

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 SEGUNDA 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, 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

RESUMO EXECUTIVO.....	4
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES.....	7
LISTA DE TABELAS	8
LISTA DE FIGURAS	11
1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA  UTILIZAO DA TECNOLOGIA	13
1.1 Introdução.....	13
1.2 Epidemiologia	15
1.3 Manifestações clínicas.....	16
1.4 Diagnóstico.....	17
1.5 Tratamento.....	19
1.6 Impacto social e econômico	23
1.7 Necessidades médicas não atendidas	25
2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	28
2.1 Indicação.....	28
2.2 Posologia e modo de administração.....	28
2.3 Mecanismo de ação.....	29
3 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	30
3.1 Questão do Estudo.....	30
3.2 Estratégia de busca.....	31
3.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos	34
3.4 Critérios de qualidade	34
3.5 Avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência.....	34
3.6 Resultados da busca realizada	35
3.7 Resultado da avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência	60
3.8 Evidência de mundo real.....	62
3.9 Outras evidências científicas.....	63
3.10 Considerações sobre as evidências.....	67
4 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE (ATS)	71
5 AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DO SUS	72
5.1 Objetivo..	72
5.2 População-alvo.....	72
5.3 Horizonte temporal.....	72

5.4	Perspectiva.....	72
5.5	Intervenção e comparadores.....	72
5.6	Taxa de desconto.....	73
5.7	Desfechos de efetividade.....	73
5.8	Desfechos econômicos	73
5.9	Estrutura do modelo	73
5.10	Dados clínicos	75
5.11	Dados de custo.....	78
5.12	Resultados.....	89
5.13	Análise de sensibilidade determinística.....	89
5.14	Análise de sensibilidade probabilística	91
6	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	92
6.1	Impacto orçamentário - Cenário 1.....	92
6.2	Impacto orçamentário - Cenário 2.....	99
6.3	Custos evitados para o SUS	102
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	104
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	108
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	113
	ANEXO 2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO SISTEMA GRADE	114
	ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS	115
	ANEXO 4. MICROCUSTEIO	116

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, com fulvestranto, em segunda linha de tratamento, ou seja, para aquelas mulheres que não responderam ao tratamento prévio. 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 segunda 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 (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 fulvestranto é mais eficaz e seguro do que fulvestranto em monoterapia no tratamento de segunda linha do câncer de mama metastático RH+/HER2-, em mulheres adultas?

Evidências científicas: Dois revisores buscaram revisões sistemáticas com ou sem metanálises, ensaios clínicos e estudos observacionais publicadas até 16 de março 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. A avaliação da qualidade metodológica e qualidade das evidências foram realizadas de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde, sendo considerada de moderada a alta para o ensaio clínico principal (PALOMA 3). Assim, foi incluído um ensaio clínico fase III descrito em seis publicações, além de uma revisão sistemática com metanálise indireta. Estes estudos mostraram uma SLP de 11,2 meses para palbociclibe mais fulvestranto, em comparação com 4,6 meses para mulheres tratadas com fulvestranto mais placebo [(HR: 0,497 [IC95%: 0,398 a 0,620]; $p < 0,0001$). A adição do palbociclibe ao fulvestranto, na segunda linha de tratamento, proporcionou adiamento de 6,6 meses no tempo até a primeira quimioterapia subsequente. Após 44,8 meses de seguimento, foi possível verificar que a SG foi de 34,9 meses (IC 95%: 28,8 a 40,0) no grupo palbociclibe mais fulvestranto e de 28,0 meses (IC 95%: 23,6 a 34,6) no grupo placebo mais fulvestranto, sendo essa diferença geral, considerada não estatisticamente significativa. Análises de subgrupo mostraram ganhos de SG, com destaque para aquelas pacientes com sensibilidade prévia à terapia endócrina, onde a diferença absoluta da SG entre palbociclibe + fulvestranto e fulvestranto isolado foi de 10 meses (HR: 0,72; IC 95%: 0,55 a 0,94). Na comparação indireta ao fulvestranto 500mg, a combinação palbociclibe + fulvestranto foi considerada a melhor opção de tratamento, com probabilidade de maior eficácia em todos os desfechos analisados. O medicamento mantém a qualidade de vida dos pacientes, com melhora significativa na dor, no tempo para deterioração da Qualidade de Vida Global [HR: 0,64; IC95%: 0,45 a 0,91, $p = 0,006$), função emocional (2,7 *versus* -1,9, $p = 0,001$), náusea e vômito (1,7 *versus* 4,2, $p = 0,03$) e melhora significativa na perspectiva de futuro. O perfil de segurança de palbociclibe + fulvestranto em segunda linha foi considerado tolerável, consistente e previsível.

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 ajustado por qualidade (AVAQ). Entre os custos envolvidos, considerou-se, no estado de progressão da doença, os custos da quimioterapia em 1ª e 2ª linhas, visto essa ser uma recomendação clínica adotada 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. Os resultados indicaram que palbociclibe mais fulvestranto pode proporcionar ganhos em AVG (0,62) e AVAQ(0,83) quando comparado ao tratamento com fulvestranto em monoterapia; porém, com necessidade de custos incrementais (RCEI de R\$ 444 mil por AVG e RCEI de R\$ 335 mil por AVAQ ganhos).

Impacto orçamentário: Foi realizada uma análise de impacto orçamentário da incorporação do palbociclibe no SUS, num horizonte de 5 anos. A partir do registro do número de pacientes atendidas no SUS, em hormonioterapia de 2ª linha, estimou-se a população com câncer de mama RH+/HER2-. Dessa população, foi excluída a coorte de pacientes já tratada com palbociclibe + letrozol em primeira linha, considerando o modelo de impacto orçamentário apresentado também à CONITEC para esta indicação específica. 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\$ 82,3 milhões a R\$ 123,5 milhões no primeiro ano da incorporação, com um impacto acumulado variando de aproximadamente R\$ 480,4 milhões a R\$ 561,6 milhões em cinco anos, dependendo do cenário de participação do mercado considerado. Por outro lado, como o medicamento aumenta o tempo até a progressão da doença, estima-se que a incorporação do palbociclibe evitará um gasto na ordem de R\$ 89,5 milhões, em cinco anos, com o tratamento precoce desta progressão.

Considerações finais: Considerando o exposto, a Pfizer entende que a solicitação da incorporação do palbociclibe é pertinente, visto que há uma necessidade médica não atendida, especialmente no contexto das mulheres usuárias do sistema público de saúde. Essa necessidade está atrelada diretamente ao fato de que palbociclibe aumenta em duas vezes a SLP em relação ao fulvestranto isolado, retarda em aproximadamente 7 meses o tempo até a quimioterapia subsequente e reduz a deterioração da qualidade de vida das pacientes.

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)	19
Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO sobre a eficácia e segurança do palbociclibe no tratamento de segunda linha do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- em comparação com fulvestranto.....	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 segunda linha do câncer de mama RH+/HER2-, após avaliação do texto completo.	36
Tabela 6. Descrição dos EAs de interesse reportados no estudo de Verma <i>et al.</i> , 2016. (52).....	45
Tabela 7. Escore p para os tratamentos na meta-análise em rede, de acordo com Huang <i>et al.</i> , 2019. (54)	54
Tabela 8. Síntese dos resultados de eficácia do uso associado de palbociclibe mais fulvestranto em comparação com fulvestranto em monoterapia no tratamento do câncer de mama metastático RH+/HER2-, respectivamente.....	54
Tabela 9. Síntese dos resultados de segurança do uso associado de palbociclibe mais fulvestranto em comparação com fulvestranto em monoterapia no tratamento do câncer de mama metastático RH+/HER2-, respectivamente.....	55
Tabela 10. Síntese da metodologia e resultados do ensaio clínico PALOMA 3 e suas subanálises.....	56
Tabela 11. Síntese da metodologia e resultados das subanálises do PALOMA 3 e da metanálise em rede.	58
Tabela 12. Resumo da avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE.	61
Tabela 13. Parametrização da função de SG para pacientes em tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, em segunda linha de tratamento.....	76
Tabela 14. Parametrização da função de SLP para pacientes em tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH+//HER2-, em segunda linha.....	77
Tabela 15. Dados de utilidade observados nos estudos conduzidos por Turner <i>et al.</i> 2015 e Lloyd <i>et al.</i> , 2006. (63).....	77
Tabela 16. Incidência de eventos adversos (grau ≥ 3) observados no estudo conduzido por Cristofanilli <i>et al.</i> , 2016. (50).....	78
Tabela 17. Preço aprovado pela CMED para as três apresentações do palbociclibe.....	79
Tabela 18. Proposta de preço para o palbociclibe 125mg, no modelo de redução a cada 12 meses completos.....	82

Tabela 19. Proposta de preço para o palbociclibe 100mg, no modelo de redução a cada 12 meses completos.....	82
Tabela 20. Proposta de preço para o palbociclibe 75mg, no modelo de redução a cada 12 meses completos.....	83
Tabela 21. 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.....	83
Tabela 22. Valor do tratamento do câncer de mama avançado RH+/HER2- com fulvestranto em monoterapia no SUS, por mês e por ano, considerando o procedimento 0304020346 (hormonioterapia do carcinoma de mama avançado – 1ª linha).....	85
Tabela 23. Custos de tratamento por paciente, por mês e por ano, do câncer de mama avançado RH+/HER2- com palbociclibe mais fulvestranto e fulvestranto isolado no SUS.	85
Tabela 24. Custo do manejo dos eventos adversos dos pacientes em tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- em segunda linha.	86
Tabela 25. Custos de acompanhamento e progressão de pacientes em tratamento do câncer de mama avançado ou metastático, RH+/HER2-, em segunda linha.....	87
Tabela 26. Estimativa do custo médio mensal, por paciente, com 1ª e 2ª linhas de quimioterapia no SUS, considerando os dados disponibilizados pelo DATASUS entre janeiro a novembro de 2020.	88
Tabela 27. Resultados da análise de custo-efetividade do tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+HER2- em segunda linha, com palbociclibe + fulvestranto <i>versus</i> fulvestranto em monoterapia.....	89
Tabela 28. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade determinística.....	90
Tabela 29. Número de procedimentos aprovados (03.04.02.033-8 – Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado – 2ª linha) no SUS, no período de janeiro de 2008 a outubro de 2020.	93
Tabela 30. Estimativa do número de procedimentos mensais aprovados (03.04.02.033-8 – Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado – 2ª linha) no SUS no período de 2021 a 2025.....	94
Tabela 31. Estimativa do número de mulheres com carcinoma de mama avançado no SUS, em segunda linha, no período de 2021 a 2025. Cenário 1.	94
Tabela 32. Estimativa da população com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- tratada com hormonioterapia em segunda linha no SUS. Cenário 1.	95
Tabela 33. Estimativa de mulheres com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- elegíveis ao tratamento com palbociclibe mais fulvestranto em segunda linha no SUS. Cenário 1.	95
Tabela 34. Participação de mercado público dos tratamentos do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, em segunda linha no cenário referência, sem a incorporação do palbociclibe.	95

Tabela 35. Participação de mercado público dos tratamentos do câncer de mama avançado ou metastático RH +/HER2- em segunda linha no cenário referência, com a incorporação do palbociclibe.....	96
Tabela 36. Estimativa do número de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2 a ser tratada com palbociclibe mais fulvestranto em segunda linha, na perspectiva do SUS, em cinco anos. Cenário 1.....	97
Tabela 37. 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 segunda linha, em comparação ao fulvestranto em monoterapia, na perspectiva do SUS. (em R\$) – Cenário 1.....	99
Tabela 38. Participação de mercado público dos tratamentos do câncer de mama avançado ou metastático RH +/HER2-, em segunda linha no cenário referência, sem a incorporação do palbociclibe. – Cenário 2	100
Tabela 39. Participação de mercado público dos tratamentos do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- em segunda linha no cenário referência, com a incorporação do palbociclibe. – Cenário 2.....	100
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 fulvestranto em segunda linha, na perspectiva do SUS, em cinco anos. – Cenário 2	100
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 segunda linha, em comparação ao fulvestranto em monoterapia, na perspectiva do SUS. (em R\$) - Cenário 2	102
Tabela 42. 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 fulvestranto isolado, em segunda linha, em cinco anos.....	103
Tabela 43. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com o GRADE.....	114
Tabela 44. Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.....	115

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Representação espacial das taxas ajustadas^a 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. 15
- Figura 2. Diagrama de Venn representando os quatro maiores grupos de sintomas do câncer de mama, segundo Koo et al., 2017. (21) 17
- 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. (18,26)..... 21
- Figura 4. Tratamento do câncer de mama metastático ou recorrente, RH+/HER2-, segundo o *guideline da National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, 2020. (17)..... 23
- Figura 5. Ilustração do mecanismo de ação do palbociclib. Adaptado de Fry *et al.*, 2004, (44) Sutherland *et al.*, 2009 (45) e VanArsdale *et al.*, 2015. (46)..... 29
- Figura 6. Fluxograma de seleção dos estudos de eficácia e segurança do palbociclib no tratamento de 2^a linha do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde. 36
- Figura 7. SLP avaliada pelo investigador. Cristofanilli *et al.*, 2016. (50)..... 40
- Figura 8. Variação a partir do baseline nos escores global e nos domínios de capacidade do questionário EORTC QLQ-C30, segundo Harbeck *et al.*, 2016. (51) 43
- Figura 9. Escalas de sintomas do questionário EORTC QLQ-C30, segundo Harbeck *et al.*, 2016. (51) 44
- Figura 10. SLP avaliada pelo investigador, de acordo com Cristofanilli *et al.*, 2018. (40)..... 50
- Figura 11. Sobrevida global, de acordo com Turner *et al.*, 2018. (53) 51
- Figura 12. Avaliação do risco de viés do estudo PALOMA 3 (49) incluído na revisão sistemática da literatura. 60
- Figura 13. SLP em pacientes com e sem quimioterapia prévia para o câncer de mama metastático (população total), segundo Rugo *et al.*, 2020. (57). 64
- Figura 14. Sobrevida global em pacientes com e sem quimioterapia prévia para o câncer de mama metastático (população total), segundo Rugo *et al.*, 2020. (57)..... 66
- Figura 15. 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 em segunda linha. 74
- Figura 16. Parametrização das curvas de eventos não informativos de acordo com distribuição de Weibull..... 76
- Figura 17. Parametrização das curvas de SLP de acordo com a distribuição weibull para fulvestranto e exponencial para palbociclibe + fulvestranto..... 77
- Figura 18. Resultados da análise de sensibilidade determinística para o desfecho AVAQ..... 90

Figura 19. Resultados da análise de sensibilidade probabilística para o desfecho AVAQ.....	91
Figura 20. Comparação da estimativa do número de mulheres com câncer de mama avançado ou metastática RH+/HER2- a serem tratadas com palbociclibe em primeira e segunda linhas.....	97
Figura 21. Representação da estimativa de mulheres a serem tratadas com palbociclibe mais fulvestranto e o preço proposto ano a ano, no cenário 1.....	98
Figura 22. Comparação da estimativa do número de mulheres com câncer de mama avançado ou metastática RH+/HER2- a serem tratadas com palbociclibe em 1ª e 2ª linhas (cenário 2).....	101
Figura 23. Representação da estimativa de mulheres a serem tratadas com palbociclibe mais fulvestranto e o preço proposto ano a ano, no cenário 2.....	101

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 estadió inicial e o encaminhamento ágil à atenção especializada. Essa questão é altamente relevante porque, quando diagnosticado em estádios 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 estádios mais avançados (graus 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 ser, 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 Pfizer desenvolveu e registrou nas principais agências regulatórias do mundo e no Brasil¹, o antineoplásico palbociclibe, pertencente à classe dos inibidores de quinases dependentes de ciclina (CDK) 4 e 6, e indicado no 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 países². (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 segunda linha**³, bem como as respectivas avaliações econômicas (análise de custo-efetividade e impacto orçamentário), na perspectiva do SUS. Espera-se que o conjunto das informações aqui apresentadas possam contribuir para a melhor

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

² Dados compilados pela Pfizer.

³ Para a indicação em primeira linha de tratamento do câncer de mama RH+/HER2-, a empresa desenvolveu e submeteu à CONITEC uma solicitação de incorporação específica.

recomendação 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)

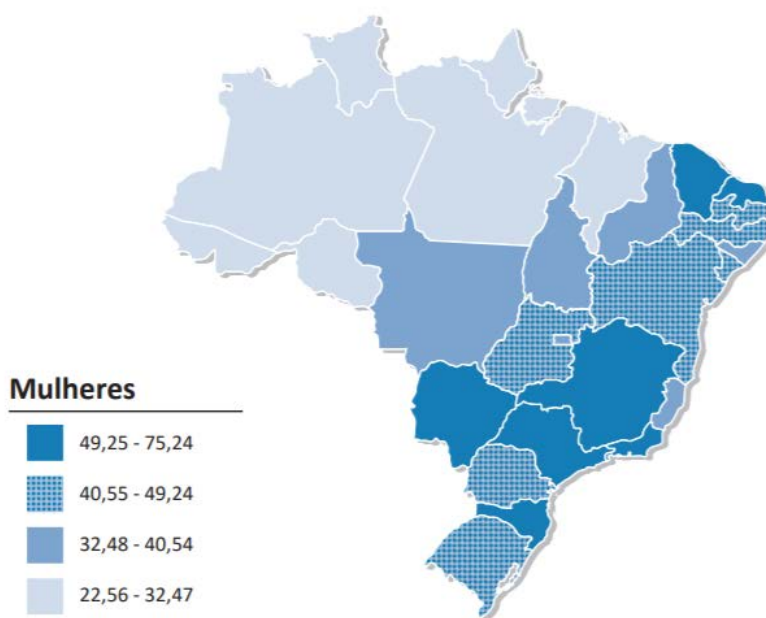


Figura 1. Representação espacial das taxas ajustadas^a de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna da mama feminina), de acordo com INCA, 2019.

^a População padrão mundial (1960). (1)

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 estadio I (15%) em comparação com centros privados de saúde (33%), e uma taxa maior de pacientes em estadio 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)

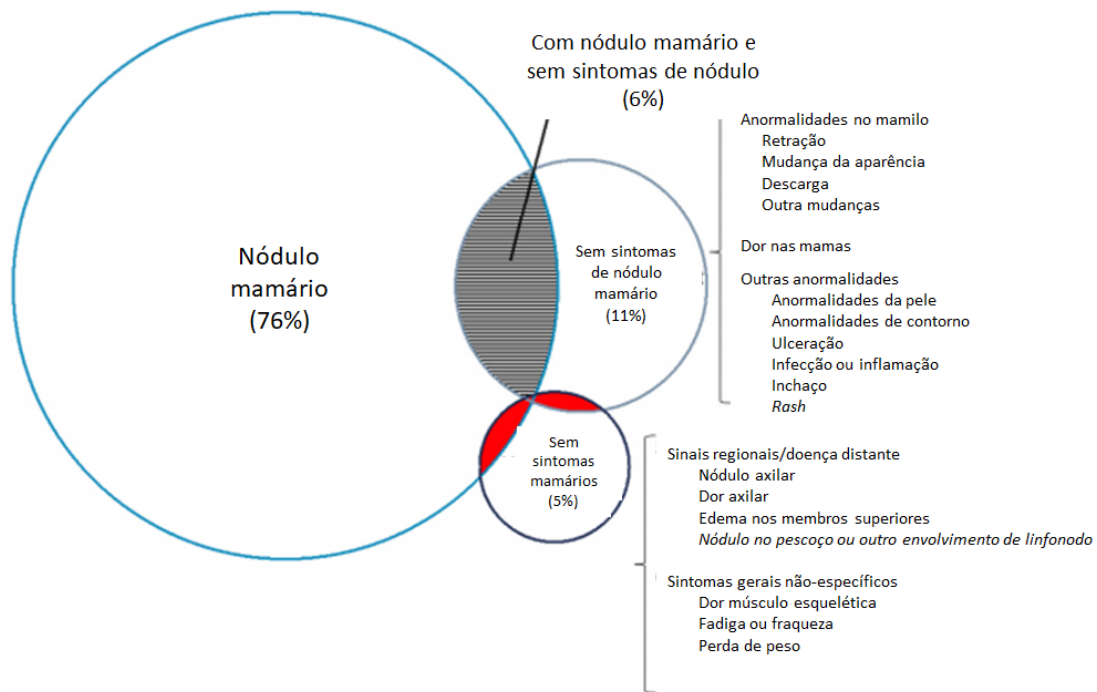


Figura 2. Diagrama de Venn representando os quatro maiores grupos de sintomas do câncer de mama, segundo Koo et al., 2017. (21) As áreas em vermelho não foram investigadas dado o seu pequeno tamanho amostral: nódulo mamário e ausência de sintomas mamários (n=12), sem sintomas de nódulos mamários e sem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

Estadio	Característica
Estadio 0:	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
Estadio IA:	Tumor apresenta até dois centímetros (2 cm), sem qualquer evidência de ter se espalhado pelos linfonodos próximos
Estadio IB:	Sem evidência de tumor primário, com micrometástase em linfonodo(s) axiliar(es) homolateral(is) ou tumor de até dois centímetros (2 cm), com micrometástase em linfonodo(s) axiliar(es) homolateral(is).
Estadio IIA:	Sem evidência de tumor primário, com metástase em linfonodo(s) axiliar(es) homolateral(is), ou tumor de até dois centímetros (2 cm), com metástase em linfonodo(s) axiliar(es) homolateral(is), ou então, tumor com mais de dois centímetros (2 cm) e com até cinco centímetros (5 cm) de dimensão, sem metástase.
Estadio IIB:	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.
Estadio IIIA:	Sem evidência de tumor primário, com metástase em linfonodo(s) axiliar(es) homolateral(is), ou tumor de até dois centímetros (2 cm), com metástase em linfonodo(s) axiliar(es) homolateral(is), ou tumor com mais de dois centímetros (2 cm) e com até cinco centímetros (5 cm) e metástase em linfonodo(s) axiliar(es) homolateral(is), ou tumor com mais de cinco centímetros (5 cm) e com metástase em linfonodo(s) axiliar(es).
Estadio IIIB:	tumor de qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica, pele ou ambos, com ou sem metástase em linfonodo(s) axiliar(es) homolateral(is).
Estadio IIIC:	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).
Estadio IV:	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 a 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. (6) 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.

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. (6)

As opções para a segunda linha de tratamento, especificamente, são: (i) tamoxifeno para mulheres previamente tratadas com inibidores de aromatase e que não apresentaram falha ao tratamento adjuvante com tamoxifeno ou (ii) inibidores de aromatase para pacientes que receberam tamoxifeno como primeira linha de tratamento ou (iii) fulvestranto isolado. A quimioterapia paliativa pode ser utilizada em pacientes com condição clínica adequada, principalmente nos casos de progressão tumoral durante a terapia hormonal. (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:

- a) **1ª linha:** Tratamento com inibidores de aromatase das mulheres no período pós-menopausa. Na falha de inibidor não esteroide (anastrozol ou letrozol), pode-se utilizar um inibidor esteroide (como exemestano);
- b) **2ª linha:** Uma das opções é o tratamento com fulvestranto em doses mensais de 250mg ou 500mg, intramuscular, mesmo no período pré-menopausa.

É importante destacar que, considerando os dados disponibilizados pelo DATASUS, tanto por quantidade quanto por valor de APAC aprovada em 2020, na prática do SUS, a utilização da quimioterapia paliativa é mais usada do que a hormonioterapia em 2ª linha do carcinoma de mama avançado. (25)

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 e com o uso prévio de terapia endócrina (Figura 3). (18)

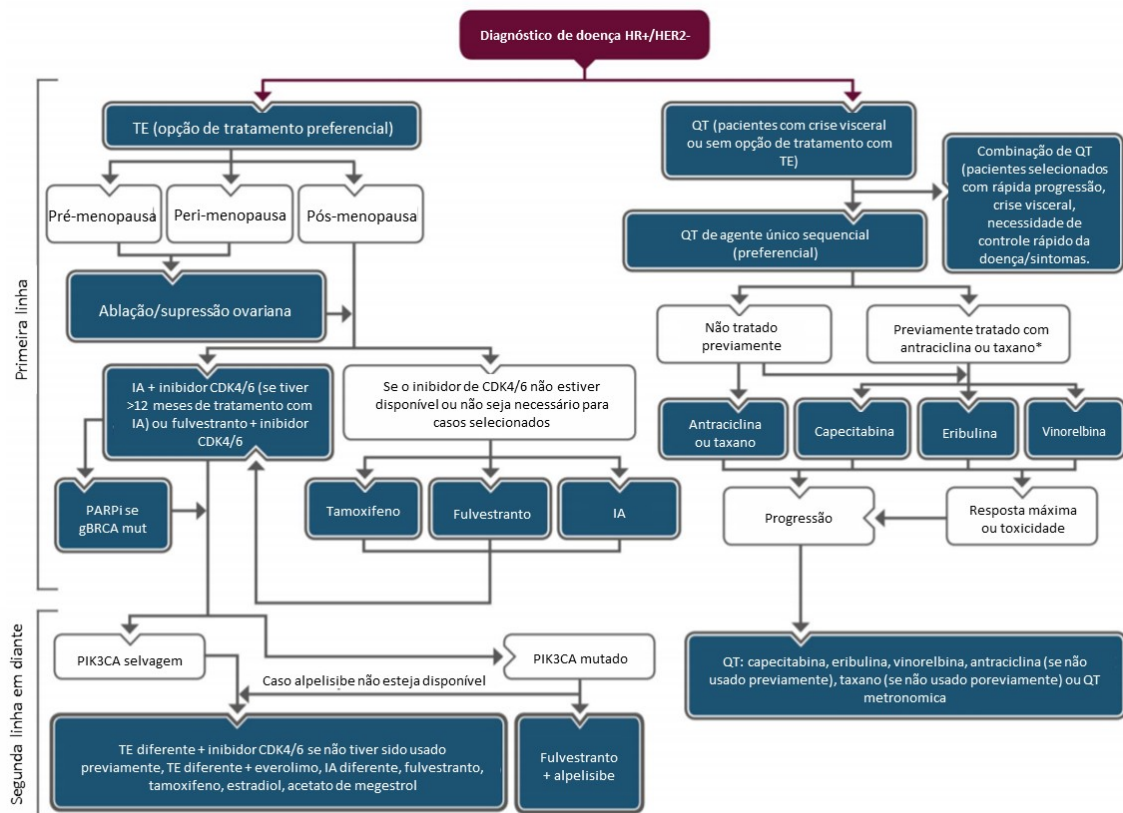


Figura 3. Tratamento do câncer de mama metastático RH positivo e HER2 negativo, segundo a *European School of Oncology - European Society for Medical Oncology* (ESO-ESMO), 2020. (18,26)

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-bisfosfato 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 ≥ 12 meses.

É preconizado que pacientes na pré/peri-menopausa realizem a supressão ovariana, e então, sejam tratadas como pacientes na pós-menopausa. Na segunda linha de tratamento, especificamente, é recomendado o uso dos inibidores de CDK4/6 em combinação com fulvestranto. Já as pacientes com crise visceral e resistência endócrina comprovada, sejam tratados com quimioterapia. (18)

C. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2020* (17)

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. (17)

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. (17)

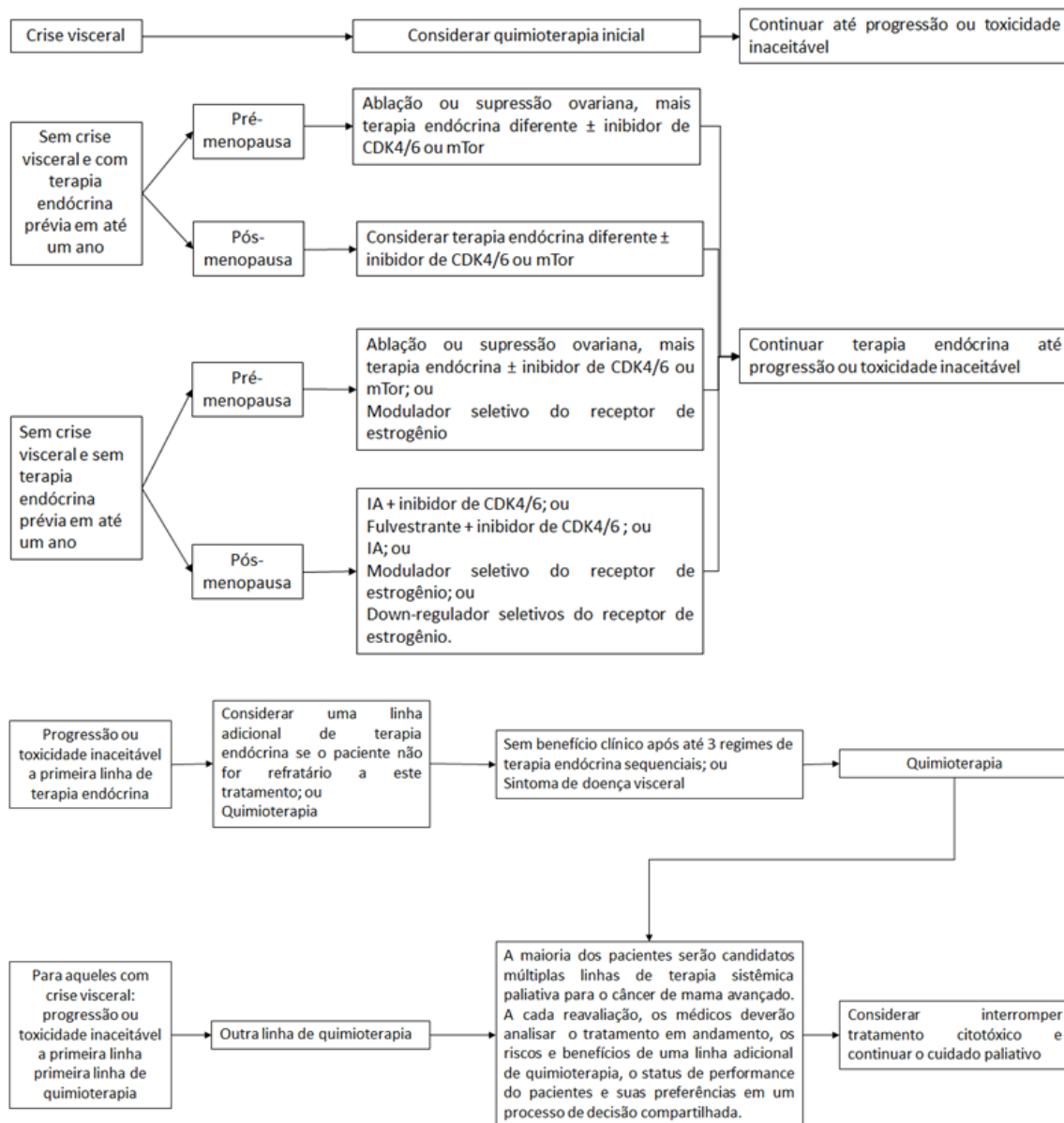


Figura 4. Tratamento do câncer de mama metastático ou recorrente, RH+/HER2-, segundo o *guideline* da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, 2020. (17) IA: inibidor da aromatase; mTor: *mammalian target of rapamycin*; CDK: quinases dependentes de ciclina; RH: receptor hormonal; HER2: receptor 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. (27–29)

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. (30)

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. (31) 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. (32) 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. (33) Blumen e colaboradores, 2016 (34) 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. (35)

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, pesquisas para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que visam aumentar a eficácia do tratamento vêm se intensificando. 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. (4,36)

A principal terapia disponível atualmente no SUS para mulheres com câncer de mama metastático RH+/HER2-, como abordado anteriormente, é a hormonioterapia, sendo os inibidores da aromatase, tamoxifeno e fulvestranto, indicados para a segunda linha terapêutica. (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, (37) além de representar um importante impacto econômico para o SUS.

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. (25)

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 palbociclib foi o primeiro medicamento desenvolvido aprovado no Brasil, cuja análise de registro obteve priorização pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

O palbociclib é um medicamento antineoplásico oral, indicado para o tratamento de primeira² e segunda linhas do câncer de mama metastático ou avançado, especificamente com classificação tumoral RH+/HER2-. Na segunda linha de tratamento, especificamente, seu uso deve ser associado ao fulvestranto. (39)

Como demonstrado ao longo deste documento, a incorporação do palbociclib no tratamento, em segunda 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) Palbociclib associado ao fulvestranto demonstrou 11,2 meses de sobrevida livre de progressão (SLP) mediana em pacientes com câncer de mama metastático RH+/HER2- previamente tratadas. Neste estudo, o grupo controle representado por pacientes utilizando fulvestranto associado ao placebo atingiu 4,6 meses de SLP (HR: 0,497 [IC95%: 0,398 a 0,620]; $p < 0,0001$); (40)
- b) A adição de palbociclib ao fulvestranto, na segunda linha de tratamento, proporcionou adiamento significativo de 6,6 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) Na análise de custo-efetividade, a associação de palbociclib com fulvestranto proporcionou ganhos em termos de QALY e SLP em relação ao fulvestranto isolado;
- e) Quando avaliadas pelos instrumentos preconizados pelo Ministério da Saúde, as evidências principais são consideradas com baixo risco de viés e de qualidade moderada a alta, sendo alta para o desfecho de segurança, altamente relevante para o cuidado e manejo das pacientes na prática diária.
- 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*) e TGA (*Therapeutic Goods Administration – Australia*). (41–43)

Considerando 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 estadió avançado ou com metástase, necessitando tratamento nesta fase; que a hormonioterapia isolada é menos eficaz em termos de SLP do que a associação com palbociclibe em segunda linha; que o medicamento é recomendado pelos principais *guidelines* internacionais e com recomendação positiva por importantes agências de ATS, e que a terapia endócrina é a base do tratamento do câncer de mama metastático RH+/HER2- em todo o mundo, a Pfizer entende que a incorporação desse medicamento 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 segunda linha, do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, em combinação com fulvestranto, em mulheres adultas.

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)

Nome comercial:	Ibrance®
Nome genérico:	Palbociclibe
Apresentação:	75mg, 100mg ou 125mg em embalagens contendo 21 cápsulas duras
Via de administração:	Uso oral
Uso:	Adulto
Composição:	Cada cápsula dura de Ibrance® 75mg, 100mg ou 125mg contém o equivalente a 75mg, 100mg ou 125mg de palbociclibe, respectivamente.
Excipientes:	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 no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, em combinação com terapia endócrina: (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)

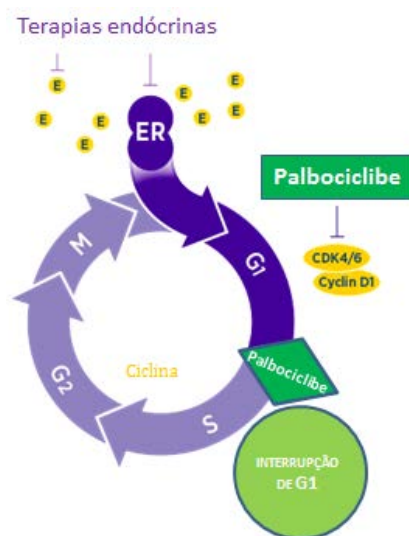


Figura 5. Ilustração do mecanismo de ação do palbociclibe. Adaptado de Fry *et al.*, 2004, (44) Sutherland *et al.*, 2009 (45) e VanArsdale *et al.*, 2015. (46) CDK=quinases dependentes de ciclina.

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 segunda linha do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- em comparação com fulvestranto.

P - População	Mulheres adultas (acima de 18 anos de idade), com câncer de mama avançado ou metastático, RH positivo, HER2 negativo, que receberam tratamento prévio
I - Intervenção	Palbociclibe associado ao fulvestranto
C - Comparação	Fulvestranto em monoterapia
O - Desfechos	Eficácia: sobrevida livre de progressão, qualidade de vida relacionada à saúde; Segurança: perfil de eventos adversos
Desenho de Estudo	Revisão sistemática com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados

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

Pergunta: O uso associado de palbociclibe com fulvestranto é mais eficaz e seguro do que fulvestranto em monoterapia no tratamento de segunda linha do câncer de mama metastático RH+/HER2-, em mulheres adultas?

3.1.1 População

Mulheres adultas (acima de 18 anos de idade), com câncer de mama avançado ou metastático, RH+/HER2-, que receberam tratamento prévio.

3.1.2 Intervenção

Palbociclibe associado ao fulvestranto.

3.1.3 Comparação

Fulvestranto em monoterapia. É importante destacar que o fulvestranto é um medicamento anti-hormonal, usado na hormonioterapia de 1ª ou 2ª linha do câncer de mama metastático RH+/HER2-, sendo inclusive recomendado como opção de tratamento pelo Ministério da Saúde. (6)

3.2 Estratégia de busca

3.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se estudos que avaliaram a eficácia e a segurança do palbociclibe no tratamento de segunda linha de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-. As buscas eletrônicas foram realizadas até 16 de março 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.

3.2.2 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	Filtro para ECR + RS
MEDLINE via PUBMED	("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")	((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt] OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study"[pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))
LILACS	("Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama")	("palbociclib" OR "ibrance")	-
CRD	(Breast Neoplasms)	(palbociclib OR ibrance)	-
BIBLIOTECA COCHRANE	(Breast Neoplasms OR MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees)	(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 – ECR + RS**

((("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")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt] OR (controlled clinical trial[pt] OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR ("random allocation"[Mesh] OR ("double-blind method"[Mesh] OR ("single-blind method"[Mesh] OR (clinical trial[pt] OR ("clinical trials as topic"[Mesh] OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR ("clinical trial"[tw] OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design”[mh:noexp] OR (“comparative study”[pt] OR (“evaluation studies as topic”[Mesh] OR “evaluation studies”[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh] OR (“follow-up studies”[Mesh] OR (“prospective studies”[Mesh] OR (“multicenter study” [pt] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (“animals”[Mesh] NOT (“humans”[Mesh]))))))))

Resultados: 232 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 OR MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees) AND (palbociclib OR ibrance)

Resultados: 1 citação de revisão sistemática.

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

3.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Ensaios clínicos randomizados (ECRs) e revisões sistemáticas de ECRs com ou sem meta-análise;
- Envolvendo mulheres adultas (mais de 18 anos de idade) com câncer de mama avançado ou metastático RH+/ HER2-em segunda linha, utilizando palbociclibe associado ao fulvestranto;
- Estudos em comparação com fulvestranto 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 fase I e II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos observacionais.

3.4 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.

3.5 Avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência

3.5.1 Metodologia

A qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos foi avaliada considerando os critérios da ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés (*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials 2.0*): (47) geração de sequência aleatória, sigilo da lista de alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, dados incompletos de desfecho, relato seletivo de desfecho e outras fontes de vieses. O julgamento foi categorizado como risco de viés baixo, alto ou incerto.

Além disso, a qualidade da evidência para cada desfecho foi avaliada por meio do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). (48) 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 pareçam enviesar os resultados contra a efetividade do tratamento). (48)

3.6 Resultados da busca realizada

3.6.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 243 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 12 citações para leitura na íntegra. Dessas, foram incluídos nesta revisão um estudo clínico em seis publicações diferentes, além de uma meta-análise. (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 3 deste documento.

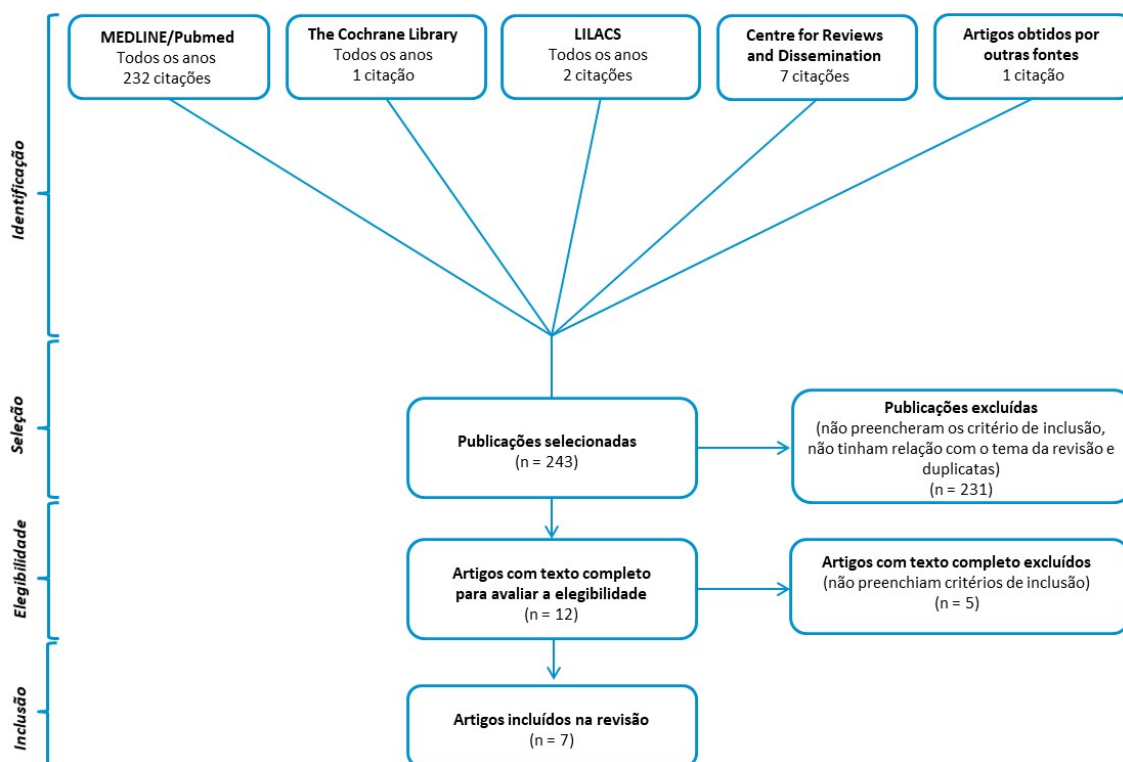


Figura 6. Fluxograma de seleção dos estudos de eficácia e segurança do palbociclibe no tratamento de segunda linha do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

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

Autor	Publicação	Ano	Referência
Turner <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2015	(49)
Cristofanilli <i>et al.</i>	<i>The Lancet Oncology</i>	2016	(50)
Harbeck <i>et al.</i>	<i>Annals of Oncology</i>	2016	(51)
Verma <i>et al.</i>	<i>The Oncologist</i>	2016	(52)
Cristofanilli <i>et al.</i>	<i>European Journal of Cancer</i>	2018	(40)
Turner <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2018	(53)
Huang <i>et al.</i>	<i>Medicine</i>	2019	(54)

Descrição dos estudos selecionados

ESTUDO PALOMA 3

Turner *et al.*, 2015 (49)

PALOMA 3 foi um estudo clínico de fase III, duplo-cego, conduzido por Turner e colaboradores, 2015 (49) que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da terapia combinada de palbociclibe e fulvestranto em pacientes com câncer de mama avançado.

Foram elegíveis mulheres acima de 18 anos de idade, com câncer de mama avançado RH+/HER2-, caso elas apresentassem progressão ou recidiva durante a terapia endócrina prévia. As pacientes foram elegíveis independentemente do *status* menopáusico. Aquelas com câncer de mama pós-menopausa deveriam apresentar progressão da doença durante a terapia prévia com inibidor de aromatase, definida como progressão durante ou em um mês após o final do tratamento no contexto da doença metastática ou progressão durante 12 meses após completar ou descontinuar a terapia adjuvante. Mulheres com câncer de mama pré-menopausa ou peri-menopausa deveriam apresentar progressão durante a terapia endócrina prévia, definida como progressão durante ou em um mês após o final da terapia no contexto da doença metastática ou progressão durante 12 meses após a descontinuação do tratamento adjuvante com tamoxifeno. Foi permitido que as pacientes elegíveis tivessem sido tratadas previamente com uma linha de quimioterapia no contexto da doença avançada.

As pacientes incluídas no estudo foram randomicamente alocadas em uma proporção 2:1 para receber palbociclibe (125 mg por dia, por via oral, por três semanas, seguido por uma semana sem tratamento) e fulvestranto (500 mg por via intramuscular a cada 14 dias para as primeiras três injeções e depois a cada 28 dias) ou placebo e fulvestranto. O tratamento continuou até a demonstração da progressão objetiva da doença, efeitos tóxicos inaceitáveis ou retirada do consentimento. Não foi permitido o *cross-over* em caso de progressão da doença.

O desfecho primário incluiu SLP avaliada pelo investigador, de acordo com o RECIST versão 1.1. Os desfechos secundários incluíram SG, probabilidade de sobrevida em 1, 2 e 3 anos, resposta objetiva, duração da resposta, taxa de benefício clínico, desfechos reportados pelos pacientes, farmacocinética e segurança. Desfechos reportados pelas pacientes incluiu qualidade de vida, reportado por meio do EQ-5D, do *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) e *Quality of Life Core Module* (QLQ-C30) e *EORTC Breast Cancer Module* (QLQ-BR23).

Um total de 521 pacientes de 144 centros de pesquisa em 17 países foi randomizado para o grupo de palbociclibe e fulvestranto (n=347) ou placebo e fulvestranto (n=174). Foram incluídos nos grupos palbociclibe mais fulvestranto e placebo mais fulvestranto, um total de 206 e 105 pacientes com metástase visceral, respectivamente.

Até a data de corte do estudo, na análise interina, 195 eventos de progressão da doença ou morte ocorreram (102 no grupo de palbociclibe mais fulvestranto e 93 no grupo de placebo mais fulvestranto, com randomização 2:1). Duzentos e trinta e oito pacientes (68,6%)

continuaram recebendo tratamento com palbociclíbe mais fulvestranto e 75 pacientes (43,1%) com placebo mais fulvestranto. A principal razão para descontinuação do tratamento foi progressão da doença, ocorrendo em 85 pacientes (24,5%) incluídos no grupo de palbociclíbe mais fulvestranto e em 87 (50,0%) dos que foram designados para receber o tratamento com placebo mais fulvestranto. A descontinuação do tratamento com palbociclíbe mais fulvestranto ou placebo mais fulvestranto em decorrência de EAs ocorreu em nove (2,6%) e em três pacientes (1,7%), respectivamente.

Em relação aos resultados de eficácia, foi observado que a mediana da SLP foi de 9,2 meses (IC 95%: 7,5 a não estimável) com o tratamento de palbociclíbe mais fulvestranto e de 3,8 meses (IC 95%: 3,5 a 5,5) com placebo mais fulvestranto (*hazard ratio* para progressão da doença ou morte: 0,42; IC 95%: 0,32 a 0,56; $p < 0,001$). Os resultados avaliados pelo comitê de revisão independente para esse desfecho foram consistentes com os obtidos pela avaliação do investigador.

Além disso, a SLP também foi consistente com os resultados nas análises de subgrupos de acordo com fatores de estratificação demográficos ou prognósticos. Em particular, a diferença relativa na SLP entre o palbociclíbe mais fulvestranto e placebo mais fulvestranto foi similar nas pacientes com pré-menopausa ou peri-menopausa e pós-menopausa (*hazard ratio* para progressão da doença ou morte: 0,44 e 0,41, respectivamente; $p = 0,94$ para interação entre o medicamento em estudo e o *status* de menopausa).

Até a data de corte dos dados, 31,7% das pacientes continuaram a receber o medicamento em estudo com menos 24 semanas de seguimento. A mediana de duração do acompanhamento das pacientes foi de 5,6 meses. As taxas de resposta objetiva global foram de 10,4% (IC 95%: 7,4 a 14,1) com palbociclíbe mais fulvestranto e 6,3% (IC 95%: 3,2 a 11,0) com placebo mais fulvestranto ($p = 0,16$).

A taxa de benefício clínico (resposta ou doença estável prolongada) na análise interina foi de 34,0% (IC 95%: 29,0 a 39,3) com palbociclíbe mais fulvestranto e 19,0% (IC 95%: 13,4 a 25,6) com placebo mais fulvestranto ($p < 0,001$). No momento da análise interina, os dados de SG estavam imaturos, com um total de 28 mortes (19 pacientes [5,5%] no grupo palbociclíbe mais fulvestranto e 9 [5,2%] no grupo placebo mais fulvestranto).

Os EAs mais comuns relatados para o grupo palbociclíbe mais fulvestranto foram neutropenia, leucopenia, fadiga e náusea. Os EAs hematológicos foram frequentes no grupo que

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

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

Em conclusão, o estudo PALOMA 3 demonstrou que palbociclibe, em combinação ao fulvestranto, resultou em uma maior SLP e qualidade de vida relativamente maior do que o tratamento com fulvestranto em monoterapia nas pacientes com câncer de mama avançado RH+/HER2-, que tiveram progressão da doença durante terapia endócrina prévia, independente do *status* de menopausa.

Cristofanilli *et al.*, 2016 (50)

Cristofanilli *et al.*, 2016 (50) apresentaram os resultados finais do estudo PALOMA 3, (49) com o intuito de confirmar os achados prévios, porém em um intervalo de tempo de acompanhamento prolongado.

A descrição completa da metodologia do estudo PALOMA 3 (49) foi apresentada previamente. Nesta análise, o desfecho primário foi a SLP e os desfechos secundários considerados foram os seguintes: resposta objetiva confirmada, benefício clínico e segurança.

Até março de 2015, ocorreram 259 eventos de SLP, sendo 145 (n=347) no grupo palbociclibe + fulvestranto e 144 (n=174) no grupo comparador. O tempo mediano de seguimento foi de 8,9 meses (amplitude interquartil: 8,7 a 9,2), no qual 191 pacientes (55%) do grupo palbociclibe + fulvestranto e 51 pacientes (29%) do grupo comparador permaneceram em tratamento. No total, 128/347 (37%) das pacientes no grupo palbociclibe descontinuaram o

tratamento por progressão da doença, comparado a 107/174 (61%) das pacientes no grupo placebo + fulvestranto.

A mediana da SLP segundo avaliação do investigador foi de 9,5 meses (IC 95%: 9,2 a 11,0) no grupo palbociclíbe + fulvestranto comparado a 4,6 meses (IC 95%: 3,5 a 5,6) no grupo placebo + fulvestranto (HR: 0,46 [IC 95%: 0,36 a 0,59]; $p < 0,0001$) na análise por intenção de tratar (Figura 7).

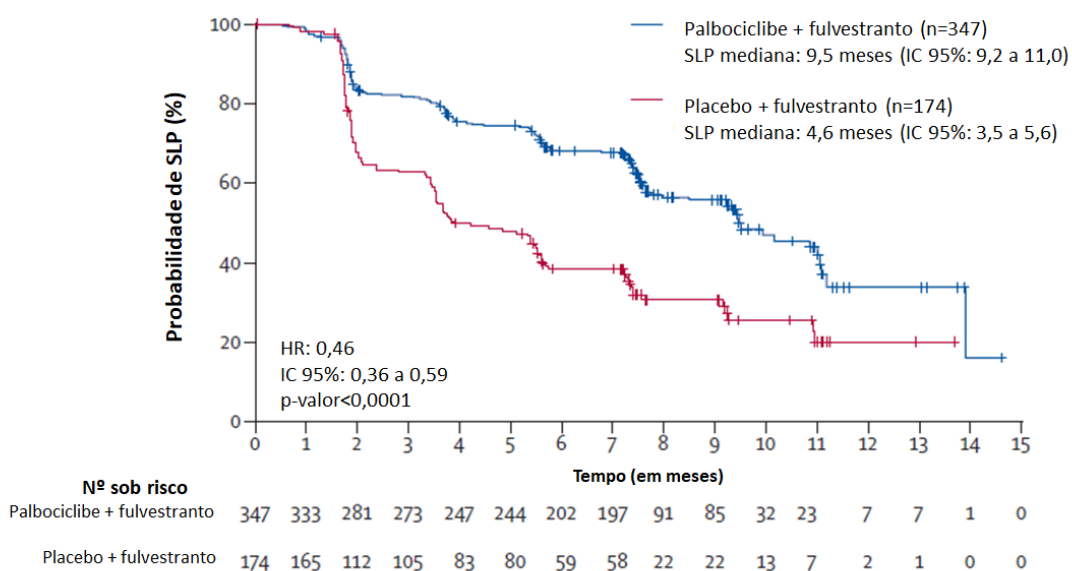


Figura 7. SLP avaliada pelo investigador. Cristofanilli *et al.*, 2016. (50)
 SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

Entre as pacientes com doença mensurável no baseline, 66 (24,6% [IC 95%: 19,6 a 30,2]) do grupo palbociclíbe + fulvestranto apresentaram resposta objetiva (resposta parcial confirmada ou resposta completa) *versus* 15 (10,9% [IC 95%: 6,2 a 17,3]) do grupo placebo + fulvestranto (*odds ratio* [OR] 2,69 [IC 95%: 1,43 a 5,26]; $p = 0,0012$).

O tempo mediano para resposta foi de 112 dias (amplitude interquartil: 58 a 160) para o grupo palbociclíbe + fulvestranto e 57 dias (amplitude interquartil: 52 a 106) para o grupo placebo + fulvestranto. No momento da análise, foram observadas 57 mortes: 36 no grupo palbociclíbe + fulvestranto e 21 no grupo placebo + fulvestranto (29% dos 197 eventos necessários para uma análise de SG). As análises de subgrupo apresentaram resultados geralmente consistentes com aqueles observados para a população geral.

Em relação à segurança, neutropenia (todos os graus) foi mais frequente no grupo palbociclibe + fulvestranto (81%) do que no grupo controle (3%). Leucopenia (todos os graus) também foi mais comum com palbociclibe + fulvestranto do que no grupo controle (palbociclibe + fulvestranto: 50%; placebo + fulvestranto: 4%). Infecções, fadiga, náusea, anemia, trombocitopenia, alopecia, erupção cutânea e estomatite, entre outros, também foram mais comuns no grupo palbociclibe associado com fulvestranto.

EASs ocorreram em 44 (13%) das 345 pacientes no grupo palbociclibe + fulvestranto e em 30 (17%) das 172 pacientes no grupo placebo + fulvestranto. A interrupção da dose por EAs, atraso do ciclo e pelo menos uma redução da dose durante o estudo ocorreram em 54%, 36% e 34% das pacientes do grupo palbociclibe + fulvestranto, respectivamente. Já no grupo placebo + fulvestranto, estas proporções foram de 6%, 2% e 2%, respectivamente. A descontinuação por EAs ocorreu em 4% das pacientes tratadas com palbociclibe + fulvestranto e em 2% das pacientes tratadas com placebo + fulvestranto.

Ao longo do estudo, não ocorreram mortes em ambos grupos por conta de efeitos tóxicos relacionados ao tratamento ou em 28 dias de acompanhamento após a última dose do medicamento em estudo.

Os autores concluíram que, em uma mediana de 8,9 meses de acompanhamento, a combinação de palbociclibe e fulvestranto foi associada a uma melhora significativa nos parâmetros de eficácia, tanto na população global, quanto em subpopulações. Além disso, o perfil de segurança do palbociclibe mais fulvestranto se manteve consistente com os resultados prévios do estudo.

Harbeck *et al.*, 2016 (51)

Harbeck *et al.*, 2016 (51) realizaram uma análise de qualidade de vida a partir de dados do estudo PALOMA 3, (49) comparando os desfechos reportados pelas pacientes entre o grupo de tratamento com palbociclibe + fulvestranto e o grupo de placebo + fulvestranto.

A metodologia adotada para o estudo PALOMA 3 (49) foi descrita anteriormente. Especificamente para a análise de qualidade de vida, os desfechos reportados pelas pacientes foram avaliados no primeiro dia dos ciclos 1 a 4 e todos os outros ciclos subsequentes, iniciando com o ciclo 6, utilizando o EORTC QLQ-C30 e seu módulo de câncer de mama, o QLQ-BR23. As

respostas de todos os itens foram convertidas para uma escala de 0 a 100 utilizando um algoritmo de pontuação padrão. Para escalas funcionais e globais de qualidade de vida, as pontuações mais altas representam um melhor nível de funcionamento/qualidade de vida do que escores menores. Para escalas orientadas por sintomas, os escores mais altos representam maior gravidade dos sintomas.

A partir do *baseline* até o ciclo 14, $\geq 96,9\%$ das pacientes no grupo palbociclibe + fulvestranto e $\geq 95,8\%$ no grupo placebo + fulvestranto completaram ≥ 1 questão do EORTC QLQ-C30, respectivamente; enquanto $93,8\%$ e $\geq 95,8\%$ completaram ≥ 1 questão no EORTC QLQ-BR23.

As médias dos escores de qualidade de vida global no *baseline* foram similares entre os grupos palbociclibe + fulvestranto (65,9 [IC 95%: 63,5 a 68,2]) e grupo placebo + fulvestranto (65,3 [IC 95%: 61,9 a 68,6]). A diferença entre os grupos de tratamento nos escores estimados da qualidade de vida global foi significativamente favorável ao grupo palbociclibe + fulvestranto (66,1 [IC 95%: 64,5 a 67,7] *versus* 63,0 [IC 95%: 60,6 a 65,3]; $p=0,0313$). Observou-se um atraso significativamente maior na deterioração da qualidade de vida no grupo palbociclibe + fulvestranto *versus* placebo + fulvestranto (mediana não alcançada para ambos os grupos, HR: 0,641 [IC 95%: 0,451 a 0,910]; $p=0,0065$).

Para as cinco escalas funcionais do EORTC QLQ-C30, a diferença entre os grupos de tratamento em relação aos escores do *baseline* foi significativa somente para a capacidade emocional (2,7 [IC 95%: 1,1 a -4,3] *versus* -1,9 [IC 95%: -4,2 a 0,5]; $p=0,0016$), favorecendo palbociclibe + fulvestranto. A variação global nos escores a partir do *baseline* para capacidades física, cognitiva, social e funcional não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento (Figura 8).

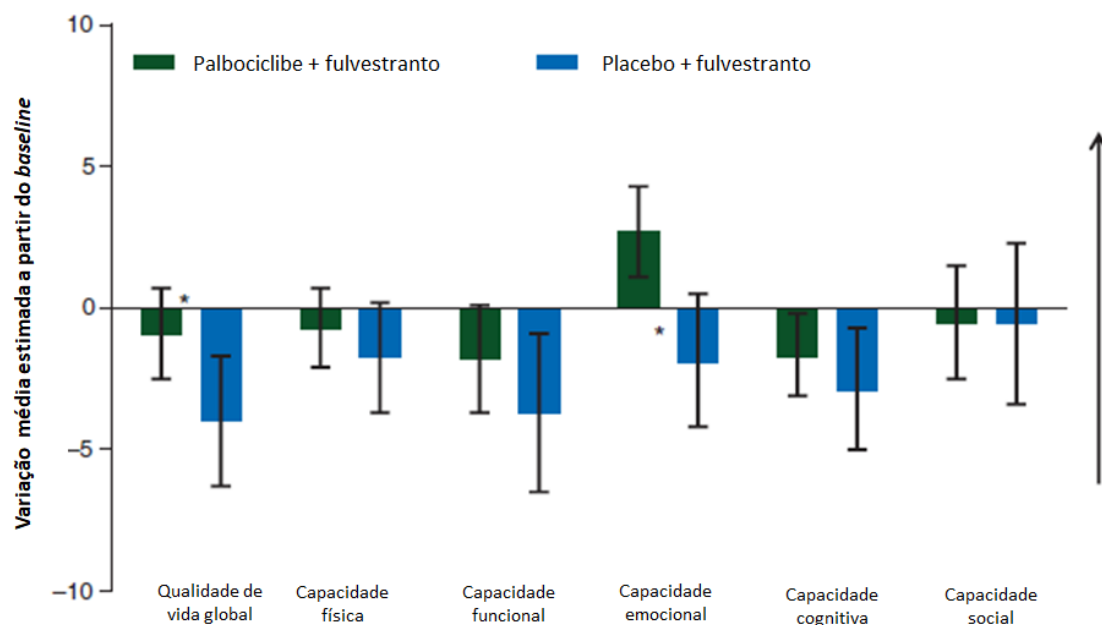


Figura 8. Variação a partir do baseline nos escores global e nos domínios de capacidade do questionário EORTC QLQ-C30, segundo Harbeck *et al.*, 2016. (51)
 EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life*. * Variação a partir do *baseline* foi estatisticamente significativa entre os grupos.

A Figura 9 apresenta os resultados para as variações de sintomas a partir do *baseline* entre os grupos. Observou-se uma diminuição significativa na dor, em relação ao *baseline*, com o tratamento de palbociclíbe + fulvestranto em comparação ao placebo + fulvestranto (-3,3 [IC 95%: -5,1 a -1,5] *versus* 2,0 [IC 95%: -0,6 a 4,6]; $p=0,0011$) e uma deterioração significativamente menor em relação ao *baseline* foi observada para náuseas/vômitos (1,7 [IC 95%: 0,4 a 3,0] *versus* 4,2 [IC 95%: 2,3 a 6,1]; $p=0,036$). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos na variação global em relação aos valores de *baseline* em quaisquer outros sintomas do EORTC QLQ-C30.

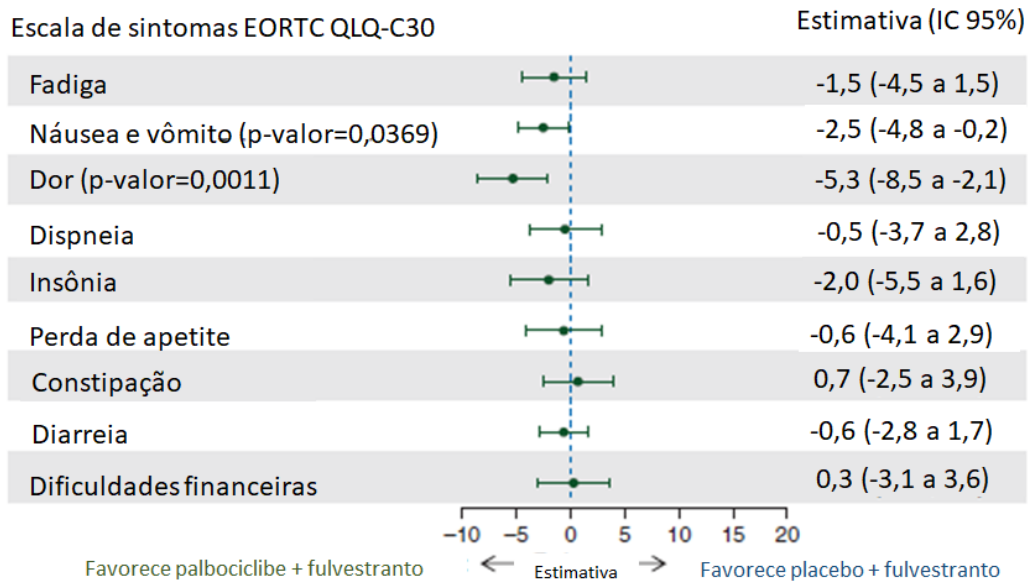


Figura 9. Escalas de sintomas do questionário EORTC QLQ-C30, segundo Harbeck *et al.*, 2016. (51)
EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life*; IC: intervalo de confiança.

Não foi observada diferença significativa entre os grupos na variação global dos escores para qualquer uma das escalas funcionais de QLQ-BR23, em relação aos valores de *baseline*. Baseada na interpretação das ICs 95% da variação global em relação ao *baseline* dentro de cada grupo de tratamento, foi observada uma melhora significativa na imagem corporal e perspectiva futura no grupo palbociclibe. Foi verificada uma deterioração significativa no prazer sexual em ambos os grupos.

Na escala de sintomas específicos para o câncer de mama (QLQ-BR23), a queda de cabelo foi reportada por um menor número de pacientes do que o observado para as outras escalas, pois essa questão foi direcionada apenas para as pacientes que apresentaram esse sintoma. Foi observada uma deterioração significativamente maior, em relação ao *baseline*, no grupo palbociclibe para tristeza relacionada a queda de cabelo (2,9 [IC 95%: -1,7 a 7,4] *versus* -6,0 [IC 95%: -12,3 a 0,3]; p=0,0255) no grupo placebo + fulvestranto. Nenhuma diferença significativa entre os tratamentos foi observada em qualquer dos outros sintomas específicos para o câncer de mama. As variações globais dentro de cada grupo, baseadas na interpretação dos ICs 95% (não ajustado para múltiplas comparações), indicaram uma melhora significativa nos sintomas da mama no grupo palbociclibe, melhora significativa nos sintomas dos braços em ambos grupos e uma piora significativa dos EAs da terapia sistêmica em ambos grupos.

Os autores concluíram que a adição de palbociclibe a um agente endócrino bem tolerado (fulvestranto) permitiu que as pacientes mantivessem a qualidade de vida, além de um substancial atraso na progressão da doença.

Verma *et al.*, 2016 (52)

Verma *et al.*, 2016 (52) realizaram uma análise mais aprofundada em relação à segurança das pacientes incluídas no estudo PALOMA 3 (49) com ênfase na neutropenia, por ter sido o EA mais frequentemente associado ao tratamento com palbociclibe. A metodologia do estudo PALOMA 3 (49) foi descrita previamente.

Entre as 521 pacientes randomizadas no estudo, as populações de segurança (tratadas) compreenderam 345 pacientes no grupo palbociclibe + fulvestranto e 172 pacientes no grupo placebo + fulvestranto. Na data de corte da análise (março de 2016), a mediana de seguimento das pacientes foi de 8,9 meses (amplitude interquartil: 8,7 a 9,2) para a população por intenção de tratar.

Para todos os ciclos de tratamento, as taxas de incidência de EA de qualquer grau e grau 3 a 4 foram de 99% e 73%, respectivamente, no grupo palbociclibe + fulvestranto e 90% e 22%, respectivamente, no grupo placebo + fulvestranto. Uma diferença significativa (>10%) na incidência dos seguintes EAs emergentes do tratamento por qualquer causa (todos os graus) foram reportados no grupo palbociclibe + fulvestranto comparado ao grupo placebo + fulvestranto: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, estomatite, alopecia e *rash* (todos com $p < 0,005$), bem como todas as infecções e fadiga (ambos com $p < 0,02$). A descontinuação devido a EAs foi similar nos grupos palbociclibe + fulvestranto (4%) e placebo + fulvestranto (2%). Os EAs de interesse estão descritos na Tabela 6.

Tabela 6. Descrição dos EAs de interesse reportados no estudo, segundo Verma *et al.*, 2016. (52)

EA	Informação de segurança
Infecção	<i>Aumento da frequência de infecções de todos os graus:</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Palbociclibe + fulvestranto: 144 pacientes (42%); placebo + fulvestranto: 52 pacientes (30%)
	<i>A maior parte dos eventos de todos os graus foi de infecções de grau ≤2:</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Palbociclibe + fulvestranto: 137 pacientes (40%); placebo + fulvestranto: 47 pacientes (27%) • Cinco pacientes (1%) das pacientes tratadas com palbociclibe + fulvestranto apresentaram infecção de grau 3-4 e neutropenia de qualquer grau.

Fadiga	<p><i>Aumento da frequência de fadiga de todos os graus:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclibe + fulvestranto: 135 pacientes (39%); placebo + fulvestranto: 49 pacientes (28%) • O risco de fadiga por qualquer grau foi aumentado a longo do tempo no grupo palbociclibe + fulvestranto <p><i>A maior parte dos eventos de qualquer grau foram eventos de grau 1-2 no grupo palbociclibe + fulvestranto:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grau 1: 81 pacientes (23%); grau 2: 46 pacientes (13%)
Alopecia	<p><i>Aumento da frequência de alopecia de todos os graus:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclibe + fulvestranto: 58 pacientes (17%); placebo + fulvestranto: 11 pacientes (6%). <p><i>A maior parte dos eventos de qualquer grau foram eventos de grau 1 no grupo palbociclibe + fulvestranto:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclibe + fulvestranto: 53 pacientes (15%); • Queda de cabelo de grau 1 foi considerada perceptível apenas em inspeção minuciosa • 5 pacientes (1%) apresentaram alopecia de grau 2 ou ≥50% de perda de cabelo.
Estomatite	<p><i>Aumento da frequência de estomatite de todos os graus:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclibe + fulvestranto: 43 pacientes (12%); placebo + fulvestranto: 4 pacientes (2%); • Grau 1: 28 pacientes (8%) do grupo palbociclibe + fulvestranto; • Grau 2: 13 pacientes (4%) do grupo palbociclibe + fulvestranto; • Grau 3: 2 pacientes (<1%) do grupo palbociclibe + fulvestranto.
Rash	<p><i>Aumento da frequência de rash de todos os graus:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclibe + fulvestranto: 52 pacientes (15%); placebo + fulvestranto: 9 pacientes (5%). • A maior parte dos eventos de qualquer grau foram eventos de grau 1 no grupo palbociclibe + fulvestranto: 48 pacientes (14%).
Eventos tromboembólicos	<p><i>Aumento da frequência de eventos tromboembólicos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclibe + fulvestranto: 5 pacientes (2%); placebo + fulvestranto: 0 pacientes; • EASs ocorreram em 4 casos (grau 3: 3 casos de embolia pulmonar; grau dois: 1 caso de trombose venosa profunda); • EAs não sérios ocorreram em 2 casos (grau 1: 1 caso de trombose da veia subclávia; grau 2: 1 caso de trombose da veia cava).

EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério.

A incidência de EASs de qualquer causa foi de 12,8% no grupo palbociclibe + fulvestranto e 17,4% no grupo placebo + fulvestranto. O tipo de EAS mais frequentemente reportado no grupo palbociclibe + fulvestranto foi infecção (palbociclibe + fulvestranto: 2,0%; placebo + fulvestranto: 4,1%). Além da infecção, nenhum outro EAS ocorreu em mais de 2,0% das pacientes de cada grupo em até 28 dias após a última dose de tratamento.

No grupo palbociclibe + fulvestranto foram observadas toxicidades hematológicas de grau 3 e 4 para neutropenia (55,3% e 9,7%, respectivamente), leucopenia (41,5% e 1,2%), anemia (2,9% e 0%) e trombocitopenia (2,1% e 0,9%) de acordo com dados laboratoriais. Dentre

as pacientes que apresentaram neutropenia de grau 3 a 4, apenas 3,2% reportaram anemia de grau 3 a 4 e 3,2% tinham trombocitopenia de grau 3 a 4.

O tempo mediano desde a primeira dose de palbociclíbe + fulvestranto até o aparecimento do primeiro episódio de neutropenia de qualquer grau foi de 15 dias (amplitude: 13 a 140), e do primeiro episódio de neutropenia de grau 3 foi de 16 dias (amplitude: 13 a 293). O tempo mediano desde a primeira dose até a primeira ocorrência de anemia de grau 3 ou mais ou trombocitopenia foi de 39,5 dias (amplitude: 15 a 225) e 26,5 dias (amplitude: 15 a 92), respectivamente. A duração mediana dos episódios de neutropenia, anemia e trombocitopenia de grau ≥ 3 foi de 7,0 dias para cada evento, com intervalos de 1 a 98, 1 a 141 e 1 a 27 dias, respectivamente.

Para o grupo palbociclíbe + fulvestranto, 28% das pacientes tiveram uma redução de dose (de 125 a 100 mg ou de 125 mg diretamente para 75 mg) e 6% fizeram duas reduções de dose. A modificação da dose pareceu ser efetiva na redução do risco de neutropenia de grau 3 e 4 subsequente. Dentre os 21 (6%) pacientes que tiveram a dose reduzida devido a neutropenia de grau 4 nos ciclos 1 e 2, apenas um paciente desenvolveu neutropenia grau 4 subsequente. Entre as pacientes (62%) que desenvolveram neutropenia grau 3 a 4 nos ciclos 1 até o 6, 56 (26%) apresentaram neutropenia grau 3 e 2 (0,9%) neutropenia grau 4 após o ciclo 6.

Neutropenia e modificações de dose devido a neutropenia não apresentaram um efeito prejudicial na eficácia entre as pacientes que haviam sido tratadas com palbociclíbe + fulvestranto por mais de 3 ciclos. Não foram observadas diferenças na SLP entre as pacientes com neutropenia de grau ≥ 3 *versus* de grau ≤ 2 (mediana da SLP foi de 11,1 *versus* 11,0 meses, respectivamente; HR: 0,98 [IC95%: 0,64 a 1,51]; $p=0,93$).

A SLP não foi diferente entre as pacientes do grupo palbociclíbe + fulvestranto que tiveram, pelo menos, uma redução de dose por conta da neutropenia *versus* pacientes que não tiveram redução de dose (SLP mediana de 9,5 meses cada; HR: 0,87 [IC 95%: 0,61 a 1,25]; $p=0,45$). Além disso, a SLP não diferiu entre as pacientes tratadas com palbociclíbe + fulvestranto que tiveram pelo menos uma redução de dose devido a qualquer EA *versus* aqueles que não tiveram redução da dose (10,2 *versus* 9,5 meses, respectivamente; HR: 0,74 [IC 95%: 0,52 a 1,05]; $p=0,09$). Para as pacientes do grupo palbociclíbe + fulvestranto que não vivenciaram redução da dose, mas sim uma interrupção da dose ou atraso do ciclo devido à neutropenia,

não houve efeito na SLP (mediana da SLP de 9,5 *versus* 9,9 meses; HR: 0,84 [IC 95%: 0,61 a 1,17]; p=0,31).

Embora a neutropenia de grau 3 e 4 tenha ocorrido em 221 (65%) dos 340 pacientes no grupo palbociclibe + fulvestranto, a neutropenia febril foi reportada em apenas três (0,9%) pacientes desse grupo de tratamento e em duas (0,6%) de 172 pacientes no grupo placebo + fulvestranto. Houve maior incidência de infecções de todos os graus no grupo palbociclibe + fulvestranto (42%) do que no grupo placebo + fulvestranto (30%). Contudo, as infecções foram principalmente de grau 1 e 2 em relação à gravidade. A frequência de eventos grau 3 e 4 foi similar entre os grupos. Menos de 2% das pacientes do grupo palbociclibe + fulvestranto apresentaram neutropenia grau 3 e 4 e infecções de grau 3 e 4 simultaneamente.

Os autores concluíram que o uso palbociclibe + fulvestranto apresentou perfil de segurança consistente e previsível, com a neutropenia sendo, predominantemente, sem complicações e com baixo risco associado para neutropenia febril. Além disso, foi concluído que a neutropenia induzida por palbociclibe + fulvestranto é reversível e pode ser manejável pela redução da dose diária, interrupção ou modificação da dose, sem afetar a eficácia.

Cristofanilli *et al.*, 2018 (40)

Cristofanilli *et al.*, 2018 (40) conduziram uma análise exploratória do estudo PALOMA 3 (49) com o objetivo de avaliar os fatores preditivos do benefício em longo prazo com palbociclibe + fulvestranto.

Nesta análise, os 347 pacientes do grupo palbociclibe + fulvestranto e os 174 do grupo placebo + fulvestranto estavam em tratamento por uma média de 12,5 meses (desvio padrão [DP]: 9,3) e 7,9 meses (DP: 8,1), respectivamente.

Dentre as pacientes tratadas com palbociclibe + fulvestranto, 40% das que apresentaram benefício prolongado possuíam envolvimento da doença em um sítio único e 32% apresentavam apenas envolvimento ósseo, comparadas a 29% e 22%, respectivamente, das pacientes tratadas por <18 meses. Dentre as pacientes tratadas com placebo + fulvestranto, 69% das que apresentavam resposta em longo prazo apresentavam envolvimento em sítio único e 46% apenas envolvimento ósseo, comparadas a 29% e 17%, respectivamente, das pacientes tratadas por <18 meses.

Pacientes com benefício prolongado *versus* aquelas tratadas por <18 meses em geral possuíam menos linhas de tratamento (pacientes com ≤ 2 tratamentos prévios - palbociclibe + fulvestranto: 69% *versus* 56%; placebo + fulvestranto: 73% *versus* 60%) e eram sensíveis à terapia hormonal anterior (palbociclibe + fulvestranto: 86% *versus* 76%; placebo + fulvestranto: 81% *versus* 75%). Uma menor proporção de pacientes com benefício em longo prazo apresentava doença mensurável no *baseline* em comparação com aquelas tratadas por <18 meses (palbociclibe + fulvestranto: 69% *versus* 80%; placebo + fulvestranto: 58% *versus* 84%).

No grupo palbociclibe + fulvestranto, uma menor proporção de pacientes com benefício em longo prazo apresentava cirurgia prévia no *baseline* (75%) em comparação àquelas tratadas por <18 meses (85%). Adicionalmente, o tipo de recorrência não pareceu afetar a duração do benefício do tratamento com palbociclibe + fulvestranto, entretanto, no grupo placebo + fulvestranto, nenhum das 25 pacientes recém diagnosticadas com metástase recebeu o tratamento por >12 meses.

Em uma mediana de seguimento de 14,0 meses (IC 95%: 13,9 a 14,5), as pacientes do grupo palbociclibe + fulvestranto apresentaram SLP mediana de 11,2 meses (IC 95%: 9,5 a 12,9), o que representou um valor maior que o dobro do encontrado no grupo placebo + fulvestranto (SLP mediana: 4,6 meses [IC 95%: 3,5 a 5,6]). Além disso, o risco de progressão da doença ou morte foi 51% menor no grupo palbociclibe + fulvestranto que no comparador (HR: 0,497 [IC95%: 0,398 a 0,620]; $p < 0,0001$, Figura 10).

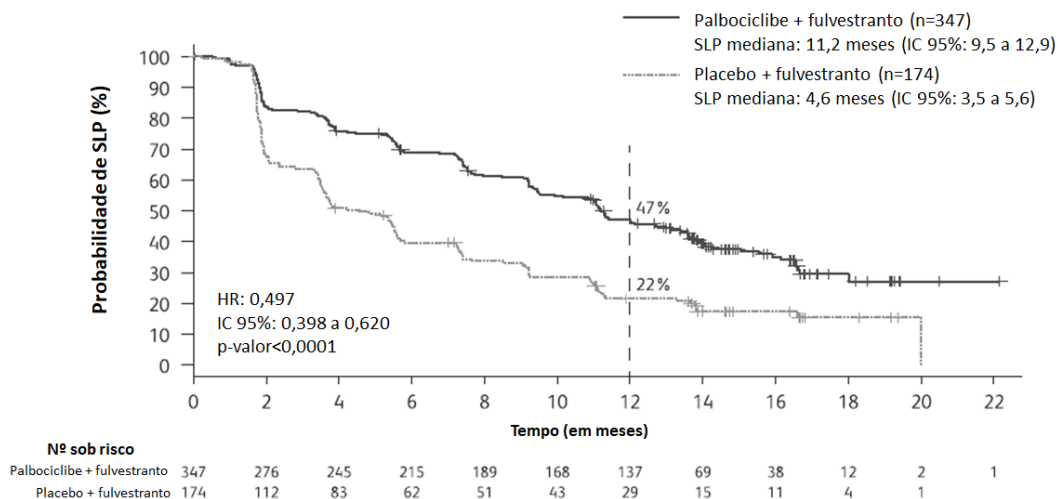


Figura 10. SLP avaliada pelo investigador, de acordo com Cristofanilli *et al.*, 2018. (40)
SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

Os autores concluíram que o uso de palbociclibe + fulvestranto é capaz de apresentar benefício em longo prazo em pacientes com câncer de mama avançado, RH positivo e HER2 negativo em progressão ou recidiva após terapia endócrina prévia.

Turner *et al.*, 2018 (53)

Turner *et al.*, 2018 (53) publicaram resultados adicionais do estudo PALOMA 3, (49) um ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo-cego que comparou o tratamento da combinação de palbociclibe mais fulvestranto com placebo mais fulvestranto em pacientes mulheres com câncer de mama avançado RH+/HER2- que progrediram após terapia endócrina prévia.

O desfecho primário do estudo foi a SLP avaliada pelo investigador, cujos resultados foram reportados anteriormente. (49) Para esta publicação, foi considerado o desfecho secundário pré-especificado de sobrevida global (SG), definido como o tempo desde a randomização até o óbito por qualquer causa. Adicionalmente, dados de segurança foram atualizados com um maior tempo de acompanhamento.

No estudo PALOMA-3 foram incluídos 521 pacientes. A população de segurança, que considerou apenas pacientes que receberam pelo menos uma dose da intervenção, incluiu

345 pacientes no grupo palbociclíbe mais fulvestranto e 172 no grupo placebo mais fulvestranto (totalizando, portanto, a 517 pacientes, o que corresponde a 99,2% da amostra).

Os dados referentes à SG foram analisados até a data de corte de abril de 2018, com uma mediana de acompanhamento de 44,8 meses. Ao todo, 201 óbitos ocorreram no grupo palbociclíbe mais fulvestranto e 109 ocorreram no grupo placebo mais fulvestranto. A mediana da SG foi de 34,9 meses (IC 95%: 28,8 a 40,0) no grupo palbociclíbe mais fulvestranto e de 28,0 meses (IC 95%: 23,6 a 34,6) no grupo placebo mais fulvestranto (

Figura 11). De acordo com a análise de Kaplan-Meier, a taxa estimada da SG em três anos foi de 50% (IC 95%: 44 a 55) no grupo palbociclíbe mais fulvestranto e de 41% (IC 95%: 33 a 48) no grupo placebo mais fulvestranto.

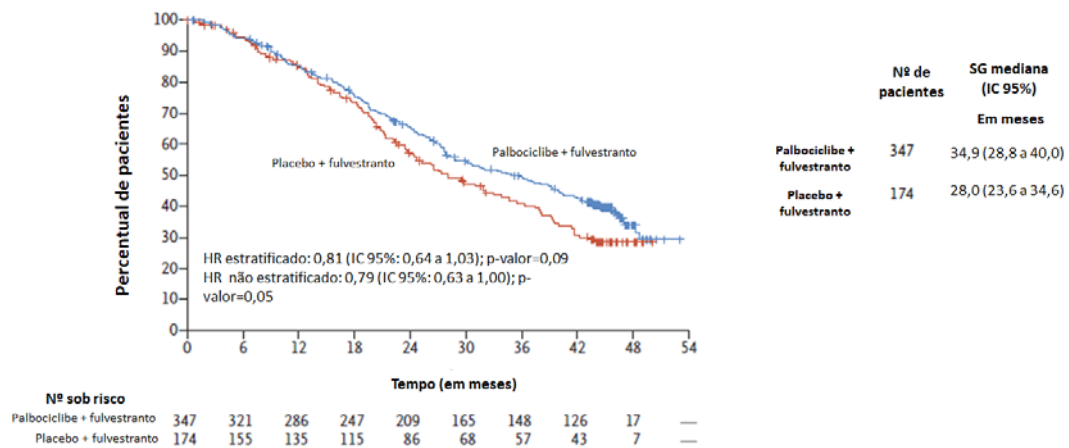


Figura 11. Sobrevida global, de acordo com Turner *et al.*, 2018. (53)
SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

Adicionalmente, foi realizada uma análise por subgrupos, que estratificou os pacientes por presença ou ausência de sensibilidade à terapia endócrina prévia, presença ou ausência de metástase visceral e *status* menopausal. Os resultados de SG para o grupo de pacientes com sensibilidade à terapia endócrina prévia foram consistentes aos reportados na população geral do estudo, sendo a mediana da SG de 39,7 meses (IC 95%: 34,8 a 45,7) no grupo palbociclíbe mais fulvestranto e de 29,7 meses (IC 95%: 23,8 a 37,9) no grupo fulvestranto (HR: 0,72; IC 95%: 0,55 a 0,94; diferença absoluta: 10,0 meses). Já para aquelas que não apresentavam sensibilidade à terapia endócrina prévia documentada (n=111), a mediana da SG foi de 20,2 meses (IC 95%: 17,2 a 26,4) no grupo palbociclíbe mais fulvestranto e de 26,2 meses

(IC 95%: 17,5 a 31,8) no grupo placebo mais fulvestranto (HR: 1,14; IC 95%: 0,71 a 1,84; p=0,12 para interação). Quando estratificado por metástase visceral, observou-se uma mediana da SG de 27,6 meses (IC 95%: 24,4 a 31,2) no grupo palbociclibe mais fulvestranto e de 24,7 meses (IC 95%: 20,8 a 31,8) no grupo placebo mais fulvestranto para os pacientes que apresentavam metástase visceral (n=311) (HR para óbito: 0,85; IC 95%: 0,64 a 1,13). Para os pacientes sem metástase visceral (n=210), a mediana da SG foi de 46,9 meses (IC 95%: 39,3 a não estimado) no grupo palbociclibe mais fulvestranto e de 35,4 meses (IC 95%: 24,6 a não estimado) no grupo placebo mais fulvestranto (HR: 0,69; IC 95%: 0,46 a 1,04; p=0,44 para interação). Dentre as pacientes na pós-menopausa, os resultados de SG foram similares aos reportados pela população geral e para as pacientes na fase pré-menopausa ou perimenopausa (n=108), a mediana da SG foi de 38,0 meses (IC 95%: 24,4 a não estimado) para o grupo palbociclibe mais fulvestranto e de 38,0 meses (IC 95%: 22,2 a não estimado) no grupo placebo mais fulvestranto (HR: 1,07; IC 95%: 0,61 a 1,86; p=0,25 para interação).

A mediana do número de ciclos de terapia recebidos pelos pacientes foi de 12 (intervalo interquartil: 4 a 21) no grupo palbociclibe mais fulvestranto e 5 (intervalo interquartil: 2 a 12) no grupo placebo mais fulvestranto. A análise de Kaplan-Meier estimou a taxa de pacientes que continuaram a intervenção do estudo por 24 meses em 23% (IC 95%: 19 a 28) no grupo palbociclibe mais fulvestranto e em 10% (IC 95%: 6 a 15) no grupo placebo mais fulvestranto, e a taxa estimada para 36 meses foi de 14% (IC 95%: 11 a 18) e 5% (IC 95%: 3 a 9), respectivamente. No momento da análise, 10% dos pacientes do grupo palbociclibe mais fulvestranto continuavam recebendo o tratamento (mediana da duração: 45,4 meses; variação de 44,2 a 51,4), comparado a 3% dos pacientes do grupo placebo mais fulvestranto (mediana da duração: 44,7 meses; variação: 44,2 a 45,6).

O perfil de segurança da combinação palbociclibe mais fulvestranto se manteve consistente ao observado na análise primária. A neutropenia de grau 3 ou 4 ocorreu em 70% dos pacientes que receberam palbociclibe mais fulvestranto e esse evento não foi observado em nenhum paciente do grupo placebo mais fulvestranto, a anemia de grau 3 ou 4 ocorreu em 4% e em 2% dos pacientes, respectivamente, e a trombocitopenia de grau 3 ou 4 ocorreu em 3% dos pacientes do grupo palbociclibe mais fulvestranto em nenhum paciente do grupo placebo mais fulvestranto. A neutropenia febril se manteve incomum, ocorrendo em 1% dos pacientes que receberam palbociclibe mais fulvestranto e em nenhum que recebeu placebo mais fulvestranto. EAs não hematológicas de grau 3 ou 4 também foram incomuns dentre ambos grupos de tratamento.

Concluiu-se, portanto, que os dados combinados do estudo PALOMA-3 demonstram que o tratamento com palbociclibe mais fulvestranto leva a uma prolongação de 6,9 meses na SG das pacientes com câncer de mama avançado, RH+/HER2- que progrediram após terapia endócrina prévia. Além disso, o perfil de segurança da combinação palbociclibe mais fulvestranto se manteve consistente ao observado com menos tempo de acompanhamento.

Meta-análise

Huang *et al.*, 2019 (54)

Huang *et al.*, 2019 (54) conduziram uma revisão sistemática da literatura com metanálise em rede, cujo objetivo foi comparar indiretamente a eficácia de inibidores de mTOR e CDK4/6 em pacientes com câncer de mama avançado, RH positivo e HER2 negativo em segunda linha de tratamento.

Para isso, foi conduzida uma busca sistemática por ECRs nas bases PubMed e Embase para identificar publicações relevantes entre janeiro de 2000 e junho de 2018. Também foram buscados resumos nos congressos *European Society of Medical Oncology* e *American Society of Clinical Oncology* realizados entre 2000 e 2017. Apesar de ser permitida a inclusão de estudos de fase II, apenas estudos de fase III foram incluídos na metanálise. Adicionalmente, os estudos deveriam apresentar os desfechos SLP ou tempo até progressão, ou dados que permitissem o cálculo do HR com IC 95%. Na metanálise, os dados foram agrupados de acordo com o método frequentista.

Assim, foram identificados seis ECR, inclusive a publicação de Turner *et al.*, 2015 do estudo PALOMA 3. (49) Para fins desta revisão, apenas as comparações entre palbociclibe + fulvestranto e fulvestranto serão consideradas.

Na análise agrupada para progressão da doença, o uso de palbociclibe + fulvestranto mostrou-se superior ao uso de fulvestranto 500 mg (HR: 0,71 [IC 95%: 0,62 a 0,82]). Já na análise de resposta, as OR de palbociclibe + fulvestranto *versus* fulvestranto 500 mg para taxa de resposta global e benefício clínico foram 2,21 (IC95%: 1,30 a 3,75) e 1,68 (1,38 a 2,05), respectivamente.

Ainda, os escores p na meta-análise em rede indicaram uma maior probabilidade de palbociclibe + fulvestranto ser superior ao fulvestranto 500 mg para os desfechos SLP, resposta global e benefício clínico (Tabela 7).

Tabela 7. Escore p¹ para os tratamentos na meta-análise em rede, de acordo com Huang *et al.*, 2019. (54)

	SLP	Resposta global	Benefício clínico
Palbociclibe + fulvestranto	0,87	0,85	0,99
Fulvestranto 500 mg	0,39	0,25	0,47

SLP: sobrevida livre de progressão. ¹Quanto maior o valor do escore p, maior a probabilidade do tratamento ser o melhor dentre os comparadores.

Os autores concluíram que a combinação palbociclibe + fulvestranto parece ser a melhor opção de tratamento frente ao fulvestranto 500 mg, apresentando maior probabilidade de eficácia superior.

3.6.2 Síntese dos resultados

A Tabela 8 e a Tabela 9 a seguir mostram a síntese dos resultados de eficácia e segurança do uso associado de palbociclibe mais fulvestranto em comparação com fulvestranto 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 fulvestranto em comparação com fulvestranto em monoterapia no tratamento do câncer de mama metastático RH+/HER2-, respectivamente.

Intervenção	SLP HR (IC95%)	SG HR (IC95%)	Fonte
Palbociclibe + Fulvestranto	0,42 (0,32 a 0,56)	-	Turner <i>et al.</i> , 2015 (49)
	0,46 (0,36 a 0,59)	-	Cristofanilli <i>et al.</i> , 2016 (50)
	0,497 (0,398 a 0,620)	-	Cristofanilli <i>et al.</i> , 2018 (40)
	-	0,81* (0,64 a 1,03)	Turner <i>et al.</i> , 2018 (53)

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global; IC: intervalo de confiança. *HR estratificado.

Tabela 9. Síntese dos resultados de segurança do uso associado de palbociclibe mais fulvestranto em comparação com fulvestranto em monoterapia no tratamento do câncer de mama metastático RH+/HER2-, respectivamente.

Desfecho*	Palbociclibe + Fulvestranto	Placebo + Fulvestranto	Fonte
Incidência de neutropenia	78,8%	3,5%	Turner <i>et al.</i> , 2015 (49)
	81,0%	3,0%	Cristofanilli <i>et al.</i> , 2016 (50)
	55,3%**	9,7%*	Verma <i>et al.</i> , 2016 (52)
Incidência de leucopenia	45,5%	4,1%	Turner <i>et al.</i> , 2015 (49)
	50,0%	4,0%	Cristofanilli <i>et al.</i> , 2016 (50)
	41,5%**	1,2%*	Verma <i>et al.</i> , 2016 (52)
EAs sérios	9,6%	14,0%	Turner <i>et al.</i> , 2015 (49)
	13,0%	17,0%	Cristofanilli <i>et al.</i> , 2016 (50)
	12,8%	17,4%	Verma <i>et al.</i> , 2016 (52)

EA: Evento adverso. *Todos os graus; **Graus 3 ou 4.

Considerando todos os aspectos acima apresentados, pode-se concluir que o benefício clínico gerado pela associação entre palbociclibe e fulvestranto, em termos de eficácia, é significativamente maior do que o observado para fulvestranto em monoterapia. Em relação à segurança, palbociclibe apresenta perfil de segurança satisfatório, sendo que o principal efeito adverso (neutropenia) é facilmente manejável com ajuste da dose diária, quando necessário.

Tabela 10. - Síntese da metodologia e resultados do ensaio clínico PALOMA 3 e suas subanálises.

Autor, data	Turner <i>et al.</i>, 2015 (49)	Cristofanilli <i>et al.</i>, 2016 (50)	Harbeck <i>et al.</i>, 2016 (51)	Verma <i>et al.</i>, 2016 (52)
País onde estudo foi realizado	Estados Unidos, Austrália, Bélgica, Canadá, Alemanha, Irlanda, Itália, Japão, Coreia do Sul, Holanda, Portugal, Romênia, Rússia, Taiwan, Ucrânia e Reino Unido.	Idem à PALOMA 3. (49)	Idem à PALOMA 3. (49)	Idem à PALOMA 3. (49)
Desenho	PALOMA 3: estudo clínico de fase III, duplo-cego, randomizado.	Análise a longo prazo do ECR, duplo-cego, de fase III PALOMA-3. (49)	Subanálise de QVRS do estudo PALOMA-3. (49)	Análise de segurança do estudo PALOMA-3. (49)
População	Mulheres acima de 18 anos de idade, com câncer de mama avançado, HR positivo e HER-2 negativo caso elas apresentassem progressão ou recidivada da doença após tratamento prévio. Não foi permitido o <i>cross-over</i> em caso de progressão da doença.	Idem à PALOMA 3. (49)	Idem à PALOMA 3. (49)	Idem à PALOMA 3. (49)
Intervenção e comparadores	125mg de palbociclibe mais 500 mg de fulvestranto ou placebo mais fulvestranto. N total=521. N palbociclibe e fulvestranto=347. N placebo e fulvestranto=174.	Idem à PALOMA 3. (49)	Idem à PALOMA 3. (49)	Idem à PALOMA 3. (49)
Desfechos principais	Desfecho primário: SLP avaliada pelo investigador. Desfechos secundários: SG, probabilidade de sobrevida em 1, 2 e 3 anos, resposta objetiva, duração da resposta, taxa de benefício clínico, desfechos reportados pelos pacientes, farmacocinética e segurança. O desfecho autorreportado pelas pacientes incluiu QV.	SLP avaliada pelo investigador, resposta objetiva, e segurança.	QVRS.	Segurança.
Resultados	238 pacientes (68,6%) continuaram recebendo tratamento com palbociclibe-fulvestranto e 75	SLP mediana (IC 95%) • Palbociclibe + fulvestranto: 9,5 meses (9,2 a 11,0); placebo + fulvestranto: 4,6 meses (3,5 a 5,6)	QVRS global • Palbociclibe + fulvestranto: 66,1 (IC 95%: 64,5 a 67,7); placebo +	Incidência de EA de qualquer grau • Palbociclibe + fulvestranto: 99%; placebo + fulvestranto: 90%

Autor, data	Turner <i>et al.</i> , 2015 (49)	Cristofanilli <i>et al.</i> , 2016 (50)	Harbeck <i>et al.</i> , 2016 (51)	Verma <i>et al.</i> , 2016 (52)
	<p>pacientes (43,1%) com placebo mais fulvestranto. A duração mediana do acompanhamento dos pacientes foi de 5,6 meses.</p> <p>Eficácia SLP: Palbociclíbe: mediana de 9,2 meses (IC 95%: 7,5 a não estimável). Fulvestranto: 3,8 meses (IC 95%: 3,5 a 5,5) (<i>hazard ratio</i> para progressão da doença ou morte: 0,42; IC 95%: 0,32 a 0,56; $p < 0,001$).</p> <p>Taxas de resposta objetiva global: Palbociclíbe: 10,4% (IC 95%: 7,4 a 14,1). Fulvestranto: 6,3% (IC 95%: 3,2 a 11,0) ($p = 0,16$).</p> <p>Taxa de benefício clínico: Palbociclíbe: 34,0% (IC 95%: 29,0 a 39,3). Fulvestranto: 19,0% (IC 95%: 13,4 a 25,6) ($p < 0,001$).</p> <p>SG (dados imaturos): Palbociclíbe: 19 mortes (5,5%). Fulvestranto: 9 mortes (5,2%).</p> <p>Segurança: Neutropenia (de qualquer grau): Palbociclíbe: 78,8%. Fulvestranto: 3,5%. Leucopenia: Palbociclíbe: 45,5%. Fulvestranto: 4,1%. Anemia: Palbociclíbe: 26,1%. Fulvestranto: 9,9%.</p>	<p>• HR: 0,46 (IC 95%: 0,36 a 0,59); p-valor $< 0,0001$</p> <p>Resposta objetiva (IC 95%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclíbe + fulvestranto: 24,6% (19,6 a 30,2); placebo + fulvestranto: 10,9% (6,2 a 17,3) <p>EAs hematológicas mais frequentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia - palbociclíbe + fulvestranto: 81%; placebo + fulvestranto: 3% • Leucopenia - palbociclíbe + fulvestranto: 50%; placebo + fulvestranto: 4% <p>EASs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclíbe + fulvestranto: 13%; placebo + fulvestranto: 17% <p>Mortes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclíbe + fulvestranto: 36 mortes placebo + fulvestranto: 21 	<p>fulvestranto: 63,0 (IC 95%: 60,6 a 65,3); p-valor = 0,0313</p> <ul style="list-style-type: none"> • HR: 0,641 (IC 95%: 0,451 a 0,910); p-valor = 0,0065 <p>Para as cinco escalas funcionais do EORTC QLQ-C30, a diferença entre os grupos de tratamento em relação aos escores do <i>baseline</i> foi significativa somente para a capacidade emocional (2,7 [IC 95%: 1,1 a -4,3] <i>versus</i> -1,9 [IC 95%: -4,2 a 0,5]; p-valor = 0,0016).</p> <p>Observou-se uma diminuição significativa na dor, em relação ao <i>baseline</i>, com o tratamento de palbociclíbe + fulvestranto em comparação ao placebo + fulvestranto (-3,3 [IC 95%: -5,1 a -1,5] <i>versus</i> 2,0 [IC 95%: -0,6 a 4,6]; p-valor = 0,0011) e uma deterioração significativamente menor em relação ao <i>baseline</i> foi observada para náuseas/vômitos (1,7 [IC 95%: 0,4 a 3,0] <i>versus</i> 4,2 [IC 95%: 2,3 a 6,1]; p-valor = 0,036).</p>	<p>Incidência de EA de graus 3 e 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclíbe + fulvestranto: 73%; placebo + fulvestranto: 22% <p>Descontinuação por EAs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclíbe + fulvestranto: 4%; placebo + fulvestranto: 2% <p>Incidência de EAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclíbe + fulvestranto: 12,8%; placebo + fulvestranto: 17,4% <p>EAS mais frequente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infecção - Palbociclíbe + fulvestranto: 2,0%; placebo + fulvestranto: 4,1% <p>EAs hematológicas de grau 3 ou 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia - palbociclíbe + fulvestranto: 55,3%; placebo + fulvestranto: 9,7% • Leucopenia - palbociclíbe + fulvestranto: 41,5%; placebo + fulvestranto: 1,2% • Anemia - palbociclíbe + fulvestranto: 2,9%; placebo + fulvestranto: 0,0% • Trombocitopenia - palbociclíbe + fulvestranto: 2,9%; placebo + fulvestranto: 0,9% <p>Frequência de neutropenia febril</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclíbe + fulvestranto: 0,9%; placebo + fulvestranto: 0,6%

Autor, data	Turner <i>et al.</i> , 2015 (49)	Cristofanilli <i>et al.</i> , 2016 (50)	Harbeck <i>et al.</i> , 2016 (51)	Verma <i>et al.</i> , 2016 (52)
	<p>Trombocitopenia: Palbociclibe: 19,4%. Fulvestranto:0%.</p> <p>EAs sérios: Palbociclibe: 9,6%. Fulvestranto: 14,0%.</p> <p>QV: Média da mudança global da linha de base no escore de QLQ-C30: Palbociclibe: -0,9 pontos. Fulvestranto: -4,0 pontos; p=0,03</p>			
Limitações	Os dados de SG não estavam maduros no momento da análise.	Idem à PALOMA 3. (49)	As diferenças de proporções de mielossupressão entre os grupos pode ter influenciado nos escores dos pacientes e limitado a interpretação dos escores emocionais.	Idem à PALOMA 3. (49)

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; EAS: evento adverso sério.

Tabela 11. Síntese da metodologia e resultados das subanálises do PALOMA 3 e da metanálise em rede.

Autor, data	Cristofanilli <i>et al.</i> , 2018 (40)	Turner <i>et al.</i> , 2018 (53)	Huang <i>et al.</i> , 2019 (54)
País onde estudo foi realizado	Idem à PALOMA 3. (49)	Idem à PALOMA 3. (49)	Não se aplica.
Desenho	Análise de benefício em longo prazo do estudo PALOMA-3. (49)	Análise de SG do estudo PALOMA-3. (49)	Revisão sistemática com meta-análise em rede
População	Idem à PALOMA 3. (49)	Idem à PALOMA 3. (49)	ECRs de fase III que avaliaram a a eficácia de inibidores de mTOR e CDK4/6 em pacientes com câncer de mama avançado, RH positivo e HER2 negativo em segunda linha de tratamento
Intervenção e comparadores	Idem à PALOMA 3. (49)	Idem à PALOMA 3. (49)	Palbociclibe + fulvestranto Fulvestranto 500 mg

Autor, data	Cristofanilli <i>et al.</i> , 2018 (40)	Turner <i>et al.</i> , 2018 (53)	Huang <i>et al.</i> , 2019 (54)
Desfechos principais	SLP, benefício a longo prazo	SG, tempo até a terapia seguinte, o tempo a partir da randomização até a quimioterapia e segurança	SLP, resposta global e benefício clínico
Resultados	<p>SLP mediana (IC 95%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclibe + fulvestranto: 11,2 meses (9,5 a 12,9); placebo + fulvestranto: 4,6 meses (3,5 a 5,6) • HR: 0,497 (IC95%: 0,398 a 0,620); p-valor < 0,0001 • No grupo palbociclibe + fulvestranto, uma menor proporção de pacientes com benefício em longo prazo apresentava cirurgia prévia no baseline (75%) em comparação com aquelas tratadas por < 18 meses (85%). • Pacientes com benefício prolongado versus aquelas tratadas por < 18 meses em geral, possuíam menos linhas de tratamento (pacientes com ≤ 2 tratamentos prévios - palbociclibe + fulvestranto: 69% versus 56%; placebo + fulvestranto: 73% versus 60%) e eram sensíveis à terapia hormonal anterior (palbociclibe + fulvestranto: 86% versus 76%; placebo + fulvestranto: 81% versus 75%). 	<ul style="list-style-type: none"> • SG mediana (IC 95%) • Palbociclibe + fulvestranto: 34,9 meses (28,8 a 40,0); placebo + fulvestranto: 28,0 meses (23,6 a 34,6) • HR: 0,81 (IC 95%: 0,64 a 1,03); p-valor=0,09 • Tempo a partir da randomização até a linha de terapia subsequente após progressão da doença • Palbociclibe + fulvestranto: 18,8 meses (IC 95%: 16,4 a 20,5); placebo + fulvestranto: 14,1 (IC 95%: 12,0 a 16,7) • HR: 0,68 (IC 95%: 0,56 a 0,84); p < 0,001 • Tempo a partir da randomização até quimioterapia após progressão da doença • Palbociclibe + fulvestranto: 17,6 meses (IC 95%: 15,2 a 19,7); placebo + fulvestranto: 8,8 meses (IC 95%: 7,3 a 12,7) • HR: 0,58 (IC 95%: 0,47 a 0,73); p < 0,001 • EAs hematológicos graus 3 ou 4 mais frequentes • Neutropenia - palbociclibe + fulvestranto: 70%; placebo + fulvestranto: 0% • Anemia - palbociclibe + fulvestranto: 4%; placebo + fulvestranto: 2% • Trombocitopenia - palbociclibe + fulvestranto: 3%; placebo + fulvestranto: 0% 	<p>Análise agrupada para progressão da doença: palbociclibe + fulvestranto mostrou-se superior ao uso de fulvestranto 500 mg (HR: 0,71 [IC 95%: 0,62 a 0,82]).</p> <p>Análise de resposta para taxa de resposta global</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclibe + fulvestranto versus fulvestranto 500 mg - OR: 2,21 (IC95%: 1,30 a 3,75) <p>Análise de resposta para taxa de benefício clínico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palbociclibe + fulvestranto versus fulvestranto 500 mg - OR: 1,68 (IC 95%: 1,38 a 2,05)
Limitações	Foi conduzida uma análise de natureza exploratória, com limitações métodos estatísticos realizados.	O estudo tem menor poder de análise para SG que para SLP.	Comparação indireta entre tratamentos.

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; EAS: evento adverso sério.

3.7 Resultado da avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência

3.7.1 Qualidade metodológica

A avaliação do risco de viés para o estudo PALOMA 3 (49) foi realizada de acordo com o *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials 2.0*, (55) sendo classificado com qualidade metodológica alta, visto que o estudo apresentou baixo risco de viés, sendo possível refutar a hipótese de possíveis vieses de seleção, detecção e outros (Figura 12).

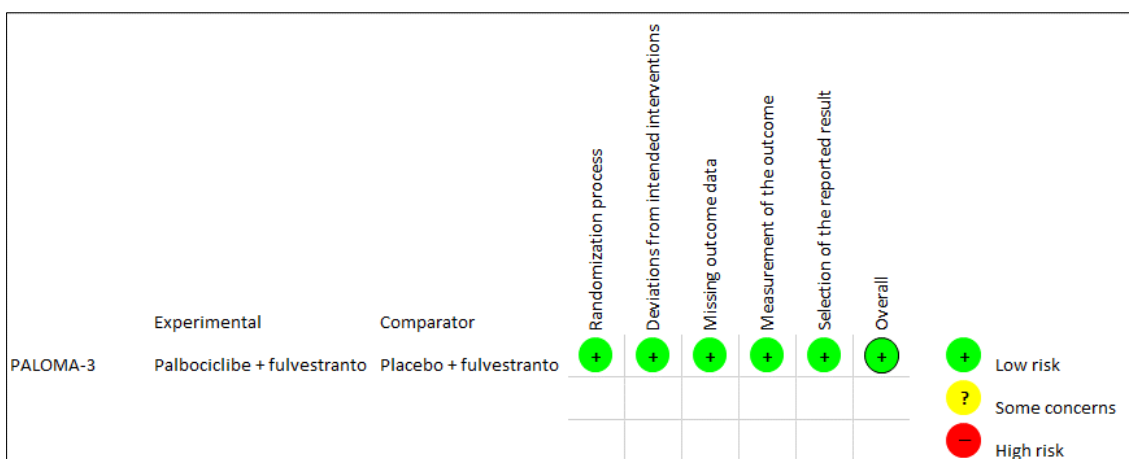


Figura 12. Avaliação do risco de viés do estudo PALOMA 3 (49) incluído na revisão sistemática da literatura.

3.7.2 Qualidade da evidência

O resumo da avaliação da qualidade da evidência para os desfechos descritos no estudo PALOMA 3 (49) está apresentado na Tabela 12, sendo que a avaliação detalhada encontra-se no Anexo 2. 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 + fulvestranto versus fulvestranto em monoterapia
SLP	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Resposta objetiva	⊕⊕⊕○ MODERADA
Benefício clínico	⊕⊕⊕○ MODERADA
Desfechos reportados pelo paciente	⊕⊕⊕○ MODERADA
Segurança	⊕⊕⊕⊕ ALTA

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

3.8 Evidência de mundo real

Nesta seção foi apresentado um estudo de mundo real que não foi incluído como evidência principal porque não respondeu completamente à pergunta PICO, especialmente, em relação ao desenho do estudo. Contudo, deve ser considerado relevante para demonstrar as vantagens clínicas do palbociclibe em pacientes de segunda linha com câncer de mama RH+/HER2- avançado ou metastático.

Taylor-Stokes *et al.*, 2018 (56)

IRIS foi um estudo retrospectivo, conduzido por Taylor-Stokes *et al.*, 2018 (56) 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 segunda linha de tratamento (palbociclibe + fulvestranto).

Os desfechos incluíram TRO, taxa de benefício clínico (TBF), SLP e taxa de sobrevivência 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 fulvestranto, 80,1% ainda estavam recebendo o tratamento. Dentre as pacientes do grupo palbociclibe mais fulvestranto, foram observados ajustes de dose em 14,4%, sendo a maioria com um único ajuste (80,9%). A descontinuação do tratamento foi observada em 19,9% das pacientes, majoritariamente por conta de progressão da doença (48,3%).

Para as pacientes que receberam palbociclibe mais fulvestranto, a taxa de SLP em 12 meses foi de 79,8%. No momento da extração dos dados, 5,1% das pacientes foram a óbito,

sendo observada uma taxa de sobrevida em 12 meses de 87,9%. Dentre as pacientes avaliáveis, 74,0% apresentaram respostas objetivas, sendo 8,5% respostas completas e 65,5%, respostas parciais. A taxa de benefício clínico, excluindo as pacientes com doença estável, foi de 93,2%.

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

3.9 Outras evidências científicas

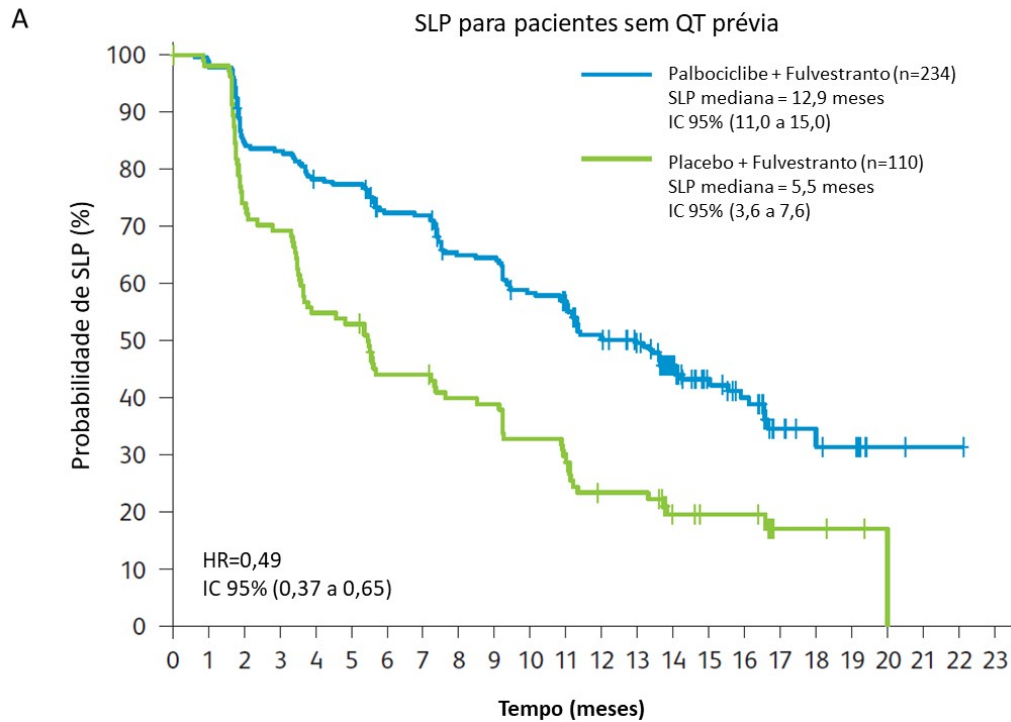
Nesta seção foi incluído um estudo que não respondeu completamente à pergunta PICO; porém, seus resultados também foram considerados relevantes para demonstrar as vantagens clínicas do palbociclibe em pacientes de primeira linha com câncer de mama RH+/HER2- avançado ou metastático.

Rugo *et al.*, 2020 (57)

Rugo *et al.*, 2020 (57) realizaram uma análise *post-hoc* do estudo PALOMA 3, (49) cujo objetivo foi avaliar os fatores prognósticos para a SG das pacientes com câncer de mama avançado RH+/HER2-, por meio de uma análise multivariada e pela avaliação da eficácia do palbociclibe mais fulvestranto *versus* placebo em diferentes subgrupos de pacientes.

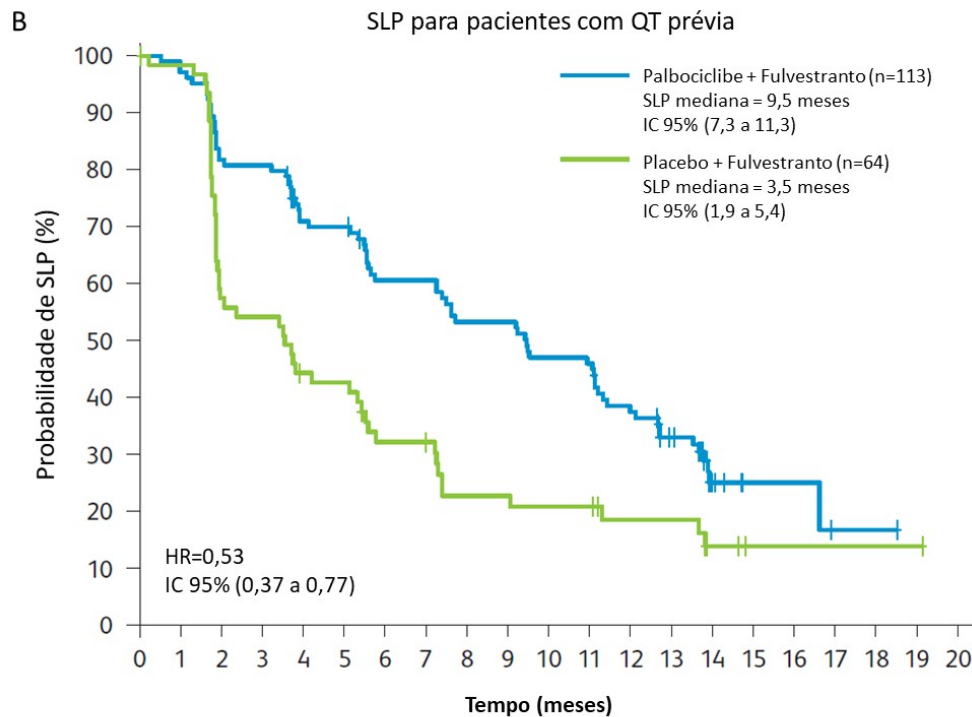
A descrição completa da metodologia do estudo PALOMA 3 (49) foi apresentada previamente. Dentre as 521 pacientes incluídas no estudo PALOMA 3 (49), a análise multivariada identificou quatro fatores prognósticos significativos para a SG: sensibilidade prévia à terapia endócrina, doença não visceral, ECOG PS de 0 e sem quimioterapia prévia.

No subgrupo de pacientes que não receberam quimioterapia prévia (grupo palbociclibe mais fulvestranto, n=234; grupo placebo mais fulvestranto, n=110), a SLP mediana foi de 12,9 e 5,5 meses nos braços palbociclibe mais fulvestranto e placebo mais fulvestranto, respectivamente (HR: 0,49; IC 95%: 0,37 a 0,65) (Figura 13 A). Já no subgrupo de pacientes que receberam quimioterapia prévia (grupo palbociclibe mais fulvestranto, n=113; grupo placebo mais fulvestranto, n=64), a SLP mediana foi de 9,5 meses com palbociclibe mais fulvestranto e de 3,5 meses com placebo mais fulvestranto (HR: 0,53; IC 95%: 0,37 a 0,77) (Figura 13 B).



N Número de pacientes em risco

PA PAL+FUL	234	223	191	187	175	173	157	156	138	137	123	118	102	92	60	42	35	14	11	9	2	1	1	0	
PB PBO+FUL	110	102	77	72	57	55	44	44	39	38	32	29	21	21	12	10	10	3	3	2	1	0			

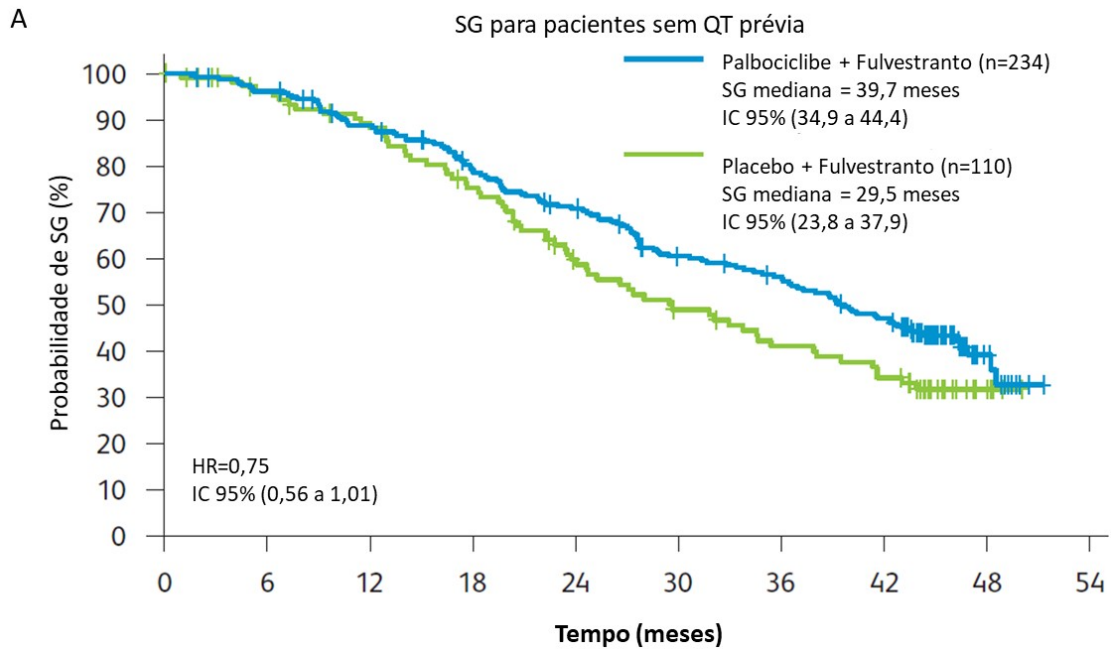


Número de pacientes em risco

PAL+FUL	113	101	85	84	70	69	58	58	51	51	45	44	35	27	9	3	3	1	1	0	
PBO+FUL	64	60	35	33	26	25	18	17	12	12	11	11	8	8	3	1	1	1	1	1	0

Figura 13. Sobrevida livre de progressão em pacientes com e sem quimioterapia prévia para o câncer de mama metastático (população total), segundo Rugo *et al.*, 2020. (57) SLP: sobrevida livre de progressão; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; PAL: palbociclíbe; FUL: fulvestrante; PBO: placebo.

Em relação à SG, dentre o subgrupo de pacientes que não receberam quimioterapia prévia, a SG mediana foi prolongada no grupo palbociclíbe comparado ao grupo placebo (39,7 *versus* 29,5 meses; HR: 0,75; IC 95%: 0,56 a 1,01) (Figura 14 A). Nos pacientes que receberam previamente quimioterapia, a SG mediana no grupo palbociclíbe *versus* grupo placebo foi de 25,6 *versus* 26,2 meses (HR: 0,91; IC 95%: 0,63 a 1,32) (Figura 14 B).



Número de pacientes em risco

PAL+FUL	234	223	202	175	154	124	113	94	13
PBO+FUL	110	98	88	74	55	44	36	30	6

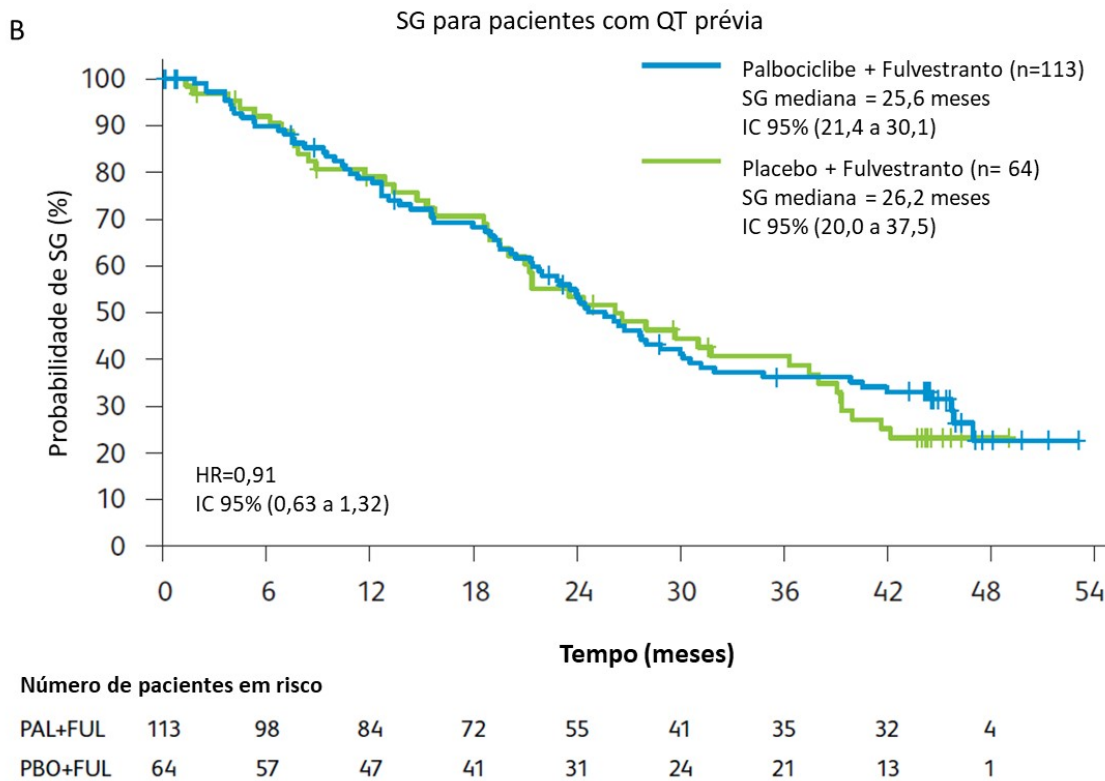


Figura 14. Sobrevida global em pacientes com e sem quimioterapia prévia para o câncer de mama metastático (população total), segundo Rugo *et al.*, 2020. (57) SG: sobrevida global; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; PAL: palbociclibe; FUL: fulvestranto; PBO: placebo.

No subgrupo de pacientes com doença visceral, a SG mediana foi similar entre os grupos palbociclibe e placebo (27,6 e 24,7 meses, respectivamente; HR: 0,85; IC 95%: 0,64 a 1,13). Para os pacientes com doença visceral e que não receberam quimioterapia prévia e com \leq dois regimes de terapia sistêmica prévias, a SG mediana foi de 28,8 meses com palbociclibe mais fulvestranto e de 24,7 meses com placebo mais fulvestranto (HR: 0,74; IC 95%: 0,47 a 1,15). Para pacientes com doença não visceral, a SG mediana foi de 46,9 meses no grupo palbociclibe e de 35,4 meses no grupo placebo (HR: 0,69; IC 95%: 0,46 a 1,04). Já para os pacientes com doença não visceral, que não receberam quimioterapia prévia e com \leq dois regimes de terapia sistêmica prévias, a mediana da SG foi de 46,9 e 35,4 meses com palbociclibe e placebo, respectivamente (HR: 0,66; IC 95%: 0,37 a 1,16). A SLP foi prologada com palbociclibe mais fulvestranto *versus* placebo mais fulvestranto em todos subgrupos de pacientes com doença visceral e não visceral, que receberam ou não quimioterapia prévia para doença avançada.

Em relação ao status menopausal, aproximadamente, 21% das pacientes do estudo PALOMA 3 (49) estavam em pré/peri-menopausa. A SG mediana em pacientes pré/peri-menopausa foi de 38,0 meses em ambos grupos de tratamento (HR: 1,07; IC 95%: 0,61 a 1,86) e

a SLP mediana nesse subgrupo foi de 11,3 meses com palbociclibe mais fulvestranto e de 5,6 meses com placebo mais fulvestranto (HR: 0,46; IC 95%: 0,28 a 0,75). Ambas SG e SLP medianas foram prolongadas para pacientes pós-menopausa da população geral que receberam palbociclibe mais fulvestranto (SG, HR: 0,73; IC 95%: 0,57 a 0,95; SLP, HR: 0,52; IC 95%: 0,40 a 0,66). Pacientes pré/perimenopausa com sensibilidade prévia à terapia endócrina também apresentaram benefício clínico com a combinação palbociclibe mais fulvestranto (SG: 48,3 *versus* 34,6 meses; HR: 0,73; IC 95%: 0,37 a 1,46; SLP: 13,6 *versus* 5,6 meses; HR: 0,38; IC 95%: 0,21 a 0,68).

De forma resumida, essas análises exploratórias sugerem uma melhora na SG com o uso de palbociclibe mais fulvestranto *versus* placebo mais fulvestranto em pacientes que não receberam quimioterapia prévia para câncer de mama avançado. Além disso, para pacientes com ou sem doença visceral, o benefício que palbociclibe mais fulvestranto gerou na SG foi maior em pacientes que receberam menos regimes prévios de tratamento. Concluiu-se, portanto, que as pacientes podem apresentar maiores benefícios clínicos com o uso de palbociclibe mais fulvestranto para o tratamento de câncer de mama avançado RH+/HER2-.

3.10 Considerações sobre as evidências

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 segunda linha:

3.10.1 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 estadió avançado ou metastático, 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. Na prática do SUS, o tratamento com hormonioterapia tem sido preterido em relação à quimioterapia paliativa, mesmo a hormonioterapia ser,

internacionalmente, recomendada como a base do tratamento do câncer de mama avançado RH+/HER2-

4. Como demonstrado neste documento, a associação de palbociclibe com fulvestranto permitirá a melhora do tratamento medicamentoso dessas pacientes.

3.10.2 Magnitude dos resultados de eficácia e segurança

1. As evidências principais são oriundas de um ensaio clínico fase III (PALOMA 3), descritos em sete publicações.
2. Quando avaliado pela ferramenta de viés da Cochrane (RoB 2.0) apresenta baixo risco de viés para todos os domínios avaliados, sendo classificado como um estudo com alta qualidade metodológica.
3. O desfecho primário dos dois ensaios clínicos foi a SLP avaliada pelo investigador, definida como o tempo entre a randomização e a progressão da doença radiológica ou morte durante o estudo.
4. A SLP das pacientes tratadas com palbociclibe mais fulvestranto foi de 11,2 meses, em comparação com 4,6 meses para mulheres tratadas com fulvestranto mais placebo [(HR: 0,497; IC95%: 0,398 a 0,6200; (p<0,0001)]. (41)
5. A adição do palbociclibe ao fulvestranto, na segunda linha de tratamento, proporcionou adiamento de 6,6 meses no tempo até a primeira quimioterapia subsequente, (41) sendo um dado relevante, visto que a quimioterapia representa custos elevados para o SUS e, sabidamente, menos eficaz que a hormonioterapia, nesta condição clínica.
6. Após 44,8 meses de seguimento, a SG foi de 34,9 meses (IC 95%: 28,8 a 40,0) no grupo palbociclibe mais fulvestranto e de 28,0 meses (IC 95%: 23,6 a 34,6) no grupo placebo mais fulvestranto, sendo essa diferença geral, considerada não estatisticamente significativa. (54)
7. Análises de subgrupo mostraram ganhos de SG, com destaque para aquelas pacientes com sensibilidade prévia à terapia em endócrina, onde a diferença absoluta da SG entre palbociclibe + fulvestranto e fulvestranto isolado foi de 10 meses (HR: 0,72; IC 95%: 0,55 a 0,94). Esses achados foram corroborados por recente metanálise da literatura. (53)

8. Os escores de Qualidade de Vida Global favoreceram significativamente os pacientes tratados com palbociclibe + fulvestranto quando comparado com fulvestranto, com melhora significativa na dor no tempo para deterioração da Qualidade de Vida Global [HR: 0,64; IC95%: 0,45 a 0,91, p = 0,006), função emocional (2,7 *versus* -1,9, p=0,001), náusea e vômito (1,7 *versus* 4,2, p = 0,03) e melhora significativa na perspectiva de futuro. (50)
9. O medicamento apresenta adequado perfil de segurança, sendo que o principal efeito adverso (neutropenia) é facilmente manejável com ajuste da dose diária, quando necessário, não sendo recomendado nenhum protocolo especial para monitoramento das pacientes. (50)

3.10.3 Limitações das evidências

1. Mesmo sendo um desfecho secundário, os dados de sobrevida global ainda não estão totalmente maduros.

3.10.4 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. (58) 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, estando sujeito a erro e viés de medição. (58)
2. Um estudo conduzido por MacEwan *et al.* em 2019 (59) 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. (60)

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)* recomenda o uso de Ibrance® (palbociclibe) em combinação com fulvestranto em pacientes tratados previamente com terapia endócrina. (41)
- b) A Agência australiana de ATS, *Therapeutic Goods Administration (TGA)*, incorporou Ibrance® (palbociclibe), em combinação com inibidor de aromatase, para a segunda linha de tratamento do câncer de mama avançado ou metastático, inoperável e com RH positivo e HER2 negativo. (43)
- c) No Canadá, o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* também recomenda, com condições, a combinação de Ibrance® (palbociclibe) com fulvestranto na segunda linha de tratamento de mulheres com câncer de mama metastático/localmente avançado, RH+/HER2-. O reembolso desse tratamento no Canadá está condicionado a uma melhora na custo-efetividade e viabilidade do impacto orçamentário. (42)

5 AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DO SUS

5.1 Objetivo

Elaborar uma avaliação de custo-efetividade do palbociclibe associado ao fulvestranto em relação ao fulvestranto isolado no tratamento de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-em segunda linha, na perspectiva do SUS.

5.2 População-alvo

Mulheres com câncer de mama avançado ou metastático, RH+/HER2-. Foram consideradas pacientes em segunda linha, ou seja, que já passaram por 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 sendo o coordenador da Política Nacional de Prevenção e Combate ao Câncer.

5.5 Intervenção e comparadores

A intervenção avaliada foi o palbociclibe em associação ao fulvestranto em segunda linha em relação ao fulvestranto em monoterapia. O fulvestranto está, atualmente, disponível no SUS e recomendado na DDT do Ministério da Saúde para o carcinoma de mama como opção de tratamento em hormonioterapia. (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. (61)

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 arcados pelo sistema de saúde, incluindo os recursos médicos 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 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. (62)

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 15 representa esquematicamente a estrutura do modelo.

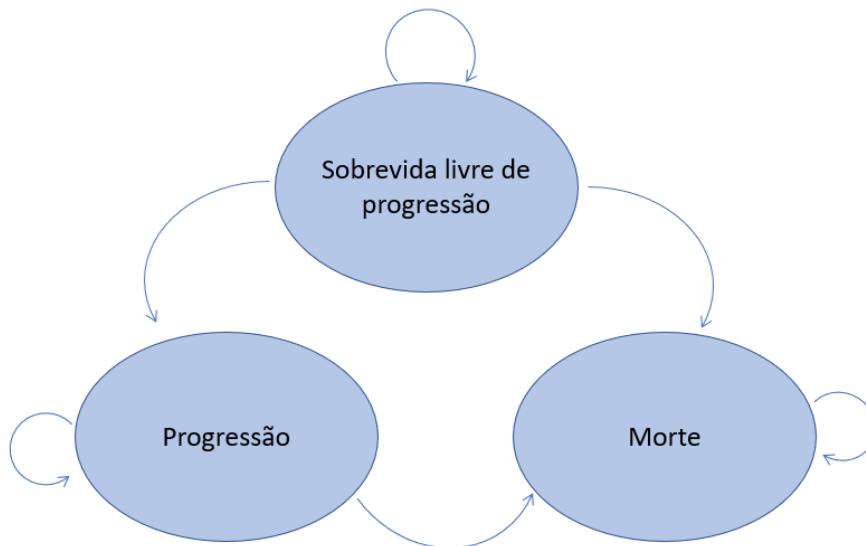


Figura 15. Representação esquemática do modelo utilizado na análise de custo-efetividade do palbociclibe tratamento de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH positivo e HER2 negativo em segunda linha.

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 (SLP, DPr e morte). 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 com DPr, 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.

Os parâmetros clínicos utilizados no modelo (SG e SLP) tiveram como fonte o estudo PALOMA 3, (49) por se tratar do estudo pivotal que avaliou a utilização de palbociclibe em segunda linha. As curvas de SLP e SG foram parametrizadas por funções paramétricas de sobrevivência, sendo elas: exponencial, Weibull e Gompertz. A escolha da distribuição para parametrização de cada uma das curvas foi definida através de critérios estatísticos e pela avaliação visual do ajuste proporcionado em relação à curva de Kaplan-Meier (KM) apresentada nos estudos e são apresentadas a seguir.

5.10.1 Sobrevida global

Para SG foram utilizados dados do seguimento de longo prazo do estudo PALOMA-3 apresentados em Turner *et al.*, 2018. (49) A função de melhor ajuste visual em relação à curva

de Kaplan-Meier foi a de Weibull, tanto para palbociclibe em combinação com fulvestranto, quanto para fulvestranto em monoterapia.

A Tabela 13 apresenta os parâmetros da função de risco de Weibull ($h(t)$), sendo representada por seu complementar, a taxa de eventos não informativos ($1 - h(t)$), na Figura 16. Esta forma de representação foi escolhida por sua conveniência na interpretação e sua analogia à curva de KM.

Tabela 13. Parametrização da função de SG para pacientes em tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, em segunda linha de tratamento.

Parâmetro	Palbociclibe + fulvestranto	Fulvestranto monoterapia
A	-1,118	-1,237
B	23,804	20,870

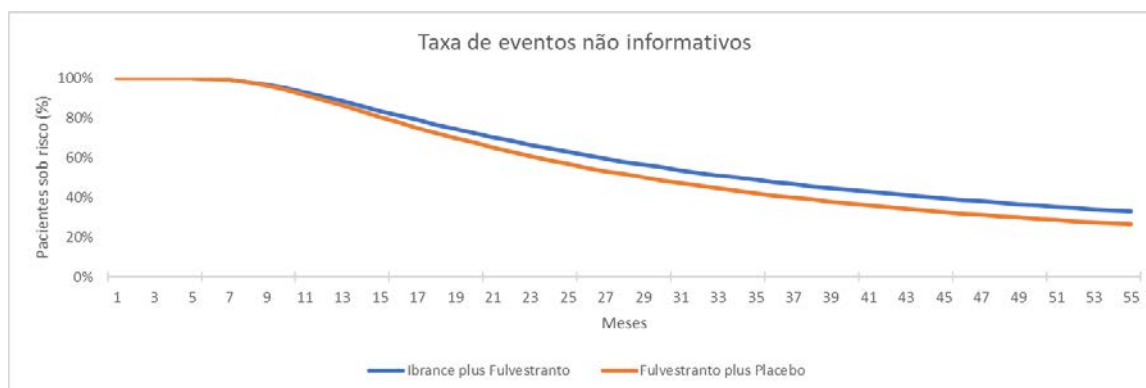


Figura 16. Parametrização das curvas de eventos não informativos de acordo com distribuição de Weibull.

5.10.2 Sobrevida livre de progressão

As curvas de SLP foram parametrizadas considerando os dados diretos das curvas de KM obtidas do estudo PALOMA 3, (49) para os primeiros 4 meses da análise. Após esse período, a curva de SLP de fulvestranto em monoterapia foi parametrizada através da função de risco de Weibull, que apresentou melhor ajuste aos dados. Já a curva de palbociclibe + fulvestranto foi estimada através da função exponencial.

A Tabela 14 apresenta os parâmetros da função de sobrevivência, enquanto a Figura 17 apresenta as curvas parametrizadas.

Tabela 14. Parametrização da função de SLP para pacientes em tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH+//HER2-, em segunda linha.

Parâmetro após o quarto mês	Palbociclíbe + fulvestranto*	Fulvestranto
A	-1,053	1,059
B	6,180	0,153

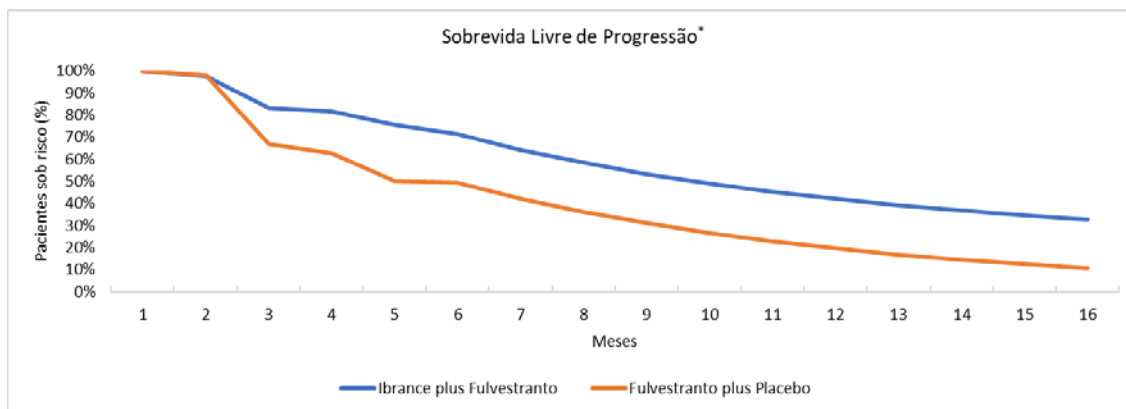


Figura 17. Parametrização das curvas de SLP de acordo com a distribuição weibull para fulvestranto e exponencial para palbociclíbe + fulvestranto. * A curva de palbociclíbe + fulvestranto está representada pela taxa de eventos não informativos ($1 - h(t)$).

5.10.3 Dados de utilidade

As utilidades pré-progressão (SLP) foram estimadas com base nos valores do questionário EQ-5D coletados em subanálise do estudo PALOMA 3, que avaliou o uso de palbociclíbe + fulvestranto em pacientes com câncer de mama avançado, RH+/HER2- em segunda linha de tratamento. (49) Já os dados de utilidade para pacientes com a doença em progressão foram estimados com base na equação relatada por Lloyd et al., 2006, (63) 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 15. Importante salientar que não foram encontradas informações sobre a qualidade de vida de pacientes brasileiras com câncer de mama metastático RH+/HER2-.

Tabela 15. Dados de utilidade observados nos estudos conduzidos por Turner et al. 2015 e Lloyd et al., 2006. (63)

Estado de saúde	Utilidade
Sobrevida livre de progressão	0,740
Doença em progressão	0,590
Morte	0,000

5.10.4 Frequência de eventos adversos

A incidência de eventos adversos foi obtida dos dados apresentados no estudo de Cristofanilli et al., 2016, (50) que avaliou o uso de palbociclibe em combinação com fulvestranto em pacientes tratados em segunda linha, por um período maior de acompanhamento dos pacientes incluídos no ensaio clínico Paloma 3. Para a presente análise, foram incluídos os eventos adversos com grau maior ou igual a 3 e incidência de 2% ou mais. (Tabela 16).

Tabela 16. Incidência de eventos adversos (grau ≥ 3) observados no estudo conduzido por Cristofanilli et al., 2016. (50)

Evento adversos	Palbociclibe + fulvestranto	Fulvestranto
Neutropenia	64,6%	0,6%
Leucopenia	27,5%	1,2%
Anemia	2,9%	1,7%
Trombocitopenia	2,3%	0,0%
Infecções	2,0%	2,9%

5.11 Dados de custo

5.11.1 Custo de tratamento com palbociclibe associado ao fulvestranto

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 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 17. 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, a partir do preço do ano 1, uma redução anual adicional, ano a ano, cujos valores estão apresentados na Tabela 18, Tabela 19 e Tabela 20.

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 + fulvestranto, 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 para 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 17, a empresa define o menor preço proposto 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 5 (cinco) anos.

- f) A partir desse preço inicial, os demais serão reduzidos, ano a ano, nos termos e valores apresentados na Tabela 18, Tabela 19 e Tabela 20.
- g) Considerando o preço médio no período de cinco anos (R\$ 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 21 mostra os custos mensal e anual do tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- com palbociclibe 75mg, 100mg e 125mg.

Tabela 18. 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%	
Média****				R\$ 4.539,97	70%	62%	

* 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 19. 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%	
Média****				R\$ 4.539,97	58%	47%	

* 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 20. 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%	
Média****				R\$ 4.539,97	40%	24%	

* 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 21. 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.

Medicamento	Posologia	Ano*	Preço proposto pelo fabricante**		Custo por ano/paciente***
			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
Preço médio****			R\$4.539,97	R\$4.916,79	

* Considerando um período de 12 meses completos

** Considerando 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, essa proposta pode ser implementada pelos seguintes argumentos:

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 o custo-efetividade proporcionado 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 2ª 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 fulvestranto em monoterapia

Os custos de tratamento em monoterapia com fulvestranto foram estimados com base nos valores do procedimento APAC 0304020338 (hormonioterapia do carcinoma de mama avançado – 2ª linha) e estão apresentados na Tabela 22.

Tabela 22. Valor do tratamento do câncer de mama avançado RH+/HER2- com fulvestranto 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
Fulvestranto 250mg	APAC de reembolso mensal, procedimento 0304020338	R\$ 301,50	R\$ 3.618,00	Sigtap

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

Tabela 23. Custos de tratamento por paciente, por mês e por ano, do câncer de mama avançado RH+/HER2- com palbociclibe mais fulvestranto e fulvestranto em monoterapia no SUS.

Medicamento	Custo mensal/paciente	Custo anual/paciente
Palbociclibe 125mg + fulvestranto 250	R\$ 5.218,29	R\$ 62.619,45
Fulvestranto 250mg	R\$ 301,50	R\$ 3.618,00

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 e avaliado por dois especialistas médicos e custeado por meio dos valores de reembolso da Tabela SIGTAP. Os detalhes do microcusteio estão mostrados no Anexo 4 e sintetizados na Tabela 24.

Tabela 24. Custo do manejo dos eventos adversos dos pacientes em tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- em segunda linha.

Evento adversos	Custo por evento	Fonte
Neutropenia	R\$ 1.406,35	Microcusteio, Anexo4
Leucopenia	R\$ 251,35	
Anemia	R\$ 1.735,68	
Trombocitopenia	R\$ 877,47	
Infecções	R\$ 1.110,71	

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. (64)

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 25 apresenta os custos relacionados ao acompanhamento, sendo que o detalhamento está apresentado no Anexo 4.

Tabela 25. Custos de acompanhamento e progressão de pacientes em tratamento do câncer de mama avançado ou metastático, RH+/HER2-, em segunda linha.

Estado de saúde	Custo mensal	Fonte
Acompanhamento em SLP		
Palbociclíbe + fulvestranto	R\$ 12,40	
Fulvestranto	R\$ 4,18	Microcusteio, Anexo 4
Acompanhamento e tratamento em progressão*	R\$ 1.453,29	
Progressão (por evento)	R\$ 305,63	
Morte (por evento)	R\$ 1.129,61	SIGTAP

* Além do microcusteio, ver as informações abaixo

Sabe-se que a quimioterapia em 1ª e 2ª linhas para o tratamento carcinoma de mama avançado é uma prática frequente no SUS, que 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 de, aproximadamente, R\$ 7,15 milhões. (64) 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. (64)

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

Desta forma, os cálculos dos custos pós-progressão incluídos no modelo consideram, também, os custos com a quimioterapia. 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 de uso de cada procedimento. Para definir o tempo de uso em cada procedimento, foi considerado a opinião de um especialista em oncologia e a literatura disponível sobre o tema. Esses dados estão mostrados na Tabela 26.

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 26).

Tabela 26. Estimativa do custo médio mensal, por paciente, com 1ª e 2ª linhas de quimioterapia no SUS, considerando os dados disponibilizados pelo DATASUS entre janeiro a novembro de 2020.

Custos relacionados à progressão	Mediana da SLP (meses)	Procedimento no SUS	Valor unitário no SUS	Valor total (janeiro a novembro de 2020)	Nº APAC aprovadas (janeiro a novembro de 2020)	Estimativa de pacientes atendido (janeiro a novembro de 2020)	Custo médio mensal, por paciente	Fonte da SLP
Custo pós-progressão (1ª linha)								
1ª linha QT	5	0304020133	R\$ 1.700,00	R\$ 76.245.000,00	44.850	9.785		Especialista
2ª linha QT	5	0304020141	R\$ 2.379,00	R\$ 120.141.586,70	50.503	11.019		Especialista
Custo médio ponderado por tempo de tratamento				R\$ 196.386.586,79	95.353	20.804	R\$ 858,16	

SLP: Sobrevida livre de progressão

5.12 Resultados

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 27 apresenta os resultados de custo e efetividade avaliados ao longo de um horizonte de tempo de 30 anos (*lifetime*).

Tabela 27. Resultados da análise de custo-efetividade do tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+HER2- em segunda linha, com palbociclibe + fulvestranto *versus* fulvestranto em monoterapia.

	Palbociclibe + fulvestranto	Fulvestranto em monoterapia	Incremental
Custo total	R\$ 343.892	R\$ 66.992	R\$ 276.900
Tratamento	R\$ 277.029	R\$ 12.986	R\$ 264.044
SLP	R\$ 170	R\$ 30	R\$ 140
Progressão	R\$ 43.896	R\$ 52.531	-R\$ 8.635
Morte	R\$ 886	R\$ 925	-R\$ 40
Eventos adversos	R\$ 21.912	R\$ 521	R\$ 21.391
Anos de vida (AVG)	4,21	3,59	0,62
RCEI (R\$ / AV ganhos)			R\$ 444.037
Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ)	2,74	1,92	0,83
RCEI (R\$ / AVAQ ganhos)			R\$ 335.520

SLP: sobrevida livre de progressão; EAs: eventos adversos; AVLP: anos de vida livres de progressão; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; AVG: anos de vida ganho; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade.

Os resultados da análise de custo-efetividade demonstraram que o uso da combinação de palbociclibe + fulvestranto proporciona ganhos em termos de AVG (0,62) e AVAQ (0,83) com necessidade de custo incremental, apresentando uma RCEI de, aproximadamente, R\$ 444 mil por AVG e de R\$ 335,5 mil por AVAQ.

5.13 Análise de sensibilidade determinística

Os parâmetros avaliados na análise de sensibilidade determinística e seus respectivos intervalos de variação estão apresentados na Tabela 28. O diagrama de tornado da

Figura 18 apresenta os resultados da análise considerando o desfecho AVAQ. Importante destacar que foi considerada uma variação de +/-20% para todas as variáveis incluídas na análise.

Tabela 28. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade determinística.

Parâmetros	Base	Limite inferior	Limite superior
SLP - parâmetro b (Ibrance)	6,18	4,94	7,42
Utility - SLP	0,74	0,59	0,89
SG - parâmetro b (Ibrance)	23,80	19,04	28,56
SG - parâmetro b (Fulvestranto)	20,87	16,70	25,04
Custo de eventos adversos - Ibrance	1071,44	857,15	1285,73
Custo de pós-progressão (recorrente)	1453,29	1162,63	1743,95
SLP - parâmetro b (Fulvestranto)	0,15	0,12	0,18
Taxa de desconto	0,05	0,00	0,10
Custo de eventos adversos - Fulvestranto	73,66	58,93	88,39
Custo de acompanhamento - Ibrance	8,29	6,63	9,95
Custo da progressão (por evento)	305,63	244,50	366,76
Custo do fim da vida	1129,61	903,69	1355,53
Custo de acompanhamento - Fulvestranto	4,18	3,34	5,01
Utility - Progressão	0,59	0,47	0,71

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

O diagrama de tornado da Figura 18 apresenta os resultados da análise considerando o desfecho de AVAQ.

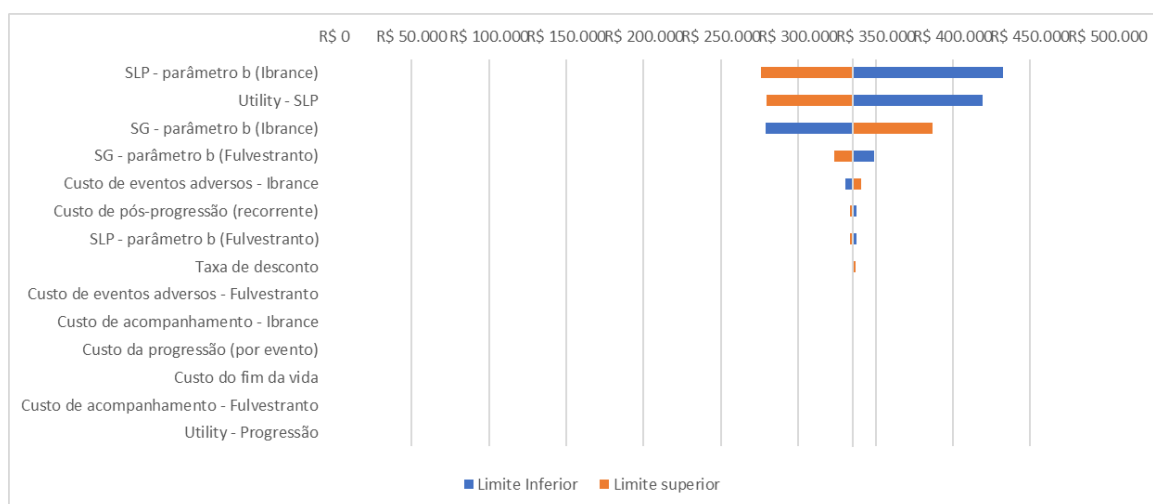


Figura 18. Resultados da análise de sensibilidade determinística para o desfecho AVAQ.

Os parâmetros de maior impacto nos resultados da avaliação econômica foram os parâmetros que definem as funções de sobrevivência utilizadas para a parametrização da SLP e SG; 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 19.

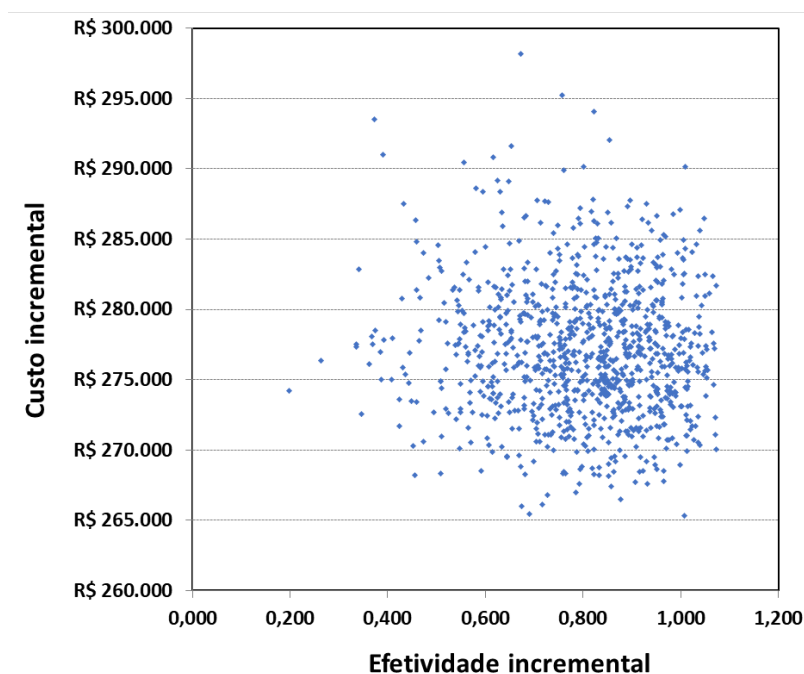


Figura 19. Resultados da análise de sensibilidade probabilística para o desfecho AVAQ.

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 Saúde⁴, em dois cenários, para estimar as consequências orçamentárias da incorporação do palbociclibe no tratamento em 2ª linha de mulheres na pós-menopausa, com câncer de mama avançado, RH+/HER2-, associado com fulvestranto:

Cenário 1: Impacto orçamentário considerando o número de mulheres com carcinoma de mama avançado e tratadas com hormonioterapia, em segunda linha no SUS, dados nacionais sobre a prevalência do subtipo RH+/HER2- e o percentual de mulheres já tratadas em primeira linha com palbociclibe + letrozol em primeira linha⁵. 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 mercado 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, empregou-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:

⁴ Considerando-se que a coordenação nacional da Política de Prevenção e Combate ao Câncer é de responsabilidade principal do Ministério da Saúde.

⁵ Considerando a estimativa de mulheres tratadas em primeira linha, conforme modelo de impacto orçamentário apresentado no documento principal apresentado à CONITEC.

- a) **Estimativa do número de mulheres com carcinoma de mama avançado e tratadas com hormonioterapia, em segunda 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 dezembro de 2020, do seguinte procedimento APAC: (03.04.02.033-8 – Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado – 2ª linha). Esses dados foram obtidos do TABNET e estão mostrados na Tabela abaixo. (64)

Tabela 29. Número de procedimentos aprovados (03.04.02.033-8 – Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado – 2ª 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
2008	83.899	6.992
2009	93.367	7.781
2010	112.635	9.386
2011	132.631	11.053
2012	127.271	10.606
2013	122.272	10.189
2014	110.959	9.247
2015	111.151	9.263
2016	106.557	8.880
2017	105.207	8.767
2018	100.207	8.351
2019	97.173	8.098
2020	77.311	7.758

É possível verificar que, a partir de 2012, o número de procedimentos aprovados vem reduzindo ano a ano, sem que se possa identificar as devidas justificativas para tal fato. Caso essa série fosse usada para estimar o número de pacientes para o período de cinco anos do impacto orçamentário, necessariamente, haveria uma redução do número de pessoas ao longo do período. Portanto, no sentido de estimar um cenário de impacto orçamentário mais conservador, foi empregado, como ano-base, a média mensal de procedimentos aprovados e mostrado acima, ou seja, **8.951 procedimentos**.

- b) Para estimar o número de procedimentos mensais aprovados no período de 2021 a 2025, aplicou-se a média de crescimento percentual ano a ano desta série histórica (1,77%) sobre a média dos procedimentos aprovados (8.951 procedimentos). Esta estimativa está mostrada na Tabela 30.

Tabela 30. Estimativa do número de procedimentos mensais aprovados (03.04.02.033-8 – Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado – 2ª linha) no SUS no período de 2021 a 2025.

	2021	2022	2023	2024	2025
Procedimentos mensais	9.065	9.180	9.297	9.415	9.535

- c) **Estimativa do número de pacientes RH+/HER2- em tratamento com palbociclibe + fulvestranto:** Considerando que a SLP do palbociclibe + fulvestranto é de 11,2 meses, (40) após a sua incorporação no SUS, o volume de APAC acima representará o número de pacientes individuais mostrado na Tabela abaixo:

Tabela 31. Estimativa do número de mulheres com carcinoma de mama avançado no SUS, em segunda linha, no período de 2021 a 2025. Cenário 1.

	2021	2022	2023	2024	2025
Procedimentos mensais aprovado no SUS	9.065	9.180	9.297	9.415	9.535
Pacientes individuais a serem atendidos*	9.713	9.836	9.961	10.088	10.216

* Conforme explicado no item "c"

- d) **Estimativa do número de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático 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. (65) 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 + fulvestranto. Com isso, a Tabela abaixo mostra a estimativa de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- no SUS.

Tabela 32. Estimativa da população com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- tratada com hormonioterapia em segunda linha no SUS. Cenário 1.

Parâmetros	2021	2022	2023	2024	2025
Pacientes com câncer de mama metastático tratados no SUS com hormonioterapia em 2ª linha	9.713	9.836	9.961	10.088	10.216
Pacientes com câncer de mama RH+/HER2-^a	7.382	7.475	7.570	7.667	7.764

a Ver explicação no item “d”

- e) **Percentual de mulheres RH+/HER2- tratadas com palbociclibe em primeira linha-:** Conforme apresentado no dossiê de incorporação e modelo de impacto orçamentário em 1ª linha (cenário 1), as pacientes tratadas previamente com palbociclibe + letrozol, quando tiverem progressão da doença, não serão elegíveis ao tratamento com palbociclibe + fulvestranto em segunda linha. Por isso, na estimativa de pacientes mostrada acima, foi extraída a população tratada previamente com palbociclibe, conforme mostrado na Tabela abaixo.

Tabela 33. Estimativa de mulheres com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- elegíveis ao tratamento com palbociclibe mais fulvestranto em segunda linha no SUS. Cenário 1.

Parâmetros	2021	2022	2023	2024	2025
Percentual de mulheres RH+/HER2- tratadas com palbociclibe + letrozol, em 1ª linha^a	20%	40%	55%	65%	70%
Pacientes únicos em hormonioterapia do carcinoma de mama avançado RH+/HER2- em 2ª linha, não tratadas com palbociclibe previamente	5.905	4.485	3.407	2.683	2.329

^a Foi utilizada a participação de mercado do cenário 1 do modelo de impacto orçamentário em primeira linha, cujo dossiê completo de incorporação foi submetido à CONITEC

6.1.2 Participação de mercado

O cenário de referência considera a situação atual no SUS, onde fulvestranto em monoterapia está disponível no mercado para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH+/e HER2- (Tabela 34).

Tabela 34. Participação de mercado público dos tratamentos do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, em segunda linha no cenário referência, sem a incorporação do palbociclibe.

	2021	2022	2023	2024	2025
Palbociclibe + fulvestranto	0%	0%	0%	0%	0%
Fulvestranto	100%	100%	100%	100%	100%

Para o cenário projetado, no qual considera a inclusão do palbociclibe para o tratamento da população elegível, adotou-se uma participação de mercado de crescente conforme mostrado na Tabela 35.

Tabela 35. Participação de mercado público dos tratamentos do câncer de mama avançado ou metastático RH +/HER2- em segunda linha no cenário referência, com a incorporação do palbociclibe.

	2021	2022	2023	2024	2025
Palbociclibe + fulvestranto	20%	40%	55%	65%	70%
Fulvestranto	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 palbociclibe 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 palbociclibe associado com fulvestranto.
- c) Estima-se que as maiores taxas de utilização do palbociclibe 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.

Aplicando-se essa participação de mercado na população-alvo calculada e apresentada na Tabela 33, tem-se a população a ser, efetivamente, tratada com palbociclibe mais fulvestranto no SUS (Tabela 36).

Tabela 36. Estimativa do número de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2 a ser tratada com palbociclibe mais fulvestranto em segunda linha, na perspectiva do SUS, em cinco anos. Cenário 1.

População elegível	2021	2022	2023	2024	2025
Pacientes com câncer de mama RH+/HER2 ^a	5.905	4.485	3.407	2.683	2.329
Participação do mercado do palbociclibe ^b	20%	40%	55%	65%	70%
Percentual de uso de fulvestranto no SUS	80%	60%	45%	35%	30%
Número de mulheres a ser tratada com palbociclibe + fulvestranto	1.181	1.794	1.874	1.744	1.630
Número de mulheres a ser tratadas com fulvestranto em monoterapia	4.724	2.691	1.533	939	699

^a Ver a metodologia apresentada na seção 6.1.1; ^b Ver as informações da seção 6.1.2

É importante salientar que, à medida em que se aumenta o número de mulheres tratadas em primeira linha do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, reduz-se a população para ser tratada em segunda linha, conforme mostrado na Figura abaixo.

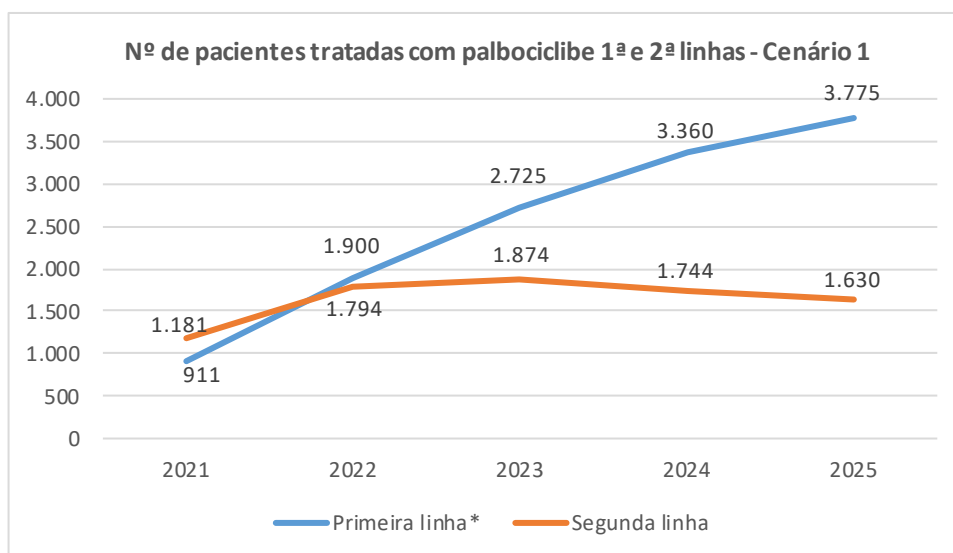


Figura 20. Comparação da estimativa do número de mulheres com câncer de mama avançado ou metastática RH+/HER2- a serem tratadas com palbociclibe em 1ª e 2ª linhas. * Ver documento principal e modelo de impacto orçamentário da solicitação de incorporação do palbociclibe em 1ª linha.

6.1.3 Custos de tratamento

Para o cálculo do impacto orçamentário, foram considerados apenas os custos diretos do tratamento com palbociclibe mais fulvestranto e fulvestranto 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 18, Tabela 19, Tabela 20 e Tabela 21). 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 21 mostra a estimativa de mulheres a serem tratadas com palbociclibe mais fulvestranto no período de cinco anos e o preço proposto para cada ano, no cenário 1.

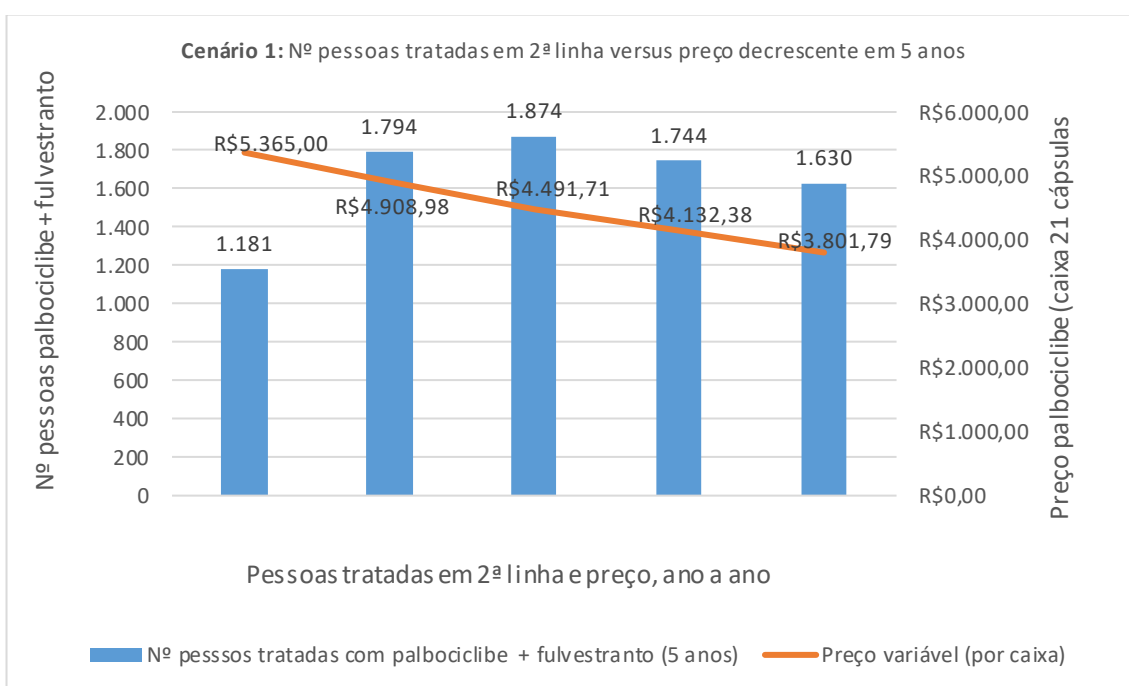


Figura 21. Representação da estimativa de mulheres a serem tratadas com palbociclibe mais fulvestranto e o preço proposto ano a ano, no cenário 1 de impacto orçamentário.

A partir da projeção da população elegível, participações de mercado e custos anuais de tratamento, pôde-se calcular o impacto orçamentário incremental da incorporação no SUS, do palbociclibe para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- (Tabela 37).

Tabela 37. 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 segunda linha, em comparação ao fulvestranto em monoterapia, na perspectiva do SUS. (em R\$) – Cenário 1

Cenário	2021	2022	2023	2024	2025	Total
Projetado	103.713.630	130.686.955	121.701.051	103.377.964	88.985.255	548.464.856
Referência	21.365.493	16.227.765	12.325.499	9.708.331	8.427.181	68.054.269
Incremental	82.348.137	114.459.190	109.375.552	93.669.633	80.558.074	480.410.586

A análise de impacto orçamentário resultou na necessidade de um orçamento incremental de, aproximadamente, R\$ 82,3 milhões no primeiro ano da incorporação. No período de cinco anos, a necessidade de orçamento incremental é de, aproximadamente, R\$ 480,4 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 Tabela 33.

6.2.2 Custos de tratamento

Para o cálculo do impacto orçamentário, foram considerados apenas os custos diretos do tratamento com palbociclibe mais fulvestranto e fulvestranto 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 18, Tabela 19, Tabela 20 e Tabela 21). 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 fulvestranto em monoterapia está disponível no mercado para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH+/e HER2- (Tabela 38).

Tabela 38. Participação de mercado público dos tratamentos do câncer de mama avançado ou metastático RH +/HER2, em segunda linha no cenário referência, sem a incorporação do palbociclibe. – Cenário 2

	2021	2022	2023	2024	2025
Palbociclibe + fulvestranto	0%	0%	0%	0%	0%
Fulvestranto	100%	100%	100%	100%	100%

Para o cenário projetado, no qual considera a inclusão do palbociclibe para o tratamento da população elegível, adotou-se uma participação de mercado variável, conforme apresentado na Tabela 39. As observações sobre a participação de mercado no cenário 1 se aplicam neste cenário 2.

Tabela 39. Participação de mercado público dos tratamentos do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- em segunda linha no cenário referência, com a incorporação do palbociclibe. – Cenário 2

	2021	2022	2023	2024	2025
Palbociclibe + fulvestranto	30%	50%	60%	66%	70%
Fulvestranto	70%	50%	40%	34%	30%

Aplicando-se essa participação de mercado na população-alvo calculada e apresentada na Tabela 33, tem-se a população a ser, efetivamente, tratada com palbociclibe mais fulvestranto no SUS (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 palbociclibe mais fulvestranto em segunda linha, na perspectiva do SUS, em cinco anos. – Cenário 2

População elegível	2021	2022	2023	2024	2025
Pacientes com câncer de mama RH+/HER2^a	5.905	4.485	3.407	2.683	2.329
Participação do mercado do palbociclibe^b	30%	50%	60%	66%	70%
Percentual de uso de fulvestranto no SUS	70%	50%	40%	34%	30%
Número de mulheres a ser tratada com palbociclibe + fulvestranto	1.772	2.243	2.044	1.771	1.630
Número de mulheres a ser tratadas com fulvestranto em monoterapia	4.134	2.243	1.363	912	699

Ver a metodologia apresentada na seção 6.1.1; ^b Ver as informações da seção 6.1.2

É importante salientar que, à medida em que se aumenta o número de mulheres tratadas em primeira linha do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, reduz-se a população para ser tratada em segunda linha, conforme mostrado na Figura abaixo.

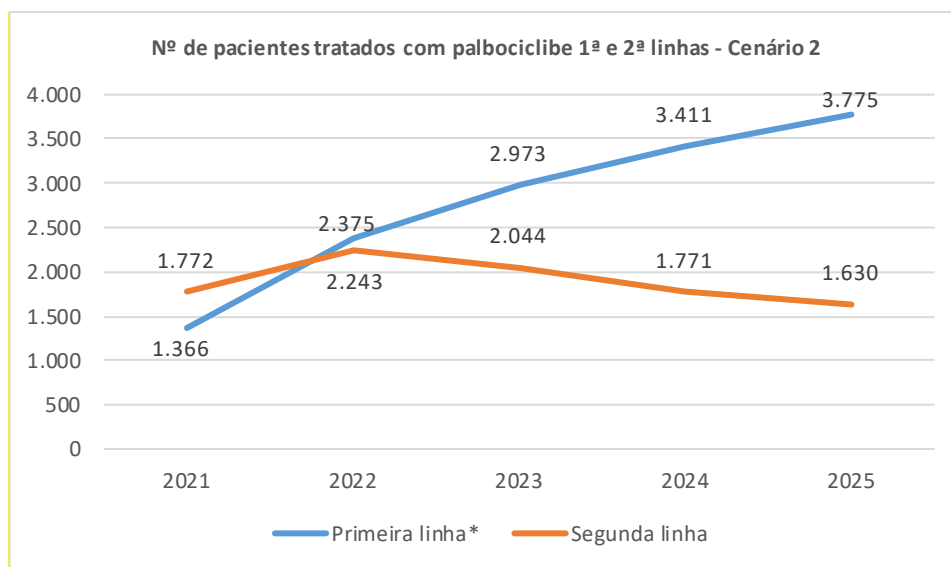


Figura 22. Comparação da estimativa do número de mulheres com câncer de mama avançado ou metastática RH+/HER2- a serem tratadas com palbociclibe em 1ª e 2ª linhas (cenário 2). * Ver documento principal e modelo de impacto orçamentário da solicitação de incorporação 1ª linha.

6.2.4 Resultado do impacto orçamentário

A Figura 23 mostra a estimativa de mulheres a serem tratadas com palbociclibe mais fulvestranto no período de cinco anos e o preço proposto para cada ano, no cenário 2.

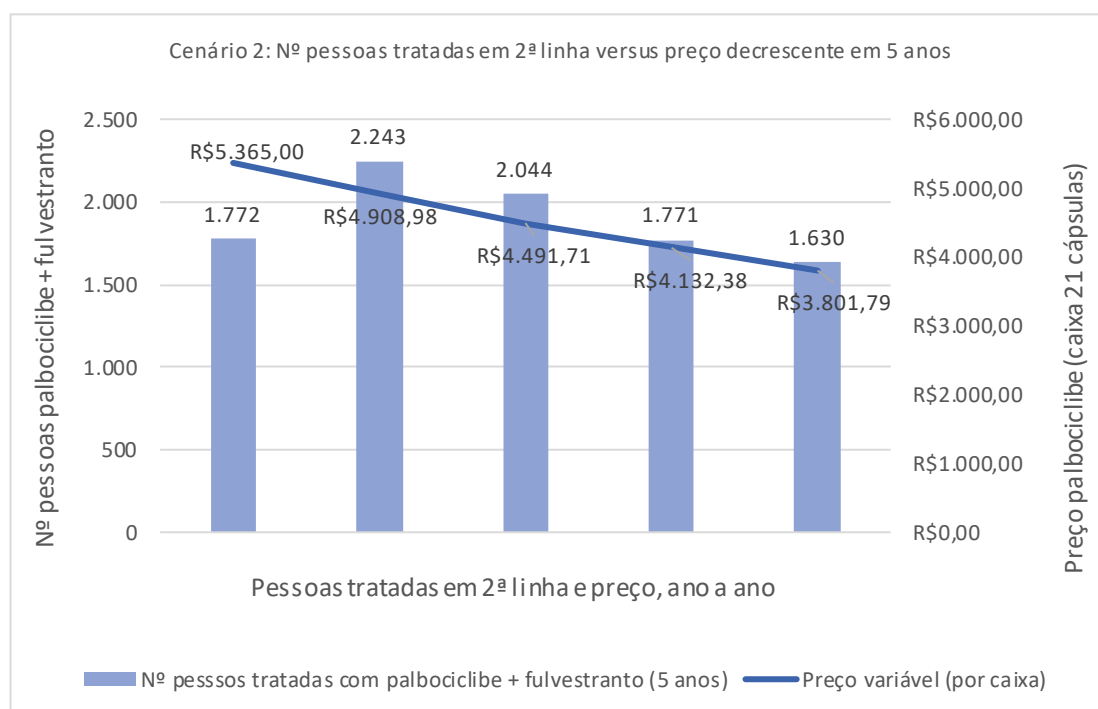


Figura 23. Representação da estimativa de mulheres a serem tratadas com palbociclibe mais fulvestranto e o preço proposto ano a ano, no cenário 2 de impacto orçamentário.

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+/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 segunda linha, em comparação ao fulvestranto em monoterapia, na perspectiva do SUS. (em R\$) - Cenário 2

Cenário	2021	2022	2023	2024	2025	Total
Projetado	144.887.699	159.301.753	131.644.283	104.819.035	88.985.255	629.638.025
Referência	21.365.493	16.227.765	12.325.499	9.708.331	8.427.181	68.054.269
Incremental	123.522.206	143.073.987	119.318.784	95.110.704	80.558.074	561.583.756

A análise de impacto orçamentário resultou na necessidade de um orçamento incremental de, aproximadamente, R\$ 123,5 milhões no primeiro ano da incorporação. No período de cinco anos, a necessidade de orçamento incremental é de, aproximadamente, R\$ 561,6 milhões.

6.3 Custos evitados para o SUS

Como apresentado na seção de evidências científicas, uma das vantagens do palbociclibe associado com fulvestranto em relação ao tratamento com fulvestranto em monoterapia, é a postergação do tempo para a progressão da doença. Portanto, as mulheres que iniciam o tratamento em segunda linha com palbociclibe mais fulvestranto ficarão 11 meses, em média, sem progressão, implicando diretamente, na redução dos custos do tratamento com linhas subsequentes de quimioterapia, caso as mulheres fossem tratadas apenas com fulvestranto.

Assim, considerando a população de mulheres com câncer de mama a ser tratada com palbociclibe + fulvestranto 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 fulvestranto. 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\$ 89,5 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 + fulvestranto no cenário 1, conforme o impacto orçamentário descrito anteriormente.
- b) SLP de 11 meses para palbociclibe + fulvestranto e 5 meses para fulvestranto isolado conforme os dados do estudo clínico PALOMA 3. (40)
- c) No período de 6 meses subsequentes (diferença de SLP entre os tratamentos) a paciente tratada inicialmente com fulvestranto em monoterapia, vai consumir 5 meses de quimioterapia em 1ª linha (procedimento 0304020133 no valor unitário de R\$ 1.700,00) e mais um mês de quimioterapia em 2ª linha (procedimento 0304020141 no valor unitário de R\$ 2.379,00).
- d) Para este tempo de uso da quimioterapia foi considerada opinião de especialista em oncologia, conforme explicado no item 5.11.5.

Tabela 42. 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 fulvestranto isolado, em cinco anos.

Ano	Pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- em 2ª linha no SUS*	Cenário sem palbociclibe		Total
		Gasto SUS com quimioterapia em 1ª linha**	Gasto SUS com quimioterapia em 2ª linha**	
1	1.181	R\$ 10.038.500,00	R\$ 2.809.599,00	R\$ 12.848.099,00
2	1.794	R\$ 15.249.000,00	R\$ 4.267.926,00	R\$ 19.516.926,00
3	1.874	R\$ 15.929.000,00	R\$ 4.458.246,00	R\$ 20.387.246,00
4	1.744	R\$ 14.824.000,00	R\$ 4.148.976,00	R\$ 18.972.976,00
5	1.630	R\$ 13.855.000,00	R\$ 3.877.770,00	R\$ 17.732.770,00
		R\$ 69.895.500,00	R\$ 19.562.517,00	R\$ 89.458.017,00

* Considerando a população elegível ao tratamento com palbociclibe + fulvestranto conforme descrito no modelo de impacto orçamentário (cenário 1). Considerou-se que a paciente tratada com palbociclibe ficará 11 meses sem progressão

** Considerando que as pacientes tratadas com fulvestranto ficam 5 meses no tratamento e migram para 1ª linha de quimioterapia, ficando 5 meses neste tratamento e mais 1 mês em 2ª linha de quimioterapia totalizando os 11 meses sem progressão daquelas pacientes tratadas com palbociclibe mais fulvestranto)

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 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 de a 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. (66) 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 (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.

As DDTs do Ministério da Saúde para o carcinoma de mama contêm 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 segunda linha. (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-). (14)

Considerando-se as evidências sistematizadas neste documento, percebe-se que a sobrevida provocada pelo fulvestranto em monoterapia, em segunda linha do câncer de mama, é de apenas 4,6 meses, (40) enquanto a da associação de palbociclibe mais fulvestranto é de 11,2 meses; portanto, mais que o dobro do número de meses ganhos sem progressão da doença. (40) 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. (6)

Esses ganhos clínicos oriundos de literatura de adequado padrão metodológico têm orientado recomendações positivas pelas principais agências de ATS, como NICE (Reino Unido), CADTH (Canadá) e TGA (Austrália), também para segunda linha de tratamento. (41–43) Da mesma forma, o esquema de tratamento envolvendo o uso de palbociclibe mais hormonioterapia tem sido incluído nos principais *guidelines* médicos, como o NCCN e ESMO. (17,18)

Um ensaio clínico em seis publicações mais uma metanálise em rede foram incluídas na revisão sistemática da literatura para avaliar o palbociclibe em segunda linha do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2. (40,49–54) Em síntese, essas evidências demonstram:

- a) O benefício na segunda linha de tratamento do câncer de mama metastático RH+/HER2- foi demonstrado por meio do estudo clínico Fase III denominado PALOMA 3. (49) A associação palbociclibe mais fulvestranto mostrou uma maior SLP (mediana da SLP de 9,2 meses para palbociclibe mais fulvestranto e de 3,8 meses para placebo mais fulvestranto [*hazard ratio* para progressão da doença ou morte: 0,42; IC 95%: 0,32 a 0,56; $p < 0,001$]) e QV relativamente maior do que o tratamento com fulvestranto em monoterapia nessas pacientes, independentemente do *status* de menopausa. (49)
- b) Dados atualizados demonstraram que a mediana da SLP de palbociclibe mais fulvestranto é maior ainda do que os observados inicialmente, chegando a 11,2 meses, em comparação com os 4,6 meses para mulheres tratadas com fulvestranto mais placebo [(HR: 0,497 [IC95%: 0,398 a 0,620]; $p < 0,0001$); (40)
- c) A adição do palbociclibe ao fulvestranto, na segunda linha de tratamento, proporcionou adiamento de 6,6 meses no tempo até a primeira quimioterapia subsequente; (40)
- d) O medicamento apresenta perfil adequado de segurança, sendo que o principal efeito adverso (neutropenia) é facilmente manejável com ajuste de dose, quando necessário;

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\$ 335,5 mil.
- e) Na perspectiva do SUS, o impacto orçamentário para a sua incorporação varia de R\$ 82,3 milhões a R\$ 123,5 milhões no ano 1, chegando entre R\$ 480,4 milhões e R\$ 561,6 milhões no acumulado em 5 (cinco) anos, dependendo do cenário de participação do mercado utilizado.
- f) É importante salientar que o impacto orçamentário aqui apresentado considerou a incorporação do palbociclibe na primeira linha, ou seja, na medida em que se aumenta o número de pacientes tratadas previamente, reduz-se o número de pacientes em segunda linha. Esse raciocínio está em consonância com a literatura, visto que, além de aumentar o tempo de progressão da doença, quando usado em primeira linha, o paciente não é elegível ao tratamento com palbociclibe em segunda linha.

- g) Como o medicamento aumenta o tempo até a progressão da doença, estima-se que a incorporação do palbociclibe evitará um gasto de R\$ 89,5 milhões, em cinco anos, com o tratamento precoce desta progressão.

Considerando-se esses aspectos, a incorporação do palbociclibe para o tratamento do câncer de mama RH+/HER2- pode contribuir para a melhoria da qualidade do cuidado, especialmente, nesses casos de doença metastática e sem resposta ao tratamento prévio.

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/controle_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 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. 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.
17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)[®] - Breast Cancer. v2. 2020. [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
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. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Produção ambulatorial do SUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sia/cnv/qauf.def>. Acesso em 28 maio 2020.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
 30. 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-.
 31. 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.
 32. 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.
 33. John RM. Economic value of disability-adjusted life years lost to cancers: 2008. *J Clin Oncol.* 2010;28:1–20.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Serra F, Lapidari P, Quaquarelli 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® (palbociclib) [BULA]. 2019. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp Acesso em: 10 de fevereiro de 2020.
 40. 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-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer in PALOMA-3. *Eur J Cancer* 2018;10421-31.
 41. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Palbociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer. 2020. Disponível em <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta619/chapter/1-Recommendations>> Acesso em 11 maio 2020.
 42. CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review. Final recommendation: Palbociclib (Ibrance). 2019. Disponível em:

https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10150%20PalbociclibFulvestrantMBC_fnRec_2019-05-03_Approved_Post_03May2019_final.pdf Acesso em 05 maio 2020.

43. 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>
44. 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.
45. 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.
46. 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).
47. 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. Acesso em: 14 de maio de 2020.
48. 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.
49. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(3):209-19.
50. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A MN. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):425-39.
51. Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol*. 2016;27(6):1047.
52. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncol* 2016;21(10):1165-75.
53. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im S-A, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1926-36.
54. Huang H-W, Huang L-S, Xu Q-N, Wang H-B, Li X-Y, Lin J-Z. CDK4/6 inhibition versus mTOR blockade as second-line strategy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: A network meta-analysis. *Med (Baltimore)* 2019;98(1):e13909-e.
55. RoB2 Development Group. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. *BMJ (in Press)*. 2019;(July):1–24.
56. 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.
57. Rugo HS, Cristofanilli M, Loibl S, Harbeck N, DeMichele A, Iwata H et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Hormone Receptor–Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: Analyses From PALOMA-3. *Present Eur Soc Med Oncol Virtual Congr*. 2020;19–21.
 58. 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.
 59. 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.
 60. 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.
 61. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 132.
 62. Laboratórios Pfizer Ltda. Ibrance: palbociclibe [Bula]. Versão 12/04/2019. p. 22.
 63. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(6):683–690.
 64. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações de Saúde (TABNET). 2020.
 65. 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.
 66. Sociedade Brasileira de Mastologia, Sociedade Brasileira de Cancerologia, Sociedade Brasileira de Patologia, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Proj Diretrizes diagnóstico e Trat do câncer mama Rio Janeiro AMB; 2001 15 p.
 67. Loibl S, Turner NC, Ro J, Cristofanilli M, Iwata H, Im S-A, et al. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. *Oncologist*. 2017;22(9):1028-38.
 68. Masuda N, Inoue K, Nakamura R, Rai Y, Mukai H, Ohno S et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-3 subgroup analysis of Japanese patients. *Int J Clin Oncol*. 2019;24(3):262-73.
 69. Lee C-H, Kang Y-N, Ho C-L, Lin C, Chen P-H, Wu Y-Y, et al. Endocrine therapies in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, pretreated, advanced breast cancer. *Medicine*. 2020;99:13.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

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

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

ANEXO 2. 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 43. 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%)	Absoluto (IC 95%)	
Sobrevida livre de progressão								
1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR: 0,42 (0,32 a 0,56)	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Resposta objetiva								
1 ECR	não grave	não grave	não grave	grave	nenhum	-	-	⊕⊕⊕○ MODERADA
Benefício clínico								
1 ECR	não grave	não grave	não grave	grave	nenhum	-	-	⊕⊕⊕○ MODERADA
Desfechos reportados pelo paciente (variação do escore QLQ-C30)								
1 ECR	não grave	não grave	não grave	grave	nenhum	-	DM 3,1 pontos (p=0,03)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Segurança								
1 ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	ND	ND	⊕⊕⊕⊕ ALTA

ECR: ensaio clínico randomizado.

ANEXO 3. 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 44. Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Loibl <i>et al.</i>	2017	(67)	Análise de subgrupo dos resultados para os mesmos desfechos do estudo PALOMA 3.
2. Masuda <i>et al.</i>	2019	(68)	Análise de subgrupo dos resultados para os mesmos desfechos do estudo PALOMA 3.
3. Taylor-Stokes <i>et al.</i>	2018	(56)	Desenho não está de acordo com a pergunta PICO.
4. Lee <i>et al.</i>	2020	(69)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
5. Rugo <i>et al.</i>	2020	(57)	Mídia não recomendada (pôster).

ANEXO 4. 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 FULVESTRANTO

Item	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hemograma	100%	12	R\$ 4,11	R\$ 49,32	SIGTAP 08/2018	02.02.02.038-0
Ondansetrona	100%	1	R\$ 0,82	R\$ 0,82	BPS	BR0305751
TOTAL				R\$50,14		

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
TOTAL				R\$1.406,35		

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
TOTAL				R\$231,35		

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
Radioterapia	80%	20	R\$ 30,00	R\$ 480,00	SIGTAP 05/2020	03.04.01.028-6
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
TOTAL				R\$785,63		

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	SIGTAP 07/2019	02.05.02.004-6
Cintilografia óssea	100%	1	R\$ 906,80	R\$ 906,80	SIGTAP 07/2019	02.08.09.001-0

Tomografia de crânio	100%	1	R\$ 97,44	R\$ 97,44	SIGTAP 07/2019	02.06.01.007-9
Tratamento medicamentoso (QT paliativa)	100%	12	R\$ 858,16	R\$ 10.297,92	SIGTAP 07/2019	03.04.02.013-3
Radioterapia	80%	20	R\$ 30,00	R\$ 480,00	SIGTAP 07/2019	03.04.01.028-6
Inibidor da osteólise	100%	12	R\$ 449,50	R\$ 5.394,00	SIGTAP 07/2019	03.04.08.007-1
TOTAL				R\$17.439,46		

Custo de morte (fim de vida)

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
TOTAL				R\$1.129,61		