir rapidamente a corrente sanguínea quando o nível de concentração sérica do medicamento é reduzido.

De forma geral, o estudo concluiu que a magnitude do benefício clínico observado previamente para a combinação de palbociclibe mais letrozol foi consistente entre os subgrupos analisados, com resultados obtidos na população global. A frequência de neutropenia grau 3-4 na população de segurança diminuiu ao longo do tempo. Além disso, a neutropenia não foi associada com infecções sérias ou complicações infecciosas.

## ESTUDO PALOMA 2

**Diéras et al., 2017 (59)**

Diéras e colaboradores, (59) apresentaram um estudo na 42ª edição do congresso da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), em setembro de 2017, que teve como objetivo avaliar e descrever os padrões clínicos da neutropenia e outros EAs hematológicos em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH+/HER2-, que receberam palbociclibe mais letrozol como primeira linha de tratamento no estudo PALOMA 2. (41) O desenho do estudo PALOMA 2 (41) e a metodologia utilizada, incluindo os critérios de elegibilidade das pacientes, foram descritos anteriormente neste documento.

Foram realizadas análises de segurança dos EAs hematológicos baseadas nos dados laboratoriais de todas as pacientes tratadas com uma ou mais doses do tratamento do estudo. Para avaliação da neutropenia, foram utilizados os resultados dos testes laboratoriais de neutrófilos (porcentagens ou contagem absoluta). Análises relacionadas às descontinuações e reduções de dose causadas pela neutropenia e outros EAs hematológicos também foram realizadas, baseadas em dados de EAs reportados nos formulários de relato de caso para todos os pacientes tratados com uma ou mais doses do tratamento do estudo. Infecções (qualquer grau ou graus 3 e 4) também foram analisadas e consideradas sobrepostas a neutropenia caso tivessem ocorrido no primeiro dia do evento de neutropenia ou durante o período em que o evento de neutropenia (qualquer grau ou graus 3 e 4) ocorreu. A relação entre as características do baseline e o tratamento emergente da neutropenia de graus 3 e 4 foi analisada para pacientes no braço palbociclibe mais letrozol utilizando testes qui-quadrado. Também foram realizadas análises para avaliar a influência da redução de dose do palbociclibe, independentemente da causa, na SLP das pacientes recebendo palbociclibe mais letrozol.

No total, foram incluídas 666 pacientes no estudo PALOMA 2, no período entre fevereiro de 2013 e julho de 2014 (n = 444, palbociclibe mais letrozol; n=222, placebo mais letrozol). As características demográficas e do *baseline* das pacientes foram geralmente equilibradas em ambos os grupos de tratamento. A duração mediana do tratamento foi significativamente maior no grupo palbociclibe mais letrozol *versus* placebo mais letrozol (603,0 [intervalo, 1,0–1.037,0] *versus* 413,0 [10,0–1071,0] dias, respectivamente).

A frequência de neutropenia de qualquer grau foi maior no grupo palbociclibe mais letrozol *versus* placebo mais letrozol (95,3% *versus* 18,9%), com achados similares para neutropenia de grau 3/4 (67,1% *versus* 1,4%, respectivamente).

O tempo mediano desde a primeira dose até a menor contagem de neutrófilos foi de 85,0 dias (intervalo, 13–930) para o grupo palbociclibe mais letrozol, e de 128,0 (13–958) dias para o grupo placebo mais letrozol (dados não mostrados).

Similar à neutropenia, anemia de qualquer grau e trombocitopenia ocorreram mais frequentemente no grupo palbociclibe mais letrozol. Entretanto, a incidência global desses EAs foi menor do que a incidência da neutropenia e sua gravidade foi geralmente leve (principalmente grau 1/2).

A descontinuação permanente do tratamento do estudo devido à ocorrência de neutropenia por todas as causas (1,1%) ou devido à diminuição da contagem de neutrófilos (0,5%) ocorreu somente no grupo palbociclibe mais letrozol (Tabela 12). A redução de dose devido à ocorrência de neutropenia por todas as causas (24,3% *versus* 0,5%) ou devido à diminuição da contagem de neutrófilos (5,2% *versus* 0%) ocorreu mais frequentemente no grupo palbociclibe mais letrozol *versus* grupo placebo mais letrozol (Tabela 12). Entre as pacientes do grupo palbociclibe mais letrozol que tiveram redução de dose devido aos EAs por todas as causas, 67,5% e 14,4% tiveram redução de dose associada com neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos, respectivamente. A redução de dose devido aos EAs hematológicos, excluindo neutropenia, ocorreu em uma porção substancialmente menor de pacientes (Tabela 13).

**Tabela 13.** Descontinuação do tratamento e redução devido a ocorrência de EAs hematológicos. Adaptado de Diéras *et al.*, 2017. (59)

	Palbociclibe + Letrozol (N=444)	Placebo + Letrozol (N=222)
<b>Características</b>		
<b>Descontinuação permanente, n (%)</b>		
Neutropenia	5 (1,1)	0
Diminuição na contagem de neutrófilos	2 (0,5)	0
<b>Descontinuação temporária, n (%)</b>		
Neutropenia	243 (54,7)	2 (0,9)
Diminuição na contagem de neutrófilos	59 (13,3)	1 (0,5)
Leucopenia	28 (6,3)	0
Diminuição na contagem de células brancas	17 (3,8)	0
Anemia	9 (2,0)	0
Neutropenia febril	7 (1,6)	0
Trombocitopenia	5 (1,1)	1 (0,5)
Diminuição na contagem de plaquetas	2 (0,5)	0
<b>Redução de dose, n (%)</b>		
Neutropenia	108 (24,3)	1 (0,5)

Diminuição na contagem de neutrófilos	23 (5,2)	0
Neutropenia febril	6 (1,4)	0
Leucopenia	5 (1,1)	0
Diminuição na contagem de células brancas	4 (0,9)	0
Anemia	2 (0,5)	0
Trombocitopenia	1 (0,2)	0
Diminuição na contagem de plaquetas	1 (0,2)	0

Com relação às características do *baseline* que influenciam no risco de desenvolvimento de neutropenia grau 3 e 4, a análise univariada identificou que características como raça branca, etnia asiática e contagem absoluta de neutrófilos no *baseline* de  $<3,68 \times 10^3/\text{mm}^3$ , são fatores de riscos potenciais para o desenvolvimento de neutropenia grau 3/4, no grupo palbociclíbe mais letrozol (Tabela 14).

Infecções (qualquer grau) sobrepostas a neutropenia ocorreram em 219 (51,8%) pacientes com neutropenia (todos os graus) no grupo palbociclíbe mais letrozol, sendo que a maior parte das infecções sobrepostas (96,5%) foi de grau 1/2. Infecções sobrepostas de grau 3/4 ocorreram somente em 15 (3,5%) pacientes com neutropenia (todos os graus), e, entre esses 15 pacientes, as infecções de grau 3/4 foram relacionadas a infecções urinárias (grau 3 – n=4), celulite (n=3), gripe (n=2), apendicite, celulite mamária, bronquite, gastroenterite viral, pneumonia, sinusite e urosepse grau 4 (cada um com n=1).

**Tabela 14.** Risco de desenvolvimento de neutropenia grau 3/4 relacionado às características clínicas das pacientes recebendo palbociclíbe mais letrozol. Adaptado de Diéras *et al.*, 2017. (59)

Características clínicas	Palbociclíbe + letrozol com neutropenia grau 3/4 (n=298)	Palbociclíbe + letrozol sem neutropenia grau 3/4 (n=146)	Odds Ratio	Valor p
<b>Raça, n (%)</b>				
Branca	214 (71,8)	130 (89,0)		
Não branca	84 (28,2)	16 (11,0)	0,314	<0,0001
<b>Etnia, n (%)</b>				
Asiática	58 (19,5)	7 (4,8)		
Não asiática	240 (80,5)	139 (95,2)	4,799	0,0002
<b>Contagem absoluta de neutrófilos no baseline, n (%)</b>				
≥ valor mediano	112 (37,6)	111 (76,0)		
≤ valor mediano	186 (62,4)	35 (24,0)	0,19	<0,0001

Neutropenia incluiu os testes laboratoriais de neutrófilos (contagem absoluta ou porcentagem). Mediana de contagem absoluta de neutrófilos =  $3.68 \times 10^3/\text{mm}^3$

Entre os 298 pacientes recebendo palbociclibe mais letrozol com neutropenia grau 3/4, 93 (31,2%) pacientes tiveram infecções sobrepostas (todos os graus), e seis (2%) pacientes tiveram infecções sobrepostas de grau 3/4. Infecções (todos os graus) que ocorreram com uma incidência de  $\geq 5\%$  nos pacientes com neutropenia grau 3/4 incluíram infecção do sistema respiratório superior (19,4%), nasofaringite (18,3%), infecção do trato urinário (11,8%), herpes oral (10,8%), sinusite (9,7%), herpes zoster (6,5%) e rinite (5,4%). Todas as infecções sobrepostas foram grau  $< 3$ . Neutropenia febril foi reportada em 1,8% dos pacientes no grupo palbociclibe mais letrozol e não resultou em descontinuação permanente do tratamento.

A análise do impacto da redução de dose na SLP, considerando três diferentes pontos de referência no tempo do estudo (3, 6 e 9 meses), demonstrou que a SLP foi similar entre os pacientes que experimentaram a redução de dose *versus* aqueles que não experimentaram redução de dose, no grupo palbociclibe mais letrozol.

De acordo com o estudo, foi possível concluir que os perfis de neutropenia após o uso de palbociclibe mais letrozol foram geralmente consistentes com os observados no estudo Paloma 1. (2) Mesmo que a incidência de neutropenia tenha sido maior no grupo palbociclibe mais letrozol, ela foi manejável com a modificação de dose e raramente permitiu uma descontinuação permanente do tratamento. A taxa de neutropenia febril foi baixa (1,8%) e não resultou em descontinuação permanente do tratamento. Anemia e trombocitopenia também ocorreram mais frequentemente no grupo palbociclibe mais letrozol, porém, com uma incidência menor do que a neutropenia, e foram na sua maioria de grau 1/2. Embora aproximadamente dois terços das reduções de dose de palbociclibe tenham sido atribuídos à neutropenia, essas reduções parecem não comprometer a eficácia do medicamento, medida pela SLP.

## **ESTUDOS DE BRAÇO ÚNICO**

Nesta seção foram incluídos dois estudos de mundo real que não foram incluídos como evidências principais porque não respondem completamente à pergunta PICO, especialmente, em relação ao desenho do estudo (braço único). Essas evidências confirmam a efetividade do palbociclibe e, portanto, foram considerados relevantes para complementar os resultados até aqui apresentados.

## **Taylor-Stokes *et al.*, 2018 (60)**

*Ibrance Real World Insights* (IRIS) foi um estudo retrospectivo, conduzido por Taylor-Stokes *et al.*, 2018 (60) cujo objetivo foi avaliar o uso de palbociclibe em pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, em um ambiente de mundo real.

As pacientes elegíveis deveriam ter 18 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-. Todas as pacientes receberam tratamento com palbociclibe, combinado a um inibidor de aromatase, como terapia endócrina inicial, ou com fulvestranto, naquelas que apresentaram progressão da doença após receberem terapia endócrina. Apesar dessa publicação reportar os resultados para os dois grupos, essa descrição foi focada nos resultados dos pacientes em primeira linha de tratamento (palbociclibe + inibidor de aromatase).

Os desfechos do estudo incluíram TRO, taxa de benefício clínico (TBF), SLP e taxa de sobrevida em 6, 12, 18 e 24 meses. Foram extraídos dados de 652 pacientes, sendo 55,2% tratadas em primeira linha com palbociclibe mais inibidor de aromatase e 44,8% com palbociclibe mais fulvestranto. Os inibidores de aromatase mais comumente prescritos foram letrozol (79,4%), anastrozol (15,3%) e exemestano (5,3%).

No momento da extração dos dados, dentre o grupo que recebeu palbociclibe mais inibidor de aromatase, 78,9% ainda estavam recebendo o tratamento. Dentre essas pacientes, 19,7% realizaram ajuste de dose, sendo a maioria com um único ajuste (84,5%). O tratamento foi descontinuado em 76 pacientes (21,1%), mais frequentemente devido a progressão da doença (73,7%).

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

Em conclusão, o estudo IRIS demonstra que, em um ambiente de mundo real, o tratamento de palbociclibe em combinação a um inibidor de aromatase apresenta uma efetividade favorável em relação ao tratamento com hormonioterapia isolada.

### **Stearns *et al.*, 2018 (61)**

Stearns *et al.*, 2018 (61) conduziram uma análise a partir do programa de acesso expandido para palbociclibe em combinação ao letrozol, para o tratamento de primeira linha do câncer de mama RH+/HER-. Além do objetivo primário de permitir acesso ao medicamento antes da comercialização, o objetivo secundário do programa foi de fornecer dados adicionais de segurança e QV do tratamento com palbociclibe mais letrozol.

Os critérios de elegibilidade incluíram mulheres de 18 anos ou mais, na pós-menopausa, com diagnóstico de câncer de mama metastático RH+/HER2-. O tratamento com palbociclibe mais letrozol continuou até progressão da doença, toxicidade inaceitável, retirada do consentimento ou disponibilidade comercial do palbociclibe.

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

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

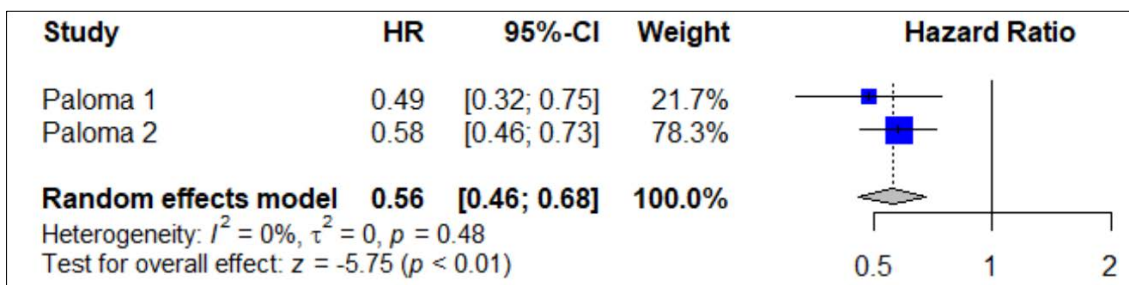
índice EQ-5D e a EVA foi mantido durante o tratamento, com diferenças mínimas em relação ao *baseline*.

Os autores concluíram que, em mundo real, o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- com palbociclíbe associado com letrozol foi bem tolerado, sendo que o perfil de segurança foi consistente ao previamente reportado nos ensaios clínicos publicados anteriormente.

### 3.12 Metanálise para o desfecho SLP

Considerando os resultados do PALOMA 1 (56) e do PALOMA 2 (41) em termos de SLP, e dada a similaridade da população incluída e os métodos de análise nos dois estudos, foi conduzida uma metanálise para o desfecho SLP, utilizando o software *Review Manager* (RevMan) disponibilizado pela *Colaboração Cochrane*, na sua versão 5.4.1.

Assim, a partir do *Hazard Ratio* para o desfecho SLP do PALOMA 1 (0,49; IC: 0,32-0,75) e PALOMA 2 (0,58; IC: 0,46-0,73) e usando um modelo estatístico de efeitos randômicos, na metanálise, o resultado combinado da SLP indicou um HR de 0,56 favorecendo a associação de palbociclíbe + letrozol (IC: 0,46-0,68) com 0% de heterogeneidade. (Figura 16) Ou seja, esse HR para SLP indica que as pacientes tratadas com *palbociclíbe + letrozol* têm um risco relativo de redução da progressão da doença de 44% em relação às tratadas com *letrozol* em monoterapia. Apesar do resultado ser fortemente influenciado pelos dados do Paloma 2 (maior peso), a análise combinada do PALOMA 1 e PALOMA 2, mostra a superioridade em favor do palbociclíbe + letrozol quando comparado com letrozol isolado.



**Figura 16.** Resultado da metanálise para o desfecho sobrevida livre de progressão, considerando os resultados dos estudos PALOMA 1 (56) e PALOMA 2. (41)



Considerando todos os aspectos acima apresentados, pode-se concluir que o benefício clínico gerado pela associação entre palbociclibe e letrozol, em termos de eficácia, é significativamente maior do que o observado para letrozol em monoterapia, na primeira linha de tratamento do câncer de mama metastático RH+/HER2-. Palbociclibe apresenta, ainda, um perfil de segurança tolerável e manejável, sendo que seu principal evento adverso, a neutropenia, não provoca desfechos clínicos sérios, sendo reversível e sem complicações. Na prática do SUS, entende-se que o manejo dos pacientes não será complexo, não demandando nenhum protocolo especial de monitoramento.

### **3.13 Considerações sobre a carga da doença e evidências clínicas**

Considerando o exposto no capítulo anterior, cabem as seguintes considerações sobre as evidências de eficácia e segurança do palbociclibe no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, em primeira linha:

#### **3.13.1 Cenário do câncer de mama no SUS**

1. O câncer de mama é o mais frequente em mulheres no Brasil, sendo a principal causa de morte por câncer nesta população. Geralmente, as mulheres são diagnosticadas no SUS em estadios avançados ou metastáticos, sendo nessa fase, considerado uma doença incurável. (8,19)
2. Como tratamento paliativo sistêmico, no âmbito da Política Nacional de Combate e Prevenção do Câncer (PNCPC), o SUS oferta a hormonioterapia isolada em 1ª e 2ª linhas.
3. Para as pacientes que apresentam progressão após o tratamento com a hormonioterapia isolada, o SUS preconiza o uso de até duas linhas de quimioterapia.
4. Todos os algoritmos de tratamento no SUS são definidos nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) específicas para o carcinoma de mama. (6)

### 3.13.2 Magnitude dos resultados de eficácia e segurança

1. As evidências principais são oriundas de um ensaio clínico, denominado PALOMA 2, descrito em quatro publicações (40,41,53,54) e um estudo de mundo real, denominado Flatiron. (42)
2. O PALOMA 2, (41) quando avaliado pela ferramenta de viés da Cochrane (RoB 2.0), apresenta baixo risco de viés para todos os domínios avaliados. Já o estudo de mundo real, quando avaliado pelo instrumento ROBINS-I, apresentou risco geral moderado de viés.
3. O desfecho primário deste ensaio clínico foi a SLP avaliada pelo investigador, definida como o tempo entre a randomização e a progressão da doença radiológica ou morte durante o estudo. O estudo incluiu pacientes na pós-menopausa com metástase visceral, óssea e não visceral.
4. No PALOMA 2, (41) a mediana da SLP foi de 24,8 meses (IC: 95%: 22,1 a não estimável) no grupo palbociclibe + letrozol, em comparação com 14,5 meses (IC 95%: 12,9 a 17,1) no grupo placebo + letrozol (HR para progressão da doença ou morte: 0,58; IC 95%: 0,46 a 0,72; p-valor<0,001). A atualização desses dados mostra um ganho ainda maior, com SLP de 27,6 meses (IC 95%: 22,4 a 30,3) no grupo palbociclibe + letrozol *versus* 14,5 meses (IC 95%: 12,3 a 17,1) no grupo letrozol isolado. Esses ganhos foram mantidos independentemente do sítio de doença, ou seja, mesmo as mulheres com doença óssea exclusiva tiveram ganhos em termos de SLP.
5. Os pacientes tratados com palbociclibe + letrozol apresentaram um risco significativamente menor de progressão ou morte em relação aquelas tratadas com letrozol isolado, independentemente do intervalo livre da doença, sendo esse um resultado muito significado do ponto de vista clínico no SUS, visto que muitas pacientes, ao progredirem rapidamente com a hormonioterapia isolada, são tratadas com linhas posteriores de quimioterapia.
6. Em relação à SG, o ensaio clínico não reportou, ainda, a análise final dos resultados. Entretanto, em recente análise de mundo real, realizada com dados de pacientes registrados na base Flatiron Health Inc. entre fevereiro de 2015 a fevereiro de 2019, DeMichele *et al.* 2019 (42) concluíram que em população heterogênea de pacientes com câncer de mama metastático RH+/HER2- (n = 1.430), palbociclibe em combinação com letrozol demonstrou melhora estatisticamente significativa de SG em relação ao letrozol isolado, com um HR

de 0,58 (IC 95%: 0,46–0,73). Esses resultados foram mantidos em pacientes com ou sem metástase visceral ou com doença óssea apenas.

7. O evento adverso com maior relevância clínica foi a neutropenia; contudo, nenhum caso de neutropenia febril foi reportado nas pacientes expostas ao palbociclibe durante o seguimento do estudo. Esse dado foi confirmado em análises posteriores. Portanto, a implementação do seu acesso no SUS não implicará em desenvolvimento de protocolo de monitoramento específico.

### **3.13.3 Limitações das evidências**

1. As evidências principais são oriundas de um ensaio clínico (PALOMA 2) e de um estudo de mundo real (Flatiron).
2. Mesmo sendo um desfecho secundário, os dados de sobrevida global ainda não estão maduros para serem analisados no ensaio clínico principal.
3. O principal dado de sobrevida global é oriundo de um estudo retrospectivo conduzido em ambiente real. Apesar das limitações decorrentes da não randomização, este estudo tem características importantes, pois os dados são oriundos de uma grande base de dados e diversas características foram ajustadas por meio de método estatístico apropriado.

### **3.13.4 Relevância da SLP como desfecho no câncer de mama**

1. Há muitas situações nas quais um desfecho baseado no tumor, como a SLP, é relevante como parâmetro primário de eficácia em ensaios clínicos em primeira linha. Nesses cenários, nos quais o câncer de mama é um excelente exemplo, torna-se mais difícil demonstrar ganho de SG na primeira linha, possivelmente, como resultado da administração pós-estudo de terapias eficazes. (62) Nesses casos, a SLP torna-se um desfecho relevante, pois está disponível mais precocemente do que a SG, tem menos influência pelas causas de morte concorrentes e pelos tratamentos administrados pós progressão. Por outro lado, a SLP e outros desfechos baseados no tumor também sofrem limitações, (62) estando sujeito a erro e viés de medição. (63)
2. Um estudo conduzido por MacEwan *et al.* em 2019 (57) demonstrou que pacientes com câncer de mama metastático demonstraram uma forte

preferência por períodos mais longos de doença estável, mesmo quando a SG foi mantida fixa, destacando o valor da SLP para pacientes com câncer de mama metastático, mesmo quando ela não contribui para a SG, corroborando com a importância deste desfecho para os pacientes e para os tomadores de decisão regulatória e de incorporação de tecnologias em saúde.

3. O objetivo destas novas terapias anticâncer, como aquelas direcionadas à angiogênese tumoral ou a receptores de fatores de crescimento tumoral, não é a diminuição do tumor, mas a inibição do seu crescimento. A SLP informa sobre a diminuição e a estabilização do tumor. A progressão do tumor pode causar sintomas extremamente desconfortáveis e desagradáveis, mas o valor da estabilização do tumor também é importante; podendo fornecer benefício clínico se reduzir a morbidade física e psicológica. (64)

#### 4 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE (ATS)

Algumas das principais agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) recomendam palbociclibe para o tratamento do câncer de mama metastático ou avançado, RH+/HER2-, conforme listado a seguir:

- a) O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) reconhece que há uma necessidade não atendida para este grupo de pacientes e que o uso de palbociclibe (Ibrance®) em combinação com letrozol gera benefício clínico, prolongando a sobrevida livre de progressão (SLP) das pacientes em primeira linha o que, provavelmente, poderá resultar em um aumento na SG. Concluiu-se, ainda, que o palbociclibe é custo-efetivo, na perspectiva do Reino Unido. (44)
- b) No Canadá, o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) também recomenda a combinação de palbociclibe com letrozol na primeira linha de tratamento de mulheres com câncer de mama metastático/avançado RH+/HER2-, baseado no benefício clínico demonstrado nas evidências científicas. (45)
- c) A Agência escocesa de ATS, denominada *Scottish Medicines Consortium* (SMC), recomendou positivamente a incorporação do palbociclibe para o tratamento, em primeira linha, do câncer de mama localmente avançado ou metastático RH+/HER2- associado ao letrozol pelo fato deste esquema terapêutico ser mais eficaz e efetivo do que o esquema em monoterapia com letrozol. (43)
- d) A Agência australiana de ATS, *Therapeutic Goods Administration* (TGA), incorporou o palbociclibe, em combinação com inibidor de aromatase, para a primeira linha de tratamento do câncer de mama avançado ou metastático, inoperável e com RH+/HER2-. (46)

## **5 AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DO SUS**

### **5.1 Objetivo**

Avaliar a relação de custo-efetividade do palbociclibe associado ao letrozol em relação ao letrozol isolado no tratamento de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, em primeira linha, na perspectiva do SUS.

### **5.2 População-alvo**

Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado ou metastático, RH+/HER2-. Foram consideradas pacientes em primeira linha, ou seja, sem tratamento prévio para a doença em estadio avançado ou metastático.

### **5.3 Horizonte temporal**

Foi considerado um horizonte temporal de *lifetime* (acompanhamento das pacientes por até 30 anos). Este horizonte de tempo foi considerado suficientemente longo para avaliação da relação de custo e efetividade dos diferentes tratamentos avaliados sob a perspectiva do SUS.

### **5.4 Perspectiva**

A análise foi conduzida sob a perspectiva do SUS, tendo o Ministério da Saúde como coordenador da Política Nacional de Prevenção e Combate ao Câncer.

### **5.5 Intervenção e comparadores**

A intervenção avaliada foi o palbociclibe em associação ao letrozol em primeira linha em relação ao letrozol em monoterapia. O letrozol em monoterapia é, atualmente, disponível no SUS e recomendado na DDT do Ministério da Saúde para o carcinoma de mama.

(6)

## **5.6 Taxa de desconto**

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (65)

## **5.7 Desfechos de efetividade**

Os desfechos clínicos considerados foram anos de vida ganho (AVG) e anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ).

## **5.8 Desfechos econômicos**

Os desfechos econômicos foram custos médicos diretos usados pelo sistema de saúde, incluindo os recursos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custo com os medicamentos, exames, procedimentos e eventos adversos.

## **5.9 Estrutura do modelo**

O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-efetividade, uma vez que o modelo tem como objetivo, comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde envolvidos no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático em pacientes na pós-menopausa RH+/HER2-. Foi desenvolvido um modelo analítico de decisão em Microsoft Excel®.

Para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos foi elaborado um modelo de sobrevida particionado, que teve como base três estados de saúde mutuamente exclusivos:

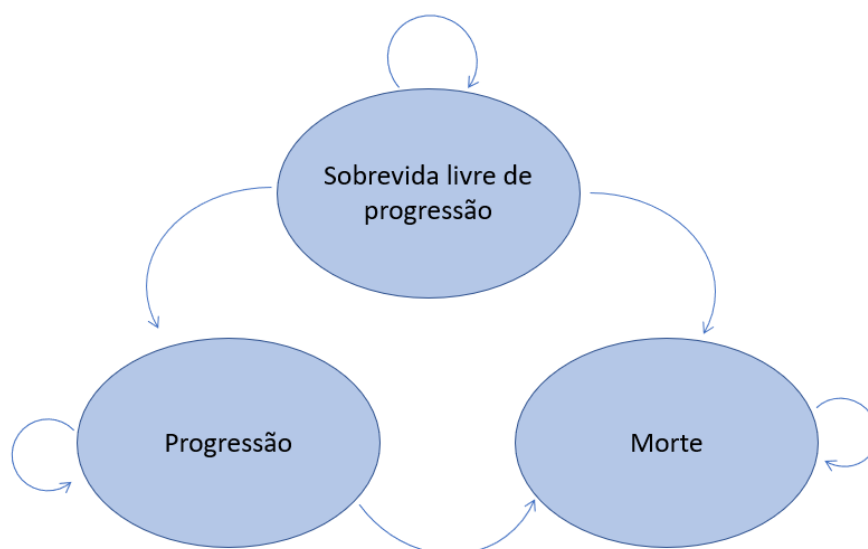
- Sobrevida livre de progressão (SLP)
- Doença em progressão (DPr)
- Morte

A coorte hipotética de pacientes inicia a simulação no estado “sobrevida livre de progressão”, sendo que ao longo dos ciclos mensais, podem permanecer neste estado, ou

transitar para os estados “Doença em progressão” ou “morte”. Pacientes que se encontram no estado “doença em progressão”, a cada ciclo mensal, podem se manter neste estado ou transitar para estado absorvivo “morte”.

A opção por um ciclo mensal se deu de acordo com a periodicidade do tratamento com palbociclibe, que de acordo com as informações disponíveis na bula do produto, o tratamento é realizado por 21 dias, seguidos de 7 dias de intervalo. (66)

Cada estado de saúde apresenta custos e valores de utilidade próprios, relacionados ao tipo de tratamento e qualidade de vida específicos do estado de saúde em que o paciente se encontra. O modelo considera apenas custos médicos diretos: aquisição de medicamentos, acompanhamento, progressão, fim da vida e o manejo de eventos adversos relacionados ao tratamento. A Figura 17 representa esquematicamente a estrutura do modelo.



**Figura 17.** Representação esquemática do modelo utilizado na análise de custo-efetividade do palbociclibe tratamento de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH positivo e HER2 negativo.

## 5.10 Dados clínicos

O modelo econômico baseia-se em uma abordagem de sobrevida particionada para determinar a proporção de pacientes em cada estado de saúde previamente definido. Essa abordagem apoia-se em dois pilares principais: SG e SLP. A primeira é utilizada para determinar os pacientes que estão vivos, enquanto a segunda é utilizada para determinar o número de pacientes vivos e livres de progressão. A combinação das duas informações é utilizada para se



estimar o número de pacientes que permanecem no modelo, mas em progressão da doença, conforme a Equação 1.

$$\begin{aligned} SLP &= P_{SLP}(t) \\ Morte &= 1 - P_{SG}(t) \\ DPr &= P_{SG}(t) - P_{SLP}(t) \end{aligned}$$

**Equação 1.** Definição geral de um modelo de sobrevida particionado.

Onde  $P_{SLP}(t)$  representa a proporção de pacientes em SLP no tempo  $t$  e  $P_{SG}(t)$  a proporção de pacientes vivos no tempo  $t$ . A proporção de pacientes em progressão (DPr) é extrapolada através da diferença da proporção de pacientes vivos e em SLP.

Uma vez que a maior parte dos estudos clínicos tem um tempo de seguimento menor quando comparado ao horizonte de tempo modelado, a projeção das curvas de SG e SLP se faz necessária, cujos detalhes metodológicos estão apresentados na sequência.

Os parâmetros clínicos utilizados no modelo (SG e SLP) foram extraídos da literatura e estão descritos na sequência, de acordo com o cenário (referência e alternativo).

As curvas de SLP e SG foram parametrizadas por funções paramétricas de sobrevivência, sendo elas: exponencial, Weibull e Gompertz. A escolha da distribuição para a parametrização de cada uma das curvas foi definida por meio de critérios estatísticos e pela avaliação visual do ajuste proporcionado em relação às curvas de Kaplan-Meier (KM) apresentadas nos estudos.

#### **A. Cenário referência**

A SG foi modelada a partir do estudo Flatiron, publicado por DeMichele *et al.*, 2019. (42) Trata-se de uma análise retrospectiva realizada a partir de dados de mundo real, que teve como objetivo avaliar melhora da SG e SLP entre pacientes câncer de mama avançado RH+/HER2-, tratados com palbociclibe mais letrozol *versus* letrozol em monoterapia. A metodologia e resultados deste estudo estão apresentados na seção de “Evidências científicas” deste documento. Esse dado foi utilizado por ser a melhor evidência disponível para este desfecho, sendo usado tanto no “cenário referência” quanto no “cenário alternativo”.

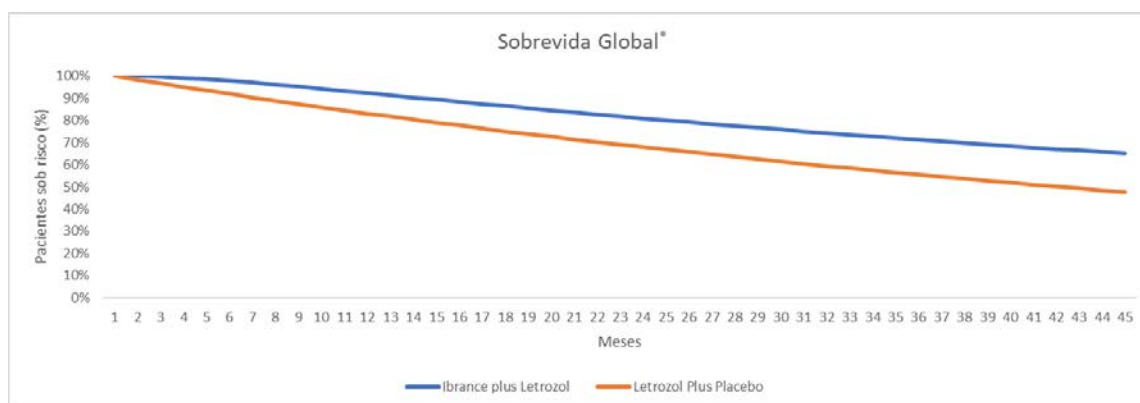
Já a SLP foi extraída do seguimento de longo prazo do estudo PALOMA 2 publicada por Rugo *et al.*, 2019., (40) que avaliou uma população de pacientes na pós-menopausa com câncer de mama avançado, RH+/HER2- em primeira linha de tratamento. A descrição completa da metodologia e resultados deste estudo está apresentada na seção “Evidências científicas”.

### 5.10.1 Sobrevida global

Para a SG, a função de melhor ajuste visual em relação à curva de Kaplan-Meier foi a de log-normal, para palbociclibe em combinação com letrozol, e exponencial para letrozol em monoterapia. A Tabela 15 apresenta os parâmetros da função de sobrevivência, enquanto a Figura 18 apresenta as curvas parametrizadas.

**Tabela 15.** Parametrização da função de SG para pacientes em tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, em primeira linha de tratamento. – Cenário referência

Parâmetro	Palbociclibe + letrozol	Letrozol monoterapia
<b>A</b>	4,31	4,09
<b>B</b>	1,23	2,95



**Figura 18.** Parametrização das curvas de sobrevida global de acordo com distribuição de log-normal para palbociclibe mais letrozol e exponencial para letrozol em monoterapia. \*O eixo y representa o complementar das funções de probabilidade acumulada.

### 5.10.2 Sobrevida livre de progressão

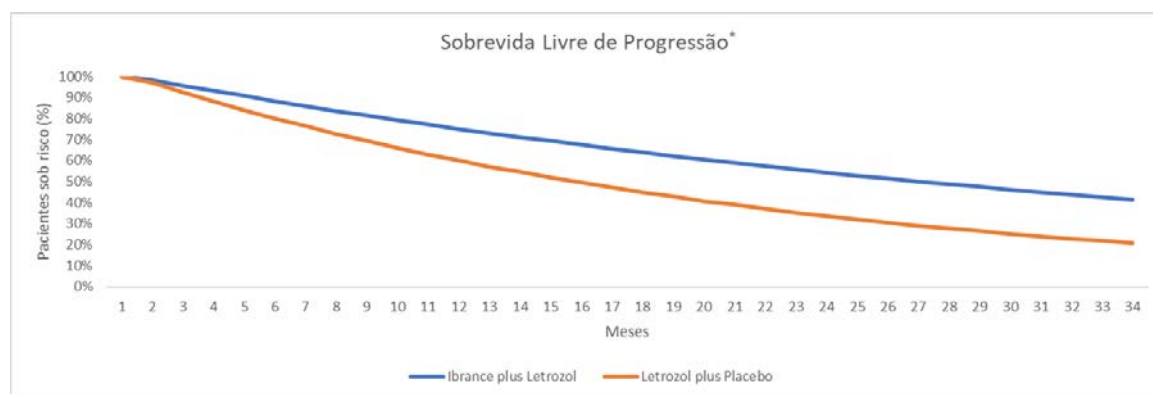
A curva de SLP de letrozol em monoterapia foi parametrizada através da função de sobrevivência exponencial, que apresentou melhor ajuste aos dados. Já a curva de palbociclibe

+ letrozol foi estimada através da aplicação do inverso do *Hazard Ratio* (HR) à curva do comparador, sob a premissa de riscos proporcionais. Foi adotada esta abordagem porque a curva do medicamento não apresentou um ajuste adequado quando parametrizada pelas funções de sobrevivência utilizadas nesta análise. A Tabela 16 apresenta os parâmetros, enquanto a Figura 19 apresenta as curvas parametrizadas.

**Tabela 16.** Parametrização da função de SLP para pacientes em tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH+//HER2-, em primeira linha.

Parâmetro	Palbociclibe + letrozol	Letrozol monoterapia
A	HR: 0,56	1,019
B	HR: 0,56	0,048

HR: *Hazard ratio*.



**Figura 19.** Parametrização das curvas de SLP de acordo com a distribuição exponencial para letrozol e inverso do HR para palbociclibe + letrozol. \* O eixo y representa o complementar das funções de probabilidade acumulada.

### 5.10.3 Dados de utilidade

As utilidades pré-progressão (SLP) foram estimadas com base nos valores do questionário EQ-5D coletados na subanálise do estudo PALOMA-2, (41) realizada por Rugo *et al.*, 2018, (54) que avaliou uma população de pacientes pós-menopausa com câncer de mama avançado, RH+/HER2-em primeira linha de tratamento. Já os dados de utilidade para pacientes com a doença em progressão, foram estimados com base na equação relatada por Lloyd *et al.*, 2006 (67) que conduziu um estudo para avaliar os estados de utilidade em pacientes com câncer de mama metastático avançado. Esses dados de utilidade estão resumidos na Tabela 17. Importante salientar que não foram encontradas informações sobre a qualidade de vida de pacientes brasileiras com câncer de mama metastático RH+/HER2-.

**Tabela 17.** Dados de utilidade observados nos estudos conduzidos por Lloyd *et al.*, 2006, (67) e Rugo *et al.*, 2018. (54)

<b>Estado de saúde</b>	<b>Utilidade</b>
<b>Sobrevida livre de progressão</b>	0,740
<b>Doença em progressão</b>	0,454
<b>Morte</b>	0,000

#### **5.10.4 Frequência de eventos adversos**

A incidência de eventos adversos foi obtida dos dados apresentados no estudo PALOMA 2 conduzido por Finn *et al.*, 2016, (41) que avaliou o uso de palbociclibe em combinação com letrozol em pacientes tratados em primeira linha. Para a presente análise, foram incluídos os eventos adversos com grau maior ou igual a 3 e incidência de 2% ou mais. (Tabela 18).

**Tabela 18.** Incidência de eventos adversos (grau  $\geq 3$ ) observados no estudo conduzido por Finn *et al.*, 2016. (41)

<b>Evento adversos</b>	<b>Palbociclibe + letrozol</b>	<b>Letrozol monoterapia</b>
<b>Neutropenia</b>	66,4%	1,4%
<b>Leucopenia</b>	24,8%	0,0%
<b>Anemia</b>	5,4%	1,8%

#### **B. Cenário alternativo**

No cenário alternativo, tanto a SG quanto a SLP foram modeladas a partir dos dados do estudo de mundo real denominado Flatiron, publicado por DeMichele *et al.*, 2019, (42) e descrito na seção “Evidências científicas”. Os dados de utilidade e eventos adversos foram mantidos iguais ao cenário de referência, cujos valores foram descritos na Tabela 17 e Tabela 18.

#### **5.10.5 Sobrevida global**

Conforme apresentado na seção 5.10.1, o melhor ajuste visual em relação à curva de Kaplan-Meyer foi a de log-normal, para palbociclibe em combinação com letrozol, e exponencial para letrozol em monoterapia. A Tabela 15 apresenta os parâmetros da função de sobrevivência, enquanto a Figura 18 apresenta as curvas parametrizadas.

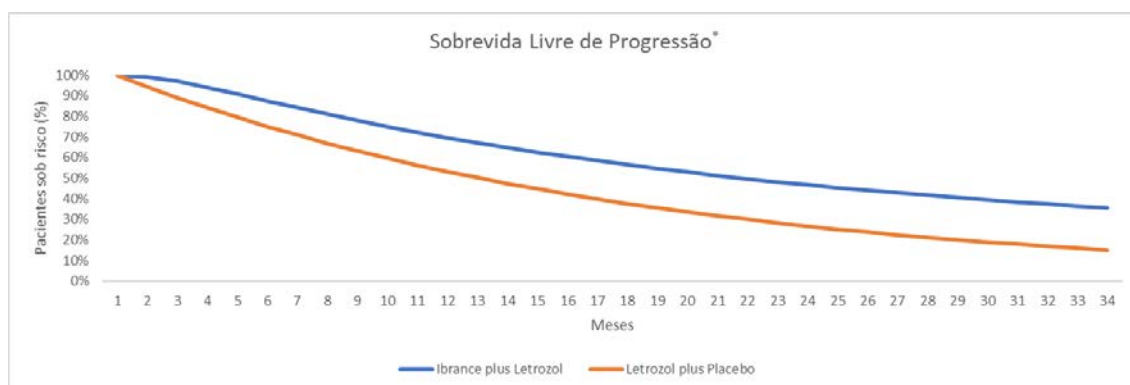
### 5.10.6 Sobrevida livre de progressão

A curva de SLP de letrozol em monoterapia foi parametrizada através da função de sobrevivência exponencial, que apresentou melhor ajuste aos dados. Já a curva de palbociclibe + letrozol foi estimada através da função Log-normal. A Tabela 18 apresenta os parâmetros enquanto a Figura 20 apresenta as curvas parametrizadas.

**Tabela 19.** Parametrização da função de SLP para pacientes em tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, em primeira linha. – Cenário alternativo: Estudo de mundo real Flatiron. (42)

Parâmetro	Palbociclibe + letrozol	Letrozol monoterapia
A	3,036	2,859
B	1,241	2,859

HR: Hazard ratio.



**Figura 20.** Parametrização das curvas de SLP de acordo com a distribuição exponencial para letrozol e inverso do HR para palbociclibe + letrozol. – Cenário alternativo: estudo de vida real Flatiron. (42) \* O eixo y representa o complementar das funções de probabilidade acumulada.

## 5.11 Dados de custo

### 5.11.1 Custo de tratamento com palbociclibe associado ao letrozol

Classicamente, os modelos econômicos apresentados à CONITEC têm considerado um preço fixo do medicamento durante todo o horizonte temporal da análise (cinco anos no caso do impacto orçamentário). De forma inovadora, para a incorporação do palbociclibe no SUS para o tratamento do câncer de mama metastático RH+/HER2-, a empresa propõe um modelo que prevê uma redução anual (a cada 12 meses) do preço do medicamento. Isso significa dizer que, caso seja incorporado no âmbito da Política de Assistência Oncológica no SUS, a partir da data da incorporação efetiva no SUS, a cada 12 meses e pelo período de 5 (cinco) anos, o

valor do procedimento compatível ao palbociclibe deverá ser reduzido conforme as informações, valores e termos apresentados na sequência.

Embora inovadora, a proposta ora formulada encontra amparo legal e permite à CONITEC o adequado exercício de sua competência e finalidade institucional (assim previstas pelos artigos 19-O e 19-Q da Lei nº 8.080/1990 e artigo 18, II do Decreto nº 7.646/2011), que compreendem não apenas a análise técnica, mas também clínica e **econômica** da incorporação, visando à **gestão eficiente dos recursos públicos para a saúde**.

**É importante salientar que além de contribuir para viabilizar o acesso das pacientes brasileiras com câncer de mama ao tratamento com palbociclibe, a empresa entende que este modelo de preço contribuirá para reduzir o impacto orçamentário incremental do Ministério da Saúde nos próximos anos, justamente num período em que, muito provavelmente, a economia do país ainda estará sofrendo os reflexos negativos da pandemia causada pelo SARS-CoV-2.**

#### **A. Preço Fábrica definido pela CMED**

A título de referência, a Tabela abaixo mostra os preços aprovados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), por apresentação e unitário (cápsula), considerando-se a informação oficial publicada em abril de 2021. Isso é importante para a comparação entre o preço registrado no país e a proposta apresentada pela empresa.

**Tabela 20.** Preço aprovado pela CMED para as três apresentações do palbociclibe.

Apresentação*	Preço da apresentação		Preço unitário (ICMS 18%)	
	PF 18%**	PMVG 18%***	PF18%	PMVG 18%
Palbociclibe 125mg	R\$ 15.152,25	R\$ 11.889,97	R\$ 721,54	R\$ 566,19
Palbociclibe 100mg	R\$ 10.887,18	R\$ 8.543,17	R\$ 518,44	R\$ 406,82
Palbociclibe 75mg	R\$ 7.576,12	R\$ 5.944,98	R\$ 360,77	R\$ 283,09

\* Caixa contendo 21 cápsulas

\*\* PF18%: Preço fábrica na alíquota de ICMS de 18% e PIS/COFINS de 12% aprovado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em abril de 2021

\*\*\* PMVG: Preço máximo de venda ao governo que corresponde a aplicação do CAP (21,53%) sobre o PF18%

É importante ressaltar que o palbociclibe possui carga tributária de ICMS (18%) e PIS/COFINS (12%); portanto, todos os estudos econômicos foram realizados com o medicamento nessa condição tributária. Caso o produto seja enquadrado na lista positiva e o

Ministério da Saúde busque a desoneração desses impostos, como tem realizado para outros medicamentos de alto custo, incluindo oncológicos como o trastuzumabe, o impacto econômico será menor, no montante equivalente aos valores desses impostos.

## **B. Preço proposto pelo fabricante**

Além do desconto ofertado já no primeiro ano da incorporação do palbociclibe em relação ao preço CMED, a empresa propõe, sobre o preço do ano 1, uma redução anual adicional, ano a ano, cujos valores estão apresentados na Tabela 21, Tabela 22 e Tabela 23.

O cálculo do custo de tratamento foi realizado da seguinte maneira:

- a) Para definição dos custos de tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER- com o palbociclibe, por paciente, foram considerados:
  - i. Ciclo de 28 dias, ou seja, 21 dias de tratamento com uma cápsula ao dia de palbociclibe + letrozol, com 7 dias de intervalo.
  - ii. Esse mesmo ciclo para as três apresentações do medicamento (75mg, 100mg e 125mg).
  - iii. 13 ciclos de tratamento por paciente por ano para o cálculo do valor do procedimento mensal, caso o medicamento seja incorporado como procedimento na Política de Combate e Prevenção ao Câncer (modelo atual de financiamento da assistência oncológica no SUS).

Trata-se de modelo econômico em que a empresa assume, desde o início, o compromisso de reduzir o preço ano a ano, mesmo no modelo de aquisição descentralizada pelos entes subnacionais do SUS ou pelos serviços habilitados em oncologia, globalmente, os preços ofertados representam descontos expressivos em relação àqueles aprovados pela CMED.

Adicionalmente, cabem as seguintes considerações:

- a) As análises econômicas foram realizadas com esses preços decrescentes, considerando o prazo de 5 (cinco) anos.
- b) No caso da custo-efetividade, usou-se a média aritmética simples dos preços no período (R\$ 4.539,97), visto que há no modelo somente uma entrada de preços.

- c) No modelo de impacto orçamentário usou-se o preço correspondente a cada ano, conforme descrito no capítulo seguinte deste documento.
- d) Essa proposta de redução anual de preços será mantida até o limite de 5 (cinco) anos, independentemente do número de pessoas tratadas ano a ano, a partir da estimativa da população-alvo calculada no modelo de impacto orçamentário (ver seção 6 deste documento).
- e) Mesmo que o preço aprovado na CMED seja linear para as três apresentações (75mg, 100mg e 125mg) (Tabela 20), a empresa propõe o menor preço da apresentação de 75mg (R\$5.365,00) para as outras duas apresentações de palbociclibe (100mg e 125mg), desde o ano 1. Essa lógica (mesmo preço para as três apresentações) se mantém nos demais anos, até o limite de cinco anos.
- f) A partir desse preço inicial, os demais serão reduzidos, ano a ano, nos termos e valores apresentado na Tabela 21, Tabela 22 e Tabela 23.
- g) Considerando o preço médio no período de 5 (cinco) anos (R\$ 4.539,97), os descontos médios em relação aos respectivos preços CMED são:
  - i. **Apresentação 125mg:** 70% de desconto sobre o PF18% e 62% sobre o PMVG18%
  - ii. **Apresentação 100mg:** 58% de desconto sobre o PF18% e 47% sobre o PMVG18%
  - iii. **Apresentação 75mg:** 40% de desconto sobre o PF18% e 24% sobre o PMVG18%.

Assim, com base neste modelo, a Tabela 24 mostra os custos mensal e anual do tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- com palbociclibe 75mg, 100mg e 125mg.



**Tabela 21.** Proposta de preço para o palbociclibe 125mg, no modelo de redução a cada 12 meses completos.

Apresentação*	Preço da apresentação*		Ano	Preço proposto		Desconto preço proposto (%)	
	PF 18%**	PMVG 18%***		PF18%**	PF 18%**	PMVG 18%***	
Palbociclibe 125mg	R\$ 15.152,25	R\$ 11.889,97	1	R\$5.365,00	65%	55%	
			2	R\$4.908,98	68%	59%	
			3	R\$4.491,71	70%	62%	
			4	R\$4.132,37	73%	65%	
			5	R\$3.801,79	75%	68%	
<b>Média****</b>				<b>R\$ 4.539,97</b>	<b>70%</b>	<b>62%</b>	

\* Embalagem com 21 cápsulas

\*\* PF18%: Preço fábrica na alíquota de ICMS de 18% e PIS/COFINS de 12% aprovado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em abril de 2021

\*\*\* PMVG: Preço máximo de venda ao governo que corresponde a aplicação do CAP (21,53%) sobre o PF18%

\*\*\*\* Preço médio usado nos cálculos do modelo de custo-efetividade, ajustado por 13 ciclos por ano, por paciente

**Tabela 22.** Proposta de preço para o palbociclibe 100mg, no modelo de redução a cada 12 meses completos.

Apresentação*	Preço da apresentação*		Ano	Preço proposto		Desconto preço proposto (%)	
	PF 18%**	PMVG 18%***		PF18%**	PF 18%**	PMVG 18%***	
Palbociclibe 100mg	R\$ 10.887,18	R\$ 8.543,17	1	R\$5.365,00	51%	37%	
			2	R\$4.908,98	55%	43%	
			3	R\$4.491,71	59%	47%	
			4	R\$4.132,37	62%	52%	
			5	R\$3.801,79	65%	55%	
<b>Média****</b>				<b>R\$ 4.539,97</b>	<b>58%</b>	<b>47%</b>	

\* Embalagem com 21 cápsulas

\*\* PF18%: Preço fábrica na alíquota de ICMS de 18% e PIS/COFINS de 12% aprovado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em abril de 2021

\*\*\* PMVG: Preço máximo de venda ao governo que corresponde a aplicação do CAP (21,53%) sobre o PF18%

\*\*\*\* Preço médio usado nos cálculos do modelo de custo-efetividade, ajustado por 13 ciclos por ano, por paciente

**Tabela 23.** Proposta de preço para o palbociclibe 75mg, no modelo de redução a cada 12 meses completos.

Apresentação*	Preço da apresentação*		Ano	Preço proposto		Desconto preço proposto (%)	
	PF 18%**	PMVG 18%***		PF18%**	PF 18%**	PMVG 18%***	
Palbociclibe 75mg	R\$ 7.576,12	R\$ 5.944,98	1	R\$5.365,00	29%	10%	
			2	R\$4.908,98	35%	17%	
			3	R\$4.491,71	41%	24%	
			4	R\$4.132,37	45%	30%	
			5	R\$3.801,79	50%	36%	
<b>Média****</b>				<b>R\$ 4.539,97</b>	<b>40%</b>	<b>24%</b>	

\* Embalagem com 21 cápsulas

\*\* PF18%: Preço fábrica na alíquota de ICMS de 18% e PIS/COFINS de 12% aprovado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em abril de 2021

\*\*\* PMVG: Preço máximo de venda ao governo que corresponde a aplicação do CAP (21,53%) sobre o PF18%

\*\*\*\* Preço médio usado nos cálculos do modelo de custo-efetividade, ajustado por 13 ciclos por ano, por paciente

**Tabela 24.** Preço proposto para a incorporação do palbociclibe 75mg, 100mg e 125mg no SUS, no modelo de redução anual, e o conseqüente custo de tratamento por paciente, por ano, no período de cinco anos.

Medicamento	Posologia	Preço proposto pelo fabricante**			Custo por ano/paciente***
		Ano*	Apresentação (21 cápsulas, ciclo 28 dias)	Procedimento APAC mensal	
Palbociclibe 75mg, 100mg e 125mg	1 cápsula/ dia por 21 dias com 7 dias de intervalo	1	R\$5.365,00	R\$5.810,30	R\$69.723,54
		2	R\$4.908,98	R\$5.316,43	R\$63.797,10
		3	R\$4.491,71	R\$4.864,52	R\$58.374,26
		4	R\$4.132,37	R\$4.475,36	R\$53.704,28
		5	R\$3.801,79	R\$4.117,34	R\$49.408,06
<b>Preço médio****</b>			<b>R\$4.539,97</b>	<b>R\$4.916,79</b>	

\* Considerando um período de 12 meses completos

\*\* Incluindo todos os impostos definidos na atual legislação

\*\*\* Considerando o valor mensal do procedimento, por 12 meses

\*\*\*\* Preço médio usado nos cálculos do modelo de custo-efetividade, ajustado por 13 ciclos por ano, por paciente

### **C. Viabilidade do modelo de preço proposto pelo fabricante**

Considerando o atual modelo de financiamento e gestão da Política de Prevenção e Combate ao Câncer do Ministério da Saúde, no entendimento da empresa, o modelo econômico-financeiro que ora se propõe deve ser considerado por este I. Ministério da Saúde, nos termos dos artigos 19-O e 19-Q da Lei nº 8.080/1990 e do artigo 18, II do Decreto nº 7.646/2011, pelas seguintes razões:

- a) A recomendação pelo Plenário da CONITEC e a consequente incorporação de palbociclibe por meio de portaria editada pela SCTIE deve levar em consideração a avaliação econômica e a custo-efetividade proporcionada pela incorporação do produto ao SUS, nos termos da legislação aplicável, e, pode, portanto, apoiar-se nas condições apresentadas neste modelo de redução anual do preço do medicamento, que visa a garantir a incorporação com o menor impacto possível no orçamento público;
- b) Tal como mostra a experiência deste I. Ministério da Saúde em processos anteriores de incorporação, o Relatório de Recomendação da CONITEC e a Portaria de incorporação da SCTIE são instrumentos legalmente hábeis a impor condições para a incorporação de medicamentos, podendo condicionar a incorporação de palbociclibe à observância do modelo econômico-financeiro previsto nesta proposta.
- c) Como gestor nacional da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses e Próteses do SUS, o Ministério da Saúde pode, a cada 12 meses, reduzir nas bases aqui apresentadas, o valor do procedimento compatível ao tratamento do câncer de mama metastático RH+/HER2-, em 1ª linha;
- d) Esse modelo certamente implicará na redução do impacto orçamentário incremental, caso o preço fosse mantido fixo ao longo do horizonte de análise, como tem ocorrido sistematicamente.
- e) Novamente, a empresa está envidando todos os esforços possíveis na formulação desta proposta de incorporação para, em espírito de máxima colaboração com este I. Ministério da Saúde, possibilitar o acesso das pacientes ao tratamento com um inibidor de ciclinas (palbociclibe), mesmo no contexto de impacto econômico provocado pela pandemia, que possivelmente estender-se-á nos próximos anos, comprometendo-se a honrar, futura e oportunamente, o compromisso ora proposto.

### 5.11.2 Custo de tratamento com letrozol em monoterapia

Os custos de tratamento em monoterapia com letrozol foram estimados com base nos valores do procedimento APAC 0304020346 (hormonioterapia do carcinoma de mama avançado – 1ª linha) e estão apresentados na Tabela 25.

**Tabela 25.** Valor do tratamento do câncer de mama avançado RH+/HER2- com letrozol em monoterapia no SUS, por mês e por ano, considerando o procedimento 0304020346 (hormonioterapia do carcinoma de mama avançado – 1ª linha).

Medicamento	Apresentação	Valor da APAC	Custo por ano/paciente	Fonte
<b>Letrozol 2,5mg</b>	APAC de reembolso mensal, procedimento: 0304020346	R\$ 79,75	R\$ 957,00	Sigtap

Com base nesses valores, a Tabela abaixo sintetiza os custos de tratamento do câncer de mama RH+/HER2- com palbociclibe mais letrozol e letrozol em monoterapia, usados no modelo de custo-efetividade.

**Tabela 26.** Custos de tratamento por paciente, por mês e por ano, do câncer de mama avançado RH+/HER2- com palbociclibe mais letrozol e letrozol em monoterapia no SUS.

Medicamento	Custo mensal/paciente	Custo anual/paciente
<b>Palbociclibe 125mg + letrozol 2,5mg</b>	R\$ 4.996,54	R\$ 59.958,45
<b>Letrozol 2,5mg</b>	R\$ 79,75	R\$ 957,00

Para o palbociclibe, usou-se o preço médio (R\$ 4.539,97), ajustado por 13 ciclos por ano, por paciente.

### 5.11.3 Custos do manejo dos eventos adversos

Considerando a premissa de que os eventos adversos graves ocorrem nos primeiros 12 meses de tratamento, os custos relativos a esse manejo foram aplicados integralmente no primeiro ano do modelo. Para isso, foram incluídos apenas os eventos adversos que atendem aos seguintes critérios:

- Eventos relacionados ao tratamento;
- Com potencial para resultar em internação e de grau 3 ou superior, com incidência maior ou igual a 2%.

Os custos relacionados ao manejo dos eventos adversos foram definidos com base em microcusteio, tendo o padrão de uso de recursos definido por um especialista médico e custeado por meio dos valores de reembolso da Tabela SIGTAP. Os detalhes do microcusteio estão mostrados no Anexo 5 e sintetizados na Tabela 27.

**Tabela 27.** Custo do manejo dos eventos adversos dos pacientes em tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- em primeira linha.

<b>Evento adverso</b>	<b>Custo por evento</b>	<b>Fonte</b>
<b>Neutropenia</b>	R\$ 1.406,35	Microcusteio, Anexo 5
<b>Leucopenia</b>	R\$ 251,35	
<b>Anemia</b>	R\$ 1.735,68	

#### 5.11.4 Custo de fim da vida

O custo de fim da vida foi definido através do custo médio, em 2020, do procedimento 03.03.13.006-7 – Tratamento de pacientes sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas, com o valor de R\$ 1.129,61. (37)

#### 5.11.5 Custo de acompanhamento e progressão da doença

Os custos relacionados ao acompanhamento e progressão da doença foram definidos com base em microcusteio, sendo que o padrão de uso dos recursos foi definido a partir de consulta de especialistas médicos e custeado por meio dos valores definidos da Tabela SIGTAP. A Tabela 28 apresenta os custos relacionados ao acompanhamento, sendo que o detalhamento está apresentado no Anexo 5.

**Tabela 28.** Custos de acompanhamento e progressão de pacientes em tratamento do câncer de mama avançado ou metastático, RH+/HER2-, em primeira linha.

<b>Estado de saúde</b>	<b>Custo mensal</b>	<b>Fonte</b>
<b>Acompanhamento em SLP</b>		Microcusteio, Anexo 5
<b>Palbociclibe + letrozol</b>	R\$ 13,29	
<b>Letrozol</b>	R\$ 9,18	
<b>Acompanhamento em progressão*</b>	R\$ 1.107,30	
<b>Progressão (por evento)</b>	R\$ 305,63	
<b>Morte (por evento)</b>	R\$ 1.129,61	

\* Além do Anexo 5, ver as informações abaixo

Na progressão da doença após o tratamento em 1ª linha de hormonioterapia, antes de iniciar o tratamento com a quimioterapia, os pacientes devem utilizar a 2ª linha de hormonioterapia, conforme recomendações do SUS. No período de janeiro a novembro de 2020, o SUS aprovou e autorizou o pagamento de R\$ 25.733.326,50 para o procedimento 0304020338 – 2ª linha de hormonioterapia do carcinoma de mama avançado.

A quimioterapia em 1ª e 2ª linhas para o tratamento carcinoma de mama avançado representa um investimento federal significativo. Segundo os dados do DATASUS, divulgado pelo Tabnet, no período de janeiro a novembro de 2020, foram aprovados 44.850 procedimentos de 1ª linha de quimioterapia (procedimento 0304020133), a um valor total de R\$ 76.245.000,00, resultando em uma média mensal de, aproximadamente, R\$ 7,15 milhões. (37) Já para a quimioterapia em 2ª linha (procedimento 0304020141), foram aprovados 50.503 procedimentos, ao valor total de R\$ 120.141.586,70, resultando em um média mensal de, aproximadamente, R\$ 11 milhões. (37)

Assim, considerando esses aspectos e sabendo que o SUS disponibiliza, recomenda e financia o uso de hormonioterapia em 2ª linha e quimioterapia em 1ª e 2ª linhas, considerou-se que, as pacientes que iniciam o tratamento com palbociclibe mais letrozol ou letrozol na primeira linha, passam a ser tratados com fulvestranto na segunda linha de hormonioterapia, e, a partir da segunda linha, são tratados com quimioterapia, podendo passar por até duas linhas diferentes de tratamento quimioterápico.

Desta forma, os cálculos dos custos pós-progressão incluídos no modelo consideraram, também, os custos com a hormonioterapia em 2ª linha e da quimioterapia em 1ª e 2ª linhas. Para isso, foram considerados o valor total gasto no SUS entre janeiro a novembro de 2020 e a estimativa do número de pessoas tratadas, considerando a média do tempo de uso de cada procedimento. Para definir essa média de uso de cada procedimento, foi considerada a opinião de um especialista em oncologia e a literatura disponível sobre o tema. Esses dados estão mostrados na Tabela 29.

Considerando que as pacientes ficam, em média, cinco meses no mesmo procedimento, para calcular o número de pessoas únicas atendidas no período de janeiro a novembro de 2020 (11 meses), multiplicou-se por 2,4 a média (total de procedimentos dividido por 11) do número de procedimentos aprovados neste período (Tabela 29).

**Tabela 29.** Estimativa do custo médio mensal, por paciente, com 2ª linha de hormonioterapia e 1ª e 2ª linhas de quimioterapia no SUS no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático, considerando os dados disponibilizados pelo DATASUS entre janeiro a novembro de 2020.

<b>Custos relacionados à progressão</b>	<b>Mediana da SLP (meses)</b>	<b>Procedimento no SUS</b>	<b>Valor unitário no SUS</b>	<b>Valor total (janeiro a novembro de 2020)</b>	<b>Nº APAC aprovadas (janeiro a novembro de 2020)</b>	<b>Estimativa de pacientes atendido (janeiro a novembro de 2020)</b>	<b>Custo médio mensal, por paciente</b>	<b>Fonte da SLP</b>
<b>Custo pós-progressão (1ª linha)</b>								
<b>2ª linha HT</b>	5	0304020338	R\$ 301,50	R\$ 25.733.326,50	85.351	18.622		(40)
<b>1ª linha QT</b>	5	0304020133	R\$ 1.700,00	R\$ 76.245.000,00	44.850	9.785		Especialista
<b>2ª linha QT</b>	5	0304020141	R\$ 2.379,00	R\$ 120.141.586,70	50.503	11.019		Especialista
<b>Custo médio ponderado por tempo de tratamento</b>				<b>R\$ 222.119.913,20</b>	<b>180.704</b>	<b>39.426</b>	<b>R\$ 512,17</b>	

SLP: Sobrevida livre de progressão

## 5.12 Resultados

### A. Cenário referência

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Esta é definida pelas alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pela mesma. A Tabela 30 apresenta os resultados de custo e efetividade avaliados ao longo de um horizonte de tempo de 30 anos (*lifetime*).

**Tabela 30.** Resultados da análise de custo-efetividade incremental do tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+HER2-em primeira linha, com palbociclibe + letrozol *versus* letrozol em monoterapia. Cenário referência.

	<b>Palbociclibe + letrozol</b>	<b>Letrozol monoterapia</b>	<b>Incremental</b>
<b>Custo total</b>	<b>R\$ 459.310</b>	<b>R\$ 38.814</b>	<b>R\$ 420.497</b>
<b>Tratamento</b>	R\$ 401.151	R\$ 3.857	R\$ 397.293
<b>SLP</b>	R\$ 451	R\$ 230	R\$ 221
<b>Progressão</b>	R\$ 55.893	R\$ 33.606	R\$ 22.287
<b>Morte</b>	R\$ 859	R\$ 1.050	-R\$ 191
<b>Eventos adversos</b>	R\$ 957	R\$ 70	R\$ 887
<b>Anos de vida ganho (AVG)</b>	<b>6,69</b>	<b>4,03</b>	<b>2,66</b>
<b>RCEI (R\$ / AVG ganhos)</b>			<b>R\$ 158.096</b>
<b>Anos de vida ganhos com qualidade (AVAQ)</b>	<b>4,06</b>	<b>2,45</b>	<b>1,61</b>
<b>RCEI (R\$ / AVAQ ganhos)</b>			<b>R\$ 260.876</b>

RCEI: razão de custo-efetividade incremental

Os resultados da análise de custo-efetividade demonstraram que o uso da combinação de palbociclibe + letrozol mostrou-se uma alternativa de tratamento com maior ganho em efetividade (QALY incremental de 1,61) e custo, apresentando uma RCEI de, aproximadamente, R\$ 158,1 mil por AVG e R\$ 260,8 mil por AVAQ ganhos.



## B. Cenário alternativo

No cenário alternativo, os resultados foram comparados utilizando os dados de SG e SLP apresentados por DeMichele *et al.*, 2019. (42) Os resultados foram apresentados na forma de RCEI na Tabela 31, considerando um horizonte de tempo de 30 anos (*lifetime*).

**Tabela 31.** Resultados da análise de custo-efetividade incremental do tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+HER2-em primeira linha, com palbociclibe + letrozol versus letrozol em monoterapia. Cenário alternativo: Estudo de mundo real Flatiron. (42)

	<b>Palbociclibe + letrozol</b>	<b>Letrozol monoterapia</b>	<b>Incremental</b>
<b>Custo total</b>	<b>R\$ 457.801</b>	<b>R\$ 42.612</b>	<b>R\$ 415.189</b>
<b>Tratamento</b>	R\$ 401.151	R\$ 3.857	R\$ 397.293
<b>SLP</b>	R\$ 469	R\$ 193	R\$ 276
<b>Progressão</b>	R\$ 54.366	R\$ 37.442	R\$ 16.924
<b>Morte</b>	R\$ 859	R\$ 1.050	-R\$ 191
<b>Eventos adversos</b>	R\$ 957	R\$ 70	R\$ 887
<b>Anos de vida ganho (AVG)</b>	<b>6,69</b>	<b>4,03</b>	<b>2,66</b>
<b>RCEI (R\$ / AV ganhos)</b>			<b>R\$ 156.100</b>
<b>Anos de vida ganhos com qualidade (AVAQ)</b>	<b>4,08</b>	<b>2,39</b>	<b>1,69</b>
<b>RCEI (R\$ / AVAQ ganhos)</b>			<b>R\$ 246.191</b>

RCEI: razão de custo-efetividade incremental

Novamente, os resultados apresentados demonstraram que o uso da combinação de palbociclibe + letrozol apresentou um maior ganho em efetividade (QALY incremental de 1,69) com um maior custo, apresentando uma RCEI de, aproximadamente, R\$ 156,1 mil por AVG ganhos e R\$ 246,2 mil por AVAQ ganhos.

### 5.13 Análise de sensibilidade determinística

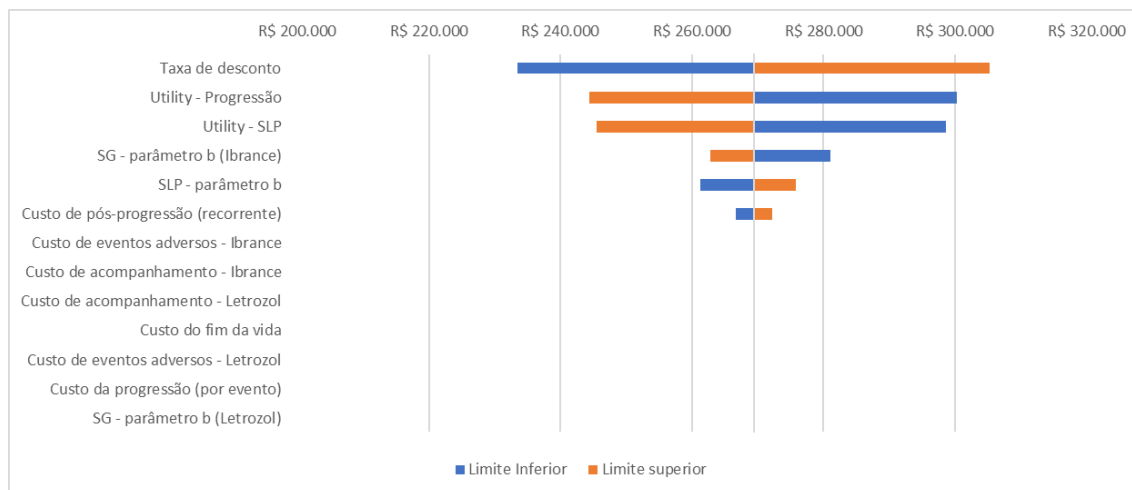
Os parâmetros avaliados na análise de sensibilidade determinística e seus respectivos intervalos de variação estão apresentados na Tabela 32. Importante destacar que foi considerada uma variação de +/-20% para todas as variáveis incluídas na análise.

**Tabela 32.** Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade determinística.

Parâmetros	Base	Limite inferior	Limite superior
Taxa de desconto	0,05	0,00	0,10
Utility - Progressão	0,53	0,42	0,63
Utility - SLP	0,72	0,58	0,87
SG - parâmetro b (Ibrance)	1,23	0,98	1,48
SLP - parâmetro b	0,05	0,04	0,06
Custo de pós-progressão (recorrente)	1181,98	945,58	1418,37
Custo de eventos adversos - Ibrance	956,65	765,32	1147,98
Custo de acompanhamento - Ibrance	13,65	10,92	16,38
Custo de acompanhamento - Letrozol	11,51	9,21	13,81
Custo do fim da vida	1306,86	1045,48	1568,23
Custo de eventos adversos - Letrozol	69,97	55,97	83,96
Custo da progressão (por evento)	281,36	225,08	337,63
SG - parâmetro b (Letrozol)	2,95	2,36	3,54

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

O diagrama de tornado da Figura 21 apresenta os resultados da análise considerando o desfecho de AVAQ.



**Figura 21.** Resultados da análise de sensibilidade determinística.

Os parâmetros de maior impacto nos resultados da avaliação econômica foram a taxa de desconto e os valores de utilidade para os estados de progressão e SLP; porém, sem alterações significativas no resultado final da análise.

### 5.14 Análise de sensibilidade probabilística

Levando-se em conta as incertezas do modelo, foi realizada uma análise probabilística dos resultados para avaliar o impacto da variação simultânea de alguns parâmetros nos resultados finais. Para isso foi atribuída à distribuição de probabilidade gama para custos, log-normal para os parâmetros das funções de sobrevivência e beta para os demais parâmetros. A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 iterações. Os resultados estão apresentados no plano de custo-efetividade incremental da Figura 22.

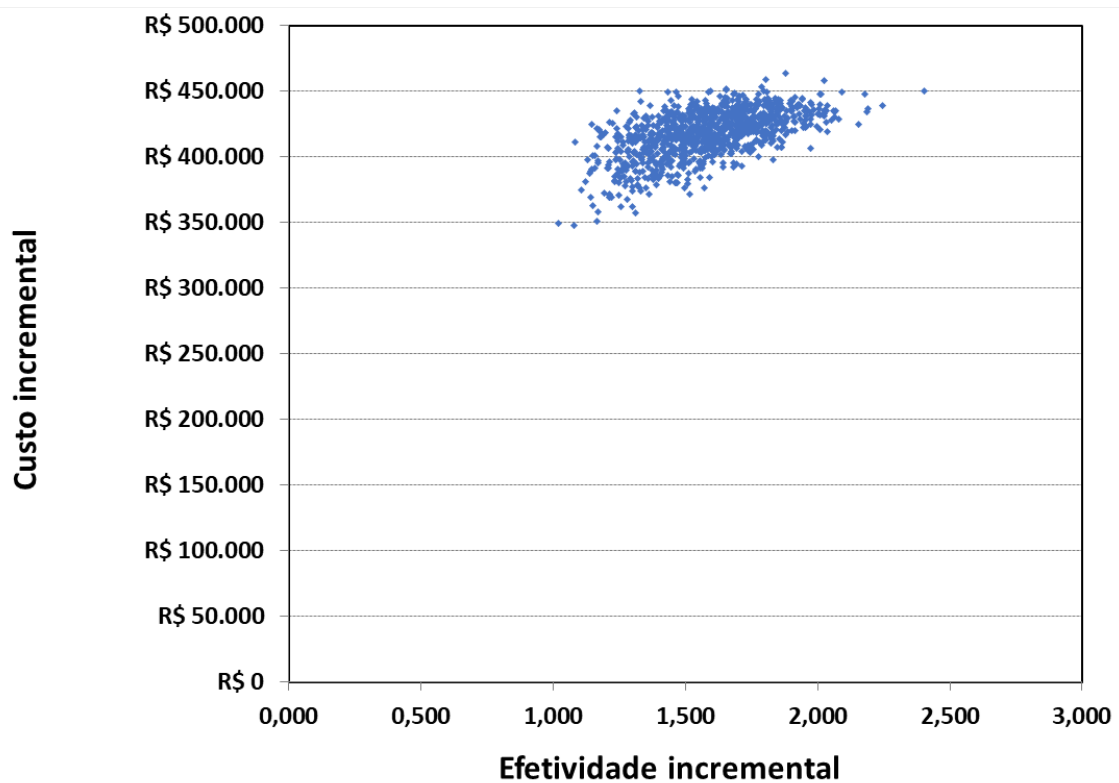


Figura 22. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.

Os resultados da análise demonstraram que 100% das iterações apresentam resultados no quadrante I, onde há maior custo e maior benefício clínico. Os resultados mantiveram-se coerentes com aqueles encontrados no cenário base da análise.

## 6 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

As análises econômicas em saúde como, por exemplo, as análises de custo-efetividade, são ferramentas eficientes utilizadas por formuladores de políticas de saúde e financiadores de saúde para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros limitados; porém, não são capazes de responder às questões específicas de financiamento para o objeto da análise. Por isso, foi realizada uma análise de impacto orçamentário, na perspectiva do Ministério da Saúde<sup>10</sup>, em dois cenários, para estimar as consequências orçamentárias da incorporação do palbociclibe no tratamento em 1ª linha de mulheres na pós-menopausa, com câncer de mama avançado ou metastático, RH+/HER2-, associado com letrozol:

**Cenário 1:** Impacto orçamentário considerando o número de mulheres com carcinoma de mama avançado e tratadas com hormonioterapia, em primeira linha no SUS, e dados nacionais sobre a prevalência do subtipo RH+/HER2-. A participação de mercado considerada neste cenário é variável e inicia com 20% e chega a 70%, com a maior entrada de pacientes nos primeiros três anos da incorporação.

**Cenário 2:** Mesmos critérios do cenário 1, alterando-se os percentuais de participação do palbociclibe no SUS, nos cinco anos da análise.

### 6.1 Impacto orçamentário - Cenário 1

#### 6.1.1 População elegível

Para a determinação da população elegível ao tratamento com palbociclibe, utilizou-se um método misto, que utiliza a demanda aferida a partir de dados públicos do SUS com dados epidemiológicos. Assim, os critérios utilizados estão descritos na sequência:

- a) **Estimativa do número de mulheres com carcinoma de mama avançado e tratadas com hormonioterapia, em primeira linha, no SUS:** Para a identificação das pacientes com câncer de mama avançado ou metastático atendidas no SUS, considerou-se a quantidade aprovada, ano a ano, entre janeiro de 2008 a

---

<sup>10</sup> Considerando-se que a coordenação nacional da Política de Prevenção e Combate ao Câncer é do Ministério da Saúde.

dezembro de 2020 do seguinte procedimento APAC: (03.04.02.034-6 – Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado – 1ª linha). Esses dados foram obtidos do TABNET e estão mostrados na Tabela abaixo. (37)

**Tabela 33.** Número de procedimentos aprovados (03.04.02.034-6 – Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado – 1ª linha) no SUS, no período de janeiro de 2008 a outubro de 2020.

Ano	Número de procedimentos aprovados no SUS, por ano	Média do nº de procedimentos aprovados no SUS, por mês	Percentual de crescimento ano a ano
2008	68.368	5.697	-
2009	70.969	5.914	3,80 %
2010	75.525	6.294	6,42 %
2011	81.015	6.751	7,27 %
2012	81.348	6.779	0,41 %
2013	83.510	6.959	2,66 %
2014	81.484	6.790	-2,43 %
2015	83.476	6.956	2,44 %
2016	86.027	7.169	3,06 %
2017	91.141	7.595	5,94 %
2018	98.215	8.185	7,76 %
2019	104.839	8.737	6,74 %
2020	112.969	9.414	7,75 %
<b>Crescimento médio no período</b>			<b>4,32 %</b>

- b) Sabendo-se que a SLP do letrozol para o tratamento do câncer de mama metastático é de 14,5 meses e, no sentido de ser mais conservador na análise na perspectiva do SUS, considerou-se que uma paciente fica 12 meses na 1ª linha de hormonioterapia. (41) Portanto, o número de procedimento por mês e por ano aprovado no SUS, corresponde ao número de mulheres individuais atendidas por ano;
- c) Considerando-se a série histórica mostrada acima, calculou-se a estimativa do número de procedimentos aprovados para o período de 2021 a 2025, aplicando-se o percentual médio de crescimento no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2020 (4,32%) sobre a quantidade aprovada em 2020 (9.414). (37) Essa metodologia foi usada para tornar a estimativa mais conservadora na perspectiva do SUS, visto que o crescimento no período não foi linear. O resultado dessa estimativa está mostrado na Tabela 34.

**Tabela 34.** Estimativa do número de procedimentos aprovados (03.04.02.034-6 – Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado – 1ª linha) no SUS e, conseqüentemente, número de mulheres atendidas, no período de 2021 a 2025.

	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Pacientes com câncer de mama em hormonioterapia ano SUS, por mês</b>	9.821	10.245	10.688	11.149	11.631

- d) **Estimativa do número de pacientes RH+/HER2-:** Os dados acima mostram o total de mulheres com câncer de mama metastático ou avançado que foram elegíveis ao tratamento com hormonioterapia no SUS, ou seja, aquelas pacientes com tipo histológico Luminal A (25%), Luminal B RH+/HER2- (34,48%) e Luminal B RH+/HER2+ (18,97%), totalizando 78,45% das mulheres com câncer de mama avançado, considerando-se os dados do estudo brasileiro conduzido por Souza et al., 2019. (69) Com esses percentuais, pôde-se estimar o número de pessoas com câncer de mama em cada tipo histológico no SUS, empregando-se os seguintes percentuais: [(Luminal A: 25%/78,45% = 32%; Luminal B RH+/HER2-: 24,48%/78,45% = 44% e Luminal B RH+/HER2+: 18,97%/78,45% = 24%)]. Assim, do total de procedimentos aprovados no SUS, aplicou-se o percentual de 76% correspondente aos pacientes Luminal A e Luminal B RH+/HER2-, visto que os outros 24% (Luminal B RH+/HER2+) não serão elegíveis para o tratamento com palbociclibe + letrozol. Com isso, a Tabela abaixo mostra a estimativa de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- no SUS.

**Tabela 35.** Estimativa do número de mulheres com câncer de mama metastático ou avançado RH+/HER2- no SUS, no período de 2021 a 2025.

	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Pacientes com câncer de mama avançado RH+/HER2- no SUS*</b>	7.464	7.786	8.123	8.474	8.840

Ver explicação acima

- e) **Estimativa do número de pacientes RH+/HER2- em pós-menopausa:** Sobre a população com câncer de mama RH+/HER2-, aplicou-se o percentual de 61% que corresponde a estimativa de pacientes que estão na fase pós-menopausa, segundo o estudo brasileiro conduzido por Reinert

et al., 2020. (70) Nesse estudo, os autores estimam que, dos 59% das mulheres com câncer de mama RH+/HER2-, 36% estão na fase pós-menopausa e 23% na fase pré e peri-menopausa, o que corresponde a 61% (36%/59%) e 39% (23%/59%), do total de 100% dos pacientes, respectivamente.

**Tabela 36.** Estimativa do número de mulheres com câncer de mama metastático ou avançado RH+/HER2- no SUS, na fase pós-menopausa, no período de 2021 a 2025.

	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Pacientes com câncer de mama avançado RH+/HER2-, na fase pós-menopausa, no SUS*</b>	4.553	4.750	4.955	5.169	5.392

\* Ver explicação acima

A partir desses dados, determinou-se a população com câncer de mama metastático RH+/HER2-, na pós menopausa, cujos dados estão apresentados na Tabela 37.

**Tabela 37.** População de mulheres com câncer de mama elegível ao tratamento com palbociclibe + letrozol no âmbito do SUS, no período de cinco anos. Cenário 1

Parâmetros	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Pacientes com câncer de mama metastático tratados no SUS com hormonioterapia em 1ª linha</b>	9.821	10.245	10.688	11.149	11.631
<b>Pacientes com câncer de mama RH+/HER2-</b>	7.464	7.786	8.123	8.474	8.840
<b>Pacientes com câncer de mama RH+/HER2-, na pós-menopausa</b>	<b>4.553</b>	<b>4.750</b>	<b>4.955</b>	<b>5.169</b>	<b>5.392</b>

### 6.1.2 Participação de mercado

O cenário de referência considera a situação atual no SUS, onde somente o letrozol em monoterapia está disponível para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH+/e HER2-.

**Tabela 38.** Participação de mercado público dos tratamentos do câncer de mama avançado ou metastático RH +/HER2-, em primeira linha no cenário referência, sem a incorporação do palbociclibe. – Cenário 1

	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Palbociclibe + letrozol</b>	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Letrozol</b>	100%	100%	100%	100%	100%

Para o cenário projetado, no qual considera a inclusão do palbociclíbe para o tratamento da população elegível, adotou-se uma participação de mercado crescente conforme mostrado Tabela 39.

**Tabela 39.** Participação de mercado público dos tratamentos do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- em primeira linha no cenário referência, com a incorporação do palbociclíbe. – Cenário 1

	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Palbociclíbe + letrozol</b>	20%	40%	55%	65%	70%
<b>Letrozol</b>	80%	60%	45%	35%	30%

Sobre esta participação do mercado SUS, cabem os seguintes comentários:

- a) Essa estimativa de participação do mercado considera apenas o palbociclíbe como representante da classe dos inibidores de CDK 4/6.
- b) Em apenas três anos de incorporação, mais da metade (55%) das pacientes serão tratadas com palbociclíbe associado com letrozol.
- c) Estima-se que as maiores taxas de utilização do palbociclíbe ocorram até o terceiro ano da incorporação.
- d) No quinto ano da incorporação, estima-se que 30% da população continuará usando hormonioterapia isolada devido a possibilidade de intolerância aos eventos adversos, a decisão clínica do médico assistente, a questões relacionada à organização do serviço local, entre outros aspectos.

Aplicando-se essa participação de mercado na população-alvo calculada e apresentada na Tabela 37, tem-se a população a ser, efetivamente, tratada com palbociclíbe mais letrozol no SUS nos cinco anos de incorporação (Tabela 40).

**Tabela 40.** Estimativa do número de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2 a ser tratada com palbociclíbe mais letrozol em primeira linha, na perspectiva do SUS, em cinco anos.

População elegível	2021	2022	2023	2024	2025
Mulheres com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- na pós-menopausa <sup>a</sup>	4.553	4.750	4.955	5.169	5.392
<b>Participação do mercado do palbociclíbe <sup>b</sup></b>	20%	40%	55%	65%	70%
<b>Percentual de uso de letrozol no SUS</b>	80%	60%	45%	35%	30%
Número de mulheres a ser tratada com palbociclíbe	<b>911</b>	<b>1.900</b>	<b>2.725</b>	<b>3.360</b>	<b>3.775</b>
Número de mulheres a ser tratadas com letrozol	3.642	2.850	2.230	1.809	1.618

<sup>a</sup> Ver a metodologia apresentada na seção 6.1.1; <sup>b</sup> Ver as informações da seção 6.1.2

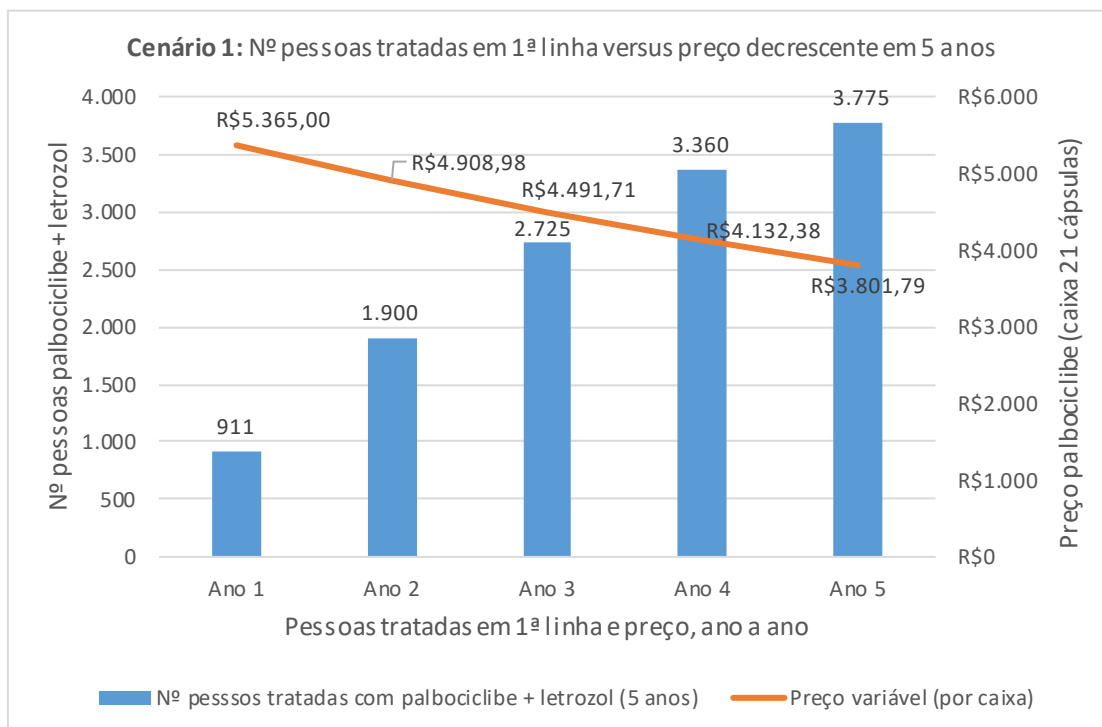


### 6.1.3 Custos de tratamento

Para o cálculo do impacto orçamentário, foram considerados apenas os custos diretos do tratamento com palbociclibe mais letrozol e letrozol em monoterapia. Conforme apresentado na seção 5.11, a empresa está propondo um modelo que prevê a redução anual do preço do medicamento, no período de cinco anos (Tabela 21, Tabela 22, Tabela 23 e Tabela 24). Portanto, para o impacto anual incremental, considerou-se a população estimada e o preço para o ano correspondente.

### 6.1.4 Resultado do impacto orçamentário

A Figura 23 mostra a estimativa de mulheres a serem tratadas com palbociclibe mais letrozol no período de cinco anos e o preço proposto para cada ano, no cenário 1.



**Figura 23.** Representação da estimativa de mulheres a serem tratadas com palbociclibe mais letrozol e o preço proposto ano a ano, no cenário 1 de impacto orçamentário.

A partir da projeção da população elegível, participações de mercado e custos anuais de tratamento, pôde-se calcular o impacto orçamentário incremental da incorporação do palbociclibe no SUS, para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH+/e HER2- (Tabela 41).

**Tabela 41.** Resultado da análise do impacto orçamentário incremental da incorporação do palbociclibe no SUS para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- em primeira linha, em comparação ao letrozol em monoterapia, na perspectiva do SUS. (em R\$) – Cenário 1

<b>Ano/Cenário</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>Total</b>
<b>Projetado</b>	67.846.237	125.749.802	163.819.888	185.380.130	191.651.355	734.447.411
<b>Referência</b>	4.357.141	4.545.377	4.741.744	4.946.595	5.160.296	23.751.154
<b>Incremental</b>	<b>63.489.095</b>	<b>121.204.425</b>	<b>159.078.144</b>	<b>180.433.534</b>	<b>186.491.058</b>	<b>710.696.256</b>

A análise de impacto orçamentário resultou na necessidade de um orçamento incremental de, aproximadamente, R\$ 63,4 milhões no primeiro ano da incorporação, chegando a R\$ 186,5 milhões no quinto ano. No período de cinco anos, a necessidade de orçamento incremental é de, aproximadamente, R\$ 710,7 milhões.

## **6.2 Impacto orçamentário - Cenário 2**

### **6.2.1 População elegível**

Para a determinação da população elegível ao tratamento com palbociclibe do Cenário 2, utilizou-se o mesmo método utilizado no Cenário 1, conforme descrição completa apresentada anteriormente, cuja síntese da população alvo está mostrada na apresentado na Tabela 37.

### **6.2.2 Custos de tratamento**

Para o cálculo do impacto orçamentário, foram considerados apenas os custos diretos do tratamento com palbociclibe mais letrozol e letrozol em monoterapia. Conforme apresentado na seção 5.11, a empresa está propondo um modelo que prevê a redução anual do preço do medicamento, no período de cinco anos (Tabela 21, Tabela 22, Tabela 23 e Tabela 24).

Portanto, para o impacto anual incremental, considerou-se a população estimada e o preço para o ano correspondente.

### 6.2.3 Participação de mercado

O cenário de referência considera a situação atual no SUS, onde letrozol em monoterapia está disponível no mercado para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH+/e HER2-.

**Tabela 42.** Participação de mercado público dos tratamentos do câncer de mama avançado ou metastático RH +/HER2-, em primeira linha no cenário referência, sem a incorporação do palbociclíbe. – Cenário 2

	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Palbociclíbe + letrozol</b>	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Letrozol</b>	100%	100%	100%	100%	100%

Para o cenário projetado, no qual considera a inclusão do palbociclíbe para o tratamento da população elegível, adotou-se uma participação de mercado variável, conforme apresentado na Tabela 43. As observações sobre a participação de mercado no cenário 1 se aplicam neste cenário 2.

**Tabela 43.** Participação de mercado público dos tratamentos do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- em primeira linha no cenário referência, com a incorporação do palbociclíbe. – Cenário 2

	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Palbociclíbe + letrozol</b>	30%	50%	60%	66%	70%
<b>Letrozol</b>	70%	50%	40%	34%	30%

Aplicando-se essa participação de mercado na população-alvo calculada e apresentada na Tabela 37, tem-se a população a ser, efetivamente, tratada com palbociclíbe mais letrozol no SUS (Tabela 44).

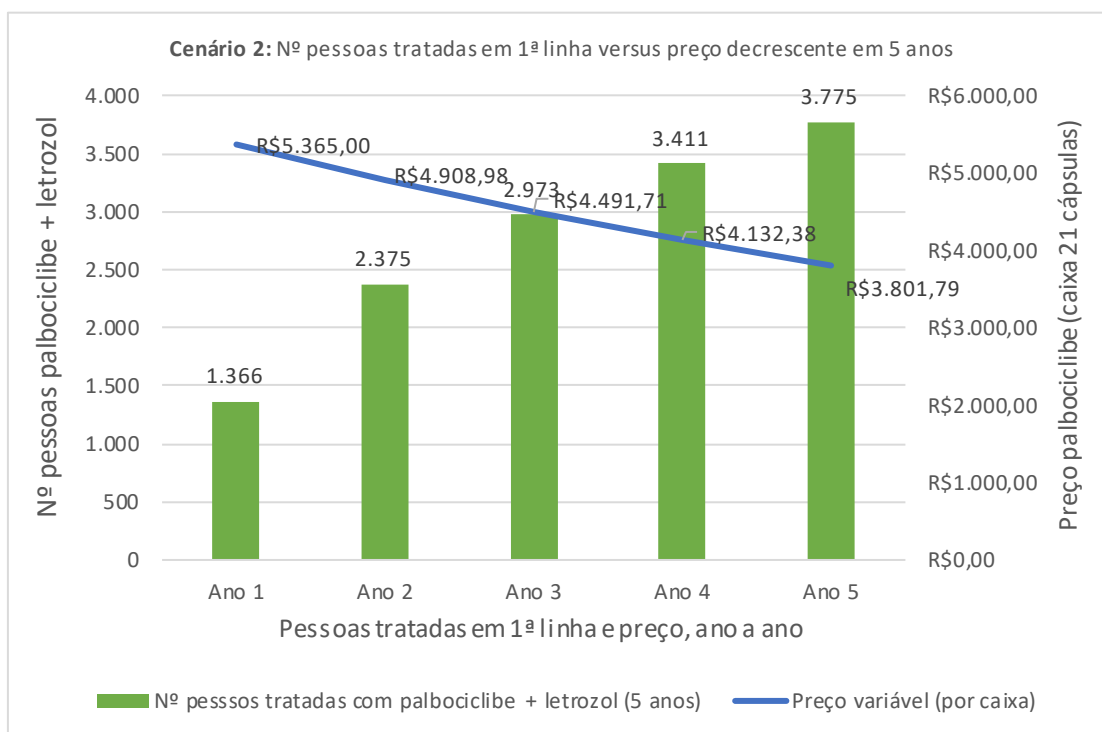
**Tabela 44.** Estimativa do número de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2 a ser tratada com palbociclibe mais letrozol em primeira linha, na perspectiva do SUS, em cinco anos.

População elegível	2021	2022	2023	2024	2025
Mulheres com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- na pós-menopausa <sup>a</sup>	4.553	4.750	4.955	5.169	5.392
Participação do mercado do palbociclibe <sup>b</sup>	30%	50%	60%	66%	70%
Percentual de uso de letrozol no SUS	70%	50%	40%	34%	30%
Número de mulheres a ser tratada com palbociclibe	<b>1.366</b>	<b>2.375</b>	<b>2.973</b>	<b>3.411</b>	<b>3.775</b>
Número de mulheres a ser tratadas com letrozol	3.187	2.375	1.982	1.757	1.618

<sup>a</sup> Ver a metodologia apresentada na seção 6.1.1; <sup>b</sup> Ver as informações da seção 6.1.2

#### 6.2.4 Resultado do impacto orçamentário

A Figura 24 mostra a estimativa de mulheres a serem tratadas com palbociclibe mais letrozol no período de cinco anos e o preço proposto para cada ano, no cenário 2.



**Figura 24.** Representação da estimativa de mulheres a serem tratadas com palbociclibe mais letrozol e o preço proposto ano a ano, no cenário 2 de impacto orçamentário.

A partir da projeção da população elegível, participações de mercado e custos anuais de tratamento, pôde-se calcular o impacto orçamentário incremental da incorporação do palbociclibe no SUS, para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH+/e HER2- (Tabela 42).

**Tabela 45.** Resultado da análise do impacto orçamentário incremental da incorporação do palbociclibe no SUS para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- em primeira linha, em comparação ao letrozol em monoterapia, na perspectiva do SUS. (em R\$) – Cenário 2

<b>Cenário</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>Total</b>
<b>Projetado</b>	99.590.784	156.050.908	178.281.537	188.156.030	191.651.355	813.730.614
<b>Referência</b>	4.357.141	4.545.377	4.741.744	4.946.595	5.160.296	23.751.154
<b>Incremental</b>	<b>95.233.643</b>	<b>151.505.531</b>	<b>173.539.793</b>	<b>183.209.435</b>	<b>186.491.058</b>	<b>789.979.460</b>

A análise de impacto orçamentário resultou na necessidade de um orçamento incremental de, aproximadamente, R\$ 95,2 milhões no primeiro ano da incorporação, chegando a R\$ 186,5 milhões no quinto ano. No período de cinco anos, a necessidade de orçamento incremental é de, aproximadamente, R\$ 790 milhões.

### **6.3 Custos evitados para o SUS**

Como apresentado na seção de evidências científicas, uma das vantagens do palbociclibe associado com letrozol em relação ao tratamento com letrozol em monoterapia, é a postergação do tempo para a progressão da doença. Portanto, as mulheres que iniciam o tratamento com palbociclibe ficarão 27 meses, em média, sem progressão, implicando diretamente, na redução dos custos do tratamento com 2ª linha de hormonioterapia e linhas subsequentes de quimioterapia, caso as mulheres fossem tratadas apenas com letrozol.

Assim, considerando a população de mulheres com câncer de mama a ser tratada com palbociclibe + letrozol nos cinco anos de incorporação, a Tabela abaixo mostra a estimativa do custo direto evitado para o SUS, com a progressão precoce da doença provocada pelo tratamento em monoterapia com letrozol. Significa dizer que, além dos benefícios clínicos às pacientes, como melhora da qualidade de vida, exposição mais tardia à quimioterapia, poderá haver uma redução do impacto orçamentário incremental na ordem de R\$ 152,5 milhões por se evitar custos diretos com a progressão precoce da doença.

Para fazer esta estimativa, foram considerados os seguintes aspectos:

- a) A estimativa de mulheres a serem tratadas com palbociclibe + letrozol no cenário 1, conforme o impacto orçamentário descrito anteriormente.
- b) SLP de 27 meses para palbociclibe + letrozol e 14 meses para letrozol isolado, conforme os resultados do análise conduzida por Rugo et al., 2019. (40)
- c) No período de 13 meses subsequentes (diferença de SLP entre os tratamentos) a paciente tratada inicialmente com letrozol em monoterapia, vai consumir 5 meses de fulvestranto isolado em 2ª linha de hormonioterapia (procedimento 0304020338 com valor unitário de R\$ 301,50), mais 5 meses de quimioterapia em 1ª linha (procedimento 0304020133 com valor unitário de R\$ 1.700,00) e mais 3 meses de quimioterapia em 2ª linha (procedimento 0304020141 com valor unitário de R\$ 2.379,00). Para este tempo de uso da quimioterapia foi considerada opinião de especialista em oncologia, conforme explicado no item 5.11.5.

**Tabela 46.** Estimativa dos custos diretos evitados para o SUS devido à progressão precoce do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- em caso de tratamento com letrozol isolado, em primeira linha, em cinco anos.

Ano	Pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-em 1ª linha no SUS*	Custos diretos evitados - cenário sem palbociclibe			Total
		Gasto SUS com fulvestranto, em 2ª linha**	Gasto SUS com quimioterapia em 1ª linha**	Gasto SUS com quimioterapia em 2ª linha**	
1	911				
2	1.900	R\$ 1.373.332,50	R\$ 7.743.500,00	R\$ 6.501.807,00	<b>R\$ 15.618.639,50</b>
3	2.725	R\$ 2.864.250,00	R\$ 16.150.000,00	R\$ 13.560.300,00	<b>R\$ 32.574.550,00</b>
4	3.360	R\$ 4.107.937,50	R\$ 23.162.500,00	R\$ 19.448.325,00	<b>R\$ 46.718.762,50</b>
5	3.775	R\$ 5.065.200,00	R\$ 28.560.000,00	R\$ 23.980.320,00	<b>R\$ 57.605.520,00</b>
		<b>R\$ 13.410.720,00</b>	<b>R\$ 75.616.000,00</b>	<b>R\$ 63.490.752,00</b>	<b>R\$ 152.517.472,00</b>

\* Considerando a população elegível ao tratamento com palbociclibe + letrozol conforme descrito no modelo de impacto orçamentário. Considerou-se que a paciente tratada com palbociclibe ficará 27 meses sem progressão, de acordo com o estudo conduzido por Rugo et al., 2019. (40)

\*\* Considerando que as pacientes tratadas com letrozol ficam 14 meses no tratamento e migram para 2ª linha com fulvestranto, ficando 5 meses neste tratamento, mais cinco meses em primeira linha de quimioterapia e mais 3 meses de quimioterapia de 2ª linha (totalizando os 27 meses sem progressão daquelas pacientes tratadas com palbociclibe mais letrozol)

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama é uma doença complexa, a mais incidente entre a população feminina no Brasil, depois do melanoma de pele, sendo a principal causa de morte por câncer entre as mulheres. (19) Segundo estimativa do INCA, em 2020, o Brasil terá 66 mil novos casos, o que representará uma incidência de 61,61 novos casos de câncer de mama por 100 mil mulheres. (3) Portanto, o câncer de mama é uma condição clínica com expressivo impacto do ponto de vista individual (paciente e famílias) como para o sistema de saúde e sociedade como um todo.

Apesar da prevenção contribuir na redução do risco de desenvolvimento do câncer de mama, a detecção precoce é essencial para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida das pacientes. (4) Ocorre que, mesmo com uma política pública de abrangência nacional para prevenção e combate ao câncer, 39% das mulheres com câncer de mama chegam ao SUS em estádios mais avançados (graus III e IV) da doença, (8) demandando ações e cuidados de saúde mais complexos, menos efetivos, já que a doença avançada ou em metástase não tem cura, e com elevado impacto econômico.

A DDT do Ministério da Saúde para o carcinoma de mama contém orientações para o cuidado integral das pacientes, como diagnóstico, monitoramento da assistência, tratamento e gestão dos serviços de saúde no SUS. (6) Especificamente para o tratamento paliativo das mulheres com câncer avançado ou metastático RH+/HER2-, a referida DDT recomenda o tratamento com hormonioterapia isolada, em primeira linha para mulheres na pós-menopausa sem tratamento prévio, e em segunda linha para mulheres em pré e pós-menopausa. (6) No âmbito da discussão da incorporação do palbociclibe no SUS, essa questão é relevante visto que, aproximadamente, 60% das mulheres com câncer de mama no país apresentam receptor hormonal positivo e receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano negativo (RH+/HER2-).

Considerando-se as evidências sistematizadas neste documento, percebe-se que a sobrevida provocada pelo letrozol em monoterapia, em primeira linha do câncer de mama, é de 14,5 meses, enquanto a da associação de palbociclibe mais letrozol é de 27,6 meses; portanto, praticamente o dobro do número de meses ganhos sem progressão da doença. Esse expressivo ganho em sobrevida está em linha com as orientações do Ministério da Saúde que enfatiza que, apesar de não apresentar cura definitiva, o tratamento sistêmico tem proporcionado aumento de sobrevida das pacientes com câncer de mama avançado ou metastático.



Esses ganhos clínicos oriundos de literatura de adequado padrão metodológico têm orientado recomendações positivas pelas principais agências de ATS no mundo, como NICE (Reino Unido), CADTH (Canadá), SMC (Escócia) e TGA (Austrália). Da mesma, esquema de tratamento envolvendo o uso de palbociclíbe mais hormonioterapia tem sido incluído nos principais *guidelines* médicos, como o NCCN e ESMO.

A partir da revisão sistemática da literatura, empregando-se métodos robustos de análise da qualidade dos estudos encontrados, foram selecionadas quatro evidências que avaliaram o uso do palbociclíbe em primeira linha do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-. (40,41,53,54) Em síntese, essas evidências demonstram:

- a) O benefício na primeira linha de tratamento do câncer de mama metastático RH+/HER2- foi demonstrado por meio do estudo clínico Fase III denominado PALOMA 2. Nesse estudo, a SLP mediana para mulheres tratadas com palbociclíbe associado ao letrozol foi de 24,8 meses (IC 95%, 22,1 - não estimável) em comparação com 14,5 meses (IC 95%, 12,9-17,1) para mulheres tratadas com letrozol mais placebo (HR = 0,58 [IC 95%, 0,46-0,72],  $p < 0,001$ ), o que resultou em redução de 42% no risco de progressão da doença. (41)
- b) Dados atualizados do estudo demonstraram que a mediana da SLP de palbociclíbe mais letrozol é maior ainda do que os observados inicialmente, chegando a 27,6 meses, em comparação com os mesmos 14,5 meses para mulheres tratadas com letrozol mais placebo (HR: 0,563;  $p$  unilateral  $< 0,0001$ ). (40,41)
- c) Essa superioridade foi mantida em todos os subgrupos analisados, incluindo, pacientes com doença óssea exclusiva ou doença em um único sítio.
- d) A SLP mediana com a utilização do palbociclíbe em associação ao letrozol ultrapassou o período de dois anos, tornando-se o primeiro tratamento a atingir tal desfecho para essa população de mulheres em um estudo clínico de fase 3.
- e) De acordo com a literatura, palbociclíbe apresenta um perfil de segurança tolerável e manejável. O principal evento adverso do medicamento é a neutropenia; porém, não provoca consequências clínicas sérias, sendo reversível e sem complicações, supondo-se que a sua presença denota do reflexo de um efeito citostático (e não citotóxico), do fármaco em células progenitoras da medula óssea. (40,41,58)

- f) Além dessas evidências principais, dados de vida real (estudo Flatiron) têm reforçado os excelentes resultados encontrados nos ensaios clínicos, tanto em termos de eficácia, segurança e na qualidade de vida dos pacientes. Em relação à sobrevida global, os dados mostraram uma redução no risco relativo de morte de 42% nas pacientes tratadas com palbociclibe mais letrozol quando comparado com letrozol em monoterapia. (42)

Ciente de que os aspectos econômicos são importantes para a tomada de decisão, a empresa propõe um modelo econômico-financeiro adequado ao interesse público, que contempla uma proposta de preço com redução ao longo do período de 5 (cinco) anos. A empresa espera que o modelo proposto seja avaliado, nos termos dos artigos 19-O e 19-Q da Lei nº 8.080/1990 e do artigo 18, II do Decreto nº 7.646/2011, por esta I. CONITEC, a fim de viabilizar a incorporação do palbociclibe da forma menos onerosa possível ao orçamento público. Resumidamente, pode-se concluir que:

- a) A proposta contém um modelo em que o preço vai sendo reduzido ao longo dos 5 (cinco) adotados como base para a análise econômica. Esse é um modelo que busca oferecer uma forma customizada de precificação na incorporação do produto, de forma a gerar o menor impacto possível ao orçamento público. Isso porque, caso o medicamento seja incorporado na atual Política de Assistência Oncológica, o Ministério da Saúde poderá implementar a redução do valor do procedimento correspondente, nas bases e termos apresentados neste documento.
- b) Essa redução no valor do procedimento deve acontecer, independentemente, do número de pacientes tratados, ano a ano, ou seja, pode estar acima ou abaixo da estimativa prevista no modelo de impacto orçamentário.
- c) O preço proposto do palbociclibe será o mesmo para as três apresentações (75mg, 100mg e 125mg) em cada ano, permitindo a criação de procedimento específico no atual modelo de ressarcimento do SUS, caso o medicamento seja incorporado.
- d) A avaliação econômica (custo-efetividade) indica incremento em efetividade e custos totais, com um RCEI/AVAQ de R\$ 260,9 mil, no cenário referência.

- e) Na perspectiva do SUS, estima-se que o impacto orçamentário para a sua incorporação varia de R\$ 63,4 milhões a R\$ 95,2 milhões no primeiro ano, com um impacto acumulado variando de aproximadamente R\$ 710,7 milhões a R\$ 790 milhões em 5 (cinco anos), dependendo do cenário de participação de mercado utilizado.
- f) Como o medicamento aumenta o tempo até a progressão da doença, estima-se que a incorporação do palbociclibe evitará um gasto de R\$ 152,5 milhões, em 5 (cinco) anos, com o tratamento precoce desta progressão (2ª linha de hormonioterapia e linhas subsequentes de quimioterapia).

Em conclusão, é importante salientar que palbociclibe proporciona ganhos terapêuticos significativos às pacientes, aumentando o tempo de sobrevida e mantendo a qualidade de vida; permite a manutenção da aptidão para desenvolvimento das atividades laborais e a redução dos impactos negativos (tanto econômicos, quanto clínicos) associados à utilização precoce da quimioterapia, caso seja mantido somente o tratamento com hormonioterapia isolada. Portanto, apesar da necessidade inicial da alocação de recursos para viabilizar o acesso ao palbociclibe no SUS, além de se mostrar razoável considerando a incorporação de um medicamento inovador, os ganhos econômicos intangíveis, tanto para o sistema de saúde quanto para as pacientes e suas famílias, serão significativos, dadas a redução dos recursos em saúde, por exemplo, para manejo da progressão da doença e absenteísmo.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/docum.> Disponível em <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf> Acesso em 04 maio 2020.
2. Ministério da Saúde (Brasil), Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer> Acesso em: 05 de maio de 2020.
3. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer (INCA). Atlas Mortalidade. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/> Acesso em: 12 de fevereiro de 2020.
4. Ministérios da Saúde (Brasil), Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Câncer de Mama. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>. Acesso em: 29 de março de 2020.
5. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Atenção à Saúde. Controle dos cânceres do colo do útero e da mama. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. Disponível em [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/controlo\\_canceres\\_colo\\_uterio\\_2013.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/controlo_canceres_colo_uterio_2013.pdf) Acesso em 12 fevereiro 2020.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 5, de 18 de abril de 2019. - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do carcinoma de mama. Disponível em [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama\\_PORTARIA-CONJUNTA-N-5.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama_PORTARIA-CONJUNTA-N-5.pdf) Acesso em 12 fevereiro 2020.
7. Verma S, Joy A, Rayson D, McLeod D, Brezden-Masley C, Boileau J-F, et al. HER story: the next chapter in HER-2-directed therapy for advanced breast cancer. *Oncologist*. 2013;18(11):1153–66.
8. Liedke PER, Finkelstein DM, Szymonifka J, Barrios CH, Chavarri-Guerra Y, et al. Outcomes of Breast Cancer in Brazil Related to Health Care Coverage: A Retrospective Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(1):126-33.
9. The American Cancer Society. Breast Cancer: facts & figures 2019-2020. Atlanta: American Cancer Society. 2017. Disponível em <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf> Acesso em 05 maio 2020.
10. Cirqueira MB, Moreira MARM, Soares LR, Freitas-Júnior R. Subtipos moleculares do câncer de mama. *Femina*. 2011;39(10):499–503.
11. Freitas CS. Estendendo o Conhecimento sobre a Família Her-Receptores para o Fator de Crescimento Epidérmico e seus ligantes às Malignidades Hematológicas. *Rev Bras Cancerol*. 2008;54(1):79–86.
12. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl. 5):v8–30.

13. Surveillance, Epidemiology and ERP (SEER). Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes 2019. Disponível em <<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>> Acesso em: 11 de fevereiro de 2020.
14. Simon SD, Bines J, Werutsky G, Nunes JS, Pacheco FC, Segalla JG, et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *Breast*. 2019;44:113-9.
15. Ehab M, Elbaz M. Profile of palbociclib in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer - Targets and Therapy*. 2016:83–91.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)<sup>®</sup> - Breast Cancer. v2. 2020. [Internet]. [cited 2020 Dec 7]. Available from: [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
17. US Food and Drug Administration. Palbociclib (Ibrance). Disponível em: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm549978.htm>. Acesso em: 09 de junho de 2020.
18. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020;31(12):1623–49.
19. GLOBOCAN. Population fact sheets: World. The Global Cancer Observatory. 2018. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-factsheets.pdf>. Acesso em 20 março 2019.
20. Kabel AM, Baali FH. Breast Cancer: Insights into Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Management. *Journal of Cancer Research and Treatment*. 2015;3(2):28-33.
21. Koo MM, von Wagner C, Abel GA, McPhail S, Rubin GP, Lyratzopoulos G. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol*. 2017;48:
22. Macalalad AR, Hao Y, Lin PL, Signorovitch JE, Wu EQ, Ohashi E, et al. Treatment patterns and duration in post-menopausal women with HR+/HER2- metastatic breast cancer in the US: a retrospective chart review in community oncology practices (2004-2010). *Curr Med Res Opin* 2015;31(2)263-73.
23. Irvin W, Jr., Muss HB, Mayer DK. Symptom management in metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2011;16(9):1203-14.
24. American Joint Committee on Cancer. Breast Cancer Staging System: AJCC Cancer Staging Manual. 2018. Disponível em <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%208th%20Edition%20Breast%20Cancer%20Staging%20System.pdf> Acesso em 12 fevereiro 2020.
25. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer. (Supplementary Figures). 2020. p. 23.
26. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Hölzel D. Quality of life following breast-conserving therapy or mastectomy: results of a 5-year prospective study. *Breast J*. 2004;10(3):223-31.

27. Eifel P, Axelson JA, Costa J, Crowley J, Curran WJ, Jr., Deshler A, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(13):979-89.
28. Martins LC, Ferreira Filho C, Del Giglio A, Munhoes DA, Trevizan LLB, Herbst LG, et al. Desempenho profissional ou doméstico das pacientes em quimioterapia para câncer de mama. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2009;55:158-62.
29. Manders K, van de Poll-Franse LV, Creemers G-J, Vreugdenhil G, van der Sangen MJC, Nieuwenhuijzen GAP, et al. Clinical management of women with metastatic breast cancer: a descriptive study according to age group. *BMC Cancer.* 2006;6:179-.
30. Gudbergsson SB, Fosså SD, Dahl AA, Nocwo. A study of work changes due to cancer in tumor-free primary-treated cancer patients. A NOCWO study. *Support Care Cancer.* 2008;16(10):1163-71.
31. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist.* 2000;5(5):353-60.
32. John RM. Economic value of disability-adjusted life years lost to cancers: 2008. *J Clin Oncol.* 2010;28:1–20.
33. Blumen H, Fitch K, Polkus V. Comparison of Treatment Costs for Breast Cancer, by Tumor Stage and Type of Service. . *Am Heal drug benefits.* 2016;9(1):23–32.
34. Gauthier G, Sanschagrin P, Guérin A, Burne R, Small T, Niravath P, et al. Economic Burden of HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer Among Adult Premenopausal Women. *Advances in Therapy* volume 35, 503–514. 2018.
35. Boér K. Impact of palbociclib combinations on treatment of advanced estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor 2-negative breast cancer. *Onco Targets Ther.* 2016;9:6119-25.
36. Bell T, Crown JP, Lang I, Bhattacharyya H, Zanotti G, Randolph S, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2. *Curr Med Res Opin* 2016;32(5)959-65.
37. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações de Saúde (TABNET) [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 30]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>
38. Serra F, Lapidari P, Quaquerini E, Tagliaferri B, Sottotetti F, Palumbo R. Palbociclib in metastatic breast cancer: current evidence and real-life data. *Drugs Context.* 2019;8:212579-.
39. Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Ibrance® (palbociclibe) [BULA]. 2019. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp) Acesso em: 10 de fevereiro de 2020.
40. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174(3)719-29.

41. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-36.
42. DeMichele A, Cristofanilli M, Brufsky A, Liu X, Mardekian J, McRoy L et al. Comparative effectiveness of first-line palbociclib plus letrozole versus letrozole alone for HR+/HER2- metastatic breast cancer in US real-world clinical practice. *Breast Cancer Res*. 2021;23(1).
43. Scottish Medicines Consortium. Palbociclib (IBRANCE®). 2017. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3260/palbociclib-ibrance-final-nov-2017-for-website.pdf> Acesso em: 27 de fevereiro de 2019.
44. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer, 2017. Disponível em <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta495/chapter/1-Recommendations>> Acesso em 10 fevereiro 2020.
45. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Ibrance for Advanced Breast Cancer – Details, 2016. Disponível em <<https://www.cadth.ca/ibrance-advanced-breast-cancer-details>>. Acesso em 10 fevereiro 2020.
46. The Pharmaceutical Benefits Schemes (PBS). PALBOCICLIB Capsules, 75 mg, 100 mg, 125 mg Ibrance®. 2018. Pfizer Australia Pty Ltd. [Internet]. [cited 2020 Dec 7]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/11698Q-11699R-11700T>
47. Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, Elliott WL, Meade M, Trachet E, et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther*. 2004;3(11):1427-38.
48. Sutherland RL, Musgrove EA. CDK inhibitors as potential breast cancer therapeutics: new evidence for enhanced efficacy in ER+ disease. *Breast Cancer Research*. 2009;11:112.
49. VanArsdale T, Boshoff C, Arndt KT, Abraha RT. Molecular Pathways: Targeting the Cyclin D-CDK4/6 Axis for Cancer Treatment. *Clin cancer Res*. 2015;21(13).
50. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Disponível em: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org). Acesso em: 14 de maio de 2020.
51. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
52. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;328(7454):1490.
53. Durairaj C, Ruiz-Garcia A, Gauthier ER, Huang X, Lu DR, Hoffman JT, et al. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Drugs*. 2018;29(3):271-80.
54. Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol*. 2018;29(4):888-94.

55. RoB2 Development Group. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. *BMJ* (in Press. 2019;(July):1–24.
56. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):25-35.
57. MacEwan, Joanna P, et al. The Value of Progression-Free Survival in Metastatic Breast Cancer: Results From a Survey of Patients and Providers. *MDM Policy & Practice*. Jun 2019, Vol. 4, 1, pp. 1-14.
58. Finn RS, Crown JP, Ettl J, Schmidt M, Bondarenko IM, Lang I, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res* 2016;18(1)67-.
59. Diéras V, Harbeck N, Joy AA, Gelmon K, Ettl J, Verma S et al. PALOMA-2: Neutropenia Patterns in Patients With Estrogen Receptor–Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative First-Line Advanced Breast Cancer Receiving Palbociclib Plus letrozole. 42nd Congr Eur Soc Med Oncol (ESMO) 20178-12.
60. Taylor-Stokes G, Mitra D, Waller J, Gibson K, Milligan G IS. Treatment patterns and clinical outcomes among patients receiving palbociclib in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant for HRp/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer in realworld settings in the US: Results from the IRIS study. *The Breast*. 2018;43:22–7.
61. Stearns V, Brufsky AM, Verma S, Cotter MJ, Lu DR, Dequen F et al. Expanded-Access Study of Palbociclib in Combination With Letrozole for Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2018;18(6)e1239-e45.
62. Saad, Everardo D and Buyse, Marc. Overall Survival: Patient Outcome, Therapeutic Objective, Clinical Trial End Point, or Public Health Measure? *Journal of Clinical Oncology*. May 2012, Vol. 30, 15, pp. 1750-1754.
63. Saad, Everardo D. Endpoints in advanced breast cancer: methodological aspects & clinical implications. *Indian J Med Res*. 134, 2011, pp. 413-418.
64. Fallowfield, Lesley J and Fleissig, Anne. The value of progression-free survival to patients with advanced-stage cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. Oct 2011, Vol. 9, 1, pp. 41-47.
65. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Teccnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Sáude; 2014. p. 132.
66. Laboratórios Pfizer Ltda. Ibrance: palbociclibe [Bula]. Versão 12/04/2019. p. 22.
67. 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.
68. Cristofanilli M, DeMichele A, Giorgetti C, Turner NC, Slamon DJ, Im S-A et al. Predictors of prolonged benefit from palbociclib plus fulvestrant in women with endocrine-resistan hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer in PALOMA-3. *Eur J Cancer* 2018;10421-31.



69. Souza JLP de, Oliveira LG de M, Silva RCG da, Peres AL. Perfil histopatológico e molecular do câncer de mama em mulheres assistidas em centro de oncologia do Agreste Pernambucano. *VITTALLE - Rev Ciências da Saúde*. 2019;31(2):38–46.
70. Reinert T, Pellegrini R, Barrios CH. Lack of access to CDK4/6 inhibitors for premenopausal patients with metastatic breast cancer in Brazil: estimation of the number of premature deaths. *Ecancermedicalscience*. 2020;14(Lmic):1–11.
71. Mukai H, Shimizu C, Masuda N, Ohtani S, Ohno S, Takahashi M et al. Palbociclib in combination with letrozole in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-2 subgroup analysis of Japanese patients. *Int J Clin Oncol* 2019;24(3)274-87.
72. Guo L, Hu Y, Chen X, Li Q, Wei B, Ma X et al. Safety and efficacy profile of cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitor palbociclib in cancer therapy: A meta-analysis of clinical trials. *Cancer Med*. 2019;8(4):1389–1400.

## ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	LIVRE
PubMed	<a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>	LIVRE
LILACS	<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>	LIVRE
CRD	<a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd">www.york.ac.uk/inst/crd</a>	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

## ANEXO 2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA PELA FERRAMENTA ROBINS-I

A Tabela abaixo mostra os detalhes da avaliação do risco de viés do estudo de mundo real DeMichele *et al.*, 2021, (42) para cada domínio da ferramenta ROBINSI. (51)

**Tabela 47.** Avaliação do risco de viés do estudo DeMichele *et al.*, 2021, (42), de acordo com a ferramenta ROBINS-I. (51)

Signalling questions	Description	Response options
<b>Bias due to confounding</b>		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? <b>If N/PN to 1.1:</b> the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered <b>If Y/PY to 1.1:</b> determine whether there is a need to assess time-varying confounding:	Y	Y / PY / <u>PN</u> / N
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? <b>If N/PN</b> , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) <b>If Y/PY</b> , go to question 1.3.	Y	NA / Y / PY / PN / N / NI
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? <b>If N/PN</b> , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) <b>If Y/PY</b> , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	NI	NA / Y / PY / PN / N / NI
<b>Questions relating to baseline confounding only</b>		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	<u>Y</u> (Análise ajustada por PSM e IPTW)	NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
1.5. <b>If Y/PY to 1.4:</b> Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	<u>Y</u>	NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	NA (Por conta do desenho do estudo, os autores não tinham controle sob a intervenção)	NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
<b>Questions relating to baseline and time-varying confounding</b>		

1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	<u>PY</u>	NA / <u>Y/PY</u> / <u>PN</u> / N / NI
1.8. If <u>Y/PY</u> to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	<u>Y</u>	NA / <u>Y/PY</u> / <u>PN</u> / N / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	Moderate.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?		Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable
<b>Bias in selection of participants into the study</b>		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If <u>N/PN</u> to 2.1: go to 2.4	<u>N</u>	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.2. If <u>Y/PY</u> to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	NA	NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.3. If <u>Y/PY</u> to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	NA	NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	<u>Y</u>	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / N / NI
2.5. If <u>Y/PY</u> to 2.2 and 2.3, or <u>N/PN</u> to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	NA	NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / N / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	Moderate.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
<b>Bias in classification of interventions</b>		
3.1. Were intervention groups clearly defined?	<u>Y</u>	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / N / NI
3.2. Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	NI	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / N / NI
3.3. Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	NI	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI

<b>Risk of bias judgement</b>	NI	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>		
<b>If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2</b>		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	<u>N</u>	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
4.2. <b>If Y/PY to 4.1:</b> Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?	NA	NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
<b>If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6</b>		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?	NA	<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?	NA	<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	NA	<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
4.6. <b>If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5:</b> Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?	NA	NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	Low.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
<b>Bias due to missing data</b>		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	N	<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	<u>N</u>	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	<u>N</u>	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI

5.4 If <b>PN/N</b> to 5.1, or <b>Y/PY</b> to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	NI	NA / <u>Y/PY</u> / <u>PN/N</u> / NI
5.5 If <b>PN/N</b> to 5.1, or <b>Y/PY</b> to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	<u>PY</u>	NA / <u>Y/PY</u> / <u>PN/N</u> / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	Moderate.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
<b>Bias in measurement of outcomes</b>		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	<u>N</u>	Y / PY / <u>PN/N</u> / NI
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	Y / PY / <u>PN/N</u> / NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	<u>Y</u>	<u>Y/PY</u> / <u>PN/N</u> / NI
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	<u>N</u>	Y / PY / <u>PN/N</u> / NI
<b>Risk of bias judgement</b>	Low.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
<b>Bias in selection of the reported result</b>		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?	<u>N</u>	Y / PY / <u>PN/N</u> / NI
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?	<u>N</u>	Y / PY / <u>PN/N</u> / NI
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	<u>N</u>	Y / PY / <u>PN/N</u> / NI

<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low.</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
<b>Overall bias</b>		
<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Moderate.</b>	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

### ANEXO 3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO SISTEMA GRADE

A Tabela abaixo mostra os detalhes da avaliação da qualidade da evidência para cada desfecho, por meio do sistema GRADE.

**Tabela 48.** Avaliação da qualidade da evidência de acordo com a ferramenta GRADE.

Nº dos estudos/delineamento	Avaliação da qualidade					Efeito	Qualidade
	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (IC 95%)	
<b>Sobrevida livre de progressão</b>							
1 ECR	não grave	não grave	não grave	Não grave	nenhum	<b>HR: 0,58</b> (0,46 a 0,72)	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Resposta objetiva</b>							
1 ECR	não grave	não grave	não grave	grave	nenhum	<b>OR: 1,40</b> (0,98 a 2,01)	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Duração da resposta</b>							
1 ECR	não grave	não grave	não grave	grave	nenhum	ND	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Benefício clínico</b>							
1 ECR	não grave	não grave	não grave	grave	nenhum	<b>OR: 2,39</b> (1,58 a 3,59)	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Segurança</b>							
1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	ND	⊕⊕⊕⊕ ALTA

ECR: ensaio clínico randomizado.



## ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos, cujos motivos estão apresentados na Tabela abaixo.

**Tabela 49.** Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
<b>1. Finn <i>et al.</i></b>	2015	(56)	Desenho não está de acordo com a pergunta PICO.
<b>2. Bell <i>et al.</i></b>	2016	(36)	Desenho não está de acordo com a pergunta PICO.
<b>3. Finn <i>et al.</i></b>	2016	(58)	Desenho não está de acordo com a pergunta PICO.
<b>4. Diéras <i>et al.</i></b>	2017	(59)	Pôster publicado em congresso – mídia não recomendada.
<b>5. Stearns <i>et al.</i></b>	2018	(61)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO, por ser um estudo de braço único.
<b>6. Taylor-Stokes <i>et al.</i></b>	2018	(60)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO, por ser um estudo de braço único.
<b>7. Mukai <i>et al.</i></b>	2019	(71)	Análise de subgrupo dos resultados para os mesmos desfechos do estudo PALOMA 2.
<b>8. Guo <i>et al.</i></b>	2019	(72)	Metanálise que não divide os resultados por linha de tratamento.

## ANEXO 5. MICROCUSTEIO

### ACOMPANHAMENTO COM PALBOCICLIBE

Item	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hemograma	100%	12	R\$ 4,11	R\$ 49,32	SIGTAP 05/2020	02.02.02.038-0
TOTAL				R\$49,32		

### ACOMPANHAMENTO COM LETROZOL

Item	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Densitometria óssea	100%	2	R\$ 55,10	R\$ 110,20	SIGTAP 05/2020	02.04.06.002-8
TOTAL				R\$110,20		

### CUSTOS DE EVENTOS ADVERSOS

#### Anemia

Item	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 05/2020	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 05/2020	02.02.02.038-0
Concentrados de hemácias	100%	3	R\$ 564,45	R\$ 1.693,35	Calculado	-
TOTAL				R\$1.735,68		

#### Neutropenia

Item	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 05/2020	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 05/2020	02.02.02.038-0
Tempo de protrombina ativada (TAP)	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 05/2020	02.02.02.014-2
Tempo de tromboplastina parcial (PTT)	100%	2	R\$ 5,77	R\$ 11,54	SIGTAP 05/2020	02.02.02.013-4
Plaquetas	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 05/2020	02.02.02.002-9
VHS	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 05/2020	02.02.02.015-0

Proteína C reativa	100%	2	R\$ 2,83	R\$ 5,66	SIGTAP 05/2020	02.02.03.020-2
Hemocultura	100%	2	R\$ 11,49	R\$ 22,98	SIGTAP 05/2020	02.02.08.015-3
Radiografia de tórax	100%	2	R\$ 9,50	R\$ 19,00	SIGTAP 05/2020	02.04.03.015-3
TC de tórax	50%	1	R\$ 136,41	R\$ 68,21	SIGTAP 05/2020	02.06.02.003-1
ECG	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP 05/2020	02.11.02.003-6
EAS	100%	2	R\$ 3,70	R\$ 7,40	SIGTAP 05/2020	02.02.05.001-7
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 39,94	R\$ 19,97	SIGTAP 05/2020	02.05.01.003-2
Cultura de urina	100%	1	R\$ 5,62	R\$ 5,62	SIGTAP 05/2020	02.02.08.008-0
Ciprofloxacina 500mg	100%	14	R\$ 0,19	R\$ 2,71	BPS	BR0267632
Aciclovir 400mg	100%	30	R\$ 0,85	R\$ 25,65	BPS	BR0268372
Nistatina suspensão oral 6ml 4x/dia 14 dias	100%	1	R\$ 2,88	R\$ 2,88	BPS	BR0267378
Filgrastim 300mcg/ml, 1 ml	100%	7	R\$ 165,00	R\$ 1.155,00	BPS	BR0300412
<b>TOTAL</b>				<b>R\$1.406,35</b>		

### Leucopenia

Item	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 05/2020	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 05/2020	02.02.02.038-0
Tempo de protrombina ativada (TAP)	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 05/2020	02.02.02.014-2
Tempo de tromboplastina parcial (PTT)	100%	2	R\$ 5,77	R\$ 11,54	SIGTAP 05/2020	02.02.02.013-4
Plaquetas	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 05/2020	02.02.02.002-9
VHS	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 05/2020	02.02.02.015-0
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 2,83	R\$ 5,66	SIGTAP 05/2020	02.02.03.020-2
Hemocultura	100%	2	R\$ 11,49	R\$ 22,98	SIGTAP 05/2020	02.02.08.015-3
Radiografia de tórax	100%	2	R\$ 9,50	R\$ 19,00	SIGTAP 05/2020	02.04.03.015-3
TC de tórax	50%	1	R\$ 136,41	R\$ 68,21	SIGTAP 05/2020	02.06.02.003-1
ECG	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP 05/2020	02.11.02.003-6

EAS	100%	2	R\$ 3,70	R\$ 7,40	SIGTAP 05/2020	02.02.05.001-7
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 39,94	R\$ 19,97	SIGTAP 05/2020	02.05.01.003-2
Cultura de urina	100%	1	R\$ 5,62	R\$ 5,62	SIGTAP 05/2020	02.02.08.008-0
Ciprofloxacina 500mg	100%	14	R\$ 0,19	R\$ 2,71	BPS	BR0267632
Aciclovir 400mg	100%	30	R\$ 0,85	R\$ 25,65	BPS	BR0268372
Nistatina suspensão oral 6ml 4x/dia 14 dias	100%	1	R\$ 2,88	R\$ 2,88	BPS	BR0267378
<b>TOTAL</b>				<b>R\$231,35</b>		

#### Doença metastática (custo do diagnóstico) - pontual

Item	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 05/2020	03.01.01.007-2
Mamografia	100%	1	R\$ 45,00	R\$ 45,00	SIGTAP 05/2020	02.04.03.018-8
Punção de mama por agulha grossa	100%	1	R\$ 68,43	R\$ 68,43	SIGTAP 05/2020	02.01.01.060-7
Exame anatomopatológico de mama	100%	1	R\$ 24,00	R\$ 24,00	SIGTAP 05/2020	02.03.02.006-5
Ultrassonografia	100%	1	R\$ 24,20	R\$ 24,20	SIGTAP 05/2020	02.05.02.009-7
Check-film	80%	1	R\$ 30,00	R\$ 24,00	SIGTAP 05/2020	03.04.01.008-1
Máscara/imobilização personalizada	80%	1	R\$ 65,00	R\$ 52,00	SIGTAP 05/2020	03.04.01.015-4
<b>TOTAL</b>				<b>R\$305,63</b>		

#### Doença metastática (custo recorrente anual)

Item	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 07/2019	03.01.01.007-2
Mamografia	100%	2	R\$ 45,00	R\$ 90,00	SIGTAP 07/2019	02.04.03.018-8
Ultrassonografia	100%	2	R\$ 24,20	R\$ 48,40	SIGTAP 07/2019	02.05.02.009-7
Radiografia de tórax	100%	2	R\$ 9,50	R\$ 19,00	SIGTAP 07/2019	02.04.03.015-3

Ultrassonografia abdominal	100%	2	R\$ 37,95	R\$ 75,90	SIGTAP07/2019	02.05.02.004-6
Cintilografia óssea	100%	1	R\$ 906,80	R\$ 906,80	SIGTAP07/2019	02.08.09.001-0
Tomografia de crânio	100%	1	R\$ 97,44	R\$ 97,44	SIGTAP07/2019	02.06.01.007-9
Tratamento medicamentoso (HT + QT)	100%	12	R\$ 512,17	R\$ 6.146,04	SIGTAP07/2019	03.04.02.013-3
Radioterapia	80%	20	R\$ 30,00	R\$ 480,00	SIGTAP07/2019	03.04.01.028-6
Inibidor da osteólise	100%	12	R\$ 449,50	R\$ 5.394,00	SIGTAP07/2019	03.04.08.007-1
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 13.287,58</b>		

#### Custo de morte

Item	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Cuidados prolongados em oncologia	100%	1	R\$ 1.129,61	R\$ 1.129,61	Tabnet 2019	03.03.13.006-7
<b>TOTAL</b>				<b>R\$1.129,61</b>		