

**NOTA TÉCNICA DE MEDICAMENTO
20/05/2021**

Abemaciclibe (Verzenios®) para tratamento de câncer de mama avançado ou metastático

Esta nota técnica contém a análise farmacêutica (I) e a análise baseada em evidência científica (II).

I. ANÁLISE FARMACÊUTICA

1. O medicamento está registrado na ANVISA? () Não (X) Sim
Registro MS nº 1.1260.0199.

2. Em caso de haver registro na ANVISA, quais são as indicações previstas na bula?

- Tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, com receptor hormonal positivo (HR positivo) e receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (HER2 negativo):
 - em combinação com um inibidor da aromatase como terapia endócrina inicial;
 - em combinação com fulvestranto como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina;
 - como agente único, após progressão da doença após o uso de terapia endócrina e 1 ou 2 regimes quimioterápicos anteriores para doença metastática.

Data de publicação da bula profissional no sítio da ANVISA: 20/04/2021.

3. Ainda em caso de haver registro na ANVISA, a prescrição está de acordo com as indicações da bula? () Não (X) Sim

4. Existe medicamento genérico ou similar para o tratamento da enfermidade? Em caso positivo, qual(is)? (X) Não () Sim, _____
Trata-se de fabricante exclusivo: Verzenios® (ELI LILLY DO BRASIL).

5. O medicamento está incluído na Relação Municipal de Medicamentos (REMUME), Relação Estadual de Medicamentos (RESME) ou na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)? Se sim, qual(is)?
(X) Não () Sim, _____

6. Há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), no âmbito do SUS, para a doença que acomete o paciente? Em caso positivo, especificar qual é.
() Não (X) Sim, _____

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama
Portaria Conjunta SAS/SCTIE MS nº 5, de 18 de abril de 2019

I. CID 10 contemplados nesta DDT:

- C50.0 Neoplasia maligna do Mamilo e aréola
- C50.1 Neoplasia maligna da porção central da Mama
- C50.2 Neoplasia maligna do quadrante superior interno da Mama
- C50.3 Neoplasia maligna do quadrante inferior interno da Mama
- C50.4 Neoplasia maligna do quadrante superior externo da Mama
- C50.5 Neoplasia maligna do quadrante inferior externo da Mama
- C50.6 Neoplasia maligna da porção axilar da Mama
- C50.8 Neoplasia maligna de Mama com lesão invasiva
- C50.9 Neoplasia maligna da Mama, não especificado (Câncer de Mama SOE)

As opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia, inclusive hormonioterapia). O preconizado nestas Diretrizes leva em consideração tratamentos que comprovadamente demonstrem impacto na história natural da doença, como diminuição da mortalidade pelo câncer de mama, e que estejam aprovados pela ANVISA e, quando for o caso de incorporação, avaliados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), com foco em estudos de custo-efetividade para otimização da alocação dos recursos públicos.

Tratamentos baseados em estudos que apresentam eficácia apenas em sobrevida livre de progressão ou sobrevida livre de recidiva não são preconizados, principalmente aqueles com elevada complexidade e alto custo.

A incorporação do trastuzumabe foi aprovada pela CONITEC para a quimioterapia do câncer de mama HER-2 positivo, confirmado por exame molecular, com alto risco de recidiva, em terapia adjuvante (câncer inicial ou câncer locorregionalmente avançado) ou prévia (câncer locorregionalmente avançado), conforme os critérios.

Em relação à quimioterapia para casos de expressão negativa de HER-2 a DDT recomenda: A associação de bevacizumabe, um anticorpo monoclonal anti VEGF (fator de crescimento endotelial), quando administrado em combinação ao paclitaxel para pacientes com câncer de mama triplo negativo (RE, RP e HER-2 negativos) proporciona um aumento na taxa de resposta e na sobrevida livre de progressão de doença sem alterar de fato a sobrevida mediana global dessas pacientes.

“São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de adultos com câncer de mama:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA –ADULTO

03.04.02.013-3 -Quimioterapia do carcinoma de mama avançado (doença metastática ou recidivada) -1ª Linha

03.04.02.014-1 -Quimioterapia do carcinoma de mama avançado (doença metastática ou recidivada) -2ª Linha

03.04.02.041-9 -Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo –1ª linha

03.04.02.042-7 -Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo –1ª linha

- 03.04.02.043-5 -Poliquimioterapia com duplo anti-HER-2 do carcinoma de mama HER-2 positivo –1ª linha
- 03.04.02.044-3 -Quimioterapia com duplo anti-HER-2 do carcinoma de mama HER-2 positivo –1ª linha
- 03.04.02.034-6 -Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado (receptor positivo, doença metastática ou recidivada) –1ª linha
- 03.04.02.033-8 -Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado (receptor positivo, doença metastática ou recidivada) -2ª linha

QUIMIOTERAPIA PRÉVIA (NEOADJUVANTE/CITORREDUTORA) –ADULTO

- 03.04.04.002-9 -Quimioterapia do carcinoma de mama (prévia)
- 03.04.04.018-5 -Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio III (prévia)
- 03.04.04.019-3 -Hormonioterapia prévia do carcinoma de mama em estágio III (prévia)

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PROFILÁTICA) –ADULTO

- 03.04.05.013-0 -Quimioterapia do carcinoma de mama em estágio I clínico ou patológico
- 03.04.05.026-1 -Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio I (adjuvante)
- 03.04.05.029-6 -Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio I (adjuvante)
- 03.04.05.004-0 -Hormonioterapia do carcinoma de mama receptor positivo em estágio I clínico ou patológico
- 03.04.05.007-5 -Quimioterapia do carcinoma de mama em estágio II clínico ou patológico
- 03.04.05.027-0 -Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio II (adjuvante)
- 03.04.05.030-0 -Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio II (adjuvante)
- 03.04.05.012-1 -Hormonioterapia do carcinoma de mama receptor positivo em estágio II clínico ou patológico
- 03.04.05.006-7 -Quimioterapia do carcinoma de mama em estágio III clínico ou patológico
- 03.04.05.028-8 -Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio III (adjuvante)
- 03.04.05.031-8 -Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio III (adjuvante)
- 03.04.05.011-3 -Hormonioterapia do carcinoma de mama receptor positivo em estágio III clínico ou patológico

Observação: A quimioterapia ou hormonioterapia paliativa do carcinoma de mama avançado -metastático ou recidivado –após o uso de duas linhas quimioterápicas ou de duas linhas hormonioterápicas, excluindo-se as quimioterapia e hormonioterapia adjuvantes, pode ser autorizada, na conformidade com estas Diretrizes, e, na falta de procedimento de quimioterapia ou de hormonioterapia com a linha correspondente, usar o procedimento de 2ª linha existente, em caso de solicitação de 3ª linha”.

7. Quais são os medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da doença que acomete o paciente?

A Política Nacional de Atenção Oncológica - Portaria GM/MS nº 874/2013 determina que os estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou como Centro de Assistência de Alta Complexidade

em Oncologia (CACON) devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando nas modalidades: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos.

Os medicamentos estão contemplados como procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC - ONCO (autorização de procedimentos de alta complexidade) e estes procedimentos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento, mas são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas.

CACON e UNACON podem escolher, padronizar, adquirir e fornecer os medicamentos oncológicos registrando conforme o respectivo procedimento.

Já as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) em Oncologia são documentos baseados em evidência científica que visam nortear as melhores condutas na área da Oncologia. A principal diferença em relação aos PCDT é que, por conta do sistema diferenciado de financiamento dos procedimentos e tratamentos em oncologia, este documento não se restringe às tecnologias incorporadas no SUS, mas sim, ao que pode ser oferecido a este paciente, considerando o financiamento repassado aos centros de atenção e a autonomia destes na escolha da melhor opção para cada situação clínica.

O Ministério da Saúde optou por adquirir centralizadamente alguns medicamentos oncológicos, enviando-os às Secretarias de Estado da Saúde para posterior distribuição aos CACON e UNACON. São eles:

- 1) Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia da Leucemia Mielóide Crônica, da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de crianças e adolescentes e do Tumor do Estroma Gastrointestinal do adulto;
- 2) Dasatinibe, para controle da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto nas fases crônica, de transformação e blástica, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do nilotinibe e não houver possibilidade ou indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL);
- 3) Nilotinibe, para controle da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto nas fases crônica e de transformação, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do dasatinibe e não houver condições clínicas para TCTH-AL;
- 4) Trastuzumabe para a quimioterapia prévia do câncer de mama localmente avançado e câncer de mama inicial;
- 5) Rituximabe, para Linfoma não Hodgkin de grandes células B e linfoma folicular.
- 6) Dactinomicina, para tumor de Wilms, rabdomiosarcoma, tumor de células germinativas, neoplasia trofoblástica gestacional e sarcoma de Ewing.

8. O medicamento postulado foi submetido à análise da CONITEC? Em caso positivo, qual foi o parecer daquele órgão?

(X) Não () Sim, _____

9. Qual o preço máximo do medicamento estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)?

Apresentação	PF (ICMS 18%)	PMVG (*) (ICMS 18%)	PMC
VERZENIOS (ELI LILLY DO BRASIL) 150 MG COMP REV X 60	R\$ 17.887,07	R\$ 14.035,98	R\$ 23.831,09

Listas atualizadas em 05/05/2021.

Nota: PF = preço de fábrica com alíquota de ICMS para o Paraná. PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo com alíquota de ICMS para o Paraná. PMC = Preço Máximo ao Consumidor. NC = não consta na lista CMED.

(*) Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. O CAP, regulamentado pela Resolução nº.3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado 6/2013 ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.

De acordo com a prescrição médica de 15/04/2021 deverão ser utilizados 60 comprimidos ao mês, por tempo indeterminado, até progressão da doença ou toxicidade. Será utilizado associado ao fulvestranto, disponível no SUS.

Se considerado o valor do preço fábrica (PF) da lista CMED o custo mensal poderá ser de R\$ 17.887,07 e o custo anual poderá ser de até R\$ 214.644,84.

10. Outras informações relevantes, a critério do órgão consultado.

No Reino Unido, o NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) está elaborando um relatório técnico, com previsão de publicação para 15/09/2021 sobre o “Abemaciclibe com fulvestranto para o tratamento de câncer de mama avançado positivo para receptor hormonal, HER2-negativo após terapia endócrina”, como no caso da paciente em questão.

O guia sobre o câncer de mama avançado ou metastático (2021) orienta que o manejo dos casos de doença com receptor hormonal positivo e HER2 negativo deve ser realizado primeiramente com terapia endócrina (inibidores de aromatase, tamoxifeno, supressão ovariana) ou quimioterapia com docetaxel, vinorelbina ou capecitabina, conforme sequência e combinações definidas.

Neste guia, o abemaciclibe associado a um inibidor da aromatase é recomendado, conforme sua autorização de comercialização, no sistema de saúde britânico NHS (*National Health Service*) como uma opção para o tratamento do câncer de mama localmente avançado ou metastático, (receptor hormonal positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo) somente se o fabricante fornecer desconto pré-estabelecido em acordo comercial.

Consideram que ainda há incerteza sobre a superioridade quanto a sobrevida global do abemaciclibe + inibidor de aromatase comparada a inibidor de aromatase sozinho, no estudo MONARCH 3:

“The overall-survival data from MONARCH 3 are immature. At the final progression-free survival analysis (93 deaths were observed across the 2 groups), overall survival was similar between the treatment groups (HR 1.057, 95% CI 0.683 to 1.633). A final overall-survival analysis will be done after 315 events. The committee concluded that there are not enough data to decide whether abemaciclib with an aromatase inhibitor improves overall survival, compared with an aromatase inhibitor alone.”

E que os três representantes dos inibidores das quinases 4 e 6 dependentes da ciclinaD (CDK 4/6) - abemaciclibe, ribociclibe e palbociclibe - têm efeito similar:

“The committee agreed that there are no large differences between the 3 CDK 4/6 inhibitors, although it noted some uncertainty in the treatment-effect estimates. It concluded that no real difference in efficacy has been shown between abemaciclib, palbociclib and ribociclib.”

Importante salientar que o Reino Unido possui sistema de saúde mundialmente reconhecido como modelo de eficiência e o NICE tem papel determinante neste sucesso.

II. ANÁLISE DE ESPECIALISTA EM SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Médicos e Farmacêuticos com formação em SBE

Quais as evidências sobre o impacto da tecnologia (descrever quais os estudos – Medicina Baseada em Evidências – e referência bibliográfica), seus níveis de evidência e grau de recomendação de acordo com os estudos utilizados?

Com o objetivo de averiguar a melhor evidência científica para o caso em questão foi realizada uma busca de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises sobre a eficácia do abemaciclibe no tratamento de câncer de mama avançado ou metastático, receptor hormonal positivo, HER2-negativo, em que já foi realizado tratamento prévio, conduzida por meio do PubMed em 19/05/2021.

- a) o estudo MONARCH 2 (2017):** é o estudo clínico utilizado para comprovação de eficácia e consequente registro do medicamento no Brasil (Anvisa). Comparou a eficácia e segurança de abemaciclibe + fulvestranto com fulvestranto sozinho em pacientes com câncer de mama avançado. Foi um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de fase III com mulheres portadoras de cancer de mama avançado, com expressão HR+/HER2- (receptor de hormônio positivo e receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo), que progrediram enquanto recebiam terapia endócrina (TE) neoadjuvante ou adjuvante (≤ 12 meses a partir do final da ET adjuvante), ou durante o recebimento de ET de primeira linha para doença metastática. A randomização 2: 1 designou 669 pacientes para receber abemaciclibe + fulvestranto (n = 446) ou placebo + fulvestranto (n = 223). A sobrevida livre de progressão¹ das pacientes no grupo Abemaciclibe + fulvestranto foi estendida de forma estatisticamente significativa em relação ao grupo placebo + fulvestranto (mediana, 16,4 *versus* 9,3 meses; razão de risco, 0,553; IC de 95%, 0,449 a 0,681; P <0,001). Já quanto ao desfecho taxa de resposta objetiva (ORR)² as pacientes do grupo abemaciclibe + fulvestranto atingiram ORR de 48,1% (IC de 95%, 42,6% a 53,6%) em comparação com 21,3% (IC de 95%, 15,1% a 27,6%) no grupo placebo + fulvestranto. Uma análise exploratória da mudança no tamanho do tumor ao longo do tempo foi conduzida. Após 12 ciclos de tratamento, a média da mudança no tamanho do tumor foi de -62,5% para o grupo abemaciclibe + fulvestranto em comparação com -32,8% para o braço do placebo. Os autores citam que os dados de avaliação da sobrevida global não estavam “maduros” no momento do corte, ocorreram 85 mortes (19,1%) no braço do abemaciclibe e 48 (21,5%) no braço placebo. Em relação aos eventos adversos (EA), 70 pacientes descontinuaram o estudo por EA no grupo abemaciclibe (15,9%) e sete pacientes (3,1%) no grupo placebo. A dose precisou ser reduzida em função de EA em 189 pacientes (42,9%) do grupo abemaciclibe em comparação com três (1,3%) recebendo placebo. O abemaciclibe foi interrompido por causa de EA em 229 pacientes (51,9%) no grupo tratamento e em 26 pacientes (11,7%) no grupo placebo. Trata-se de um ensaio clínico metodologicamente bem conduzido, com intervalo de confiança (IC) estreito e considerado nível 1B de evidência.

¹ Sobrevida livre de progressão (Progression-Free Survival [PFS]): É o tempo entre a randomização e a progressão objetiva do tumor ou morte do paciente por qualquer causa.

² (Objective Response Rate[ORR]): É "a proporção de pacientes com diminuição do tumor". A duração da resposta é determinada desde a resposta inicial até a documentação da progressão do tumor. É "a soma das repostas parciais mais as repostas completas", uma medida direta da atividade anti-tumoral do medicamento, e pode ser avaliada em estudo de braço único.

- b) Ramos-Esquivel, Hernández-Romero e Landaverde (2020):** uma revisão sistemática com meta-análise (nível 1A de evidência) de três ensaios clínicos randomizados de fase III (n = 1916 pacientes), com objetivo de comparar a eficácia e o perfil de segurança da combinação de inibidores de quinase dependente de ciclina 4/6 (CDK 4/6) – (abemaciclibe, palbociclibe e ribociclibe) mais fulvestranto *versus* fulvestranto sozinho, em pacientes previamente tratadas, com câncer de mama avançado, HR positivo e HER2 negativo. O uso de abemaciclibe, palbociclibe ou ribociclibe em combinação com fulvestranto foi significativamente associado ao melhor desfecho sobrevida livre de progressão da doença (PFS) em comparação com o uso de fulvestranto sozinho (HR: 0,53; IC 95%: 0,47-0,60; p <0,00001), sem heterogeneidade significativa encontrada entre os estudos. Da mesma forma, o desfecho tempo de sobrevida global³ foi significativamente mais longo para pacientes que receberam terapia de combinação em comparação com aqueles alocados para receber fulvestranto sozinho (HR: 0,77; IC 95%: 0,67–0,89; p <0,0004). Os resultados demonstraram não haver heterogeneidade significativa entre os inibidores de CDK 4/6 (abemaciclibe, palbociclibe ou ribociclibe) no que diz respeito à eficácia primária, apesar de algumas diferenças farmacológicas e farmacocinéticas encontradas entre os três medicamentos.
- c) Wang et al (2019):** revisão sistemática com meta-análise avaliou cinco ensaios clínicos randomizados (PALOMA, MONARCH, MONALEESA) com n=2.695 pacientes, comparando os efeitos do tratamento com inibidores de CDK4/6 (CDKi) mais terapia endócrina *versus* terapia endócrina sozinha. A adição de CDKi à terapia endócrina foi associada a uma maior sobrevida global de forma estatisticamente significativa (HR 0,76, IC de 95% 0,67-0,87, P <0,001), e baixa heterogeneidade entre os estudos (P = 0,97, I² = 0%). A adição dos três (CDKi) à terapia endócrina melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão (HR 0,54, P <0,001) e a taxa de resposta objetiva (ORR), (OR 1,51, P <0,001). A eficácia na sobrevida global foi melhor detalhada neste estudo e a análise indicou que a adição dos CDKi à terapia endócrina pode reduzir o risco de morte em 24% das pacientes com câncer de mama avançado HR+/HER2 -.
- d) Carter et al (2021):** um estudo de “mundo real” (observacional retrospectivo) descreveu as características basais e resultados entre pacientes com câncer de mama metastático tratados com abemaciclibe nos Estados Unidos. Os dados foram obtidos por meio de registros eletrônicos de saúde, de pacientes que iniciaram o tratamento com abemaciclibe em ou após 30 de junho de 2016 e ≥4 meses antes do corte de dados (31 de dezembro de 2018). A mediana de idade das 118 pacientes no início do tratamento com abemaciclibe foi de 66,5 anos. As pacientes receberam abemaciclibe em monoterapia (12,7%) ou em combinação com terapia endócrina: fulvestranto (59,3%); inibidor de aromatase (22,9%); inibidor da aromatase e fulvestranto (5,1%). O tempo real mediano para a primeira resposta (rwTTFR) foi de 3,6 meses (IC95%, 3,5, 5,2). A probabilidade de sobrevida livre de progressão no mundo real (rwPFS) em doze meses foi de 61,7%. Os autores consideraram que os padrões de tratamento demonstraram heterogeneidade e, como nos ensaios clínicos, os pacientes pareceram se beneficiar do tratamento com abemaciclibe no mundo real, porém são necessárias mais pesquisas investigando os resultados associados ao tratamento com abemaciclibe, com amostras maiores e acompanhamento mais longo para permitir uma avaliação mais detalhada.

³ Sobrevida global de câncer: Tempo transcorrido entre o diagnóstico de câncer e o óbito do paciente em razão desse câncer. Notas: i) É um conceito epidemiológico. ii) O câncer pode ter sido tratado ou não. Fonte: Glossário temático : controle de câncer / Ministério da Saúde. 2013.

A Medicina Baseada em Evidências (MBE) ou Saúde Baseada em Evidências (SBE) é considerada o elo entre a boa pesquisa científica e a prática clínica, porque considera provas científicas atuais, de boa validade interna e externa e, ferramentas da estatística, epidemiologia clínica, informática e metodologia científica para serem utilizadas na prática clínica.

O profissional que atua em sua prática clínica baseando-se nas melhores evidências disponíveis está claramente minimizando as possibilidades de ocorrência de resultados indesejáveis, associado a um menor desperdício de recursos, contribuindo para a melhoria da qualidade da assistência oferecida e disponibilizando tratamento mais correto e ético.

Para cada situação clínica existe uma classificação hierárquica das provas científicas, que parte dos estudos publicados com maior nível de evidência, as revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos controlados (nível 1A). A evidência decresce passando por resultados de ensaios clínicos randomizados individuais (nível 1B), estudos de coorte, estudos de caso-controle, relato de casos, até o menor nível de evidência, a opinião de especialistas (nível 5).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tecnologias em avaliação. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em 19/05/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia – Carcinoma de mama. 2019. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama_PORTARIA-CONJUNTA-N--5.pdf>. Acesso em 19/05/2021.

CUYUN CARTER G, SHEFFIELD KM, GOSSAI A, HUANG YJ, ZHU YE, BOWMAN L, NASH SMYTH E, MATHUR R, COHEN AB, RASMUSSEN E, BALAKRISHNA S, MORATO GUIMARAES C, RYBOWSKI S, SEIDMAN AD. Real-world treatment patterns and outcomes of abemaciclib for the treatment of HR+, HER2-metastatic breast cancer. *Curr Med Res Opin.* 2021 May 20:1-9. doi: 10.1080/03007995.2021.1923468. Epub ahead of print. PMID: 33970738.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy. 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta579/resources/abemaciclib-with-fulvestrant-for-treating-hormone-receptorpositive-her2negative-advanced-breast-cancer-after-endocrine-therapy-pdf-82607151203269>. Acesso em: 19/05/2021.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Advanced breast cancer overview. 2021. Disponível em: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/advanced-breast-cancer>. Acesso em: 19/05/2021.

RAMOS-ESQUIVEL A, HERNÁNDEZ-ROMERO G, LANDAVERDE DU. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in combination with fulvestrant for previously treated metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Cancer*

Treat Res Commun. 2020 Apr 23;23:100175. doi: 10.1016/j.ctarc.2020.100175. Epub ahead of print. PMID: 32361352.

SLEDGE GW JR, TOI M, NEVEN P, SOHN J, INOUE K, PIVOT X, BURDAEVA O, OKERA M, MASUDA N, KAUFMAN PA, KOH H, GRISCHKE EM, FRENZEL M, LIN Y, BARRIGA S, SMITH IC, BOURAYOU N, LLOMBART-CUSSAC A. **MONARCH 2**: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol. 2017 Sep 1;35(25):2875-2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585. Epub 2017 Jun 3. PMID: 28580882.

VERZENIOS®. Abemaciclib. Comprimidos revestidos 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg. Bula de medicamento. Fabricado por: Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA. Importado por: Eli Lilly do Brasil Ltda. São Paulo - SP. 2021.

WANG L, GAO S, LI D, RAN X, SHENG Z, WU W, YANG X. CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy improve overall survival in advanced HR+/HER2- breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Breast J. 2020 Jul;26(7):1439-1443. doi: 10.1111/tbj.13703. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31828901.

Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste) - Indicação de Medicamentos e Evidência Científica

Declaramos não possuir conflitos de interesse