



**KISQALI™ (SUCCINATO DE RIBOCICLIBE) EM
ASSOCIAÇÃO AO FULVESTRANTO NO TRATAMENTO DE
SEGUNDA LINHA DO CÂNCER DE MAMA RH POSITIVO
HER2 NEGATIVO LOCALMENTE AVANÇADO OU
METASTÁTICO**

MARÇO 2021



RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Succinato de ribociclibe (Kisqali) em associação ao fulvestranto

Indicação: Tratamento de segunda linha do câncer de mama receptor hormonal positivo, HER2 negativo (RH+/HER2-) localmente avançado ou metastático.


Demandante: Novartis Biociências S.A.

Introdução: O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres, com altas prevalência e incidência e altas taxas de mortalidade, especialmente em países de média e baixa renda. No Brasil, de acordo com estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para 2020-2022, estimam-se 66.280 casos novos de câncer de mama para cada ano do triênio, com um risco de 61,61 novos casos para cada 100 mil mulheres. O CM é uma doença heterogênea, classificada de acordo com o status de receptor hormonal e superexpressão da proteína HER2. O tipo hormônio receptor positivo e HER2 negativo (RH+/HER2-) é o mais comum, representando 72,7% dos casos em todos os estágios. O CM avançado é o estágio mais grave da doença que, no Brasil, representa, em média, 40% dos casos, e que confere pouco tempo de vida para a paciente, não sendo mais passível de cura. Assim, os tratamentos são considerados paliativos e têm por objetivo prolongar a vida da paciente, com qualidade de vida, postergando a necessidade do tratamento com quimioterapia.

Até recentemente, a terapia endócrina (TE), letrozol, anastrozol, exemestano, tamoxifeno e fulvestranto, era o padrão de referência para o tratamento do CM RH+/HER2- avançado, reservando a quimioterapia para os casos de crise visceral. Todo o arsenal terapêutico que compõe a TE está disponível no SUS, de acordo com as recomendações das Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. Apesar de aumentarem a sobrevida livre de progressão das pacientes, há limitações importantes com esses tratamentos devido à resistência, onde grande parte das pacientes não vai responder ao tratamento (resistência primária) ou vai falhar ao tratamento (resistência secundária). E, como agravante, linhas posteriores de TE apresentam magnitudes de benefício muito pequenas, fazendo com que a doença progrida continuamente e haja necessidade do recebimento precoce da quimioterapia, o que prejudica ainda mais a qualidade de vida das pacientes (especialmente por causa dos graves eventos adversos). A redução da efetividade da TE em segunda linha é bastante significativa. Assim, para a terapia de primeira linha com letrozol, por exemplo, podemos esperar estimativas de Sobrevida Livre de Progressão (SLP) variando entre 9,4 meses a 16 meses. Na terapia de segunda

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.




linha, essa magnitude cai para 5,6 meses. Para o anastrozol, as estimativas de primeira linha de SLP foram estimadas entre 13,1 meses e 13,8 e caem para 5,0 meses na segunda linha. Para o fulvestranto na primeira linha, a SLP variou entre 23,4 meses a 16,6 meses, sendo estimada entre 4,8 meses e 9,1 meses na segunda linha. Dessa forma, a necessidade médica não atendida é ainda maior para linhas posteriores de tratamento.

A última inovação tecnológica em TE para o tratamento do CM RH+/HER2-, até então, data de 2002, com a introdução de fulvestranto. Há quase 20 anos não havia uma inovação tecnológica tão disruptiva quanto a nova classe dos inibidores CDK 4/6, que é composta atualmente por três representantes. Por atuarem em mecanismo distinto de interrupção do crescimento das células cancerígenas, conseguem reverter o problema clínico da resistência, aumentando de forma importante tanto a sobrevida livre de progressão quanto a sobrevida global da paciente. Atualmente, as principais diretrizes clínicas nacionais e internacionais já recomendam preferencialmente os inibidores CDK 4/6 em associação ao fulvestranto em segunda linha, bem como uma alternativa em primeira linha, já que a associação mais comumente utilizada em primeira linha é inibidores CDK 4/6 com inibidores de aromatase. Apesar de compartilharem do mesmo mecanismo de ação, existem diferenças importantes entre os representantes da classe dos inibidores CDK 4/6 em relação à eficácia, perfil de segurança e questões econômicas relacionadas ao desperdício de comprimidos versus posologias, que precisam ser consideradas para a melhor tomada de decisão em saúde.

Ribociclibe é o representante dos inibidores CDK 4/6 que apresenta o maior corpo das evidências científicas. Ele é o único que tem dois ensaios clínicos randomizados (ECR) independentes demonstrando ganho clínico e estatisticamente significativos na sobrevida global, observado independentemente da associação (inibidores de aromatase ou fulvestranto), status de menopausa (pré, peri e pós-menopausa) e linha de tratamento (primeira e segunda linhas). Além disso é o único que apresentou um ECR fase 3 conduzido exclusivamente em população em pré e peri menopausa (estudo MONALEESA-7) em associação aos inibidores de aromatase em primeira linha de tratamento e o único que foi estudado em associação ao fulvestranto em primeira linha de tratamento (estudo MONALEESA-3). Do ponto de vista econômico, é o único que não acarreta em desperdício de comprimidos, por causa da sua apresentação única em comprimidos de 200mg. A redução de dose de inibidores CDK 4/6 é bastante frequente, variando entre 36% a 58% dos pacientes, necessária para o manejo dos eventos adversos. Assim, por causa do seu esquema de precificação, o custo médio mensal do

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



tratamento com ribociclibe cai de forma importante, porque ribociclibe apresenta reduções de preço que são lineares às reduções de dose (posologias de 600mg em 3 comprimidos, 400mg em 2 comprimidos e 200mg em um comprimido).

A presente proposta de incorporação se refere ao ribociclibe em associação ao fulvestranto em segunda linha de tratamento do CM RH+/HER2- localmente avançado ou metastático. Para essa associação, o estudo MONALEESA-3 demonstrou redução de risco para mortalidade de 28%, sendo estimada uma redução de 30% em primeira linha e 27% na segunda linha. Além disso, demonstrou melhorar de forma significativa a sobrevida livre de progressão, com mediana de 33,6 meses em primeira linha e 14,6 meses em segunda linha. Em relação à qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), à adição de ribociclibe ao fulvestranto promoveu a manutenção da QVRS, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Entretanto, houve uma tendência de melhora, com redução do risco de deterioração não significativa de 20%.

Apesar do estudo MONALEESA-3 demonstrar ganhos em SG e SLP em primeira e segunda linha de tratamentos, a utilização de fulvestranto em primeira linha de tratamento não é prática clínica no SUS e é recomendado em segunda linha, de acordo com a Diretriz Clínica e Diagnóstica de Câncer de Mama do Ministério da Saúde vigente. Em um estudo original Novartis, cuja metodologia está descrita e detalhada em anexo, foi evidenciado que, considerando os pacientes com CM RH+/HER2- em uso de hormonioterapia e quimioterapia, apenas 1% deles utiliza fulvestranto em primeira linha. Quando em segunda linha, esse percentual sobe para 19,9%. Por esse motivo, ainda que haja evidências robustas de eficácia e ganho em sobrevida global em primeira linha, a presente proposta de incorporação tem como objetivo propor a incorporação para o tratamento de segunda linha do paciente com CM RH+/HER2- avançado.

Ribociclibe é uma tecnologia que já é recomendada por diretrizes clínicas recentes nacionais e internacionais para essa e outras indicações. Também já foi recomendada por agências de ATS pelo mundo, tais como NICE, CADTH e, mais recentemente, foi incorporada para o sistema privado de saúde brasileiro, recomendado pela Agência Nacional de Saúde Suplementar em todas suas indicações. Por ser uma tecnologia que ainda não foi avaliada para a incorporação no sistema público de saúde, há a necessidade de submeter ribociclibe a um processo de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) sob essa perspectiva, para que os resultados de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário obtidos nessa perspectiva possam ser avaliados e auxiliem na tomada de decisão. A presente proposta tem como objetivo

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

embasar a decisão de incorporação de ribociclibe em associação ao fulvestranto em segunda linha de tratamento do CM RH+/HER2- localmente avançado ou metastático no sistema público de saúde brasileiro, o Sistema Único de Saúde (SUS).


Questão de Pesquisa para identificação das evidências científicas: O uso de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) em associação com fulvestranto no tratamento de segunda linha de pacientes com CM localmente avançado ou metastático, é eficaz e seguro quando comparado à terapia endócrina (fulvestranto, IAs, tamoxifeno)?

Evidências científicas: Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida, utilizando a metodologia Cochrane, também adotada pelo Ministério da Saúde em suas diretrizes metodológicas. As principais bases de dados foram pesquisadas, incluindo o EMBASE, e as estratégias de buscas foram definidas objetivando aumentar a sensibilidade, utilizando termos apenas para a condição clínica e intervenção, sem limitação de status de menopausa, comparadores, desfechos, idioma ou período. Foram considerados elegíveis os ensaios clínicos randomizados de fase 3. Estudos econômicos também foram buscados, para compor evidências complementares. Revisões sistemáticas de comparação indireta/em rede não foram consideradas, uma vez que ribociclibe foi diretamente comparado ao fulvestranto. Uma meta-análise em rede foi originalmente conduzida para alimentar os parâmetros de eficácia no modelo de custo-efetividade para o outro comparador definido, que foi a quimioterapia, conforme será descrito adiante. A avaliação da elegibilidade foi feita em duas etapas, por dois revisores, de forma independente: uma primeira pela leitura dos títulos e resumo e uma segunda composta pela leitura dos artigos completos. Para essa etapa, as razões da exclusão foram registradas e a lista dos estudos excluídos apresentada em anexo. As inconsistências entre as avaliações nas etapas foram resolvidas por um terceiro revisor. Os estudos foram avaliados em relação ao risco de viés, utilizando a ferramenta Rob 2.0 da Cochrane e os resultados apresentados no template da versão anterior da ferramenta, disponível no programa RevMan. A qualidade da evidência para os desfechos clínicos mais relevantes, sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP), foi avaliada pelo método GRADE.

As buscas recuperaram 1.683 citações, das quais 310 estavam em duplicata. Após o processo de avaliação da elegibilidade, sete artigos foram avaliados pela leitura completa, sendo elegíveis duas publicações referentes a um único estudo, o estudo MONALEESA-3. Trata-se de um ECR de fase 3, multicêntrico, internacional, controlado por placebo, com esquema de cegamento de pacientes, investigadores e avaliadores

CONFIDENCIAL


Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



de desfecho, com análise por intenção de tratar (ITT). Nesse estudo, ribociclibe foi associado ao fulvestranto, utilizado no tratamento de primeira e segunda linha e comparado ao fulvestranto + placebo nas respectivas linhas. Na primeira publicação do estudo, os dados do desfecho primário SLP foram apresentados. Ribociclibe + fulvestranto, na análise por intenção de tratar, reduziu significativamente o risco para progressão em 41% (HR 0,59; IC 95% 0,49-0,70), com uma mediana de SLP estimada em 20,6 versus 12,8 com a monoterapia com fulvestranto. No corte de primeira linha, a mediana de SLP foi de 33,6 meses, a maior já observada com TE para esse desfecho, e de 19,2 para a monoterapia com fulvestranto, representando uma redução de risco para progressão de 45% (HR: 0,55; IC 95%: 0,41-0,72). Para a população em segunda linha, a mediana de SLP com ribociclibe + fulvestranto foi de 14,6 meses versus 9,1 meses com a monoterapia com fulvestranto, representando uma redução de risco para progressão de 43% (HR: 0,57; IC 95%: 0,44-0,74). As taxas de resposta objetiva e benefício clínico também foram significativamente maiores com ribociclibe + fulvestranto. Nas análises de subgrupo de interesse, houve consistência dos benefícios. O tempo até deterioração da qualidade de vida das pacientes apresentou tendência de estar prolongado com o uso de ribociclibe + fulvestranto. Os principais eventos adversos foram os hematológicos, representado principalmente pela neutropenia (53,4% no grupo ribociclibe versus 0% no grupo placebo + fulvestranto). Na ocasião dessa publicação, os dados de sobrevida global (SG) não estavam maduros, motivo pelo qual o estudo continuou em andamento e foi apresentada na nova citação com essa atualização, identificada pela revisão sistemática.

Nessa segunda publicação, com mediana de seguimento de 39,4 meses, de 2019, os dados de SG foram atualizados. De acordo com o plano de análise estatística, disponível no endereço eletrônico do periódico científico, o estudo teve poder estatístico adequado e cálculo formal de tamanho de amostra para testar a hipótese alternativa de diferença na SG entre os grupos (desfecho secundário-chave), com todas as análises interinas pré-especificadas e valor para significância estatística corrigido para múltiplas testagens pelo método Lan-DeMets O'Brien-Fleming. Nessa atualização, para a população ITT, a associação de ribociclibe + fulvestranto reduziu o risco de mortalidade em 28% (HR 0,72; IC 95% 0,57-0,92) e o valor de p de 0,00455 foi inferior ao corrigido para a análise interina pelo método Lan-DeMets O'Brien Fleming, atingindo, portanto, significância estatística para a diferença entre os grupos. A mediana de SG foi não atingida para a associação versus 40,0 meses para a monoterapia com fulvestranto + placebo. No corte de primeira linha, a magnitude do benefício se manteve, estimando a

CONFIDENCIAL



redução de risco em 30% com mediana de SG também não alcançada versus 45,1 no grupo da monoterapia com fulvestranto. No corte de segunda linha, a redução estimada foi de 27%, com mediana de SG de 40,2 meses versus 32,5 meses com fulvestranto em monoterapia. Os achados de eventos adversos foram consistentes com os evidenciados na primeira publicação.

O estudo MONALEESA-3 apresenta baixo risco de viés. A randomização foi adequada e as características dos pacientes nos braços do estudo foram similares. O sigilo de alocação foi garantido pela randomização por sistema interativo de voz, com as características de base adequadamente balanceadas entre os grupos. Houve esquema de cegamento nos três níveis (investigador, paciente e avaliador de desfecho), não houve relato seletivo de desfechos e as análises foram por intenção de tratar. A qualidade da evidência (GRADE) para o desfecho SLP e SG, os mais clinicamente relevantes, foi graduada como alta. Nesse sentido, não houve o comprometimento de nenhum dos domínios para rebaixamento: estudo de baixo risco de viés, evidência direta de pacientes, intervenções e desfechos, precisão nos achados e consistência dos resultados entre as análises principais e nos cortes de primeira e segunda linha. O viés de publicação não pôde ser avaliado por causa do número de estudos.

Estudo de custo-efetividade: Um modelo semi-Markoviano não homogêneo foi elaborado de acordo com as recomendações das Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, para avaliar as relações de custo-efetividade entre ribociclibe + fulvestranto e as alternativas atualmente disponíveis no SUS para o tratamento de segunda linha do CM RH+/HER2- avançado. Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde como fonte pagadora de serviços de saúde. Foram definidos como comparadores o fulvestranto em monoterapia e a quimioterapia. O horizonte temporal foi de 40 anos (lifetime), considerado suficientemente longo para avaliação da relação de custo e efetividade dos diferentes tratamentos avaliados. O ciclo do modelo foi de 30 dias e correção de meio ciclo foi aplicada. Taxa de desconto foi de 5%, aplicada para os custos e efetividade.

Os parâmetros de custos foram estimados com base nos valores reembolsados pelo SUS. O preço de ribociclibe no modelo representa o valor do Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com 18% de ICMS (lista CMED atualização de 03/03/2021), somado ao valor de APAC de segunda linha de hormonioterapia, já que ribociclibe é necessariamente utilizado em associação. Uma análise de cenário, considerando o preço PMVG 0% para ribociclibe também foi conduzida. Para os comparadores, utilizou-

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

se os valores de APAC de hormonioterapia e quimioterapia de segunda linha. O custo dos tratamentos subsequentes foi estimado utilizando os valores das APACs de segunda linha de hormonioterapia e quimioterapia. Custo de acompanhamento, progressão de doença, eventos adversos e de final devida foram considerados, tendo os itens que compõem esses custos detalhados no documento principal e anexos.

O modelo foi desenvolvido no Microsoft Excel. Os estados do modelo incluem sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida pós progressão (SPP) e morte. Os pacientes no estado SLP podem permanecer nesse estado ou passar para o estado SPP ou morte. Os pacientes na SPP podem permanecer nesse estado ou transitar para o estado de morte. Os pacientes que entram no estado morte permanecem lá pela duração do horizonte de tempo de modelagem (estado absorvivo). O estado SPP inclui um total de 66 estados de túnel. As probabilidades de transição de estados de saúde, valores de *utility*, duração e intensidade do tratamento, e as probabilidades de eventos adversos foram baseados nos dados do estudo MONALEESA-3 e outras fontes publicadas e referenciadas, com todos os valores detalhados no documento principal. Os valores de *utility* para o estado SLP foram estimados para cada tratamento, diferenciados entre em tratamento e sem tratamento. Para o estado SPP, o mesmo valor foi adotado para todas as alternativas, onde as diferenças entre as alternativas se dão pelo tempo em que permanecem no estado, com base na eficácia.

As probabilidades de transição necessárias para o modelo de coorte Markov incluem as probabilidades de transição do estado SLP para o estado SPP e o estado morte (“eventos SLP”) e as probabilidades de transição do estado SPP para o estado morte (SG). Uma série de distribuições paramétricas foi testada por diversas abordagens, para validar a distribuição de melhor ajuste. As abordagens testadas incluíram as estatísticas de ajuste (BIC, AIC e AICc), a inspeção visual das distribuições de sobrevida, as funções de hazard, as razões de hazard dependentes do tempo, as plotagens de gráficos diagnóstico dos efeitos do tratamento e a avaliação da plausibilidade clínica por especialistas. Para os comparadores, uma meta-análise em rede foi originalmente conduzida para fornecer os HR para SLP e SG. Análises de sensibilidade determinística e probabilística (500 simulações) foram conduzidas.

O desfecho de efetividade primário da análise foi o de AVAQ (anos de vida ajustados por qualidade), caracterizando, assim, uma análise de custo-utilidade. Também foi considerado o desfecho anos de vida (AV) ganhos. As estratégias de tratamento foram comparadas por meio da razão de custo-utilidade incremental (RCUI) ou razão de custo-

CONFIDENCIAL

efetividade incremental (RCEI), definidas como a relação entre a diferença de custos da intervenção (ribociclibe + fulvestranto) e do comparador, dividida pela diferença de efetividade entre as respectivas estratégias de tratamento.

As análises foram feitas sempre em dois cenários. O caso base utiliza os dados de eficácia da população total do estudo MONALEESA-3, que considera pacientes em primeira linha e segunda linha porque representam a análise principal do ECR. Na análise de cenário, os dados de eficácia são do corte específico de segunda linha, que representam, de fato, os resultados de interesse.

No caso-base (ribociclibe PMVG 18%) e análise da população total (análise ITT), os resultados foram: RCUI de ribociclibe + fulvestranto versus fulvestranto foi de R\$ 216.841,00/AVAC. Quando o comparador foi quimioterapia, a RCUI foi de R\$ 180.758/AVAQ. As RCEI foram de R\$ 163.839,00 para cada ano de vida ganho quando o comparador foi fulvestranto e de R\$ 137.188,00 por ano de vida ganho quando o comparador foi quimioterapia. Na análise do corte específico para 2L do caso-base, a RCUI de ribociclibe + fulvestranto versus fulvestranto foi de R\$ 193.963/AVAQ. Quando o comparador foi quimioterapia, a RCUI foi de R\$ 130.713/AVAQ. As RCEI foram de R\$ 154.673,00 para cada ano de vida ganho quando o comparador foi fulvestranto e de R\$ 102.518,00 por ano de vida ganho quando o comparador foi quimioterapia.

No cenário possível, onde ribociclibe foi precificado com PMVG 0%, a RCUI para população ITT versus fulvestranto em monoterapia foi de R\$ 174.386/AVAQ e versus quimioterapia foi de R\$ 142.796,00/AVAQ. As RCEIs foram, respectivamente, de R\$ 131.761,00/anos de vida ganho e de R\$ 108.376,00/anos de vida ganho. No corte específico de 2L, as RCUI foram, respectivamente, de R\$ 156.020,00/AVAQ e de R\$ 103.084/AVAQ e as RCEI foram respectivamente de R\$ 124.416,00 por ano de vida ganho e de R\$ 80.848,00.

A análise de sensibilidade determinística do caso-base indicou que as variações no preço de ribociclibe para os HR para SLP foram as variáveis que mais impactaram no resultado do modelo, para ambas as análises (ITT e corte 2L) As análises probabilísticas para o principal comparador, o fulvestranto em monoterapia, demonstrou a robustez do modelo por conta da precisão das simulações, 100% delas dentro do mesmo quadrante do plano de custo-efetividade em ambas as análises, com estimativas pontuais menores de RCUIs.

CONFIDENCIAL


Análise de impacto orçamentário: Um modelo matemático foi desenvolvido para definir as estimativas incrementais de orçamento necessárias para prover acesso aos pacientes com CM avançado RH+/HER2- do SUS ao medicamento ribociclibe em associação ao fulvestranto em segunda linha em um horizonte temporal de 5 anos. Além dos custos dos tratamentos, os custos com eventos adversos foram também considerados, estimados conforme composição e valores utilizados no modelo de custo-efetividade, detalhados no texto principal do presente dossiê. O modelo trabalha com dois cenários. No cenário referência, ribociclibe + fulvestranto não é uma opção terapêutica e apenas hormonioterapia e quimioterapia estão disponíveis. No cenário projetado, ribociclibe + fulvestranto é a única opção de inibidores CDK 4/6 e divide a participação de mercado com as demais opções. O impacto orçamentário é estimado pela diferença dos valores do cenário projetado e o cenário referência. Duas análises de cenário variando a participação de mercado para mais e menos em relação às definidas no cenário base foram realizadas, para a definição de um intervalo de incerteza. Outras análises de cenários, considerando como cenário possível o preço PMVG 0% para ribociclibe, também foram conduzidas.

A população elegível do estudo foi definida com base nos dados reais dos pacientes usuários do SUS (demanda aferida), obtidos por meio de um estudo original Novartis, que considerou a análise do DATASUS dentro do período de 2015 a 2019. Foram identificados os pacientes em uso de APACs de hormonioterapia e quimioterapia, ambas em 2L, já que quimioterapia é uma opção de tratamento dessa indicação no SUS e a sua não consideração estaria subestimando a população elegível. No estudo, foram identificados todos os pacientes usuários em cada um dos anos da análise, mas também os novos pacientes que entram para o sistema em cada ano, com base em uma análise que antecedeu o período do estudo (datando desde 2008) para assegurar ser um novo paciente no sistema. Isso foi feito porque o modelo considera a prevalência no ano 1 a os novos casos para os próximos 4 anos do modelo. Assim, os dados obtidos pelo estudo no DATASUS foram linearmente projetados para compor os quantitativos esperado para o modelo que considera o ano 1 como 2022 e o ano 2 ao 5 entre 2023 e 2026. Todo o racional e método do estudo original Novartis encontram-se no texto principal do dossiê. A Tabela abaixo resume o quantitativo que foi utilizado no modelo:

População	2022	2023	2024	2025	2026
Total	5326	2448	2495	2543	2590

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.




As participações de mercado do cenário referência foram definidas com base nos resultados do estudo original Novartis e as participações de ribociclibe foram baseadas em estimativas internas da Novartis, e dividiram proporcionalmente as participações dos comparadores. O preço de ribociclibe adotado foi o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% de ICMS (lista CMED atualização de 03/03/2021). Para compor o custo, as proporções de redução de dose reportadas no estudo MONALEESA-3 foram consideradas. Para os comparadores, os valores das Autorizações de Procedimentos Ambulatoriais (APACs) de hormonioterapia e quimioterapia de segunda linha foram considerados. O modelo permite considerar o tratamento subsequente de terceira e quarta linha. Para custear o tratamento das linhas subsequentes, os valores de segunda linha das mesmas APACs foram considerados. A composição dos recursos utilizados para tratamento dos eventos adversos principais e custos foram definidos com base em opinião de especialistas, aplicados para cada alternativa e detalhados em anexo.

A partir do total de pacientes elegíveis, da participação de mercado das alternativas e dos custos totais de tratamento de cada comparador, tratamentos subsequentes e eventos adversos, pode-se calcular o impacto orçamentário resultante da incorporação do tratamento com Kisqali™ (succinato de ribociclibe) em associação ao fulvestranto para o tratamento do CM RH+/HER2- avançado no Sistema único de Saúde. Os resultados da análise de impacto orçamentário do caso-base (ribociclibe PMVG 18%) demonstram a necessidade de um investimento cumulativo em 5 anos de R\$ 478.903.672 (variação entre R\$ 357.371.794 e R\$ 543.929.072 conforme análises de cenários), representando uma média anual de aproximadamente R\$ 95,7 milhões (variação entre R\$ 71,4 e R\$ 108,7 milhões), para que todas as pacientes com CM RH+/HER2- avançado tratadas com ribociclibe possam ter suas vidas significativamente prolongadas, com melhor qualidade de vida. No cenário onde ribociclibe foi precificado de acordo com PMVG 0%, o impacto incremental cumulativo em 5 anos foi de R\$ 373.196.709 (variação de R\$ 278.494.198 e R\$ 423.693.037), representando um investimento médio anual de aproximadamente 74,6 milhões (variação de R\$ 55,6 e R\$ 84,7 milhões)

Discussão e conclusões: A seção de discussão foca na importância da condição clínica CM no cenário mundial e nacional, apresenta as limitações com as terapias atualmente disponíveis para o tratamento do tipo de CM mais comum, que é o RH+/HER2-, justificando a necessidade médica não atendida não só para esse tipo de CM como um todo, mas especialmente para o tratamento de segunda linha do CM RH+/HER2-, onde as terapias subsequentes com TE têm eficácia muito reduzida.

CONFIDENCIAL



Dessa forma, conclui-se que a presente ATS fornece argumentos sólidos e diversos para embasar discussões e a tomada de decisão sobre a incorporação de ribociclibe em associação ao fulvestranto no tratamento de segunda linha do CM RH+/HER2-avanzado no sistema público de saúde brasileiro, o SUS. A presente proposta de incorporação é formalmente apoiada pelos representantes de Sociedades de Pacientes Associação Amor e União Contra o Câncer (AMUCC) e Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio À Saúde da Mama (FEMAMA) e pela Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), conforme cartas de endosso apresentadas em anexos.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	18
LISTA DE TABELAS	20
LISTA DE FIGURAS	24
1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	26
1.1 Visão geral da doença.....	26
1.2 Epidemiologia	27
1.3 Manifestações clínicas e prognóstico do CM.....	29
1.4 Impacto da doença	30
1.5 Diagnóstico	31
1.6 Classificação.....	32
1.7 Câncer de mama RH positivo HER2 negativo	33
1.8 Tratamento	34
1.9 Justificativa da proposta de incorporação	37
2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	42
2.1 Posologia e modo de administração.....	42
2.2 Mecanismo de ação.....	42
2.3 Posicionamento do medicamento no mercado atual.....	43
3 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	44
4 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	48
4.1 Questão de pesquisa do estudo.....	48
4.1.1 Intervenção	48
4.1.2 População	48
4.1.3 Comparação.....	48
4.1.4 Desfechos	49
4.2 Estratégia de busca.....	49
4.2.1 Fontes de dados	49
4.2.2 Estratégias de buscas.....	49
4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	56
4.4 Avaliação da elegibilidade	57
4.4.1 Avaliação de risco de viés	58
4.4.2 Qualidade da evidência.....	58
4.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)	58
4.5.1 Descrição dos estudos selecionados	59

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

4.5.2	Avaliação da qualidade da evidência.....	71
4.5.3	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.	72
4.6	Resultados da busca realizada (estudos econômicos)	73
4.7	Outras evidências científicas.....	74
5	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	86
5.1	Objetivos	86
5.2	População	86
5.3	Horizonte temporal de análise	87
5.4	Perspectiva	87
5.5	Intervenção	87
5.6	Compradores	87
5.7	Duração do ciclo.....	87
5.8	Taxa de desconto	88
5.9	Desfechos considerados	88
5.10	Modelo Econômico.....	88
5.11	Dados de eficácia (probabilidades de transições)	90
5.11.1	Sobrevida Livre de progressão	91
5.11.1.1	Análise do caso-base – População total ITT.....	91
5.11.1.2	Análise de cenário – Tratamento de segunda linha	92
5.11.1.3	Probabilidades para os comparadores caso-base (população total ITT) 93	
5.11.1.4	Probabilidades para os comparadores cenário 2L	93
5.11.2	Probabilidades SPP	94
5.11.2.1	Probabilidade SPP caso base – População total ITT	94
5.11.2.2	Probabilidade SPP cenário 2L	94
5.11.2.3	Probabilidades SPP para quimioterapia- caso-base (população total ITT) 95	
5.11.2.4	Probabilidades SPP para os comparadores em 2L.....	95
5.11.3	Descontinuação do tratamento	95
5.11.3.1	Probabilidade TTD caso base – População total ITT.....	96
	Ribociclibe.....	96
5.11.3.2	Probabilidade TTD caso base – População 2L	97
	Ribociclibe.....	97
5.11.3.3	Probabilidade TTD para quimioterapia – População total ITT e 2L ..	98
5.12	Mortalidade da população geral	98

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

5.13	Eventos adversos	98
5.14	Utilities	99
5.14.1	Utilities para população total ITT	100
5.14.2	Utilities para população 2L.....	101
5.15	Uso de recursos em saúde e custos	102
5.15.1	Custos dos tratamentos	102
5.15.2	Custos com tratamento subsequente.....	103
5.15.3	Custo de acompanhamento	104
5.15.4	Custos com eventos adversos.....	105
5.15.5	Custos de fim de vida	106
5.16	Análises de Sensibilidade.....	106
5.16.1	Análise de sensibilidade determinística.....	106
5.16.2	Análise de sensibilidade Probabilística.....	106
5.17	Resultados	107
5.17.1	Base-case – População total (análise ITT) – (ribociclibe PMVG 18%)	108
5.17.2	Análise de cenário do base-case – População em 2L (ribociclibe PMVG 18%)	109
5.17.3	Cenário possível – População total (análise ITT) – (ribociclibe PMVG 0%)	110
5.17.4	Cenário possível – População em tratamento de 2L (ribociclibe PMVG 0%)	111
5.18	Análise de sensibilidade	112
5.18.1	Análise de sensibilidade probabilística.....	112
5.18.1.1	Caso-base: População total (análise ITT)	112
5.18.1.2	Cenário: População em tratamento de 2L.....	113
5.18.2	Análise de sensibilidade determinística univariada	114
6	AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	118
7	ASPECTOS LOGÍSTICOS E DE IMPLEMENTAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	132
8	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	135
9	CONCLUSÕES.....	151
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	152
	ANEXO 2. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	164
	ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS	166
	ANEXO 4. DEFINIÇÃO DOS MODELOS DE PARAMETRIZAÇÃO DO MODELO E EFICÁCIA PARA OS COMPARADORES	167

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

ANEXO 5. ESTIMATIVAS DOS CUSTOS DOS PARÂMETROS UTILIZADOS NOS MODELOS 168

ANEXO 6. METODOLOGIA ESTUDO DATASUS NOVARTIS: ESTIMATIVA PACIENTES E TEMPO DE TRATAMENTO NO CM AVANÇADO RH+/HER2-TRATADOS NO SUS ENTRE OS ANOS 2015 A 2019..... 188

ANEXO 7. CARTA DE ENDOSSO DA ASSOCIAÇÃO AMOR E UNIÃO CONTRA O CÂNCER (AMUCC)/ ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PORTADORES DE CÂNCER: 197

ANEXO 8. CARTA DE ENDOSSO DA FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE INSTITUIÇÕES FILANTRÓPICAS DE APOIO À SAÚDE DA MAMA (FEMAMA):..... 199

ANEXO 9. CARTA DE ENDOSSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA 201

ANEXO 10. BULA KISQALI - ANVISA.....202

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
BPI-SF	<i>Brief Pain Inventory – Short Form</i>
CDK	Quinase dependente de ciclina
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CRI	comitê de revisão independente
DALYs	anos de vida ajustados pela incapacidade
DDT	Diretrizes diagnósticas e terapêuticas
EA	Evento adverso
ECRs	Ensaio clínico randomizado
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC QLQ-	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life</i>
C30	<i>Questionnaire Core 30</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQol 5-domain 5 level</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</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
LHRH	Hormônio liberador de hormônio luteinizante
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MOC	Manual de Oncologia Clínica
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PROG	Progressão
QASG	Sobrevida global ajustada pela qualidade
QASLP	Sobrevida livre de progressão ajustada pela qualidade
QTcF	fórmula de Fridericia
QVRS	Qualidade de vida relacionada a saúde
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RCUI	Razão custo-utilidade incremental
RE	Receptor de estrogênio
RE-alfa	Receptor de estrogênio alfa

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RH	Receptor hormonal
RP	Receptor de progesterona
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SUS	Sistema Único de Saúde
TE	Terapia endócrina
TDD	Tempo até deterioração definitiva
TOX	Toxicidade
TWiST	Tempo sem a progressão da doença ou toxicidade

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sobrevida com base nos sítios de metástases.....	29
Tabela 2. Estadiamento do câncer de mama. Ministério da Saúde, 2019.....	32
Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.....	48
Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca.....	51
Tabela 5. Estratégias de busca.....	54
Tabela 6. Estudo incluído para análise.....	59
Tabela 7. Eventos adversos mais comuns, independente da causa. Slamon, 2018. ..	65
Tabela 8. Eventos adversos. Slamon, 2020.....	70
Tabela 9. Resumo dos estudos incluídos para análise.....	72
Tabela 10. Desfechos de eficácia. Yardley, 2020 ⁸²	75
Tabela 11. Tempo até a deterioração dos escores de QVRS por linha e braço de tratamento. Fasching, 2020.....	78
Tabela 12. Resultados dos desfechos ajustados e não ajustados pela qualidade. Jerusalem, 2020.....	81
Tabela 13. Recomendações de agências de ATS internacionais.....	84
Tabela 14. HR para SLP para população ITT para comparadores.....	93
Tabela 15. HR para SLP em 2L para comparadoresHR para SLP em 2L para comparadores.....	93
Tabela 16. HR para SG população total ITT.....	95
Tabela 17. HR para SG para os comparadores de interesse - população 2L.....	95
Tabela 18. Resumo das distribuições paramétricas utilizadas para população total ITT.....	98
Tabela 19. Incidência de eventos adversos.....	99

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Tabela 20. Valores médios de utilities preditos para os estados de saúde com base em análises de regressão GEE de avaliações de EQ-5D-3L para população total ITT...	100
Tabela 21. Valores médios de utilities preditos para os estados de saúde com base em análises de regressão GEE de avaliações de EQ-5D-3L para população 2L.....	101
Tabela 22. Custo com tratamento (Pré-progressão).	102
Tabela 23. Consumo de recursos exclusivos com inibidores CDK 4/6.	104
Tabela 24. Custo de acompanhamento do paciente em SLP.....	104
Tabela 25. Custo de acompanhamento dos pacientes pós progressão.	105
Tabela 26. Custos com eventos adversos.	105
Tabela 27. Parâmetros e distribuições adotados para análise de sensibilidade.	107
Tabela 28. Resultados da análise de custo-efetividade/utilidade Ribociclibe + fulvestranto versus comparadores.	108
Tabela 29. Resultados da análise de custo-efetividade/utilidade Ribociclibe + fulvestranto versus comparadores.	110
Tabela 30. Resultados da análise de custo-efetividade/utilidade Ribociclibe + fulvestranto versus comparadores.	111
Tabela 31. Resultados da análise de custo-efetividade/utilidade Ribociclibe + fulvestranto versus comparadores.	112
Tabela 32. Distribuição dos pacientes e acordo com as linhas de tratamento.....	119
Tabela 33. Estimativa de pacientes em 2L atendidos pelo SUS.	120
Tabela 34. Prevalência de pacientes em tratamento de 2L estratificado por ano.....	120
Tabela 35. Prevalências projetadas (hormonioterapia + quimioterapia) de pacientes em tratamento de 2L estratificado por ano.....	120
Tabela 36. Estimativa de novos pacientes em 2L atendidos pelo SUS.	121
Tabela 37. Dados projetados de novos pacientes tratados em 2L pelo SUS.	121

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Tabela 38. Estimativa projetada de quantidade de novos pacientes tratados no SUS	121
Tabela 39. População elegível ao tratamento em 2L.	122
Tabela 40. Estimativas de eficácia consideradas no impacto orçamentário.	123
Tabela 41. Total de pacientes que interagiram com o sistema por linha de tratamento e tipo de tratamento recebido.	124
Tabela 42. Cenário referência (atual).....	124
Tabela 43. Cenário projetado (com a incorporação de ribociclibe).....	125
Tabela 44. Custos dos tratamentos.	126
Tabela 45. Frequências e custos dos eventos adversos.....	126
Tabela 46. Análise de impacto orçamentário incremental (em R\$).	127
Tabela 47. Participações de mercado das alternativas para o cenário projetado no cenário 1.....	128
Tabela 48. Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 1 (em R\$).....	128
Tabela 49. Participações de mercado das alternativas para o cenário projetado no cenário 2.....	128
Tabela 50. Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 2 (em R\$).....	129
Tabela 51. Análise de impacto orçamentário incremental (em R\$).	129
Tabela 52. Participações de mercado das alternativas para o cenário projetado no cenário 1.....	130
Tabela 53. Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 1 (em R\$).....	130
Tabela 54. Participações de mercado das alternativas para o cenário projetado no cenário 2.....	131
Tabela 55. Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 2 (em R\$).....	131
Tabela 56. Fontes de dados utilizados.....	163
Tabela 57. Tabela GRADE “Summary of Findings” para os desfechos priorizados.....	165

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Tabela 58. Estudos excluídos.	166
Tabela 59. Descrição dos componentes – Acompanhamento.....	168
Tabela 60. Descrição da composição dos custos atribuídos à progressão.	169
Tabela 61. Composição dos custos de fim da vida.	172
Tabela 62. Composição dos custos dos Eventos adversos	172
Tabela 63. Bases de dados utilizadas.....	188
Tabela 64. Comparação entre os dados obtidos via tabnet e tabwin - ambiente ambulatorial.....	189
Tabela 65. Bases de dados, campos e filtros utilizados para atendimentos de câncer de mama.	189
Tabela 66. Bases de dados, campos e filtros utilizados para exames de diagnósticos de receptores.....	190
Tabela 67. Distribuição dos pacientes de acordo com as linhas de tratamento.....	193
Tabela 68. Estimativa da quantidade de pacientes em tratamento de 1L no SUS	193
Tabela 69. Prevalência de pacientes em tratamento de 1L estratificado por ano.....	194
Tabela 70. Estimativa da quantidade de pacientes que iniciaram interação no DATASUS pela primeira vez no ano.....	195
Tabela 71. Dados projetados de novos pacientes em 1L nos anos.....	195
Tabela 72. Pacientes em pré-menopausa tratados no SUS, por ano.....	195
Tabela 73. População elegível ao tratamento.	195

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa do Brasil com as cinco regiões geográficas mostrando a distribuição de 5.687 casos de câncer de mama de acordo com os subtipos moleculares determinados por imuno-histoquímica. Carvalho, 2014.....	28
Figura 2. Algoritmo de tratamento de pacientes com tumores RH positivo e HER2 negativo sem hormonioterapia prévia. Manual de Oncologia Clínica, 2020.	35
Figura 3. Algoritmo de tratamento de pacientes com tumores RH positivo e HER2 negativo com recorrência durante ou após o término do tratamento com IA adjuvante. Manual de Oncologia Clínica, 2020.	36
Figura 4. Algoritmo da primeira e segunda linha de tratamento de pacientes com câncer de mama metastático RH positivo e HER2 negativo. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 2020.....	37
Figura 5. Estimativas de mediana de SLP para os tratamentos de terapia endócrina em primeira e segunda linha de tratamento.....	38
Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	59
Figura 7. Análise de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão. Slamon, 2018 ⁷⁵	63
Figura 8. Análise da sobrevida livre de progressão em pacientes que receberam em primeira linha de tratamento. Slamon, 2020.....	69
Figura 9. Análise descritiva da sobrevida livre de progressão em pacientes que receberam segunda linha de tratamento. Slamon, 2020.	70
Figura 10. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.....	74
Figura 11. Variação em relação ao <i>baseline</i> da média dos mínimos quadrados. Fasching, 2020.	77
Figura 12. Estimativa Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão. Jerusalem, 2020 ⁸⁵	80
Figura 13. Estimativa Kaplan-Meier da sobrevida global. Jerusalem, 2020 ⁸⁵	80
Figura 14. Representação esquemática do modelo.	90

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Figura 15. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Plano de custo-efetividade.	113
Figura 16. Resultados da análise de sensibilidade probabilística para o corte em 2L– Plano de custo-efetividade.....	114
Figura 17. Resultados da análise de sensibilidade determinística – cenário base. ...	115
Figura 18. Resultados da análise de sensibilidade determinística – cenário alternativo.	116
Figura 19. Médias e medianas dos tempos em tratamento no SUS, por tipo de tratamento.	122
Figura 20. Share das internações pelo tipo de procedimento utilizado.....	147
Figura 21. Média e mediana de dias de permanência, sem UTI	147
Figura 22. Média e mediana do valor total da internação, sem UTI.....	148
Figura 23. Média e mediana de dias de permanência, com UTI	148
Figura 24. Média e mediana do valor total da internação, com UTI.....	148
Figura 25. Taxa de mortalidade por tipo de internação	149
Figura 26. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> . RoB2 <i>Development Group</i> , 2019.	164
Figura 27. Fluxo para executar a segunda etapa da classificação dos receptores....	191
Figura 28. Exemplo do mapeamento para identificar a data de entrada do paciente. O tratamento sistêmico paliativo foi classificado em hormonioterapia e quimioterapia (ambos em 1L e 2L), conforme descrição do procedimento no SIGTAP.	191
Figura 29. Média e mediana da SLP por tipo de procedimento e por linha.	196

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Visão geral da doença

O câncer da mama (CM) é o tipo de câncer mais incidente entre as mulheres em todo o mundo^{1,2}, sendo uma neoplasia bastante heterogênea, classificada de acordo com a disseminação da doença ou pelo *status* hormonal. Tais classificações orientam o tratamento e fornecem o prognóstico da doença³⁻⁵.

A incidência deste carcinoma tem aumentado significativamente nas últimas décadas, acreditando estar associado a fatores genéticos, estilo de vida, hábitos reprodutivos e meio ambiente⁶. Observa-se que a detecção precoce é essencial para uma maior sobrevida dos pacientes. Isso porque considera-se que a doença metastática é ainda incurável^{1,2}, cujo objetivo de qualquer tratamento nesse estágio é prolongar a sobrevida global da paciente, mantendo sua qualidade de vida. Em países de baixa e média rendas, o diagnóstico do CM ocorre em estágios mais avançados da doença, aumentando a morbidade relacionada ao tratamento.

Estima-se que, no mundo, entre 6 e 10% das pacientes com câncer de mama sejam diagnosticadas com doença metastática como primeiro diagnóstico (diagnóstico de novo)⁷. No Brasil, a prevalência do CM no estágio metastático em mulheres para o ano de 2018 foi estimada em 44,6 mil mulheres, sendo 48 mil projetadas para 2020⁸. Essa estimativa do número de casos em estágio avançado representa 39,3% de todos os casos, e inclui as pacientes com diagnóstico de novo mais as que progrediram de estágios mais precoces⁸. Além disso, de todos os casos de CM, 39% deles ocorrem em mulheres jovens, classificadas como peri ou pré-menoapáusicas, de idade inferior a 50 anos e 61% em mulheres na pós-menopausa⁹.

O câncer de mama metastático impacta fortemente na sobrevida das pacientes. Dados de um estudo nacional indicam que mulheres diagnosticadas com câncer de mama possuem SG mediana de 26,2 meses apenas⁸.

Além do estadiamento clínico, o *status* hormonal também é de extrema relevância para a prática clínica. Estima-se que entre 60% e 70% das neoplasias de mama são RH positivo indicando sua grande importância para a determinação do tratamento e prognóstico dos pacientes^{10,11}. Em relação às pacientes com HER2 negativo, estima-se que entre 80% e 85% possuam *status* negativo para tal receptor¹². No Brasil, 58% das

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

pacientes com câncer de mama metastático apresentam *status* hormonal RH positivo HER2 negativo. Em cinco anos, a taxa de SG destas pacientes é de 20,1%⁸.

1.2 Epidemiologia

Mundialmente, excluindo-se os cânceres de pele não melanoma, o CM é considerado o tumor maligno mais frequente e comum entre as mulheres. Dados do GLOBOCAN estimam para 2018 cerca de 2,1 milhões de casos novos de câncer de mama no mundo em mulheres, com uma taxa de incidência ajustada pela idade para o mesmo ano de 46,3 novos casos por 100 mil habitantes. No mesmo período, a prevalência anual de câncer de mama em mulheres foi de 44,5 casos por 100.000 habitantes¹³.

A neoplasia em questão é a primeira causa de morte por câncer entre as mulheres, de forma que foram estimadas 522 mil mortes para 2012, o que representa 14,7% de todos os óbitos. É considerada, ainda, a segunda causa de morte por câncer em países de alta renda, apresentando estimativa de 324 mil mortes em 2012 (14,3% de todos os óbitos)^{14,15}.

As taxas de mortalidade da doença em países de alta renda tendem a ser menores que as de incidência da neoplasia, devido ao melhor prognóstico do CM. As taxas de mortalidade variam entre os países, de 6/100 mil na Ásia Oriental a 20/100 mil na África Ocidental¹⁴. Considera-se que, em nível mundial, a estimativa de incidência é de 12,9/100 mil, representando a maior incidência dentre os cânceres^{14,15}.

No Brasil, de acordo com estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o triênio 2020-2022, estima-se 66.280 casos novos de câncer de mama para cada ano do triênio². O risco estimado foi de 61,61 novos casos para cada 100 mil mulheres. O padrão global é repetido no panorama nacional, uma vez que o câncer de mama é o tipo de neoplasia mais frequente em mulheres em todas as regiões brasileiras. A região que apresentou o risco estimado mais elevado foi a Região Sudeste – com risco de 81,06/100 mil –, seguida da Região Sul (71,16/100 mil), Região Centro-Oeste (45,24/100 mil), Região Nordeste (44,29/100 mil) e Região Norte (21,34/100 mil)². Dados do Atlas de Mortalidade do INCA indicam uma taxa de mortalidade por câncer de mama de 13,84 mortes por 100.000 mulheres no Brasil, no ano de 2018 (taxa de mortalidade padronizada pela população mundial de 2018)¹⁶.

Com relação à distribuição de subtipos moleculares, em um estudo retrospectivo com 5.687 casos de câncer de mama, foram observadas diferenças entre as regiões, como

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

apresentado na Figura 1. Nas regiões Sudeste, Sul, Nordeste, Centro-Oeste e Norte, 80,1%, 80,1%, 77,0% 76,6% e 74,6% das amostras apresentaram *status* HER2 negativo, respectivamente. Já o *status* RH foi positivo em 82,8%, 82,5% 80,0%, 75,9% e 78,0% das amostras, respectivamente¹⁷.



Lum A: luminal A (*status* RE e/ou RP positivo, HER2 negativo, Ki-67 <14%); Lum B: luminal B (*status* RE e/ou RP positivo, HER2 negativo, Ki-67 >14%); HER2: Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; TP: triplo-positivo (RE/RP/HER2 positivo); TN: triplo negativo (RE/RP/HER2 negativo); RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona.

Figura 1. Mapa do Brasil com as cinco regiões geográficas mostrando a distribuição de 5.687 casos de câncer de mama de acordo com os subtipos moleculares determinados por imuno-histoquímica. Carvalho, 2014.

Em outro estudo observacional retrospectivo desenvolvido no Brasil, a avaliação de 362 pacientes com câncer de mama metastático (mCM) indicou que 70% apresentavam receptor hormonal positivo e 18% tumores HER2 +¹⁸. Um estudo mais atual definiu em 58% a prevalência do CM RH+/HER2- em estágio avançado e 25% a prevalência do CM HER2+⁸.

Com relação à idade de ocorrência da doença, dados globais indicam que incidência de casos de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa (idade ≥50 anos) foi de 152,6 novos casos por 100.000 habitantes, representando 69,1% do total de casos da

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

doença no mundo em 2018. A taxa de mortalidade para o mesmo período foi de 48,9 mortes por 100.000 casos, representando 78,8% das mortes relacionadas à doença neste grupo de pacientes¹³. Dados do INCA evidenciam que houve 17.572 mortes em mulheres por causa do CM em 2018¹⁹.

1.3 Manifestações clínicas e prognóstico do CM

O principal sintoma relacionado ao câncer de mama é a presença de nódulos mamários palpáveis. Outros sintomas frequentemente reportados são: presença de anormalidades no mamilo, dor mamária, presença de anormalidades cutâneas na mama, nódulo axilar, ulceração mamária, dor nas costas e anormalidades do contorno da mama²⁰.

De uma forma geral, a neoplasia de mama possui bom prognóstico quando seu diagnóstico e tratamento ocorrem de forma precoce. Em países de alta renda, a sobrevida média em cinco anos é de aproximadamente 85%, enquanto no Brasil, a sobrevida é de cerca de 80%¹. Por outro lado, quando o diagnóstico é feito em estágios mais avançados da doença, a cura torna-se pouco provável. Além disso, a sobrevida em cinco anos em pacientes com câncer de mama localmente avançado diminui de 55% para 18% em pacientes com câncer de mama metastático²¹.

No caso da doença metastática, o local e número de metástases à distância são fatores prognósticos conhecidos para pacientes com CM²²⁻²⁴. Um estudo realizado entre 181 mulheres (46% na pré-menopausa e 54% na pós-menopausa) mostrou que a duração da sobrevida em pacientes com mCM varia muito a depender do local das metástases²⁵. O órgão mais comum para metástases à distância foi o osso (60%), seguido do fígado (34%), pulmões (31%) e cérebro (27%). Aproximadamente 40% das pacientes tinham metástases de órgão único, enquanto 60% apresentaram metástases de múltiplos órgãos²⁵. Enquanto os pacientes com metástases ósseas apresentaram a mediana mais longa de SG (31 meses; Tabela 1), com 24% dos pacientes vivos após cinco anos, os pacientes com metástases cerebrais apresentaram a menor mediana de SG (7 meses), com uma sobrevida em 5 anos de 0%²⁵.

Tabela 1. Sobrevida com base nos sítios de metástases.

	Mediana de Sobrevida	SG 2-anos	SG 5-anos
Óssea	31 meses	57%	24%
Cérebro	7 meses	12%	0%

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

	Mediana de Sobrevida	SG 2-anos	SG 5-anos
Fígado	13 meses	30%	12%
Pulmão	25 meses	51%	12%
Recorrência locoregional	32 meses	63%	22%

2 SG: sobrevida global

3 Fonte: Yucel e cols., 2014 ²⁵

1.4 Impacto da doença

Embora já seja bem documentada a redução da mortalidade por CM durante as duas últimas décadas, as taxas de incidência continuam a aumentar, ocorrendo aumento ainda mais rápido em países cujas taxas eram consideradas historicamente baixas²⁶.

Nos países de baixa e média rendas, como o diagnóstico do CM ocorre em estágios mais avançados da doença, observa-se aumento da morbidade relacionada ao tratamento e redução da sobrevida dos pacientes, gerando grande impacto na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)¹⁵.

Como os resultados dos cuidados melhoraram nos últimos anos, devido ao rastreamento do CM, diagnóstico precoce e melhores opções de tratamento, a atenção mudou da sobrevivência para questões de QVRS, um tópico raramente abordado em décadas anteriores²⁷. Qualidade de vida tornou-se um desfecho bem aceito e importante de ser investigado no contexto de pacientes com CM, sendo parte integrante do tratamento de pacientes com câncer²⁸.

A qualidade de vida das mulheres com CM é impactada de maneira negativa pelos tratamentos cirúrgico e adjuvante, mesmo em longo prazo. Fadiga, depressão, sintomas da menopausa, sintomas na mama e no braço e desfechos cosméticos negativos estão entre os decorrentes dos tratamentos que mais impactam negativamente a qualidade de vida²⁹. As pacientes submetidas à mastectomia apresentam maior probabilidade de terem a qualidade de vida piorada em comparação com as pacientes submetidas a tratamento conservador da mama, independentemente da idade. A terapia hormonal, por sua vez, parece não apresentar efeito significativo sobre a qualidade de vida²⁹.

Outro estudo em pacientes com câncer de mama metastático ou em tratamento com terapia adjuvante conduzido por Wallwiener *et al.*, 2016³⁰ mostrou que os principais

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

domínios funcionais da qualidade de vida comprometidos no questionário *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) foram capacidade física, capacidade social, capacidade emocional, resiliência cognitiva e produtividade laboral³⁰.

Adicionalmente, o câncer de mama também apresenta uma alta carga econômica. No cenário mundial, um estudo que relatou dados de 2013, demonstrou que o câncer de mama foi responsável por 13,1 milhões de anos de vida ajustados pela incapacidade (DALYs) em 2013, dos quais 63% ocorreram em países de alta renda e 37% em países de média e baixa rendas. Nos países de baixa e média rendas, como o diagnóstico do CM ocorre em estágios mais avançados da doença, observa-se aumento da morbidade relacionada ao tratamento e redução da sobrevida dos pacientes, gerando grande impacto na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)¹⁵.

Nos Estados Unidos, dados de um estudo conduzido em pacientes com câncer de mama metastático RH positivo e HER2 negativo na pré-menopausa (dados entre 2006 e 2015) indicaram um custo médio total com cuidados em saúde e 13.329 USD (desvio padrão [DP]: 12.614) por paciente por mês na primeira linha de tratamento. Os principais responsáveis por este custo foram os custos de administração do tratamento (média de 7.238 USD por paciente por mês [DP: 9.056]) e custos ambulatoriais (média de 3.925 USD por paciente por mês [DP: 6.257])³¹.

Em termos nacionais, um estudo conduzido no estado de São Paulo, em 2018, estimou que os gastos diretos com pacientes portadores de câncer de mama alcançaram a cifra de 269 milhões BRL apenas no setor público. Para os custos indiretos totais, esse valor foi estimado em cerca de 19 milhões BRL em 2018, dos quais 10 milhões (53%) foram associados ao afastamento do trabalho e 9 milhões (47%) à mortalidade precoce, para o mesmo período³².

1.5 Diagnóstico

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do câncer de mama do Ministério da Saúde publicadas em 2019, quando há suspeita de câncer de mama por métodos de detecção precoce, como a mamografia, ou de exame físico (nódulo mamário geralmente único, isolado, endurecido e, muitas vezes, aderido ao tecido adjacente, podendo apresentar assimetria ou retração), deve ser realizada biópsia. Após o diagnóstico confirmado por exame histopatológico, deve ser feita anamnese

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

focada na história familiar, comorbidades, fatores de risco e evolução cronológica da doença³³.

Ainda, o Ministério da Saúde recomenda o rastreamento através de mamografias em mulheres com idade de 50 a 69 anos, a cada dois anos como estratégia de detecção precoce do câncer de mama³³.

1.6 Classificação

O estadiamento do câncer de mama é essencial para classificar a doença de acordo com sua extensão (locorregional e a distância) e estabelecer padrões que orientam o tratamento e o prognóstico dos casos. As DDTs de Carcinoma de Mama do Ministério da Saúde, publicadas em 2019 recomendam o uso da Classificação de Tumores Malignos (Tabela 2), também chamada de TNM, uma vez que utiliza três categorias³³:

- T – tumor;
- N – acometimento linfonodal;
- M – metástase a distância.

Tabela 2. Estadiamento do câncer de mama. Ministério da Saúde, 2019.

Estádio	Descrição
0	TisN0M0
I	T1N0M0
IIA	T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0
IIB	T2N1M0, T3N0M0
IIIA	T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0
IIIB	T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0
IIIC	Qualquer T N3M0
IV	Qualquer T Qualquer N M1

Tis: carcinoma in situ; T0: sem evidência de tumor primário; T1: tumor com até 1 cm em sua maior dimensão, incluindo T1mic (microinvasão - extensão de células neoplásicas além da membrana basal: tumor com até 0,1 cm em sua maior dimensão), T1a tumor com até 0,5 cm em sua maior dimensão, T1b tumor com mais de 0,5 e até 1 cm em sua maior dimensão, T1c tumor com mais de 1 cm e até 1 cm em sua maior dimensão; T2: tumor com mais de 1 cm e até 5cm em sua maior dimensão; T3: tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão; T4: qualquer T com extensão para pele ou parede torácica, incluindo T4a extensão para a parede torácica, T4b edema (incluindo peau d'orange), ulceração da pele da mama, nódulos cutâneos satélites na mesma mama, T4c associação do T4a e T4b, T4d carcinoma inflamatório; Tx: o tumor não pode ser

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

avaliado; N0: Ausência de metástase; N1: Linfonodo(s) homolateral(is) móvel(is) comprometido(s); N2: Metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), fixos uns aos outros ou fixos a estruturas vizinhas ou metástase clinicamente aparente somente para linfonodo(s) da cadeia mamária interna homolateral, incluindo N2a Metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is) fixo(s) uns aos outros ou fixos a estruturas vizinhas e N2b Metástase clinicamente aparente somente para linfonodo(s) da cadeia mamária interna homolateral, sem evidência clínica de metástase axilar; N3: Metástase para linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem comprometimento do(s) linfonodo(s) axilar(es), ou para linfonodo(s) da mamária interna homolateral clinicamente aparente na presença de evidência clínica de metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), ou metástase para linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem comprometimento do(s) linfonodo(s) axilar(es) ou da mamária interna, incluindo N3a Metástase para linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(is), N3b Metástase para linfonodo(s) da mamária interna homolateral e para linfonodo(s) axilar(es) e N3c Metástase para linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is); M0: sem metástase a distância; M1: com metástase a distância; Mx: Metástase à distância não pode ser avaliada.

1.7 Câncer de mama RH positivo HER2 negativo

O CM é composto por diversos subtipos biológicos e apresenta várias características clínicas, patológicas e moleculares, permitindo prognósticos e implicações terapêuticas diferentes^{4,5}.

O CM é uma doença heterogênea, classificada de acordo com o status de receptor hormonal de estrógeno e/ou progesterona (RH) e ErbB2 amplificado (também conhecido como receptor epidérmico humano 2 amplificado [HER2 +])³⁴.

A classificação molecular do CM pode ser realizada no material histopatológico por análise genética e, mais comumente, por imuno-histoquímica, permitindo a determinação dos *status* dos RHs de estrogênio e progesterona e a avaliação do *status* do HER2³⁵.

De acordo com a *European Society for Medical Oncology* (ESMO), para fins prognósticos e terapêuticos, o câncer de mama pode ser classificado em quatro subtipos, baseando-se na expressão de RH e nos perfis de expressão do HER2. Desta forma, destacam-se os subtipos luminal A (RE positivo/HER2 negativo, Ki-67 baixo, RP alto); luminal B HER2 negativo (RE positivo/HER2 negativo, Ki-67 alto ou RP baixo) e luminal B HER2 positivo (RE positivo/HER2 positivo, qualquer Ki-67, qualquer RP); triplo negativo (RH negativo/HER2 negativo); e HER2 positivo (não luminal - RH negativo/HER2 positivo)³⁶.

No cenário do SUS, o Ministério da Saúde propõe a classificação molecular do câncer de mama através de imuno-histoquímica ou de análise genética de material

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

histopatológico, sendo utilizadas as seguintes classificações: luminal A, luminal B, luminal híbrido, HER2 e basal-símile³³.

1.8 Tratamento

Agências nacionais:

Ministério da Saúde (DDTs de Carcinoma de Mama) - 2019

Considerando o câncer de mama localmente avançado ou metastático, as DDTs publicadas em 2019 destacam que não há consenso mundial acerca da melhor conduta terapêutica para tratamento da doença neste estágio. Entretanto, mesmo na ausência da perspectiva de cura, uma parte considerável das pacientes consegue uma sobrevida prolongada com a terapia sistêmica. Adicionalmente, devido à ausência de padrões de tratamento, recomenda-se que o oncologista leve em consideração as características da paciente e do tumor, localização de metástases, agressividade de doença, respostas anteriores, tempo desde a última exposição a quimioterápicos e agentes antineoplásicos administrados anteriormente, além de suas doses cumulativas³³.

Os medicamentos mais frequentemente utilizados no tratamento de câncer de mama avançado, que compõem o arsenal terapêutico de Terapia Endócrina (TE) são o tamoxifeno, IAs (exemestano, anastrozol e letrozol) e fulvestranto. Análogos do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH) também são utilizados em mulheres na pré-menoapusa³³.

No caso de pacientes na pós-menopausa, que apresentam câncer de mama metastático, as DDTs recomendam que os IA no tratamento em primeira linha. Em segunda linha, pode-se utilizar tamoxifeno nas pacientes previamente tratadas com IA que não vivenciaram falha ao tamoxifeno no tratamento adjuvante. Outra opção de segunda linha inclui o tratamento com IA, no caso de pacientes submetidas a tamoxifeno em primeira linha de tratamento. Caso a paciente apresente falha aos IA não esteroidais, as DDTs destacam que se pode utilizar um inibidor esteroide, como o exemestano. O fulvestranto pode ser utilizado em segunda ou terceira linha de tratamento³³.

Apesar de citar a importância clínica do *status* hormonal das pacientes, as DDTs não o consideram nas recomendações de tratamento com hormonioterapia de pacientes com doença avançada/metastática.

Manual de Oncologia Clínica (MOC) - 2020

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

O MOC publicado em 2020 recomenda que pacientes na pré-menopausa com câncer de mama metastático RH positivo HER2 negativo devam passar por ablação ovariana química ou cirúrgica e então tratadas como pacientes na pós-menopausa. Assim, recomenda-se então que o tratamento pós-ablação de pacientes que não tenham recebido hormonioterapia prévia e sem envolvimento visceral, seja feito com IA não esteroidal associado a inibidor de CDK 4/6 (palbociclibe, ribociclibe ou abemaciclibe). De maneira alternativa, a prescrição de fulvestranto pode ser realizada isoladamente ou em combinação com inibidor de CDK 4/6. No caso de crise visceral, o MOC indica apenas esquemas de combinação de quimioterapia (Figura 2)³⁷.



RH: receptor hormonal; IA: inibidor de aromatase.

Figura 2. Algoritmo de tratamento de pacientes com tumores RH positivo e HER2 negativo sem hormonioterapia prévia. Manual de Oncologia Clínica, 2020.

Pacientes com recorrência durante ou após tamoxifeno adjuvante ou com mais de 12 meses do término do IA adjuvante são recomendados tratamento com IA não esteroidal associado a inibidor de CDK 4/6. Já pacientes com recorrência durante ou em ≤ 12 meses do término do IA adjuvante são recomendados ao uso de inibidor de CDK 4/6 + fulvestranto, caso não disponível inibidor de CDK 4/6 combinação exemestano ou fulvestranto + everolimo (Figura 3)³⁷.



RH: receptor hormonal; IA: inibidor de aromatase.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Figura 3. Algoritmo de tratamento de pacientes com tumores RH positivo e HER2 negativo com recorrência durante ou após o término do tratamento com IA adjuvante. Manual de Oncologia Clínica, 2020.

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) - 2020

As diretrizes de tratamentos oncológicos da SBOC, publicadas em 2020, para pacientes com câncer de mama metastático com RH positivo e HER2 negativo recomendam como tratamento de primeira linha a administração da combinação de IA (anastrozol, letrozol, exemestano ou agentes com ação no RE como fulvestranto ou tamoxifeno) com inibidor de CDK 4/6 (ribociclibe, palbociclibe e abemaciclibe), fulvestranto em monoterapia ou fulvestranto associado a anastrozol, sendo as duas últimas recomendadas principalmente para pacientes com doença metastática não visceral e sem hormonioterapia prévia (Figura 4)³⁸.

Ainda, como opções alternativas de tratamento, este documento indica o uso de IAs em monoterapia (para pacientes com doença metastática não visceral e sem hormonioterapia prévia) e tamoxifeno³⁸. Para a segunda linha de tratamento, as opções preferenciais de terapia para essa população são combinação de fulvestranto e um inibidor de CDK 4/6, fulvestranto + alpelisibe e exemestano + everolimo (Figura 4). As opções alternativas recomendadas são: abemaciclibe em monoterapia, IA em monoterapia, fulvestranto em monoterapia, tamoxifeno, e acetato de megestrol³⁸.



IA: inibidor de aromatase; iCDK 4/6: inibidor de CDK 4/6.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.




Figura 4. Algoritmo da primeira e segunda linha de tratamento de pacientes com câncer de mama metastático RH positivo e HER2 negativo. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 2020.

1.9 Justificativa da proposta de incorporação

A carga epidemiológica, econômica e humanística do CM é inquestionável. O CM apresenta altas taxas de incidência e prevalência^{1,2}, com altas taxas de mortalidade. As taxas de mortalidade são ainda maiores especialmente em países de média e baixa renda¹⁶ e no cenário em que se encontra em estágio avançado²¹, onde, no Brasil, representa por volta de 40% dos casos. No contexto do CM avançado, as opções terapêuticas são consideradas paliativas, e têm como objetivo prolongar a vida das pacientes, mantendo/melhorando a sua qualidade de vida e postergando a necessidade do tratamento com quimioterapia³⁹.

O CM é uma doença heterogênea, classificada de acordo com o status de receptor hormonal de estrogênio e/ou progesterona (RH) e ErbB2 amplificado (também conhecido como receptor epidérmico humano 2 amplificado [HER2 +])³⁴. A definição do tipo de câncer (RH+, HER2+ ou triplo negativo RH-/HER2-) define o prognóstico e orienta o tratamento³⁻⁵.

O CM RH+/HER2- é o subtipo mais comum, representando 72,7% dos casos do CM, em todos os estágios⁴⁰, e 58% dos casos de CM avançado⁸. Até recentemente, a terapia endócrina (TE), que reduz os níveis de estrogênio e inibe o crescimento do câncer, era o padrão-ouro de tratamento nesse tipo de CM, exceto em casos de doença potencialmente fatal ou com resistência endócrina anterior, reservando a quimioterapia para os casos de crise visceral⁴¹⁻⁴³.

A TE é composta pelos inibidores de aromatase – letrozol, anastrozol e exemestano-, tamoxifeno e fulvestranto e é em sua totalidade recomendada e disponibilizada no SUS para o tratamento desse tipo de CM¹. Embora a TE seja amplamente utilizada na clínica, a resistência endócrina (primária ou secundária) é bastante frequente e representa uma grave preocupação clínica. Dessa forma, a maioria dos pacientes não vai responder à TE ou vai falhar ao tratamento^{44,45}. Entretanto, ainda pior, é o fato que as linhas subsequentes de TE tem efetividade significativamente reduzida⁴⁶⁻⁵³, com as estimativas de sobrevida livre de progressão (SLP) que podem cair até a metade quando comparadas às estimativas de primeira linha, a depender da molécula. Assim, para a terapia de primeira linha com letrozol, por exemplo, podemos esperar estimativas de

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

SLP variando entre 9,4 meses a 16 meses. Na terapia de segunda linha, essa magnitude cai para 5,6 meses. Para o anastrozol, as estimativas de primeira linha de SLP foram estimadas entre 13,1 meses e 13,8 e caem para 5,0 meses na segunda linha. Para o fulvestranto na primeira linha, a SLP variou entre 23,4 meses a 16,6 meses, sendo estimada entre 4,8 meses e 9,1 meses na segunda linha⁴⁶⁻⁵³. Dessa forma, a necessidade médica não atendida é ainda maior para linhas posteriores de tratamento. A Figura 5 abaixo ilustra essas estimativas:

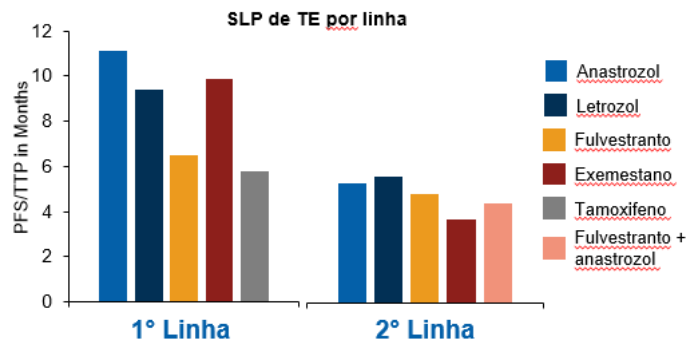


Figura 5. Estimativas de mediana de SLP para os tratamentos de terapia endócrina em primeira e segunda linha de tratamento.


O declínio acentuado na eficácia entre as primeiras e posteriores linhas de TE faz com que pacientes recebam quimioterapia mais cedo do que o necessário, o que prejudica ainda mais sua qualidade de vida, por causa dos graves eventos adversos⁴⁵. Além disso, a progressão de doença está associada a diversas complicações que culminam com hospitalizações frequentes para tratar não somente as decorrentes da doença, mas também as decorrentes dos graves eventos adversos das quimioterapias. Em um estudo original Novartis que utilizou dados do DATASUS, cuja metodologia está descrita em anexo e os dados apresentados ao longo do texto principal, foi evidenciado que 64,5% de todas as hospitalizações são decorrentes de procedimentos relacionados às complicações de doença e tratamento, com tendência de aumento ao longo dos anos (ver seção de discussão para dados quantitativos).

Dessa forma, há uma grande necessidade médica não atendida, especialmente quando se analisa o arsenal terapêutico de TE, onde não há uma inovação tecnológica há quase 20 anos, desde o registro de fulvestranto 250mg em 2002⁵⁴, onde não houve melhoras significativas na sobrevida e qualidade de vida das pacientes⁴⁵.

Essa situação não é observada quando falamos do CM HER2 positivo, que representa por volta de 25% dos casos de CM³⁴. O CM que superexpressa a proteína HER2 era

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



historicamente conhecido por ser agressivo e associado a mau prognóstico⁵⁵ até o aparecimento do anticorpo monoclonal anti-HER2 trastuzumabe, que melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global quando adicionado à quimioterapia, em comparação com a quimioterapia isolada⁵⁶. Pouco tempo depois, o estudo CLEOPATRA, que investigou a eficácia da introdução de pertuzumabe à associação anterior, demonstrou novo ganho clínico e estatisticamente significativo na sobrevida global, com redução de 32% no risco de morte em sua análise final^{57,58}, mudando de forma definitiva a história natural desse tipo de câncer.


Essas terapias foram tão disruptivas no tratamento desse tipo de câncer que pouco tempo após seus lançamentos a CONITEC recomendara a incorporação de trastuzumabe e pertuzumabe no tratamento de primeira linha do CM HER2+ avançado, reconhecendo a importância dos benefícios clínicos, o impacto positivo na vida das pacientes e permitindo o acesso a milhares de mulheres que puderam, a partir de então, viver mais e com qualidade de vida.

De sorte que, agora, emerge uma inovação tecnológica tão disruptiva quanto para o CM HER2+, que prolonga de forma significativa a vida das pacientes com o tipo de câncer mais frequente, o RH+/HER2-, em estágio avançado. Trata-se dos inibidores CDK 4/6, uma classe de medicamento de administração por via oral, que atua inibindo uma família de enzimas que interage com ciclinas tipo D e, após uma cascata de reações, culmina com a interrupção da fase G1 para a fase de síntese (S) do ciclo celular, interrompendo o crescimento celular⁵⁹. Os inibidores de CDK 4/6 agem de forma complementar à TE, ou seja, associados, revertendo o efeito da resistência.

Os inibidores CDK 4/6 podem ser associados aos inibidores de aromatase ou fulvestranto. Em primeira linha, as principais diretrizes nacionais e internacionais recomendam preferencialmente a associação com inibidores de aromatase, sendo a associação com fulvestranto recomendada como uma alternativa em caso de recidiva precoce ou a depender do tratamento adjuvante e perfil da paciente^{37,38,60,61}. Entretanto, o único inibidor CDK 4/6 que foi estudado em primeira linha em associação ao fulvestranto foi ribociclibe. Existem três representantes da classe dos inibidores CDK 4/6: ribociclibe, abemaciclibe e palbociclibe. Mas, tanto abemaciclibe, quanto palbociclibe, em associação com fulvestranto, só foram estudados em segunda linha de tratamento, respectivamente nos estudos MONARCH-2⁶² e PALOMA-3⁶³.

Conforme será detalhado nas seções subsequentes, a associação de ribociclibe e fulvestranto foi capaz de prolongar de forma clínica e estatisticamente significativas a

CONFIDENCIAL



sobrevida global (SG) das pacientes com CM RH+/HER2- em primeira e segunda linha de tratamento, com uma mediana de SG não alcançada e uma redução de risco para morte de 28% na publicação total, conforme análise do estudo MONALEESA-3⁶⁴. Nos cortes dos pacientes em primeira e segunda linha, as magnitudes de risco de morte se mantiveram, sendo estimadas, respectivamente, em 30% e 27%.


Além disso, a mediana de SLP observada foi de 33,6 meses em primeira linha e de 14,6 meses em segunda linha, sendo essa magnitude de segunda linha alcançada equivalente aos achados de primeira linha com TE. Essas medianas de SLP se traduzem em reduções de risco para progressão de mesmas magnitudes de efeito, estimados em 45% para primeira linha e 43% para segunda linha. O ganho na SLP não é menos significativo que o ganho na SG, especialmente quando se considera a perspectiva das próprias pacientes, uma vez que a progressão de doença foi relatada por elas como sendo o pior momento de sua jornada, desde o diagnóstico até a morte⁶⁵.

Por fim, a necessidade de quimioterapia foi postergada de forma importante, com mediana de tempo até a primeira quimioterapia não alcançada no grupo de ribociclibe + fulvestranto e de 29,5 meses no grupo fulvestranto em monoterapia. Postergar a necessidade de quimioterapia, conforme definido anteriormente, é um dos objetivos do tratamento paliativo, porque a quimioterapia é muito onerosa para a qualidade de vida da paciente, devido o perfil de seus eventos adversos⁶⁵⁻⁶⁷; e onerosa para os sistemas de saúde, por causa de sua administração ambulatorial e, por apresentar baixa eficácia, ocasionando complicações ao paciente com necessidade de hospitalização por conta das complicações de doença e de tratamento, conforme comentado anteriormente. Ainda que o estudo original Novartis DATASUS tenha demonstrado que a quimioterapia não é o tratamento mais utilizado em primeira e segunda linha, a partir da terceira linha ela se torna a principal opção, representando 66,5% dos tratamentos, chegando a 75,6% em 5 linha de tratamento ou mais. Dessa forma, esse desfecho se torna altamente relevante dentro do contexto do SUS. Durante o tratamento com ribociclibe, a qualidade de vida da paciente foi mantida, o que é um resultado altamente positivo, já que está se adicionando uma nova medicação sem prejudicar sua qualidade de vida. Ainda, no estudo MONALEESA-3, houve uma tendência de se estender o tempo necessário para a deterioração da qualidade de vida (redução de risco de 20%, não significativa).

Mesmo que ribociclibe em associação ao fulvestranto também tenha demonstrado ganho em SG para pacientes em tratamento de primeira linha, além de em segunda

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



linha, há de se considerar o contexto e perspectiva da proposta de incorporação de uma tecnologia, de modo a identificar qual é o grupo de pacientes que mais pode se beneficiar de uma potencial decisão de incorporação. Assim, no sistema público do Brasil, o SUS, o Ministério da Saúde recomenda, em sua Diretriz Diagnóstica e Terapêutica para Câncer de Mama, o tratamento com fulvestranto para segunda ou terceira linhas de tratamento^{1,33}. Essa recomendação acaba, por consequência, tornando-se a prática clínica dos serviços de saúde que atendem ao SUS. Dessa forma, por meio do mesmo estudo original Novartis, que utilizou dados do DATASUS entre os anos de 2015 e 2019, evidenciou-se que apenas 1% dos pacientes utiliza fulvestranto em primeira linha de tratamento (considerando as APACs de hormonioterapia e quimioterapia). Na segunda linha, esse percentual salta para 19,9% e, em terceira linha, 26,5%. Desta forma, com base no contexto e evidência, o objetivo dessa proposta é fornecer subsídios técnico-científicos com base em ATS para embasar a tomada de decisão de incorporação de ribociclibe + fulvestranto no tratamento de segunda linha dos pacientes com CM RH+/HER2- avançado.

Assim, especialmente para a população em segunda linha de tratamento, observa-se uma clara necessidade médica não atendida para o CM RH+/HER2- avançado, onde ribociclibe + fulvestranto endereçam de forma adequada às limitações com o tratamento atualmente existentes, motivo pelo qual ele deve ser considerado para incorporação e disponibilizado no SUS, para que todas as pacientes possam ter acesso a essa terapia disruptiva, capaz de prolongar suas vidas de forma significativa com maior qualidade.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Kisqali™ (succinato de ribociclibe) é um inibidor seletivo da CDK 4/6 aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2018⁶⁸.

Kisqali (succinato de ribociclibe) é indicado para o tratamento de pacientes, com câncer de mama localmente avançado ou metastático, receptor hormonal (RH) positivo e receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo em combinação com um inibidor de aromatase ou fulvestranto^{59,69}.

Em mulheres na pré ou perimenopausa, a terapia endócrina deve ser combinada com um agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH)^{59,69}.

2.1 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) é de 600 mg, em uma administração apresentação de três comprimidos revestidos de 200 mg, uma vez ao dia durante 21 dias consecutivos. Em seguida, as pacientes devem se manter por 7 dias sem tratamento, o que resulta em um ciclo completo de 28 dias. Seu uso deve ser realizado em combinação com 2,5 mg de letrozol ou outro IA ou com 500 mg de fulvestranto. O IA deve ser administrado uma vez ao dia durante todo o ciclo de 28 dias. Já o fulvestranto deve ser administrado por via intramuscular nos dias 1, 15 e 29 e uma vez por mês subsequente. Ainda, para a indicação de pacientes na pré-peri-menopausa um antagonista da LHRH deve ser incluído de acordo com a prática clínica^{59,69}.

2.2 Mecanismo de ação

Kisqali™ (succinato de ribociclibe) atua como inibidor seletivo das CDKs4/6. Estas quinases são ativadas por ligação às ciclinas-D e desempenham um papel crucial nas vias de sinalização, que induzem a progressão do ciclo celular e proliferação celular. O complexo ciclina D-CDK 4/6 regula a progressão do ciclo celular por meio da fosforilação da proteína codificada pelo gene Rb. Ao induzirem a fosforilação, levam à sua inativação, promovendo a progressão do ciclo celular do estágio G1 para a fase S, de síntese de DNA. Ao bloquear a fosforilação de pRb, ribociclibe impede a progressão do ciclo celular, induzindo a parada da fase G1/S, e retardando a proliferação de células cancerígenas^{59,69}.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



2.3 Posicionamento do medicamento no mercado atual

A combinação de ribociclibe + fulvestranto é recomendada para o tratamento em primeira e segunda linhas de pacientes com câncer de mama metastático ou localmente avançado RH positivo/HER2 negativo em pós-menopausa pelas diretrizes do MOC e da SBOC, ambos publicadas em 2020^{37,38}. Os *guidelines* internacionais do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomendam ribociclibe + fulvestranto para primeira e segunda linha de tratamento de pacientes câncer de mama metastático ou localmente avançado RH positivo HER2 negativo em pós-menopausa^{60,61}.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

3 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

As DDTs do Ministério da Saúde (2019) para o tratamento do câncer de mama não fazem recomendações específicas para o tratamento de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama RH positivo HER2 negativo. Neste documento, as pacientes com câncer de mama metastático são tratadas de forma inespecífica, independentemente do *status* de menopausa com TEs, dentre as quais está o fulvestranto, os IAs e o tamoxifeno³³.

Fulvestranto

Fulvestranto é indicado para o tratamento de mulheres de qualquer idade, na pós-menopausa, com câncer de mama localmente avançado ou metastático que (1) não foram previamente tratadas com TE, com RH positivo HER2 negativo, e (2) previamente tratadas com TE, com RH positivo independente se o estado pós-menopausal ocorreu naturalmente ou foi induzido artificialmente⁷⁰.

Este fármaco é o primeiro agente supressor de uma nova classe de antiestrogênicos que leva à supressão dos REs. Seus efeitos farmacológicos são dados pela ligação de alta afinidade ao RE-alfa e possui um novo mecanismo de ação que induz uma rápida perda de proteína do RE-alfa das células de câncer de mama. É um inibidor potente e reversível do crescimento *in vitro* das células de câncer de mama humano sensível ao estrogênio e tem maior potência e eficácia do que o tamoxifeno. Sua dose recomendada é de 500 mg por via intramuscular, através de duas injeções de 5 mL, no intervalo de um mês com dose adicional de 500 mg a cada duas semanas após dose inicial. Seu uso é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade ao fulvestranto ou a qualquer componente da fórmula⁷⁰.

Tamoxifeno

O citrato de tamoxifeno é um trifeniletileno não esteroide indicado para o tratamento do câncer de mama. Este fármaco atua tanto como antagonista quanto agonista do estrógeno, nos diferentes tecidos. Em pacientes com câncer de mama, o tamoxifeno age primariamente como um antiestrogênico, em nível tumoral, prevenindo a ligação do estrógeno ao seu receptor⁷¹.

Sua dose diária recomendada é de 20 mg, que pode ser administrada em uma dose única ou fracionada em duas doses de 10 mg, cada, por via oral. Este medicamento é

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

contraindicado para mulheres grávidas e pacientes com hipersensibilidade a algum dos componentes da fórmula⁷¹.

Inibidores de aromatase

Letrozol

Letrozol é um inibidor não-esteroidal da aromatase indicado para: (1) tratamento adjuvante de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama inicial RH positivo; (2) tratamento adjuvante estendido de câncer de mama inicial em mulheres na pós-menopausa que tenham recebido terapia adjuvante padrão prévia com tamoxifeno por 5 anos; (3) tratamento de primeira linha no câncer de mama avançado hormônio dependente em mulheres na pós-menopausa; (4) tratamento de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa (natural ou artificialmente induzida), que tenham sido tratadas previamente com antiestrogênicos; (5) terapia pré-operatória em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localmente avançado RH positivo com a intenção de permitir cirurgia conservadora da mama para aquelas mulheres que não eram originalmente consideradas candidatas a este tipo de cirurgia. O tratamento pós-cirúrgico subsequente deve seguir o tratamento padrão⁷².

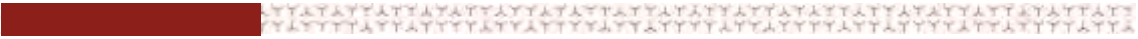
O mecanismo de ação deste fármaco ocorre através da inibição da enzima aromatase por uma ligação competitiva à porção heme da subunidade do citocromo P450 da enzima, levando a redução da biossíntese de estrógenos em todos os tecidos. Sua dose recomendada é de 2,5 mg por via oral, sendo contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do produto e pacientes na pré-menopausa, gravidez ou lactação⁷².

Anastrozol

Anastrozol é um potente inibidor não-hormonal da aromatase altamente seletivo indicado para tratamento de câncer de mama inicial e avançado em mulheres na pós-menopausa. Em mulheres na pós-menopausa, o estradiol é produzido primariamente a partir da conversão da androstenediona em estrona pelo complexo enzimático aromatase nos tecidos periféricos. Subsequentemente, a estrona é convertida em estradiol. Foi demonstrado que a redução dos níveis de estradiol circulante produz um efeito benéfico em mulheres com câncer de mama⁷³.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



Sua dose recomendada é de 1 mg uma vez ao dia por via oral. Anastrozol é contraindicado para grávidas, lactantes e pacientes com hipersensibilidade ao anastrozol ou a qualquer outro componente da fórmula⁷³.

Exemestano

Exemestano é um inibidor de aromatase esteroidal indicado para (1) para o tratamento adjuvante em mulheres pós-menopausadas com câncer de mama inicial com receptor de estrogênio positivo ou desconhecido tendo como objetivo a redução do risco de recorrência (distante e loco-regional) e a redução do risco de desenvolvimento de câncer na mama contralateral, após o tratamento com tamoxifeno durante 2 ou 3 anos; (2) para o tratamento de primeira linha do câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo em mulheres com pós-menopausa natural ou induzida; (3) para o tratamento de segunda linha do câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo em mulheres com pós-menopausa natural ou induzida em pacientes cuja doença progrediu após terapia antiestrogênica; (4) para o tratamento de terceira linha do câncer de mama avançado em mulheres com pós-menopausa natural ou induzida, cuja doença progrediu após múltiplos tratamentos hormonais. Este fármaco é um inibidor irreversível da aromatase esteroidal, relacionado estruturalmente com o substrato natural androstenediona. Sua dose recomendada é de 25 mg por via oral, uma vez ao dia. Exemestano é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer um de seus excipientes, mulheres pré-menopausadas, gestantes ou lactantes⁷⁴.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



**REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA:
EFICÁCIA E SEGURANÇA DE RIBOCICLIBE EM
ASSOCIAÇÃO AO FULVESTRANTO NO
TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA DO CM
AVANÇADO RH+/HER2-**

4 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

4.1 Questão de pesquisa do estudo

Para a condução da revisão sistemática da literatura, a seguinte questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 3).

Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes com câncer de mama RH positivo HER2 negativo localmente avançado ou metastático.
I - Intervenção	Kisqali™ (succinato de ribociclibe) em associação com fulvestranto.
C - Comparação	Fulvestranto ou qualquer outro representante de terapia endócrina (inibidores de aromatase- letrozol, anastrozol ou exemestano – ou tamoxifeno
O - Desfechos	Clínicos: Sobrevida Global (SG), Sobrevida Livre de Progressão (SLP), taxa de resposta objetiva, taxa de benefício clínico, qualidade de vida relacionada à saúde e segurança Econômicos: razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental, impacto orçamentário, consumo de recursos em saúde (Apenas para evidências complementares)
Desenho de Estudo	Ensaio clínico randomizado e avaliações econômicas.

RH: receptor hormonal; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; IA: inibidor de aromatase.

Pergunta: O uso de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) em associação com fulvestranto no tratamento de segunda linha de pacientes com CM localmente avançado ou metastático, é eficaz e seguro quando comparado à terapia endócrina (fulvestranto, IAs, tamoxifeno)?

4.1.1 Intervenção

Kisqali™ (succinato de ribociclibe) em associação ao fulvestranto no tratamento de segunda linha.

4.1.2 População

Pacientes com câncer de mama RH positivo HER2 negativo localmente avançado ou metastático.

4.1.3 Comparação

Fulvestranto ou qualquer outra terapia endócrina

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

No cenário do SUS, o tratamento em primeira linha para mulheres com câncer de mama metastático deve ser realizado com IAs. Tamoxifeno e fulvestranto são indicados no tratamento em segunda linha desta população³³. Entretanto, seu uso em primeira linha também pode ocorrer, conforme recomendado em guideline da SBOC³⁸.

4.1.4 Desfechos

Os desfechos investigados foram a Sobrevida Global (SG), Sobrevida Livre de Progressão (SLP), taxa de resposta objetiva, taxa de benefício clínico, qualidade de vida relacionada à saúde e segurança.

Adicionalmente, objetivou-se identificar estudos que avaliassem ribociclibe na perspectiva econômica, sendo incluídos estudos em farmacoeconomia completos (custo-efetividade ou custo-utilidade; desfecho: razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental), estudos de impacto orçamentário ou estudos que avaliaram o consumo de recursos em saúde.

4.2 Estratégia de busca

4.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos econômicos, estes apenas como evidências complementares, que avaliaram Kisqali™ (succinato de ribociclibe) em combinação com fulvestranto no tratamento de segunda linha de pacientes com câncer de mama RH positivo HER2 negativo localmente avançado ou metastático. As buscas eletrônicas foram realizadas até outubro de 2020 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), EMBASE e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (ANEXO 1).


Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) 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.

4.2.2 Estratégias de buscas

Na construção de estratégias de buscas, descritores da doença e intervenção, palavras-chave e termos indexadores de assunto (MeSH no MEDLINE, EMTREE no EMBASE)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 4). Não foram inseridos termos para comparadores, status de pre-menopausa ou desfechos na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores selecionados seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 5.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da patologia	Linha da intervenção	Filtro econômico
PUBMED	(("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasms" OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human" 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"))	("Ribociclib" [Supplementary Concept] OR "Ribociclib" OR "LEE011" OR "Kisqali" OR "CDK inhibitor" OR "CDK4/6 inhibitor")	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost*).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate*).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost*).mp.) OR ((economic* or pharmaco-economic* or price* or pricing).tw.))
LILACS	("Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama")	("ribociclib" OR "ribociclibe" OR "kisqali")	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Beneficio" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Beneficio" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases")

CONFIDENCIAL

OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR -Farmacoeconomia OR

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



				mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")
CRD	(Breast Neoplasms)		(ribociclib OR kisqali)	-
BIBLIOTECA COCHRANE	(Breast Neoplasms)		(ribociclib OR kisqali)	-
EMBASE	('breast cancer'/exp OR 'breast cancer') AND [embase]/lim		('ribociclib'/mj/exp OR 'ribociclib') AND [embase]/lim	(health AND economics OR (exp AND economic AND evaluation) OR (health AND care AND cost) OR pharmacoeconomics OR econom* OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic* OR (expenditure* NOT energy) OR (value AND adj2 AND money) OR budget*) AND [embase]/lim

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

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Tabela 5. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ BUSCA SIMPLES

((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasms" OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human" 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")) AND ("Ribociclib" [Supplementary Concept] OR "Ribociclib" OR "LEE011" OR "Kisqali" OR "CDK inhibitor" OR "CDK4/6 inhibitor"))

Data da busca: 07/10/2020

Resultados: 705 títulos.

▪ BUSCA ECONÔMICA

((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasms" OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human" 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")) AND ("Ribociclib" [Supplementary Concept] OR "Ribociclib" OR "LEE011" OR "Kisqali" OR "CDK inhibitor" OR "CDK4/6 inhibitor")) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost*).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate*).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost*).mp.) OR ((economic* or pharmaco-economic* or price* or pricing).tw.))

Data da busca: 07/10/2020

Resultados: 25 títulos.

EMBASE

▪ BUSCA SIMPLES

#1 ('breast cancer'/exp OR 'breast cancer') AND [embase]/lim

#2 ('ribociclib'/mj/exp OR 'ribociclib') AND [embase]/lim

#3 #1 and #2

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Data da busca: 07/10/2020

Resultados: 973 títulos.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

#1 ('breast cancer'/exp OR 'breast cancer') AND [embase]/lim

#2 ('ribociclib'/mj/exp OR 'ribociclib') AND [embase]/lim

#3 #1 and #2

#4 (health AND economics OR (exp AND economic AND evaluation) OR (health AND care AND cost) OR pharmacoeconomics OR econom* OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmaco-economic* OR (expenditure* NOT energy) OR (value AND adj2 AND money) OR budget*) AND [embase]/lim

#5 #3 and #5

Data da busca: 07/10/2020

Resultados: 84 títulos

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama") AND ("ribociclib" OR "ribociclibe" OR "kisqali")))

Resultado: 0 títulos.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

((("Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama") AND ("ribociclib" OR "ribociclibe" OR "kisqali")) AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Beneficio" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))

Data da busca: 07/10/2020

Resultado: 0 títulos.

CRD

▪ BUSCA SIMPLES

(Breast Neoplasms) AND (ribociclib OR kisqali)

Data da busca: 07/10/2020

Resultados: 5 títulos.

COCHRANE

▪ BUSCA SIMPLES

#1 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees

#2 (ribociclib OR Kisqali OR LEE011)

#3 #1 AND #2

Data da busca: 07/10/2020

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

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

4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Ensaios Clínicos randomizados e avaliações econômicas;
- Estudos que incluíram pacientes com câncer de mama RH positivo HER2 negativo localmente avançado ou metastático em uso de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) em combinação com fulvestranto como segunda linha de tratamento;
- Comparação direta com IAs, tamoxifeno e fulvestranto, incluindo avaliações de eficácia e segurança e avaliações econômicas.

Foram excluídos os estudos de delineamento de revisões sistemáticas *pair wise* e de comparações indiretas, revisões narrativas, estudos observacionais comparativos,

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

relatos ou séries de casos, os ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.


A justificativa para excluir as revisões sistemáticas *pair wise* e de comparações indiretas é que o comparador principal, o fulvestranto, foi diretamente comparado com ribociclibe. No intuito de considerar os demais inibidores CDK 4/6 (abemaciclibe e palbociclibe, observou-se que as meta-análises de comparação indireta são mais antigas e nem todas incluíram todos os estudos, prejudicando a precisão dos achados e podendo comprometer as conclusões. Além disso, as que estão publicadas apenas compararam o desfecho sobrevida livre de progressão. Não há nenhuma atualizada com os dados de sobrevida global (SG), o que levaria a conclusões errôneas sobre as diferenças entre os inibidores CDK 4/6. Isso porque, conforme será descrito adiante, ribociclibe foi capaz de demonstrar superioridade clínica e significância estatística em ganho de sobrevida Global (SG) em primeira e segunda linha de tratamento, com uma redução de risco para mortalidade de 28%^{64,75}. Por outro lado, o ECR fase 3 PALOMA-3 demonstrou que a associação de palbociclibe e fulvestranto em segunda linha não apresentou diferenças estatisticamente significativas na SG quando comparado à monoterapia com fulvestranto⁷⁶. Assim como ribociclibe, abemaciclibe em associação com fulvestranto aumentaram com significância clínica e estatística a SG⁷⁷. Porém, abemaciclibe demonstrou o ganho apenas em segunda linha, de menor magnitude, já que não foi estudado em primeira linha com essa associação. Já ribociclibe é o único que foi estudado também em primeira linha, com ganhos em SG em todos os cenários. Uma meta-análise de comparação indireta original foi conduzida para alimentar as estimativas do modelo de custo-efetividade para os demais comparadores, que será descrita na seção de avaliação econômica, mais adiante. Conforme será possível verificar, não houve tempo hábil para atualizar os dados de SG entre os representantes, de modo que os demais inibidores CDK 4/6 foram conservadoramente assumidos como mesma eficácia de ribociclibe.

4.4 Avaliação da elegibilidade

Dois revisores, de forma independente, realizaram a avaliação da elegibilidade das citações obtidas pelas buscas nas bases de dados. Para tanto, utilizou-se um gerenciador de referências. Esse processo foi realizado em duas etapas. Na primeira etapa, os estudos foram selecionados pela leitura de título e resumo. Estudos claramente elegíveis ou os que geraram dúvidas em relação à elegibilidade foram avaliados em uma etapa posterior, por meio de leitura do artigo completo. Nessa etapa,

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



as razões para exclusão foram registradas. Em caso de inconsistência nas avaliações pelos pares, um terceiro revisor foi consultado, sendo o responsável pela decisão final.

4.4.1 Avaliação de risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Revisão Sistemática e Meta-análise de ensaios clínicos randomizados⁷⁸, os estudos incluídos na revisão foram analisados em relação ao risco de viés, utilizando a ferramenta de avaliação de risco de vies de ECRs da Cochrane (*Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 -RoB 2.0*)⁷⁹.

As fichas de avaliação encontram-se no ANEXO 2 deste documento.

4.4.2 Qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi avaliada pelos critérios do sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*⁸⁰.

4.5 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

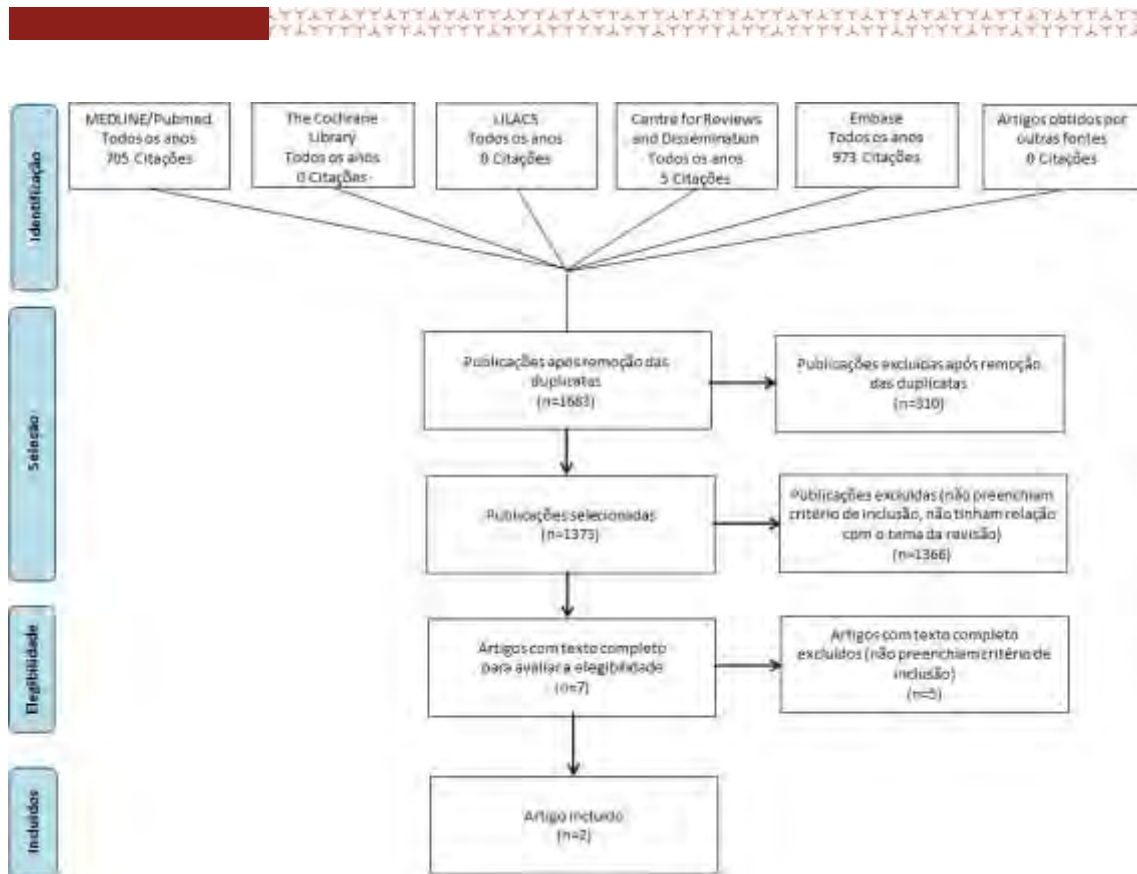
Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 1.683 citações foram localizadas. Após exclusão das duplicatas e aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram sete citações para leitura na íntegra. Destas, duas citações, referentes a um único estudo, foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 6; Tabela 6).

O resumo das principais características e resultados estão demonstrados na Tabela 9.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no ANEXO 3.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

Tabela 6. Estudo incluído para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
1. Slamon <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2018	75
2. Slamon <i>et al.</i>	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	2020	64

4.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Estudo MONALEESA-3

Slamon 2018

Slamon *et al.*, 2018⁷⁵, conduziram um ECR, fase III, internacional, multicêntrico, duplo-cego, para avaliar a eficácia e segurança da associação ribociclibe + fulvestranto comparado ao placebo + fulvestranto em mulheres em pós-menopausa com CM avançado HR+ / HER2 em primeira linha (tratamento *naive*: pacientes *de novo* e em recidiva tardia) e segunda linha de tratamento (recidiva precoce e segunda linha propriamente dita). Tratamento *naive* foi definido como i) os pacientes que apresentaram

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

CM avançado HR+/HER2- *de novo* ou ii) os que apresentaram recidivas tardias, definida como após > 12 meses da conclusão da TE (neo) adjuvante, porém sem tratamento sistêmico para doença avançada ou metastática. Recidiva precoce foi definida como iii) pacientes que obtiveram recidiva em ou dentro de 12 meses da conclusão da TE adjuvante (neo), sem tratamento para doença metastática. Tratamento de segunda linha representou a inclusão de pacientes que iv) apresentaram recidiva após > 12 meses da conclusão da terapia (neo) adjuvante, com subsequente progressão após uma linha de TE para doença avançada ou metastática e v) pacientes com CM avançado ou metastático no diagnóstico que progrediu após uma linha de TE para doença avançada e que não receberam tratamento prévio (neo) adjuvante para doença precoce.

Os critérios de exclusão definidos no estudo foram as pacientes que receberam tratamento prévio com quimioterapia para doença avançada, fulvestranto ou um inibidor de CDK 4/6; as que apresentavam CM inflamatório, doença visceral sintomática ou qualquer carga de doença que tornasse o paciente inelegível para TE, de acordo com o julgamento do investigador; ou as que apresentassem arritmias cardíacas clinicamente significativas e/ou doença cardíaca descontrolada, incluindo um intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca, de acordo com a fórmula de Fridericia (QTcF), > 450 ms.

Os pacientes foram randomizados na proporção 2:1 para receberem ribociclibe mais fulvestranto ou placebo mais fulvestranto. A randomização foi estratificada pela presença ou ausência de metástases de pulmão ou fígado e uso de TE prévia *versus* pacientes *naïve* de tratamento. A randomização e garantia de alocação sigilosa, por meio da utilização de sistema interativo de voz, foram metodologicamente adequados e descritos no protocolo do estudo, disponível na página de registro do estudo MONALEESA-3 (NCT02422615), no sítio eletrônico do *ClinicalTrials.gov*.

O tratamento foi continuado até ser observada progressão da doença, toxicidade inaceitável, óbito, ou descontinuação de ribociclibe ou fulvestranto por outros motivos. Modificações de dose de ribociclibe, incluindo interrupção e até redução de 2 doses, foram permitidas para gerenciamento dos eventos adversos. Entretanto, alterações de dose de fulvestranto não foram permitidas.

As pacientes deveriam apresentar doença mensurável (de acordo com o critério *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* [RECIST], versão 1.1), ou uma lesão óssea lítica predominante, em conjunto com escore *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 ou 1. Adicionalmente, foi requerido que as pacientes apresentassem funções dos órgãos e medula óssea adequadas.

CONFIDENCIAL

Ribociclib foi administrado em ciclos de 28 dias, 600 mg por dia, via oral, por 3 semanas, seguido de uma semana sem medicação. Fulvestranto foi administrado por via intramuscular, na dose de 500 mg no dia 1 de cada ciclo de 28 dias, com a administração de uma dose adicional no dia 15 do ciclo 1.

Foram realizadas avaliações tumorais (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) na triagem, a cada oito semanas nos primeiros 18 meses, e, posteriormente, a cada doze semanas até a progressão da doença, morte, retirada de consentimento ou perda de seguimento. Para os pacientes que descontinuaram por qualquer outra razão, as avaliações foram continuadas por protocolo. Dados de desfechos de aproximadamente 40% das pacientes, obtidas aleatoriamente, foram avaliadas por um comitê de revisão independente (CRI) que era cego em relação à alocação do paciente no estudo.

O desfecho primário considerado no estudo foi a SLP. Como desfechos secundários foram avaliados a SG, taxa de resposta global (parcial ou completa), taxa de benefício clínico (resposta global e doença estável com duração ≥ 24 semanas), segurança e tolerabilidade. Na ocasião da presente publicação, o número de eventos calculado para alcançar o poder estatístico adequado para testar a hipótese de diferença entre os grupos para o desfecho SG ainda não tinha sido alcançado, de modo que a hipótese alternativa não foi testada. O estudo continuou em andamento para esse desfecho, e, na ocasião do alcance desse número de eventos e de acordo com o plano de análise estatística, nova análise interina pré-especificada foi realizada, obtendo resultados positivos⁶⁴, que serão descritos na próxima descrição de estudo dessa seção.


É importante considerar que no protocolo do estudo, disponível no endereço eletrônico do periódico que publicou o estudo, há a descrição detalhada do plano de análise estatística para o desfecho SG. Nessa descrição, evidencia-se que o estudo tem poder estatístico adequado para avaliar o desfecho e que há um plano de análise detalhado, com a definição das análises interinas e correção do valor de p para múltiplas análises pelo método robusto de Lan DeMets e O'brian Fleming.

A análise principal dos achados considera todos os pacientes incluídos, de acordo com o princípio de intenção de tratar (ITT). Adicionalmente, as análises também são reportadas nos estratos de primeira linha e segunda linha.

População total (análise ITT)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



Foram incluídos 726 pacientes, em 174 centros de recrutamento em 30 países, sendo 484 alocados para receberem ribociclibe + fulvestranto e 242 para receberem placebo + fulvestranto. Do total, 354 pacientes eram *naïves* de tratamento e 372 tinham recebido até uma linha de tratamento prévio para doença avançada.

Até a data de fechamento da análise (20,4 meses de período de recrutamento, data de 3 de novembro de 2017), 42,1% dos pacientes no grupo ribociclibe + fulvestranto e 31,4% no grupo placebo e fulvestranto ainda estavam recebendo o tratamento. As causas mais comuns para descontinuação do tratamento foram progressão de doença (39,9% no grupo ribociclibe + fulvestranto e 58,7% no grupo placebo + fulvestranto) e eventos adversos (8,5% no grupo ribociclibe + fulvestranto e 4,1% no grupo placebo + fulvestranto).

A mediana de exposição ao tratamento foi de 15,8 meses para o grupo ribociclibe + fulvestranto (intervalo de 0,9 a 27,4 meses) e de 12 meses para o grupo placebo + fulvestranto (intervalo de 0,9 a 25,9 meses). A mediana de intensidade de dose foi de 92,1% para o ribociclibe e 100% para o placebo.

A SLP foi significativamente maior no grupo ribociclibe + fulvestranto quando comparado ao placebo + fulvestranto, representando uma mediana de SLP de 20,5 meses (IC 95%: 18,5-23,5) *versus* 12,8 meses (IC 95%: 10,9-16,3), respectivamente. Esses achados correspondem a uma redução de risco para progressão de 40,7% com o tratamento com ribociclibe + fulvestranto comparado ao placebo + fulvestranto [HR: 0,593 (IC 95%: 0,480-0,732); $p < 0,001$] (Figura 7).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

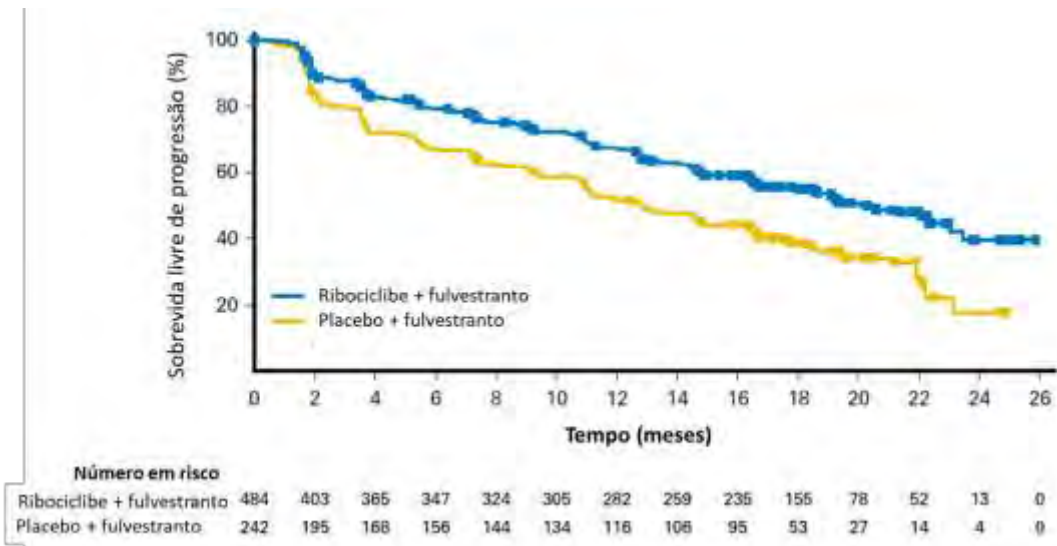


Figura 7. Análise de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão. Slamon, 2018⁷⁵.

A análise dos dados pelo CRI corroborou com os achados do estudo: com a amostra aleatória de 40% dos pacientes, o HR para progressão resultante foi de 0,492 (IC 95%: 0,345 a 0,703). As análises exploratórias demonstraram consistência do efeito entre subgrupos considerados.

Os dados para SG estavam imaturos na ocasião da análise. Um total de 70 óbitos (14,5%) foi observado no braço do ribociclibe + fulvestranto e o respectivo no braço placebo + fulvestranto foi de 50 eventos (20,7%).

A taxa de resposta global foi de 32,4% (IC 95%: 28,3% a 36,6%) *versus* 21,5% (IC 95%: 16,3% a 26,7%) para o ribociclibe + fulvestranto *versus* placebo + fulvestranto, respectivamente, considerando todos os pacientes (p-valor <0,001). Quando considerados apenas os pacientes com doença mensurável de base, as taxas de resposta foram de 40,9% (IC 95%: 35,9% a 45,8%) *versus* 28,7% (IC 95%: 22,1% a 35,3%) (p-valor = 0,003). Adicionalmente, a taxa de benefício clínico foi significativamente superior no grupo ribociclibe + fulvestranto *versus* placebo + fulvestranto para todos os pacientes (70,2% [IC 95%: 66,2 a 74,3] *versus* 62,8% [IC 95%: 56,7 a 68,9]; p-valor = 0,020) e para os pacientes com doença mensurável de base (69,4% [IC 95%: 64,8 a 74,0] *versus* 59,7% [IC 95%: 52,5 a 66,8]; p-valor = 0,015).

Análise de eficácia em primeira linha:

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Do total de pacientes da amostra, sendo 238 do grupo ribociclibe + fulvestranto e 129 do grupo placebo + fulvestranto representaram pacientes em primeira linha de tratamento (pacientes de novo + recidivas tardias). A análise exploratória da SLP para este subgrupo indicou risco para progressão da doença ou morte significativamente menor para ribociclibe + fulvestranto quando comparado a placebo + fulvestranto (HR: 0,577 [IC 95%: 0,415 a 0,802]).

Análise de eficácia em 2L

Do total de pacientes da amostra, sendo 236 do grupo ribociclibe + fulvestranto e 109 do grupo placebo + fulvestranto representaram pacientes de segunda linha de tratamento. A análise exploratória da SLP para este subgrupo indicou risco para progressão da doença ou morte significativamente menor para ribociclibe + fulvestranto quando comparado a placebo + fulvestranto (HR: 0,565 [IC 95%: 0,428 a 0,744]).

Segurança – população total

A população de segurança incluiu 724 pacientes. Os EAs mais comuns de qualquer grau relatados em $\geq 30\%$ dos pacientes em ambos os braços foram neutropenia, náusea e fadiga. Os EAs de grau 3 mais comuns que ocorreram em $\geq 10\%$ dos pacientes foram neutropenia e leucopenia. O único evento de grau 4 relatado em $\geq 5\%$ dos pacientes foi neutropenia. Neutropenia febril ocorreu em 1,0% dos pacientes no braço do ribociclibe + fulvestranto *versus* 0% dos pacientes no braço placebo + fulvestranto (Tabela 7).

Os EA do prolongamento do intervalo QT por ECG (qualquer grau) ocorreram em 6,2% dos pacientes que receberam ribociclibe mais fulvestranto e 0,8% dos pacientes que receberam placebo mais fulvestranto. Com base nas avaliações de ECG, eventos de QTcF > 480 ms pós linha de base ocorreram em 5,6% dos pacientes no braço do ribociclibe mais fulvestranto e 2,5% dos pacientes no braço placebo mais fulvestranto; destes, 1,7% e 0,4%, respectivamente, experimentaram um intervalo QTcF pós-linha de base > 500 ms. Um aumento de > 60 ms no intervalo QTcF ocorreu em 6,5% e 0,4% dos pacientes no grupo ribociclibe mais fulvestranto e placebo mais fulvestranto, respectivamente. Três pacientes (0,6%) no grupo ribociclibe mais fulvestranto e nenhum paciente no grupo placebo mais fulvestranto não continuaram o tratamento do estudo por causa do intervalo QTcF prolongado. Não houve casos de torsades *de pointes*.

No grupo ribociclibe mais fulvestranto, o aumento de ALT grau 3 ocorreu em 32 (6,6%) e, em nove pacientes (1,9%), esse evento foi grau 4. Aumento de AST grau 3 e 4 no

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

mesmo grupo ocorreu, respectivamente, em 23 (4,8%) e seis pacientes (1,2%). No grupo placebo mais fulvestranto, elevações de ALT e AST de grau 3 ocorreram, respectivamente, em um (0,4%) e dois pacientes (0,8%); e não houve eventos de aumento de ALT ou AST grau 4 nesse grupo. Dois pacientes que receberam ribociclibe mais fulvestranto foram casos confirmados da *Hy's law*; mas as concentrações de suas enzimas hepáticas retornaram ao normal após a descontinuação do ribociclibe.

Eventos adversos graves ocorreram em 138 (28,6%) e 40 pacientes (16,6%) nos braços de ribociclibe mais fulvestranto e placebo mais fulvestranto, respectivamente; destes, 54 (11,2%) e seis (2,5%) foram atribuídos à medicação do estudo. Os eventos adversos graves mais comuns, de todos os graus e causa reportados em $\geq 1\%$ dos pacientes (ribociclibe mais fulvestranto *versus* placebo mais fulvestranto) foram pneumonia (1,9% vs. 0%) e dispneia (1,2% vs. 2,1%).

Tabela 7. Eventos adversos mais comuns, independente da causa. Slamon, 2018.

EA, n (%)	Grupo ribociclibe + fulvestranto (n=483)			Grupo placebo + fulvestranto (n=241)		
	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4
	Número de pacientes (%)					
Neutropenia^a	336 (69,3)	225 (46,6)	33 (6,8)	5 (2,1)	0	0
Náusea	219 (45,3)	7 (1,4)	0	68 (28,2)	2 (0,8)	0
Fadiga	152 (31,5)	8 (1,7)	0	80 (33,2)	1 (0,4)	0
Diarreia	140 (29,0)	3 (0,6)	0	49 (20,3)	2 (0,8)	0
Alopecia	90 (18,6)	0	0	11 (4,6)	0	0
Vômitos	129 (26,7)	7 (1,4)	0	31 (12,9)	0	0
Artralgia	116 (24,0)	3 (0,6)	0	64 (26,6)	1 (0,4)	0
Leucopenia^b	137 (28,4)	65 (13,5)	3 (0,6)	4 (1,7)	0	0
Constipação	120 (24,8)	4 (0,8)	0	28 (11,6)	0	0
Cefaleia	104 (21,5)	4 (0,8)	0	49 (20,3)	1 (0,4)	0
Prurido	96 (19,9)	1 (0,2)	0	16 (6,6)	0	0
Hot flush	64 (13,3)	0	0	41 (17,0)	0	0
Tosse	105 (21,7)	0	0	37 (15,4)	0	0

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Rash	89 (18,4)	2 (0,4)	0	14 (5,8)	0	0
Dor nas costas	85 (17,6)	8 (1,7)	0	42 (17,4)	2 (0,8)	0
Anemia^c	83 (17,2)	15 (3,1)	0	13 (5,4)	5 (2,1)	0
Redução de apetite	78 (16,1)	1 (0,2)	0	31 (12,9)	0	0
Dores nas extremidades	66 (13,7)	3 (0,6)	0	39 (16,2)	2 (0,8)	0

EA: evento adverso.

^aNeutropenia inclui neutropenia, redução na contagem de neutrófilos, neutropenia febril e sepse neutropênica.

^bLeucopenia inclui decréscimo da contagem de leucócitos, leucopenia, linfopênia e decréscimo de contagem de células brancas

^cAnemia inclui anemia, decréscimo de hemoglobina e anemia macrocítica.

Reduções da dose de ribociclibe ou placebo ocorreram em 183 (37,9%) e 10 pacientes (4,1%) nos braços de ribociclibe mais fulvestranto e placebo mais fulvestranto, respectivamente; 148 (30,6%) e nove (3,7%) tiveram uma única redução de dose nos respectivos braços de tratamento.

Houve 13 mortes (2,7%) no braço ribociclibe mais fulvestranto e oito (3,3%) no braço placebo mais fulvestranto durante o tratamento ou dentro de 30 dias após a descontinuação do tratamento; a maioria resultou da progressão da doença (sete [1,4%] no braço do ribociclibe + fulvestranto vs sete [2,9%] no braço placebo mais fulvestranto). No braço do ribociclibe mais fulvestranto, houve uma morte resultante da síndrome do desconforto respiratório agudo em um paciente com metástase pulmonar na linha de base, que foi suspeito de estar relacionado ao tratamento do estudo. As demais cinco mortes não foram relacionadas ao tratamento e incluíram insuficiência cardíaca, pneumonia, embolia pulmonar, choque hemorrágico e arritmia ventricular (um paciente cada). A morte restante no grupo placebo mais fulvestranto foi por causa de embolia pulmonar.

O estudo apresenta baixo risco de viés de acordo com os critérios da ferramenta Cochrane Rob 2.0. de análise do risco de viés de ensaios clínicos randomizados^{79,81}. A randomização e a garantia do sigilo de alocação são válidas e estão adequadamente reportadas. Não há desbalanço nas características de base, indicando que a randomização foi adequada O esquema de cegamento foi realizado em todos os níveis (investigador, paciente e avaliadores de desfecho); as análises foram realizadas por

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

intenção de tratar; não há relato seletivo de desfecho e as perdas de seguimento foram mínimas. Apesar do potencial conflito de interesse, as análises do desfecho primário, realizadas por um grupo independente de pesquisadores cego em relação à alocação dos pacientes, corroboraram com os achados principais do estudo.

Os autores discutem os resultados do estudo MONALEESA-3, que demonstrou que o ribociclibe mais fulvestranto melhora significativamente a SLP em comparação com a monoterapia com fulvestranto em mulheres pós-menopáusicas com CM avançado HR-positivo / HER2-negativo, resultando em uma redução de 41% no risco de progressão. Os autores comentam que o ribociclibe é o único inibidor CDK 4/6 que foi investigado em primeira linha de tratamento com fulvestranto (mCM *de novo* ou com recidiva após 12 meses do final da adjuvância) e que demonstrou ser superior também nesse subgrupo de pacientes, além de ter demonstrado ser superior em segunda linha, em pacientes após falha de tratamento de TE. Comentam também que o perfil de segurança foi similar ao perfil observado em outros estudos com ribociclibe, incluindo os eventos de prolongamento do intervalo QT; e que a maioria dos EAs observados nos braços ribociclibe mais fulvestranto foi de gravidade leve ou moderada. Apesar da neutropenia ter sido o EA grau 3 e 4 mais comumente observado, os eventos foram não complicados e o perfil de segurança foi altamente gerenciável. Os autores concluem que o estudo MONALEESA-3 demonstra aumento significativo nos períodos de SLP com o uso de ribociclibe mais fulvestranto, com benefício de tratamento observado independentemente de TE prévia para doença avançada.

Slamon 2020


Slamon *et al.* realizaram uma segunda análise interina pré-especificada em protocolo do estudo MONALEESA-3, com mediana de seguimento de 39,4 meses e 275 mortes (167/484 no grupo ribociclibe + fulvestranto e 108/242 no grupo placebo + fulvestranto) para apresentar os resultados referente à SG⁶⁴.

O desenho e características do estudo já foram reportadas em detalhes na descrição anterior. Os resultados atualizados dos desfechos foram reportados, tanto para a população ITT, quanto para os estratos de primeira e segunda linhas, conforme definições na descrição anterior.

Análise população total (ITT)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



O estudo alcançou significância estatística para demonstrar que ribociclibe em associação ao fulvestranto aumenta a SG quando comparada a monoterapia com fulvestranto. A estimativa Kaplan-Meier da SG em 42 meses foi de 57,8% (IC 95%: 52,0 a 63,2) em pacientes tratadas com ribociclibe + fulvestranto e de 45,9% (IC 95%: 38,9 a 54,5) em pacientes que receberam placebo + fulvestranto. Pacientes do grupo ribociclibe + fulvestranto apresentaram um risco 28% menor de morte do que pacientes tratadas com placebo + fulvestranto, sendo essa diferença entre grupos estatisticamente significativa (HR: 0,72 [IC 95%: 0,57 a 0,92]; p-valor = 0,0045). O valor P do teste log-rank estratificado unilateral, 0,00455, cruzou o limite pré-especificado para significância ajustado pelo método O'Brien-Fleming para reivindicar eficácia superior, sendo essa considerada uma análise final.

A mediana da SG do grupo ribociclibe + fulvestranto, até a data de corte estabelecida pelo estudo, não foi alcançada. Já a mediana da SG do grupo placebo + fulvestranto foi de 20,0 meses (IC 95%: 37,0 a não estimada).

As análises de subgrupo demonstraram a consistência do benefício. Alguns achados aleatórios em subgrupos com muito pequeno tamanho de amostra e alta imprecisão também foram encontrados, conforme esperado.

SG no tratamento de 1L:

Dentre as pacientes que receberam primeira linha de tratamento, a mediana de SG não foi alcançada dentre as tratadas com ribociclibe + fulvestranto, enquanto as que receberam placebo + fulvestranto apresentaram mediana de 45,1 meses (HR: 0,70 [IC 95%: 0,48 a 1,02]).

A sobrevida global estimada em 42 meses entre os pacientes que receberam ribociclibe + fulvestranto em primeira linha foi de 66,9% (IC de 95%, 58,7 a 73,9) e 56,3% (IC de 95%, 44,2 a 66,8) no grupo de placebo (razão de risco para morte, 0,70; 95% CI, 0,48 a 1,02).

Atualizações dos dados de SLP em primeira linha:

Os dados de SLP foram atualizados nesse seguimento de mais longo prazo, melhorando a eficácia quando comparada com a análise anterior. Assim, a mediana de SLP do subgrupo de pacientes que receberam a intervenção e comparador do estudo em primeira linha de tratamento foi substancialmente maior no grupo ribociclibe + fulvestranto: 33,6 meses [IC 95%: 27,1 a 41,3]) do que no grupo placebo + fulvestranto

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

(19,2 meses [IC 95%: 14,9 a 23,6]); com uma redução de risco para progressão de 45% (HR: 0,55 [IC 95%: 0,42 a 0,72]) (Figura 8).

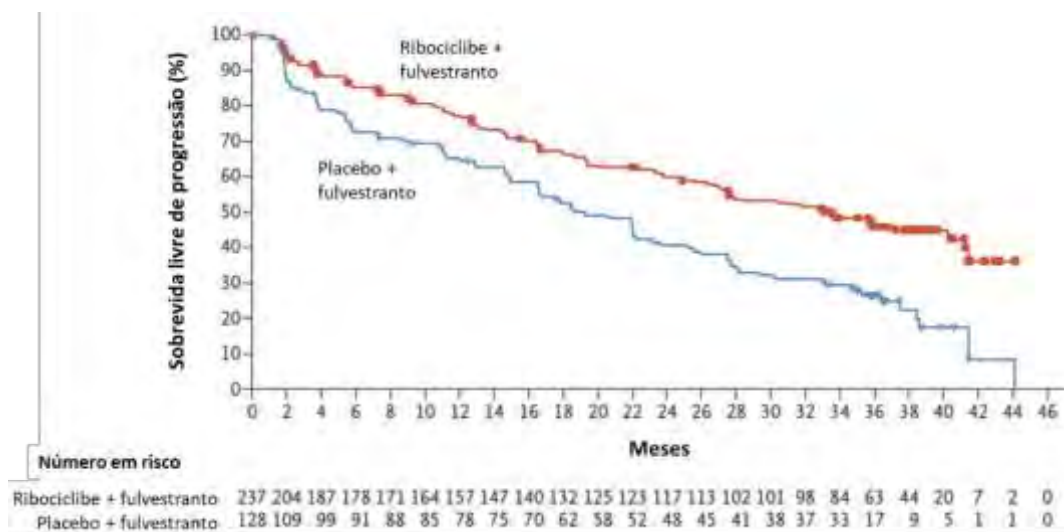


Figura 8. Análise da sobrevida livre de progressão em pacientes que receberam em primeira linha de tratamento. Slamon, 2020.

SG no tratamento de 1L:

Já para pacientes em tratamento de segunda linha, a mediana de SG foi de 40,2 meses e 32,5 meses nos grupos ribociclibe + fulvestranto e placebo + fulvestranto, respectivamente (HR: 0,73 [IC 95%: 0,53 a 1,00]).

Atualizações dos dados de SLP em segunda linha:

Para este subgrupo, a mediana da SLP foi significativamente maior no grupo ribociclibe + fulvestranto (14,6 meses) que no grupo placebo + fulvestranto (9,1 meses; HR: 0,57 [IC 95%: 0,44 a 0,74]) (Figura 9).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

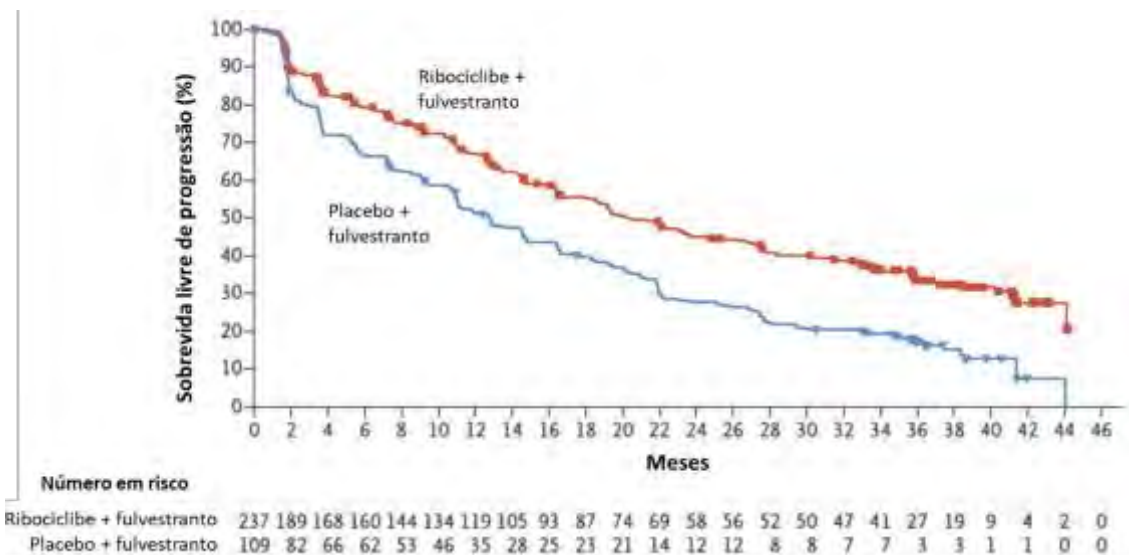


Figura 9. Análise descritiva da sobrevida livre de progressão em pacientes que receberam segunda linha de tratamento. Slamon, 2020.

Segurança – população total

Um total de 362 pacientes (74,8%) tratadas com ribociclibe + fulvestranto e 209 (86,4%) pacientes do grupo placebo + fulvestranto descontinuaram seus respectivos tratamentos. Foram administradas terapias subsequentes em 81,5% (n=295/362) pacientes do grupo ribociclibe + fulvestranto e em 84,7% (n=177/209) pacientes do grupo placebo + fulvestranto.

Os EAs foram considerados consistentes com os obtidos no estudo primário e novos sinais de segurança não foram observados. Os EAs foram mais frequentemente reportados no grupo de pacientes tratadas com ribociclibe + fulvestranto, sendo os EAs de grau 3 ou 4 mais comuns neutropenia e leucopenia (Tabela 8).

Outros eventos adversos importantes de grau 3 ou 4 de especial interesse foram efeitos tóxicos hepatobiliares (13,7% e 5,8%, respectivamente) e intervalo QT prolongado (3,1% e 1,2%, respectivamente).

Tabela 8. Eventos adversos. Slamon, 2020.

N (%)	Ribociclibe + fulvestranto (n=483)		Placebo + fulvestranto (n=241)	
	Todos os graus	Graus 3 ou 4	Todos os graus	Graus 3 ou 4
Neutropenia	346 (71,6)	276 (57,1)	7 (2,9)	2 (0,8)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Leucopenia	148 (30,6)	75 (15,5)	4 (1,7)	0
Anemia	92 (19,0)	19 (3,9)	17 (7,1)	6 (2,5)
Trombocitopenia	43 (8,9)	5 (1,0)	5 (2,1)	0
Infecções	279 (57,8)	37 (7,7)	107 (44,4)	9 (3,7)
Distúrbios pulmonares/respiratórios	180 (37,3)	11 (2,3)	76 (31,5)	8 (3,3)
Toxicidade hepatobiliar	114 (23,6)	66 (13,7)	42 (17,4)	14 (5,8)
Toxicidade renal	61 (12,6)	7 (1,4)	12 (5,0)	0
Prolongamento do intervalo QT	40 (8,3)	15 (3,1)	5 (2,1)	3 (1,2)
Embolia pulmonar	23 (4,8)	11 (2,3)	2 (0,8)	0
Distúrbios pulmonares (doença pulmonar intersticial)	6 (1,2)	1 (0,2)	2 (0,8)	0
Toxicidade reprodutiva	2 (0,4)	0	1 (0,4)	0

Conclui-se que o uso de ribociclibe + fulvestranto em pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH positivo HER2 negativo em pós-menopausa mostrou aumento clínico e estatisticamente significativos da SG em relação ao placebo + fulvestranto, tanto em primeira quanto em segunda linha de tratamento, demonstrando ser uma alternativa eficaz e segura para o tratamento dessa população.

4.5.2 Avaliação da qualidade da evidência

Para os dois principais desfechos de eficácia avaliados, SLP e SG, a qualidade da evidência foi classificada como alta, pois não houve o comprometimento de nenhum dos cinco critérios GRADE para o rebaixamento da evidência. Dessa forma, o estudo apresentou baixo risco de viés, forneceu evidências diretas para as comparações, populações e desfechos de interesse, com consistência dos achados entre os subgrupos e precisão adequada dos resultados, já que houve cálculo forma do tamanho de amostra e poder para as análises. O viés de publicação não pôde ser avaliado, pois somente 1 estudo e uma publicação derivada foram identificados.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

4.5.3 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.

Tabela 9. Resumo dos estudos incluídos para análise.

Autor, data	Slamon 2018 ⁷⁵	Slamon 2020 ⁶⁴
País onde estudo foi realizado	Alemanha, Argentina, Austrália, Áustria, Bélgica, Bulgária, Canadá, Colômbia, Coreia do Sul, Dinamarca, Espanha, Estados Unidos, França, Holanda, Hungria, Itália, Jordânia, Líbano, Malásia, México, Noruega, Polônia, Portugal, Rússia, Reino Unido, República Tcheca, Singapura, Suécia, Suíça, Tailândia, Turquia.	Idem Slamon <i>et al.</i> , 2018
Desenho	ECR de fase III	Análise secundária de Slamon <i>et al.</i> , 2018– mediana de seguimento de 39,4 meses
População	Pacientes com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo, em primeira ou segunda linha de tratamento.	Idem Slamon <i>et al.</i> , 2018
Intervenção e comparadores	Ribociclibe + fulvestranto <i>versus</i> placebo + fulvestranto	Idem Slamon <i>et al.</i> , 2018
Desfechos principais	SLP, SG, taxa de resposta global, taxa de benefício clínico e segurança	SG, SLP e segurança
Resultados	<p><u>SLP mediana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ribociclibe + fulvestranto: 20,5 meses (IC 95%: 18,5 a 23,5) • Placebo + fulvestranto: 12,8 meses (IC 95%: 10,9 a 16,3) • HR: 0,593 (IC 95%: 0,480 a 0,732); p-valor < 0,001 <p><u>Taxa de resposta global:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ribociclibe + fulvestranto: 32,4% (IC 95%: 28,3% a 36,6%) • Placebo + fulvestranto: 21,5% (IC 95%: 16,3% a 26,7%) • P-valor < 0,001 <p><u>Taxa de benefício clínico</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ribociclibe + fulvestranto: 70,2% (IC 95%: 66,2 a 74,3) • Placebo + fulvestranto: 62,8% (IC 95%: 56,7 a 68,9) • P-valor = 0,020 	<p><u>SG mediana – primeira linha:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ribociclibe + fulvestranto: não alcançada • Placebo + fulvestranto: 45,1 meses • HR: 0,70 (IC 95%: 0,48 a 1,02) <p><u>SG mediana – primeira linha:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ribociclibe + fulvestranto: 40,2 meses • Placebo + fulvestranto: 32,5 meses • HR: 0,73 (IC 95%: 0,53 a 1,00) <p><u>SLP mediana – primeira linha:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ribociclibe + fulvestranto: 33,6 meses (IC 95%: 27,1 a 41,3) • Placebo + fulvestranto: 19,2 meses (IC 95%: 14,9 a 23,6) • HR: 0,55 (IC 95%: 0,42 a 0,72) <p><u>SLP mediana – segunda linha:</u></p>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



Segurança

- EAs de qualquer grau mais comuns ($\geq 30\%$ dos pacientes): neutropenia (ribociclibe + fulvestranto: 69,3%; placebo + fulvestranto: 2,1%), náusea (ribociclibe + fulvestranto: 45,3%; placebo + fulvestranto: 28,2%) e fadiga (ribociclibe + fulvestranto: 31,5%; placebo + fulvestranto: 33,2%)
- EAs grau 3 mais comuns ($\geq 10\%$ dos pacientes): neutropenia (ribociclibe + fulvestranto: 46,6%; placebo + fulvestranto: 0%) e leucopenia (ribociclibe + fulvestranto: 13,5%; placebo + fulvestranto: 0%)
- EAs grau 4 mais comum ($\geq 5\%$ dos pacientes): neutropenia (ribociclibe + fulvestranto: 6,8%; placebo + fulvestranto: 0%)

- Ribociclibe + fulvestranto: 14,6 meses
- Placebo + fulvestranto: 9,1 meses
- HR: 0,57 (IC 95%: 0,44 a 0,74)

Segurança

- EAs de grau 3 ou 4 mais comumente reportados no grupo ribociclibe + fulvestranto: neutropenia (57,1%); e leucopenia (15,5%)
- EAs de grau 3 ou 4 mais comumente reportados no grupo placebo + fulvestranto: toxicidade hepatobiliar (5,8%) e distúrbios pulmonares (3,3%)

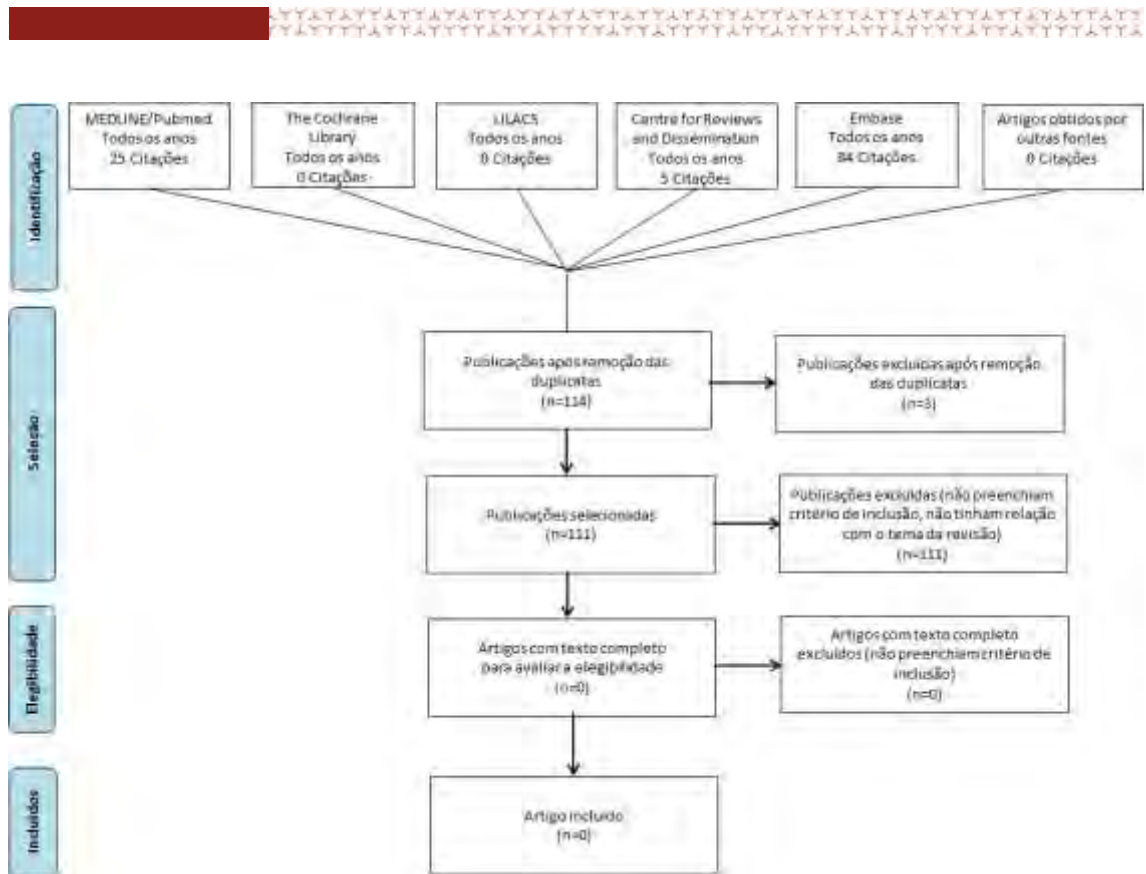
EA: eventos adversos; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão.

4.6 Resultados da busca realizada (estudos econômicos)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 114 citações foram localizadas. Após exclusão das duplicatas e aplicados os critérios de elegibilidade os critérios de elegibilidade, dois revisores não identificaram estudos que atendessem aos critérios de elegibilidade desta revisão (Figura 10).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 10. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.

4.7 Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção, evidências científicas encontradas durante a busca que não atenderam aos critérios de elegibilidade, como estudos apresentados em forma de resumo de congresso, mas que podem contribuir para discussão sobre as informações disponíveis. Tais estudos são considerados, portanto, como fonte complementar de informação.

Estudos de eficácia e segurança

Yardley 2020

Yardley *et al.*, 2020⁸², publicaram como um resumo de congresso uma análise da SG de pacientes dos estudos MONALEESA-3 e MONALEESA-7 com metástase visceral com foco em metástase hepática.

Para fins desta revisão, apenas os resultados relacionados ao estudo MONALEESA-3 serão descritos.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

A porcentagem de pacientes com metástases viscerais foi de 60,5% (n=293) no grupo ribociclibe + fulvestranto *versus* 60,7% (n=147) no grupo placebo + fulvestranto. Um total de 214 pacientes (ribociclibe + fulvestranto, n=137; placebo + fulvestranto, n=77) receberam terapia em primeira linha e 219 receberam terapia em segunda linha ou apresentaram recidiva precoce (ribociclibe + fulvestranto, n=151; placebo + fulvestranto, n=68).

Em relação às metástases viscerais, pacientes submetidas ao tratamento com ribociclibe + fulvestranto apresentaram uma redução de 20% no risco de morte (HR: 0,804 [IC 95%: 0,596 a 1,083) em comparação com placebo + fulvestranto. Adicionalmente, pacientes que apresentaram metástases hepáticas tratadas com ribociclibe + fulvestranto apresentaram uma redução de risco de morte de, aproximadamente, 40% (HR: 0,629 [IC 95%: 0,421 a 0,942]), em comparação com o grupo placebo + fulvestranto. Os demais resultados encontram-se na Tabela 10.

Tabela 10. Desfechos de eficácia. Yardley, 2020⁸².

	Ribociclibe + fulvestranto	Placebo + fulvestranto
Metástases viscerais, n	293	147
Mediana da SG em meses (IC 95%)	41,0 (38,5 a não estimável)	39,4 (30,6 a 42,4)
HR (IC 95%)	0,804 (0,596 a 1,083)	
Metástases hepáticas, n	134	63
Mediana da SG em meses (IC 95%)	36,1 (29,1 a não estimável)	24,1 (17,8 a 39,4)
HR (IC 95%)	0,629 (0,421 a 0,942)	

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; SG: sobrevida global.

Os dados obtidos de SG pelos autores foram consistentes com os benefícios observados nos estudos anteriores de ribociclibe + fulvestranto.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Beck 2019

Beck *et al.*, 2019⁸³, publicaram como resumo uma análise da eficácia de ribociclibe em pacientes dos estudos MONALEESA-2, MONALEESA-3 e MONALEESA-7 que necessitaram de redução de dose.

Para fins desta revisão, apenas os resultados relacionados ao estudo MONALEESA-3 serão descritos. As características demográficas das pacientes e as doses iniciais foram descritas anteriormente neste dossiê. A redução de dose de ribociclibe (600 para 400 para 200 mg) foi permitida. O desfecho primário foi definido como SLP e os desfechos secundários avaliados foram taxa de resposta global, taxa de benefício clínico e segurança.

Em pacientes randomizadas para o grupo ribociclibe + fulvestranto, a redução de dose ocorreu em 92 dos 238 (39%) pacientes incluídas, sendo EAs o principal motivo para a redução de dose, principalmente neutropenia de todos os graus (80%).

A mediana SLP no grupo ribociclibe + fulvestranto não foi alcançada, enquanto no grupo placebo + fulvestranto ela foi de 18,3 meses. Em pacientes com ≥ 1 redução de dose de ribociclibe, a mediana da SLP também não foi alcançada.

A taxa de resposta global em pacientes com doença mensurável e sem redução de dose de ribociclibe foi de 43%. Em pacientes que necessitaram de com ≥ 1 redução de dose, a taxa foi de 57%. Adicionalmente, a taxa de benefícios clínicos em pacientes com doença mensurável e sem redução de dose de ribociclibe foi de 68% e em pacientes com ≥ 1 redução de dose foi de 85%.

Os EAs de grau 3 ou 4 mais comuns no grupo ribociclibe + fulvestranto ($\geq 5\%$ pacientes) *versus* placebo + fulvestranto foram neutropenia (55% *versus* 0), leucopenia (12% *versus* 0), hipertensão (5% *versus* 5%), aumento de alanina aminotransferase (10% *versus* 0) e aumento de aspartato aminotransferase (6% *versus* 0).

O estudo mostrou que, apesar da redução de dose em pacientes que iniciaram com 600 mg, ribociclibe + fulvestranto continua conferindo benefícios clínicos.

CONFIDENCIAL

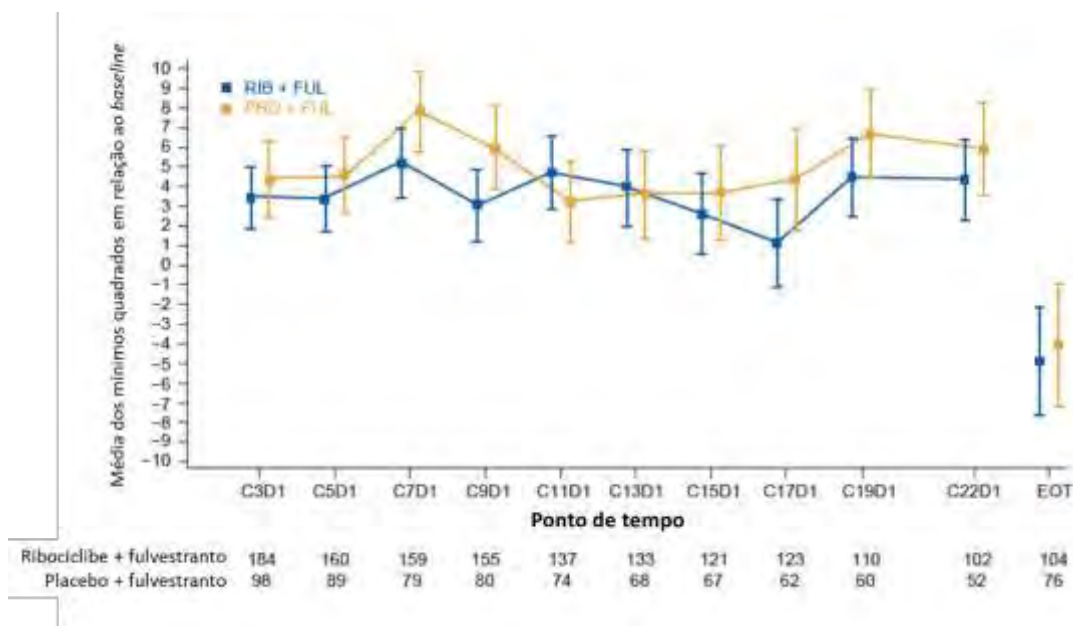
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Estudos de QVRS

Fasching 2020

Fasching *et al.*, 2020⁸⁴ publicaram como pôster de congresso uma análise da QVRS, por meio do questionário EORTC-QLQ C30, e do tempo até deterioração definitiva (TDD) de pacientes do estudo MONALEESA-3, estratificadas por grupos de pacientes tratadas em primeira linha e de pacientes tratadas em segunda linha.

Em ambos os grupos avaliados, o escore do estado de saúde global se manteve estável durante o tratamento. A mediana do TDD $\geq 10\%$ pelo EORTC QLQ-C30 foi maior com o uso ribociclibe + fulvestranto, independentemente da linha terapêutica empregada. A qualidade de vida foi geralmente mantida desde o *baseline*, assim como os subdomínios do questionário em ambos os braços de tratamento durante o curso da terapia. Os demais resultados estão representados na Tabela 11 e na Figura 11.



EOT: fim do tratamento.

Figura 11. Variação em relação ao *baseline* da média dos mínimos quadrados. Fasching, 2020.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Tabela 11. Tempo até a deterioração dos escores de QVRS por linha e braço de tratamento. Fasching, 2020.

Mediana de TDD em meses	Primeira linha		Segunda linha	
	Ribociclibe + fulvestranto (n=237)	Placebo + fulvestranto (n=128)	Ribociclibe + fulvestranto (n=237)	Placebo + fulvestranto (n=128)
Estado de saúde global em ≥ 10%	41,5	33,5	30,4	19,4
HR (IC 95%)	0,76 (0,52 a 1,12)		0,84 (0,56 a 1,25)	
Escore do domínio físico em ≥ 10%	39,6	35,9	38,7	19,4
HR (IC 95%)	0,79 (0,53 a 1,18)		0,74 (0,48 a 1,15)	
Escore do domínio emocional em ≥ 10%	38,6	33,1	36,7	22,8
HR (IC 95%)	0,74 (0,50 a 1,09)		0,67 (0,44 a 1,03)	
Escore do domínio social em ≥ 10%	41,4	38,8	38,7	22,9
HR (IC 95%)	1,04 (0,66 a 1,63)		0,84 (0,52 a 1,33)	
Escore de fadiga em ≥ 10%	39,6	38,7	31,9	24,9
HR (IC 95%)	0,92 (0,60 a 1,41)		0,79 (0,52 a 1,18)	
Escore de dor em ≥ 10%	41,9	NE	NE	NE
HR (IC 95%)	1,22 (0,71 a 2,08)		0,84 (0,50 a 1,40)	


HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; RIB: ribociclibe; FUL: fulvestranto; PBO: placebo; NE: não estimável.

Adicionar RIB a FUL como terapia de 1L ou 2L manteve a QV, com aumento do benefício GHS em 1L pts, embora 2L + ER pts tenham mostrado benefício TTD consistente entre PROs. Algumas taxas de risco TTD (por exemplo, dor) tiveram amplos ICs de 95% e devem ser interpretadas com cautela. Esses resultados, juntamente com os benefícios de PFS e OS observados com RIB, apóiam o uso de RIB + FUL como terapia de 1L ou 2L para tratar HR + / HER2- ABC.

Conclui-se que, entre linhas de tratamento a qualidade de vida foi mantida no tratamento com ribociclibe + fulvestranto. Os resultados obtidos em comparação com o grupo

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



comparador mostraram uma manutenção da qualidade de vida no grupo intervenção por um tempo prolongado.

Jerusalem 2020

Jerusalem *et al.*, 2020⁸⁵, publicaram como um pôster de congresso uma análise da sobrevida ajustada pela qualidade de pacientes do estudo MONALEESA-3.

Para a análise, a SG foi dividida em três análises: tempo com EAs de grau 3 ou 4 antes da progressão (toxicidade [TOX]), tempo entre a progressão da doença e morte sem toxicidade (progressão [PROG]) e tempo sem a progressão da doença ou toxicidade (TWiST). A qualidade ajustada pelo tempo para cada um desses estados foi calculada por meio da combinação do tempo médio estimado de cada estado com os valores de utilidade dos estados de saúde de cada tratamento usando estimativas do EQ-5D-5L. Os principais desfechos avaliados na análise foram SG ajustada pela qualidade (QASG), SLP ajustada pela qualidade (QASLP) e Q-TWiST.

As médias de SLP (Figura 12) e de SG (Figura 13) foram significativamente maiores em pacientes tratadas com ribociclibe +fulvestranto *versus* o grupo placebo + fulvestranto (diferenças médias: 6,72 meses e 2,28 meses, respectivamente).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

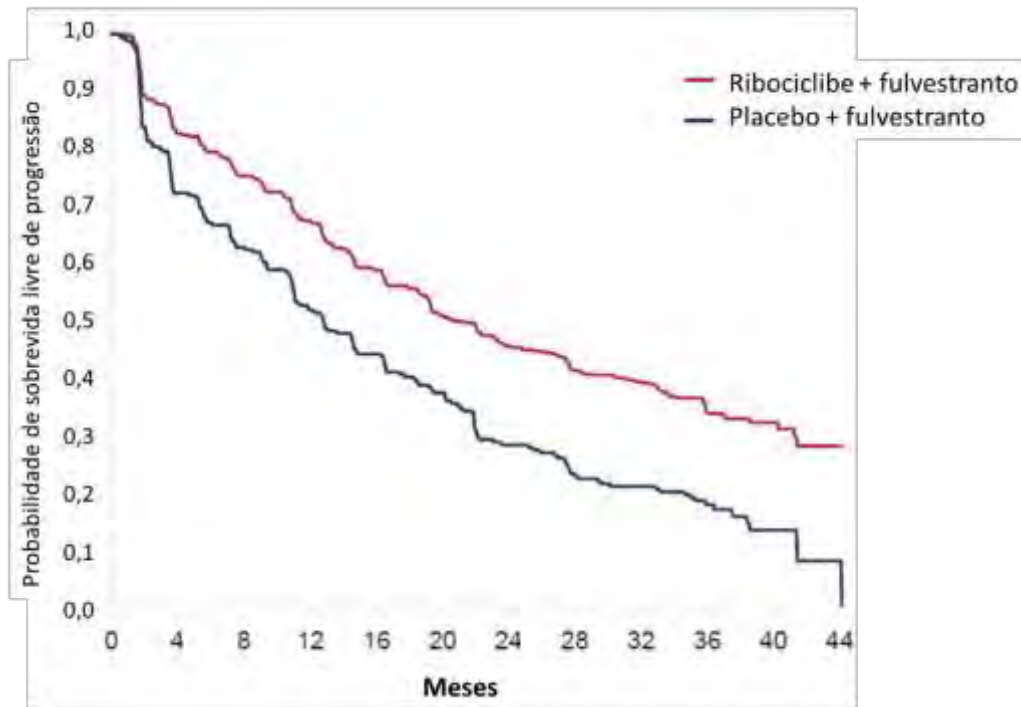


Figura 12. Estimativa Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão. Jerusalem, 2020⁸⁵.

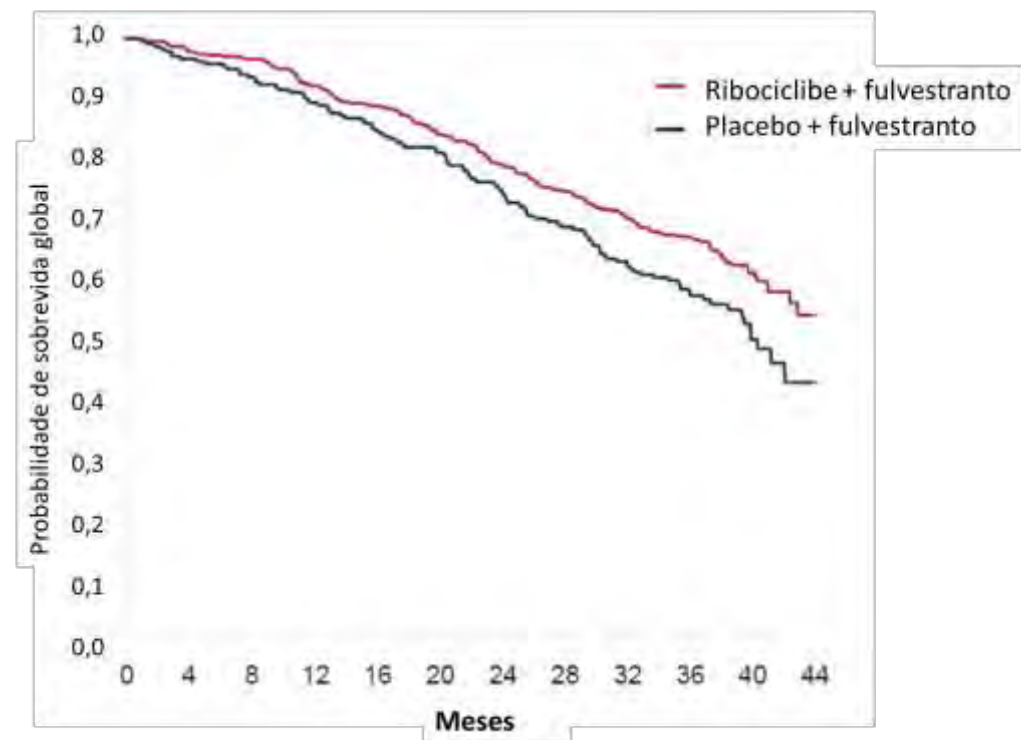


Figura 13. Estimativa Kaplan-Meier da sobrevida global. Jerusalem, 2020⁸⁵.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Ao realizar a divisão da SG, pacientes administrados com ribociclibe + fulvestranto dispenderam significativamente mais tempo em TWiST e TOX. Adicionalmente, o tempo médio em PROG foi menor no grupo ribociclibe + fulvestranto *versus* placebo + fulvestranto.

Nas análises ajustadas por qualidade, a obtenção de resultados significativamente melhores no grupo ribociclibe + fulvestranto se repetiu, uma vez que pacientes alocadas no braço intervenção dispenderam mais tempo nos desfechos de QATWiST e QATOX, além de um menor tempo em QAPROG, comparado a placebo + fulvestranto. Adicionalmente, os desfechos de QASLP, QASG, e Q-TWiST apresentaram resultados favoráveis para o grupo tratado com ribociclibe + fulvestranto, sendo significativo para QASLP e Q-TWiST. Os demais resultados estão reportados na tabela abaixo.

Tabela 12. Resultados dos desfechos ajustados e não ajustados pela qualidade. Jerusalem, 2020.

Desfecho	RIB + FUL		PBO + FUL		Diferença		
	Valor médio	IC 95%	Valor médio	IC 95%	Valor médio	IC 95%	p-valor
SLP	23,76	22,32 a 25,32	17,04	15,24 a 18,96	6,72	4,20 a 9,12	< 0,0001
SG	35,64	34,56 a 36,84	33,24	30,84 a 34,80	2,28	0,36 a 5,16	0,0447
TOX	1,44	1,32 a 1,80	0,36	0,24 a 0,48	1,08	0,84 a 1,44	< 0,0001
TWiST	22,32	20,76 a 23,88	16,68	14,76 a 18,6	5,52	3,12 a 7,92	< 0,0001
PROG	11,88	10,56 a 13,08	16,20	14,16 a 17,64	-4,32	-6,24 a -1,80	0,0001
QATOX	1,20	0,96 a 1,44	0,24	0,12 a 0,48	0,96	0,72 a 1,08	< 0,0001
QATWiST	18,60	17,40 a 19,92	14,16	12,48 a 15,84	4,44	2,40 a 6,60	< 0,0001
QAPROG	9,36	8,40 a 10,32	12,84	11,16 a 14,04	-3,48	-5,04 a -1,32	0,0002
QASLP	19,80	18,48 a 21,12	14,40	12,84 a 16,08	5,40	3,24 a 7,56	< 0,0001

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

QASG	29,16	28,08 a 30,24	27,24	25,20 a 28,68	1,92	0,24 a 4,20	0,0569
Q-TWiST	34,92	33,84 a 36,12	32,28	29,76 a 33,84	2,76	0,84 a 5,40	0,0069

SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TOX: tempo com EAs de grau 3 ou 4 antes da progressão; PROG: tempo entre a progressão da doença e morte sem toxicidade progressão; TWiST: tempo sem a progressão da doença ou toxicidade; QA: ajustado pela qualidade; RIB: ribociclibe; FUL: fulvestranto; PBO: placebo.

Conclui-se que, pacientes tratadas com ribociclibe + fulvestranto dispenderam maior tempo sem toxicidade e progressão (TWiST) e menor tempo em progressão (PROG) que pacientes tratadas com placebo + fulvestranto, endossando a superioridade do tratamento com ribociclibe + fulvestranto em pacientes com câncer de mama metastático ou localmente avançado RH positivo HER2 negativo em pós-menopausa.

Fasching 2018

Fasching *et al.*, 2018⁸⁶, publicaram em forma de resumo uma análise dos desfechos reportados por pacientes do estudo MONALEESA-3 (51), incluindo QVRS.


O TDD de 10% desde o *baseline* na QVRS – avaliada pelos escores estado de saúde global e EORTC QLQ-C30, representado como escala de qualidade de vida – e dor, avaliada pelo *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF) foram comparados entre os braços de tratamento. Os desfechos reportados pelas pacientes também foram avaliados por meio do escore *EuroQol 5-domain 5 level* (EQ-5D-5L).

A proporção de *compliance* dos questionários foi de > 90% no *baseline* para cada avaliação, sendo considerada alta. Em ambos os grupos de tratamento, a média do escore de estado de saúde global foi mantida ou apresentou uma melhora durante os ciclos de tratamento (variação desde o *baseline* até o ciclo 19 [n ≥ 50]; ribociclibe + fulvestranto: 3,6 a 4,9; placebo + fulvestranto: 1,3 a 4,3).

Ao final do tratamento, a adição de ribociclibe ao tratamento com fulvestranto não impactou negativamente no escore estado de saúde global (variação média desde o *baseline*: -5,2 pontos [n=184] *versus* placebo + fulvestranto: -5,2 pontos [n=113]). A mediana de TDD em estado de saúde global não foi alcançada em pacientes tratadas com ribociclibe + fulvestranto (IC 95%: 22,2 a não alcançada) *versus* 19,4 meses em pacientes do grupo placebo + fulvestranto (IC 95%: 16,6 a não alcançada) (HR: 0,80 [IC 95%: 0,60 a 1,05]).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



Para a avaliação da dor por meio do escore BPI-SF, a mediana TDD no grupo ribociclibe + fulvestranto foi de 25,4 meses *versus* não alcançada em pacientes tratadas com placebo + fulvestranto para a pior dor (HR: 0,81 [IC 95%: 0,58 a 1,13]). Para a mediana TDD do índice de gravidade da dor, a comparação entre ribociclibe + fulvestranto *versus* placebo + fulvestranto foi de 25,4 meses *versus* não alcançada, respectivamente (HR: 0,81 [IC 95%: 0,60 a 1,11]). E, para a mediana TDD do índice de interferência da dor, ambos grupos não alcançaram o desfecho (HR: 0,80 [IC 95%: 0,63 a 1,21]).

Conclui-se que ribociclibe + fulvestranto, além de prolongar a SLP e SG, mantém a QVRS das pacientes em comparação com placebo + fulvestranto.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E AGÊNCIAS DE ATS

Kisqali™ (succinato de ribociclibe) foi aprovado pela ANVISA em 2018 sob o número de registro 100681157. No cenário internacional, Kisqali™ (succinato de ribociclibe) possui registro para o tratamento de câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH positivo e HER2 negativo, em mulheres na pós-menopausa, em combinação com fulvestranto pelo FDA e EMA.

A agência internacional de ATS do Reino Unido recomendou a incorporação de ribociclibe em combinação com fulvestranto para o tratamento em segunda linha de pacientes na pós-menopausa com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH positivo e HER2 negativo (Tabela 13).

Tabela 13. Recomendações de agências de ATS internacionais.

País	Status	Indicação
Reino Unido	Incorporação recomendada	Uso combinado com fulvestranto para o tratamento de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH positivo e HER2 negativo em segunda linha.

ATS: avaliação de tecnologia em saúde; RH: receptor hormonal; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



**ESTUDOS DE CUSTO-EFETIVIDADE E
CUSTO-UTILIDADE**

5 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

5.1 Objetivos


O objetivo do presente estudo foi avaliar a relação de custo-efetividade de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) no tratamento de pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH positivo e HER2 negativo, em segunda linha de tratamento, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

O caso-base considera o preço de ribociclibe como PMVG 18% (lista CMED, atualização de 03/03/2021) e uma análise de cenário, apresentado todos os resultados com base no PMVG 0%, também foi realizada.

5.2 População

O modelo foi alimentado com as características da população do estudo MONALEESA-3⁷⁵, composta de mulheres com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH positivo e HER2 negativo, com média de idade de 63 anos, tratadas em segunda linha. Conforme o estudo, segunda linha de tratamento compreende pacientes hormonioterapia resistentes (progressão de doença durante o período de adjuvância ou em até 12 meses após o término da adjuvância) e segunda linha propriamente dita, onde após a adjuvância, a paciente recebe um tratamento de primeira linha e progride, sendo elegível para receber ribociclibe + fulvestranto em segunda linha.

Para a análise de custo-efetividade, foi considerado um cenário base e um cenário alternativo, tanto para preço de ribociclibe PMVG 18%, quanto para PMVG 0%. Para o cenário base, considerou-se a população total do estudo MONALEESA-3 (análise por intenção de tratar – ITT), ou seja, todos os pacientes randomizados, incluindo pacientes em primeira linha (1L) (Pacientes virgens de tratamento e pacientes com câncer de mama avançado adjuvante ou neoadjuvante prévio e intervalo livre de doença > 12 meses) e segunda linha (2L), conforme definição acima. Para o cenário alternativo, foi considerado os dados de eficácia referentes ao corte específico dos pacientes em 2L, que é o objeto da presente proposta de submissão. A justificativa desse racional é pautada no fato que o estudo foi desenhado e teve o cálculo do tamanho de amostra e poder estatístico direcionados para a análise desse espectro de população em 1L e 2L (população total). A análise de cenário se faz importante, pois é a que, de fato, representa as estimativas de eficácia de ribociclibe + fulvestranto em segunda linha, e,



nesse sentido, os resultados desse cenário é que representam, de fato, as relações de custo-efetividade entre as alternativas.

5.3 Horizonte temporal de análise

Foi considerado um horizonte temporal de toda a vida (40 anos), considerado suficientemente longo para avaliação da relação de custo e efetividade dos diferentes tratamentos avaliados, consistente com as boas práticas recomendadas para análise de custo-efetividade^{87,88}.

5.4 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde como fonte pagadora de serviços de saúde. Desta forma, foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados neste contexto, sendo excluídos os custos indiretos.

5.5 Intervenção

A intervenção considerada foi o ribociclibe associado ao fulvestranto. Foi assumido que o ribociclibe foi administrado em dose de 600 mg (3 comprimidos), uma vez por dia, por via oral, durante três semanas, seguido de uma semana de intervalo, em um ciclo de 28 dias, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Fulvestranto é administrado por via intramuscular, em duas injeções de 5 mL (500 mg), uma em cada nádega (área dos glúteos), com intervalo de 1 mês com uma dose adicional de 500 mg dada 2 semanas após a dose inicial. Essa descrição corresponde ao braço intervenção do estudo MONALEESA-3.

5.6 Compradores

Foram considerados como comparadores o tratamento com fulvestranto em monoterapia e a quimioterapia, opções terapêuticas disponíveis no SUS para o tratamento dessa população alvo³³.

5.7 Duração do ciclo

A periodicidade do ciclo é de 28 dias, condizente com a posologia de ribociclibe. A correção de meio ciclo foi empregada.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

5.8 Taxa de desconto

Na análise 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 Saúde⁸⁹.

5.9 Desfechos considerados

O desfecho de efetividade primário da análise foi o de AVAQ (anos de vida ajustados por qualidade), caracterizando, assim, uma análise de custo-utilidade. Também foi considerado o desfecho anos de vida (AV) ganhos. Foram considerados como desfechos econômicos os custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como os custos de aquisição de medicamentos, exames, acompanhamento do paciente, terapias subsequentes após a progressão e eventos adversos. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada.

As estratégias de tratamento foram comparadas por meio da razão de custo-utilidade incremental (RCUI), definida como a relação entre a diferença de custos da intervenção (ribociclibe + IANS) e do comparador (IANS), dividida pela diferença de efetividade entre as respectivas estratégias de tratamento (Equação 1).

Equação 1. Razão de custo-utilidade incremental.

$$RCUI = \frac{Custo_{Ribociclibe} - Custo_{Comparador}}{Efetividade_{Ribociclibe} - Efetividade_{Comparador}}$$


RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; Custo: Custos (em Reais); Efetividade (em AVAQ).

5.10 Modelo Econômico

Um modelo semi-Markoviano não homogêneo foi construído para estimar a SLP, sobrevida pós-progressão (PPS), anos de vida ganho (AV), AVAQs e custos dos tratamentos do CM metastático HR +/- HER2- e que supostamente recebem tratamento com ribociclibe + fulvestranto ou outros tratamentos para essa indicação. O modelo foi desenvolvido no Microsoft Excel.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



No caso-base, as curvas e probabilidades de transição são derivadas da análise da população ITT, que representa em pacientes em 1L e 2L. Na análise de cenário, os resultados são exclusivos para o corte em 2L.


Probabilidades de transição entre os estados de saúde, valores de *utility*, duração e intensidade de tratamento e probabilidade de eventos adversos foram baseados nos dados do estudo MONALEESA-3 e outras fontes publicadas. Os parâmetros de custos foram estimados com base nos valores reembolsados pelo SUS. A relação custo-efetividade incremental (RCEI) foi expressa em termos do custo incremental AVAQ ou AV ganho.

Os estados do modelo incluem sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida pós progressão (SPP) e morte. Os pacientes no estado SLP podem permanecer nesse estado ou passar para o estado SPP ou morte. Os pacientes na SPP podem permanecer nesse estado ou transitar para o estado de morte. Os pacientes que entram no estado morte permanecem lá pela duração do horizonte de tempo de modelagem (estado absortivo). O estado SPP inclui um total de 66 estados de túnel. Com um ciclo de 28 dias, os 66 túneis permitem que as probabilidades de morte após a progressão variem no tempo desde a progressão até os primeiros cinco anos após a progressão, onde após a probabilidade de morte é constante. Para facilitar o rastreamento de óbitos específicos do câncer de mama metastático (mCM), dois estados de morte foram incluídos no modelo: 1) morte por mCM e 2) morte não por mCM. Para fins de simplificação esquemática do modelo, um único estado de morte é apresentado. Embora o modelo não inclua estados para considerar o paciente como em tratamento ou sem tratamento, os custos e *utility* podem depender do status dos pacientes em relação à estarem ou não em tratamento e, portanto, os custos e *utility* serão estimados combinando as informações do tempo até a descontinuação do tratamento pelo tempo no estado com valores de custo e *utility* condicionados ao status de tratamento do paciente. As probabilidades de transição não serão calculadas condicionadas ao status dos pacientes (se em tratamento ou não).

A Figura 14 representa esquematicamente a estrutura do modelo.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



testadas incluíram as estatísticas de ajuste, a inspeção visual das distribuições de sobrevida, as funções de hazard, as razões de hazard dependentes do tempo, as plotagens de gráficos diagnóstico dos efeitos do tratamento e a avaliação da plausibilidade clínica por especialistas.

As medidas de ajuste estatístico incluíram os Critérios de Informação de Akaike (AIC), AIC com Correção (AICc) e Bayesian Information Criteria (BIC). Nas análises, o critério BIC foi usado como medida primária de ajuste estatístico, uma vez que essa estatística impõe uma penalidade relativamente alta no número de parâmetros incluídos na distribuição e, portanto, evita a influência indevida na cauda da distribuição, o que pode ter um grande efeito em longo prazo nas projeções de sobrevida.

Para o ajuste estatístico das curvas, diversas funções paramétricas de sobrevivência foram testadas, sendo elas: exponencial, Weibull, log-normal, log-logística, Gompertz, gamma, gamma generalizada e a partir do método de distribuições de spline cúbica restrita (RCS), que foi aplicado às distribuições Weibull, log-logística e log-normal.

O detalhamento de todo esse processo, para a parametrização de cada probabilidade, é fornecido no ANEXO 4. Abaixo, a descrição será resumida.

5.11.1 Sobrevida Livre de progressão

As probabilidades de eventos de SLP foram estimadas ajustando a distribuição paramétrica de sobrevida aos dados de tempo de falha do paciente individual do MONALEESA-3, para cada um dos subgrupos (análise ITT e 2L).

5.11.1.1 Análise do caso-base – População total ITT

As seguintes distribuições paramétricas foram consideradas para parearem com os dados individuais dos pacientes do estudo MONALEESA-3:

- Exponential;
- Weibull;
- Log-logistic;
- Lognormal;
- Gompertz;
- Generalized gamma;
- Generalized F;
- Restricted cubic spline (RCS) distributions.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Para as distribuições RCS, foram calculadas as distribuições Weibull, log-logística e lognormal. As distribuições RCS usaram um único nó (mais os dois nós limites que estão sempre incluídos). Os nós de limite foram baseados nos tempos mínimo e máximo de falha. O nó não-limite foi baseado na mediana dos tempos de falha. Como é improvável que os pacientes com mCM HR + / HER2- sejam curados com o tratamento, os modelos de cura misto e não-mistos não foram considerados.

Todas as análises previstas para essa definição foram realizadas (ANEXO 4), e as 5 principais distribuições de acordo com o critério BIC foram:

- Lognormal restrita;
- Lognormal irrestrita;
- RCS lognormal restrita;
- Gamma generalizada restrita;
- F generalizada restrita.

Após avaliação das projeções de curto e longo prazo (ANEXO 4), **a distribuição log-normal restrita foi selecionada** com base na qualidade visual e estatística de ajuste. Além disso, esta distribuição produziu projeções do benefício de ribociclibe e fulvestranto (diferença em RMST = 19,2 meses) que são consistentes com a mediana (diferença mediana em RMST = 19,7 meses) entre as várias distribuições consideradas.

5.11.1.2 Análise de cenário – Tratamento de segunda linha

A metodologia para definição da distribuição paramétrica foi a mesma, detalhada no ANEXO 4. De forma resumida, as mesmas distribuições foram consideradas, sendo que as cinco principais, de acordo com o critério BIC, foram:

- Log-normal restrita;
- Log-normal irrestrita;
- Gamma generalizada restrita;
- RCS log-normal restrita;
- Log-logistic restrita.

Após avaliação das projeções de curto e longo prazo (ANEXO 4), foi definida a distribuição log-normal restrita para SLP em 2L, porque teve o melhor ajuste estatístico e visual para os dados KM e produz um benefício projetado mais conservador para ribociclibe e fulvestranto (diferença em RMST = 11,7 meses) em comparação com as outras distribuições paramétricas (diferença mediana em RMST = 13,1 meses).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

5.11.1.3 Probabilidades para os comparadores caso-base (população total ITT)

As distribuições de SLP para a quimioterapia foram estimadas aplicando os HR estimados para as outras comparações nas estimativas de SLP para fulvestranto, utilizando a seguinte fórmula abaixo:

Equação 2. Estimativas de eficácia dos comparadores

$$S[t]_{Comp} = S[t]_{Fulv}^{HR_{Comp\ v\ Fulv}}$$

O HR para SLP para quimioterapia versus fulvestranto foi baseado em estimativas de meta-análise de comparação indireta obtidas por meio de uma revisão não-sistemática da literatura. As comparações indiretas foram calculadas usando a abordagem frequentista (método Bucher). Para as conexões envolvendo mais de um estudo, as estimativas de HR foram agrupadas por meta-análise de efeitos aleatórios⁹⁰.

A Tabela 14 resume as estimativas utilizadas no modelo:

Tabela 14. HR para SLP para população ITT para comparadores.

Comparador	HR (95%CI) vs. Fulvestrant
Fulvestranto 500 mg	1,00 (n/a , n/a)
Ribociclibe + Fulvestranto 500 mg	0,59 (0,49 , 0,71)
Quimioterapia	1,10 (0,78 , 1,56)

A descrição da meta-análise em rede, rede e estudos incluídos, bem como todo o detalhamento da definição do modelo de parametrização para o estado SLP, encontram-se descritos no ANEXO 4.

5.11.1.4 Probabilidades para os comparadores cenário 2L

Para a população em 2L, os estudos mais adequados identificados na revisão formaram nova rede de evidências, conforme ANEXO 4.

A Tabela 15 resume as estimativas dos comparadores utilizados no modelo:

Tabela 15. HR para SLP em 2L para comparadoresHR para SLP em 2L para comparadores.

Comparador	HR (95%CI) vs. Fulvestrant
Fulvestranto 500 mg	1,00 (n/a , n/a)
Ribociclibe + Fulvestranto 500 mg	0,57 (0,44 , 0,74)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

5.11.2 Probabilidades SPP

5.11.2.1 Probabilidade SPP caso base – População total ITT

As probabilidades SPP foram estimadas utilizando os mesmos métodos para obtenção das probabilidades SLP, incluindo as distribuições paramétricas que foram consideradas. Assim, as distribuições paramétricas ajustadas à SPP foram ordenadas de acordo com as estatísticas de ajuste (BIC, AIC, AICc). Além disso, a inspeção visual das distribuições de sobrevida, as funções de hazard, as razões de hazard dependentes do tempo, as plotagens de gráficos diagnóstico dos efeitos do tratamento e a avaliação da plausibilidade clínica por especialistas também foram utilizadas. O resultado de todo esse processo é apresentado no ANEXO 4.

As cinco principais distribuições de acordo com BIC foram:

- Gompertz;
- Weibull;
- Gamma generalizada;
- RCS Weibull;
- RCS log-logistic.

O modelo de Gompertz ajustado a SPP para toda a população ITT teve o melhor ajuste estatístico de acordo com o BIC e o melhor ajuste visual. As taxas de risco projetadas para esta distribuição também são consistentes com os riscos não paramétricos observados. Com base nesses dados, o modelo de Gompertz foi selecionado para uso no caso base.

5.11.2.2 Probabilidade SPP cenário 2L

Utilizando a mesma metodologia, detalhada no ANEXO 4, as 5 principais distribuições paramétricas de acordo com BIC foram:

- Gompertz;
- Generalized gamma;
- Exponential;
- Weibull;
- RCS Weibull.

CONFIDENCIAL

Dado que o modelo de Gompertz teve o melhor ajuste de acordo com o BIC, excelente ajuste visual e riscos projetados que foram consistentes com taxas de risco não paramétricas, ele foi utilizado para esse cenário.

5.11.2.3 Probabilidades SPP para quimioterapia- caso-base (população total ITT)

A maioria dos estudos incluídos nas comparações indiretas para calcular o HR para SLP não reportou dados de SG. Assim, para a quimioterapia, assumiu-se, de maneira conservadora, as mesmas estimativas de SG de fulvestranto, aplicando o HR de 1,0.

A Tabela 16 apresenta as funções utilizadas para parametrização das curvas de cada um dos tratamentos e os valores de HR.

Tabela 16. HR para SG população total ITT.

Comparador	HR (95%CI) vs. Fulvestrant
Fulvestranto 500 mg	1,00 (n/a , n/a)
Ribociclibe + Fulvestranto 500 mg	0,72 (0,57, 0,92)
Quimioterapia	1,00 (n/a , n/a)

5.11.2.4 Probabilidades SPP para os comparadores em 2L

Da mesma forma que na análise ITT, as comparações indiretas foram feitas para o desfecho SLP, sendo que a maioria não reportou dados de SG, impossibilitando as comparações. Assim, assumiu-se, de maneira conservadora, a mesma estimativa de eficácia de fulvestranto para a quimioterapia.

A Tabela 17 apresenta as funções utilizadas para parametrização das curvas de cada um dos tratamentos e os valores de HR.

Tabela 17. HR para SG para os comparadores de interesse - população 2L.


Comparador	HR (95%CI) vs. Fulvestrant
Fulvestrant 500 mg	1.00 (n/a , n/a)
Quimioterapia	1,00 (n/a; n/a)
Ribociclibe + Fulvestranto 500 mg	0,72 (0,57, 0,92)

5.11.3 Descontinuação do tratamento

As probabilidades de permanecer no tratamento (e as probabilidades complementares de descontinuação) foram estimadas usando dados individuais de tempo de falha de

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



paciente individual da MONALEESA-3 usando métodos semelhantes aos descritos acima para PFS e PPS. Assume-se que tempo até descontinuação do tratamento (TTD) para ribociclibe ou fulvestranto não pôde exceder a SLP (ou seja, SLP é usado como um teto para TTD).

5.11.3.1 Probabilidade TTD caso base – População total ITT

Ribociclibe

As mesmas distribuições paramétricas foram consideradas e a mesma metodologia de definição utilizada, detalhada no ANEXO 4. As cinco principais distribuições, com base no BIC, foram:

- RCS Weibull restrita;
- Gamma generalizada restrita;
- RCS Weibull irrestrita;
- Gompertz restrita;
- RCS lognormal restrita.

Com base nos dados (ANEXO 4), o modelo restrito RCS Weibull foi selecionado para uso no caso base para ribociclibe. Este modelo teve o melhor ajuste estatístico e bom ajuste visual para as curvas K-M observadas.

Fulvestranto

As mesmas distribuições paramétricas foram consideradas e a mesma metodologia de definição utilizada, detalhada no ANEXO 4. As cinco principais distribuições, com base no BIC, foram:

- Gamma generalizada restrita;
- RCS Weibull restrita;
- RCS lognormal restrita;
- Gompertz restrita;
- F generalizada restrita.

Com base nos dados (ANEXO 4), o modelo gama generalizado restrito foi selecionado para uso no caso base. Essa distribuição teve o melhor ajuste estatístico e excelente ajuste visual para o K-M observado.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

5.11.3.2 Probabilidade TTD caso base – População 2L

A mesma metodologia foi utilizada e detalhada no ANEXO 4.

Ribociclib

As mesmas distribuições paramétricas foram consideradas e a mesma metodologia de definição utilizada, detalhada no ANEXO 4. As cinco principais distribuições, com base no BIC, foram:

- RCS Weibull restrita;
- Gompertz restrita;
- Gompertz irrestrita;
- Gamma generalizada restrita;
- RCS lognormal restrita.

O modelo RCS Weibull restrita ajustado para TTD de ribociclibe para 2L foi selecionado para uso no modelo. Este modelo teve o melhor ajuste estatístico de acordo com o BIC e excelente ajuste visual para as curvas K-M.

Fulvestranto

As mesmas distribuições paramétricas foram consideradas e a mesma metodologia de definição utilizada, detalhada no ANEXO 4. As cinco principais distribuições, com base no BIC, foram:

- Gamma generalizada restrita;
- RCS lognormal restrita;
- Gompertz restrita;
- RCS Weibull restrita;
- F Generalized F restrita.

De acordo com as estatísticas BIC, a distribuição gama generalizada restrita teve o melhor ajuste estatístico para TTD para fulvestranto; esta distribuição também teve um ajuste visual muito bom para K-M TTD para ambos os grupos de tratamento. Conseqüentemente, essa distribuição foi utilizada para a análise do caso base dos pacientes do Grupo B.

A Tabela 18 abaixo resume as distribuições paramétricas utilizadas para as probabilidades TTD.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Tabela 18. Resumo das distribuições paramétricas utilizadas para população total ITT.

Group	Comparator	Drug	Distribution
Full population	Ribociclib + Fulvestrant	Ribociclib	RCS Weibull restricted
	Ribociclib + Fulvestrant	Fulvestrant	Generalized gamma restricted
	Fulvestrant	Fulvestrant	Generalized gamma restricted
2L	Ribociclib + Fulvestrant	Ribociclib	RCS Weibull restricted
	Ribociclib + Fulvestrant	Fulvestrant	Generalized gamma restricted
	Fulvestrant	Fulvestrant	Generalized gamma restricted

5.11.3.3 Probabilidade TTD para quimioterapia – População total ITT e 2L

Para quimioterapia, não houve o relato dessa informação nos estudos incluídos na rede de evidências de comparação indireta. Desta forma, com base naqueles estudos, foi possível estimar a comparação indireta para TDT de exemestano, estimando um HR de 1,30 (IC 95% 0,92; 0,83).

5.12 Mortalidade da população geral

Para assegurar que a probabilidade de morte aumentava com o tempo à medida que os pacientes envelhecessem, a probabilidade de morte em qualquer ciclo do modelo foi assumida como não sendo menor do que a da população geral, que foi estimada a partir das taxas de mortalidade da população geral pareadas por idade e sexo, derivadas dos dados da tabela de vida específica do Brasil, com base nos dados do IBGE⁹¹.

5.13 Eventos adversos

As incidências de eventos adversos para os tratamentos com fulvestranto e Ribociclib + fulvestranto são provenientes do estudo MONALEESA-3 e estão apresentadas na Tabela 19. As incidências de EAs para quimioterapia foram obtidas do estudo de Rashid e cols.⁹² e os eventos que não constavam nesse estudo complementados pelo estudo de Hansen e cols.⁹³.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Tabela 19. Incidência de eventos adversos.

Eventos Adverso	Ribociclibe	Palbociclibe	Abemaciclibe	Fulvestranto	Quimioterapia
	+	+	+		
	Fulvestrant	Fulvestrant	Fulvestrant		
Anemia	3,10%	3,0%	7,20%	2,1%	38,1%
Decrescimo contagem leucócitos	14,10%	28,0%	8,80%	0%	13,4%
Diarreia	0,60%	0,00%	13,40%	0,08%	14,1%
Fadiga	1,70%	2,0%	2,70%	0,4%	6,8%
Hipertensão	0,00%	2,0%	0,00%	0,00%	0,0%
Aumento ALT	0,00%	2,0%	4,10%	0,0%	3,2%
Aumento Gama GT	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	3,2%
Infecção	0,00%	2,0%	7,00%	0,0%	41,8%
Neutropenia febril	0,00%	0,00%	0,00%	0,0%	9,4%
Neutropenia, assintomática	53,40%	65,0%	26,50%	0,00%	0,0%
Estomatite	0,00%	1,0%	0,50%	0,00%	3,4%

5.14 Utilities

O EQ-5D-3L foi usado para as análises dos caso-base, de acordo com o preferencialmente recomendado pelo NICE⁹⁴. Portanto, os valores de *utility* correspondentes aos que seriam obtidos por meio do EQ-5D-3L foram estimados usando as respostas dos itens do paciente ao EQ-5D-5L obtidos do estudo MONALEESA-3 e o algoritmo de mapeamento de resposta desenvolvido por van Hout e colegas⁹⁵ e no Actual Mapped UK EQ-5D-3L Values (Valores do Índice EQ-5D-5L)⁹⁶.

Os valores mapeados de *utility* EQ-5D-3L foram analisados usando regressão de equações de estimativas generalizadas (uma extensão da regressão do modelo linear generalizado [GLM] para analisar dados com correlação da variável dependente entre as observações) para estimar valores de *utility* para os seguintes estados de saúde mutuamente exclusivos controlados pelos valores de baseline de *utility* por EQ-5D:

- SLP em tratamento (ribociclibe e fulvestranto);
- SLP em tratamento (placebo e fulvestranto);
- SLP sem tratamento;
- SG.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Seis diferentes modelos de regressão foram considerados, para cada grupo, incluindo diferentes combinações das covariáveis, para predizer os valores de *utilities* para os estados de saúde acima. O modelo também incluiu uma covariável para indicar se o paciente estava na fase terminal ou de “quase morte”, definida como dentro de 84 dias após a morte.

5.14.1 Utilities para população total ITT

Para o base-case, o modelo 6 foi escolhido, porque o valor do coeficiente para a covariável de perto de morte foi consistente com um declínio substancial clinicamente esperado na QVRS no período imediatamente anterior ao óbito. Como esperado, os valores de utility foram menores para SPP do que para SLP fora do tratamento (estimativa do coeficiente -0,0421), embora não estatisticamente significativo. Embora os valores de utility estimados para SLP em tratamento ou sem tratamento fossem semelhantes, assim como aqueles para SLP em tratamento recebendo ribociclibe mais fulvestrant e SLP em tratamento recebendo placebo e fulvestranto, os valores de utility ficaram ligeiramente mais baixos para os pacientes recebendo ribociclibe mais fulvestranto do que placebo e fulvestranto, e também ligeiramente mais baixos para pacientes sem tratamento do que com tratamento, pois os pacientes que descontinuam o tratamento podem fazê-lo devido aos efeitos colaterais intoleráveis do tratamento. Usando a equação de regressão, as medias preditas dos valores de utility por estado são sumarizadas na Tabela 20 abaixo:

Tabela 20. Valores médios de utilities preditos para os estados de saúde com base em análises de regressão GEE de avaliações de EQ-5D-3L para população total ITT.

Estado de Saúde	Utility	Intervalo de confiança 95%	EP
SLP em tratamento (ribociclibe e fulvestranto)	0.767	0.7579, 0.7769	0.005
SLP em tratamento (placebo e fulvestranto)	0.771	0.7584, 0.7833	0.006
SLP sem tratamento	0.758	0.7262, 0.7901	0.016
SPP	0.716	0.6931, 0.7390	0.012
Fase terminal (disutility)	-0.183	-0.4058, 0.0391	0.114

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

5.14.2 Utilities para população 2L

Para a análise em 2L, o modelo 5 foi escolhido. Este modelo inclui uma covariável para o utility de linha de base, covariáveis específicas do grupo de tratamento para SLP em tratamento e uma covariável para SPP. Os valores de utility da linha de base foram preditores significativos de valores de utility de acompanhamento em todas as regressões. Como esperado, os valores de utility foram menores para SPP do que para SLP sem tratamento (estimativa do coeficiente -0,1025) e foi estatisticamente significativo. Os valores de utility também foram menores para SLP em tratamento para ribociclibe mais fulvestranto e fulvestranto vs SLP sem tratamento, embora essas covariáveis não fossem estatisticamente significativas. Este resultado difere daquele para a população total, para o qual os valores de utility foram menores para o período sem tratamento. Isso pode ser resultado do número relativamente pequeno de avaliações para pacientes do Grupo 2L no período sem tratamento. O valor de utility específico do grupo de tratamento previsto para SLP em tratamento é ligeiramente maior para ribociclibe mais fulvestranto versus monoterapia com fulvestranto (diferença de 0,0137). Este resultado é qualitativamente diferente daquele para a população total em que o valor de utility para pacientes recebendo tratamento ativo foi um pouco menor do que para pacientes recebendo placebo. Embora se possa esperar que os valores de utility devam ser mais baixos para os pacientes recebendo tratamento ativo do que o placebo devido às toxicidades do primeiro, dado o perfil de toxicidade relativamente leve do ribociclibe e a melhora na resposta com o ribociclibe, o achado não é irracional, uma vez que uma resposta melhorada pode ser associada a valores de utility melhorados. O modelo 6 não foi escolhido em parte pelo fato de que o coeficiente para a covariável de quase morte parecia ser insignificante (-0,0039) e não era consistente com um declínio clinicamente esperado na QVRS no período imediatamente anterior à morte. Usando a equação de regressão, as médias preditas dos valores de utility por estado são sumarizadas na Tabela 21 abaixo:

Tabela 21. Valores médios de utilities preditos para os estados de saúde com base em análises de regressão GEE de avaliações de EQ-5D-3L para população 2L.

	Utility	Intervalo de confiança 95%	EP
SLP em tratamento (ribociclibe e fulvestranto)	0.769	0.756, 0.781	0.006
SLP em tratamento (placebo e fulvestranto)	0.755	0.738, 0.772	0.009

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

SLP sem tratamento	0.800	0.756, 0.844	0.023
SPP	0.698	0.669, 0.727	0.015
Fase terminal (disutility)	-0.183	-0.4058, 0.0391	0.114

5.15 Uso de recursos em saúde e custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados à aquisição de medicamentos, acompanhamento dos pacientes e manejo de eventos adversos. As estimativas de itemificação dos recursos, que detalham a composição dos valores, encontram-se no ANEXO 5.

5.15.1 Custos dos tratamentos

O custo mensal com aquisição de Ribociclibe foi definido com base no Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG, com 18% de imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços (ICMS) (lista CMED atualização em 03/03/2021). Na análise de cenário, considerou-se o preço de ribociclibe como PMVG 0%. Para a hormonioterapia (IA ou tamoxifeno) e quimioterapia considerou-se, respectivamente, o custo de R\$ 301,50 da hormonioterapia do carcinoma de mama avançado – 2ª linha (Letrozol), código Sigtap 03.04.02.033-8 e o custo de R\$ 2.378,90 da APAC de quimioterapia do carcinoma de mama avançado – 2ª linha, código Sigtap 03.04.02.014-1, listados na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Os mesmos valores foram considerados na análise de cenário.

Os custos da intervenção por ciclo foram calculados multiplicando os dias esperados de medicação recebida por ciclo pelos custos esperados da medicação por dia de uso. Para qualquer ciclo do modelo, os dias esperados de uso da medicação para cada estratégia de tratamento foram calculados considerando o tempo até descontinuação. Para os tratamentos disponíveis no SUS foi aplicado o valor da APAC por mês/ciclo.

Os custos diários da intervenção foram calculados pela multiplicação dos custos por unidade (por exemplo, mg) pelo número de unidades usadas por dia. Os custos por unidade foram obtidos dividindo o preço de lista por embalagem pelo número de mg / embalagem.

A Tabela 22 resume as apresentações de ribociclibe e o custo mensal utilizado no modelo.

Tabela 22. Custo com tratamento (Pré-progressão).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



Tratamento	Preço PMVG 18%	Preço PMVG 0%	Custo por mês PMVG 18%	Custo por mês PMVG 0%
Ribociclibe 600mg	R\$ 12.814,75	R\$ 10.226,34	R\$ 13.930,32	R\$ 11116,58
Ribociclibe 400mg	R\$ 8.543,17	R\$ 6816,56	R\$ 9.286,88	R\$ 7411,05
Ribociclibe 200mg	R\$ 4.271,58	R\$ 3408,78	R\$ 4.643,44	R\$ 3705,53
Hormonioterapia	R\$ 301,50	R\$ 301,50	R\$ 301,50	R\$ 301,50
Quimioterapia	R\$ 2378,90	R\$ 2378,90	R\$ 2378,90	R\$ 2378,90

Custos de administração da quimioterapia não foram considerados na análise por já integrarem o valor da APAC.

5.15.2 Custos com tratamento subsequente

Para calcular o custo com terapias subsequentes, considerou-se o tratamento de hormonioterapia e quimioterapia em segundas linhas e os custos foram estimados com base nas respectivas APACs de segunda linha. Assim, para a hormonioterapia de 2º linha (código Sigtap 03.04.02.033-8) utilizou-se o valor de R\$ 301,50 e para a quimioterapia de 2º linha (código Sigtap 03.04.02.014-1) o valor de R\$ 2378,90.

Para compor o custo médio das terapias subsequentes, calculou-se uma média ponderada da participação de mercado estimada para o tratamento com hormonioterapia e quimioterapia. Essas participações de mercado foram obtidas de um estudo original Novartis que utilizou dados do DATASUS, cuja metodologia está detalhada no ANEXO 7 e será mais bem detalhado na seção de impacto orçamentário. Assim, nesse estudo, observou-se que, em segunda linha, 77% das pacientes usam hormonioterapia e 23% usam quimioterapia, gerando um valor médio ponderado de R\$ 389,65 mensais, que foi utilizado no modelo.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

5.15.3 Custo de acompanhamento

O padrão de uso de recursos para o acompanhamento dos pacientes em SLP e pós progressão foi definido de acordo com a opinião de especialistas e custeado com base na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP).

Recursos em saúde específicos para ribociclibe foram considerados para o estado SLP. Nesse sentido, conforme indicação em bula, a realização de 3 eletrocardiogramas (ECG) ribociclibe é necessária, sendo um antes do início, um segundo no início do primeiro ciclo e um terceiro no início do segundo ciclo. Não há necessidade de exames ECG adicionais ao longo do tratamento. A Tabela 23 abaixo resume esse padrão:

Tabela 23. Consumo de recursos exclusivos com inibidores CDK 4/6.

Item	Custo por unidade	Ribociclibe + fulvestranto
Exame função hepática	R\$2,01	1
Hemograma completo	R\$ 4,11 1X	1
ECG	R\$ 5,15 3X	3
Total		R\$ 21,7

Outros recursos em saúde foram considerados para o monitoramento mensal da doença no estado SLP, resumidos na Tabela 24 abaixo:

Tabela 24. Custo de acompanhamento do paciente em SLP.

Item	Pacientes em uso	Utilização mensal	Custo (em R\$)	Custo mensal (em R\$)
Consulta com especialista	100%	1	10,0	10,0
Testes de função Hepática	100%	2	2,01	4,02
Hemograma Completo*	100%	1	4,11	4,11
TC de abdomen	50%	1	138,6	69,3
TC de tórax	50%	1	138,6	69,3
Pet Scan	20%	1	2107,2	421,44

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Custo total de acompanhamento em SLP

R\$ 578,26

A descrição dos itens que compõem esses custos se encontram no ANEXO 5.

Para o estado SPP, foram considerados os custos referentes às complicações de metástases mais comuns. A Tabela 25 resume os custos, que estão detalhados no ANEXO 5.

Tabela 25. Custo de acompanhamento dos pacientes pós progressão.

Item	Valor unitário	Frequência	Distribuição	Custo Total
Metástase hepática	R\$ 18,843.17	24.8%	33.0%	R\$ 6,222.51
Metástase pulmonar	R\$ 3,539.32	24.2%	32.2%	R\$ 1,140.50
Metástase óssea	R\$ 5,863.27	26.1%	34.8%	R\$ 2,037.70
Custo total de acompanhamento em progressão				R\$ 9,400.71

5.15.4 Custos com eventos adversos

Os custos dos eventos adversos foram estimados com base nos valores praticados no SUS e podem ser resumidos conforme a Tabela 26 abaixo.

O detalhamento dos itens que compõem essas estimativas encontra-se no ANEXO 5.

Tabela 26. Custos com eventos adversos.

Evento Adverso	Valor calculado
Anemia	R\$ 1.735,68
Alterações de enzimas hepáticas	R\$ 70,78
Neutropenia/leucopenia	R\$ 304,71
Neutropenia Febril	R\$ 1.579,31
Diarreia	R\$ 438,54
Fadiga	R\$ 35,99
Dor	R\$ 198,31
Hipertensão	R\$ 249,11
Estomatite	R\$ 359,44
Infecção	R\$ 1.080,41

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

5.15.5 Custos de fim de vida

O custo de fim de vida foi estimado com base no procedimento “TRATAMENTO DE PACIENTE SOB CUIDADOS PROLONGADOS POR ENFERMIDADES ONCOLÓGICAS”, código Sigtap 03.03.13.006-7, em R\$ 1.176,97.

5.16 Análises de Sensibilidade

Análises de sensibilidade determinística e probabilística foram realizadas.

5.16.1 Análise de sensibilidade determinística

Uma análise de sensibilidade determinística foi realizada para explorar o impacto da mudança de pressupostos sobre os principais valores de parâmetros do modelo na RCEI. A análise de sensibilidade inclui o gráfico de tornado, nos quais uma variável numérica é variada em uma faixa especificada para medir seu impacto na RCEI. Os parâmetros incluídos nas parcelas de tornado foram variados em +/- 25%, a fim de avaliar o impacto relativo desses parâmetros nas estimativas de custo-efetividade. Essa abordagem para a variação do parâmetro fornece uma avaliação da sensibilidade relativa dos resultados do modelo às alterações nos valores dos parâmetros, sem levar em conta a precisão relativa de tais estimativas. As variáveis consideradas foram:

- Taxa de desconto varia entre 0% e 6%;
- Custos: gerenciamento de doenças, aquisição de tratamento, administração e monitoramento variados \pm 25%;
- *Utilities*: estados de SLP e PD variando de acordo com o erro padrão;
- Dados clínicos: HR aplicada para SLP/SG variando nos limites do IC 95%;
- Horizonte temporal;
- Doses de intensidade relativa do ribociclibe.

5.16.2 Análise de sensibilidade Probabilística

Análises probabilísticas (PSAs) foram geradas por amostragem simultânea das distribuições de probabilidade estimadas dos parâmetros do modelo. Para os parâmetros selecionados derivados do estudo MONALEESA-3 (isto é, distribuições de parâmetros de sobrevida e distribuições de eventos por tipo), o modelo amostra a partir

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

das distribuições de bootstrap para essas estimativas de parâmetros. O uso das distribuições de bootstrap para as estimativas de parâmetros assegura que os parâmetros das distribuições de sobrevivência SLP e SPP, bem como os outros parâmetros derivados de MONALEESA-3, estejam correlacionados adequadamente.

Para cada simulação, os custos esperados e AVAQs foram calculados para cada comparador, juntamente com as diferenças entre os comparadores em custos esperados e AVAQs. Estatísticas descritivas foram geradas com base nos valores simulados para custos, AVAQs, custos incrementais e AVAQs incrementais. Intervalos de credibilidade de 95% foram calculados para estes resultados com base nos percentis 2,5 e 97,5 das simulações.

A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com base em 500 simulações. Os parâmetros que foram amostrados e as respectivas distribuições utilizadas são reportados na Tabela 27 abaixo:

Tabela 27. Parâmetros e distribuições adotados para análise de sensibilidade.

Parâmetros e distribuições utilizadas
Dose relativa de intensidade (distribuição normal)
Valores de utility por estado de saúde (distribuição normal multivariada)
Parâmetros de SLP (bootstrap)
Parâmetros de SPP (bootstrap)
Tempo até descontinuação (bootstrap)

5.17 Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI) quando o desfecho foi anos de vida ganhos e pela razão de custo-utilidade incremental (RCUI) quando a efetividade foi AVAQ.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

5.17.1 Base-case – População total (análise ITT) – (ribociclibe PMVG 18%)

O modelo M-3 no caso-base com ribociclibe precificado por PMVG 18% e a população total (análise ITT, 1L + 2L), teve como comparadores o fulvestranto e a quimioterapia. Para esse contexto, os custos totais com ribociclibe + fulvestranto foram estimados em R\$ 330.549 e, com fulvestranto em monoterapia, foram estimados em R\$ 41.257, o que representa um custo incremental positivo de R\$ 289.292. A efetividade de ribociclibe + fulvestranto em anos de vida ganho foi de 5,36 comparado a 3,6 com a monoterapia com fulvestranto, o que representa um incremento de efetividade de vidas ganhas de 1,77. Quando a efetividade foi AVAC, temos, respectivamente 4,0 AVACs e 2,66, o que representa 1,33 AVAQs incrementais com o tratamento com ribociclibe + fulvestranto comparado ao fulvestranto em monoterapia. Com base nessas estimativas e na equação do cálculo das RCEI e RCUI, temos que a RCEI estimada foi de R\$ 163.839 para cada ano de vida ganho e foi de R\$ 216.841 para cada AVAC ganho.

Quando o comparador considerado foi a quimioterapia, os custos totais com essa terapia foram estimados em R\$ 60.857, o que resulta em um custo incremental total de ribociclibe + fulvestranto comparado à quimioterapia de R\$ 269.692. Os anos de vida ganho com quimioterapia foram estimados em 3,4, o que resulta em um incremental respectivo de R\$ 1,97 anos de vida ganhos. Os AVAQ com quimioterapia foram estimados em 2,51, o que resulta em um incremental de 1,49. Dessa forma, a RCEI de ribociclibe + fulvestranto comparado à quimioterapia foi estimada em R\$ 137.188 por anos de vida ganho e a RCUI foi estimada em R\$ 180.758 por AVAQ.

Os resultados são sumarizados na Tabela 30 abaixo:

Tabela 28. Resultados da análise de custo-efetividade/utilidade Ribociclibe + fulvestranto versus comparadores.

M-3 População total			
	Custo incremental	AVAQ incremental	RCUI
Fulvestranto	R\$ 289.292	1,33	R\$ 216.841
		AV incremental	RCEI
		1,77	R\$ 163.839
Quimioterapia	R\$ 269.692	AVAQ incremental	RCUI
		1,49	R\$ 180.758
		AV incremental	RCEI

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

		1,97	R\$ 137.188
--	--	------	-------------

5.17.2 Análise de cenário do base-case – População em 2L (ribociclibe PMVG 18%)

Quando o modelo utiliza as curvas de sobrevida geradas apenas para os pacientes que foram tratados em 2L, que é a população específica da presente proposta de incorporação, mantendo os demais parâmetros idênticos à análise do caso-base, temos os seguintes resultados:

Na comparação com fulvestranto em monoterapia, os custos totais com ribociclibe + fulvestranto foram estimados em R\$ 330.599 e, com fulvestranto em monoterapia, foram estimados em R\$ 41.055, o que representa um custo incremental positivo de R\$ 289.544. A efetividade de ribociclibe + fulvestranto em anos de vida ganho foi de 5,46 comparado a 3,59 com a monoterapia com fulvestranto, o que representa um incremento de efetividade de vidas ganhas de 1,87. Quando a efetividade foi AVAC, temos, respectivamente, AVACs de 4,1 para ribociclibe + fulvestranto e 2,61 para monoterapia com fulvestranto, o que representa 1,49 AVAQs incrementais com o tratamento com ribociclibe + fulvestranto comparado ao fulvestranto em monoterapia. Com base nessas estimativas e na equação do cálculo das RCEI e RCUI, temos que a RCEI estimada foi de R\$ 154.673 para cada ano de vida ganho e foi de R\$ 193.963,00 para cada AVAC.

Quando o comparador considerado foi a quimioterapia, os custos totais com essa terapia foram estimados em R\$ 62.641,00, o que resulta em um custo incremental total de ribociclibe + fulvestranto comparado à quimioterapia de R\$ 267.958,00. Os anos de vida ganho com quimioterapia foram estimados em 2,84, o que resulta em um incremental respectivo de 2,61 anos de vida ganhos. Os AVAQ com quimioterapia foram estimados em 2,05, o que resulta em um incremental de 2,05. Dessa forma, a RCEI de ribociclibe + fulvestranto comparado à quimioterapia foi estimada em R\$ 102.518,00 por anos de vida ganho e a RCUI foi estimada em R\$ 130.713 por AVAQ.

Os resultados são sumarizados na Tabela 31 abaixo:

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Tabela 29. Resultados da análise de custo-efetividade/utilidade Ribociclibe + fulvestranto versus comparadores.

M-3 2L			
	Custo incremental	AVAQ incremental	RCUI
Fulvestranto	R\$ 289.544	1,49	R\$ 193.963,00
		AV incremental	RCEI
		1,87	R\$ 154.673,00
Quimioterapia	R\$ 267.958	AVAQ incremental	RCUI
		2,05	R\$ 130.713,00
		AV incremental	RCEI
		2,61	R\$ 102.518,00

5.17.3 Cenário possível – População total (análise ITT) – (ribociclibe PMVG 0%)

O modelo M-3 no cenário possível com ribociclibe precificado por PMVG 0% e a população total (análise ITT, 1L + 2L), teve como comparadores o fulvestranto, a quimioterapia e, adicionalmente, os demais inibidores de CDK 4/6 abemaciclibe e palbociclibe, ainda que eles não tenham indicação em primeira linha de tratamento. Para esse contexto, os custos totais com ribociclibe + fulvestranto foram estimados em R\$ 273.910 e, com fulvestranto em monoterapia, foram estimados em R\$ 41.257, o que representa um custo incremental positivo de R\$ 232.652. A efetividade de ribociclibe + fulvestranto em anos de vida ganho foi de 5,36 comparado a 3,6 com a monoterapia com fulvestranto, o que representa um incremento de efetividade de vidas ganhas de 1,77. Quando a efetividade foi AVAC, temos, respectivamente 4,0 AVACs e 2,66, o que representa 1,33 AVAQs incrementais com o tratamento com ribociclibe + fulvestranto comparado ao fulvestranto em monoterapia. Com base nessas estimativas e na equação do cálculo das RCEI e RCUI, temos que a RCEI estimada foi de R\$ 131.761 para cada ano de vida ganho e foi de R\$ 174.386 para cada AVAC ganho.

Quando o comparador considerado foi a quimioterapia, os custos totais com essa terapia foram estimados em R\$ 60.857, o que resulta em um custo incremental total de ribociclibe + fulvestranto comparado à quimioterapia de R\$ 213.053. Os anos de vida ganho com quimioterapia foram estimados em 3,4, o que resulta em um incremental respectivo de R\$ 1,97 anos de vida ganhos. Os AVAQ com quimioterapia foram

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

estimados em 2,51, o que resulta em um incremental de 1,49. Dessa forma, a RCEI de ribociclibe + fulvestranto comparado à quimioterapia foi estimada em R\$ 108.376 por anos de vida ganho e a RCUI foi estimada em R\$ 142.796 por AVAQ.

Os resultados são sumarizados na Tabela 30 abaixo:

Tabela 30. Resultados da análise de custo-efetividade/utilidade Ribociclibe + fulvestranto versus comparadores.

M-3 População total			
	Custo incremental	AVAQ incremental	RCUI
Fulvestranto	R\$ 232.652	1,33	R\$ 174.386
		AV incremental	RCEI
		1,77	R\$ 131.761
Quimioterapia	R\$ 213.053	AVAQ incremental	RCUI
		1,49	R\$ 142.796
		AV incremental	RCEI
		1,97	R\$ 108.376

5.17.4 Cenário possível – População em tratamento de 2L (ribociclibe PMVG 0%)

Quando o modelo utiliza as curvas de sobrevida geradas apenas para os pacientes que foram tratados em 2L, que é a população específica da presente proposta de incorporação, mantendo os demais parâmetros idênticos à análise do caso-base, temos os seguintes resultados:

Na comparação com fulvestranto em monoterapia, os custos totais com ribociclibe + fulvestranto foram estimados em R\$ 273.959 e, com fulvestranto em monoterapia, foram estimados em R\$ 41.055, o que representa um custo incremental positivo de R\$ 232.904. A efetividade de ribociclibe + fulvestranto em anos de vida ganho foi de 5,46 comparado a 3,59 com a monoterapia com fulvestranto, o que representa um incremento de efetividade de vidas ganhas de 1,87. Quando a efetividade foi AVAC, temos, respectivamente, AVACs de 4,1 para ribociclibe + fulvestranto e 2,61 para monoterapia com fulvestranto, o que representa 1,49 AVAQs incrementais com o tratamento com ribociclibe + fulvestranto comparado ao fulvestranto em monoterapia. Com base nessas estimativas e na equação do cálculo das RCEI e RCUI, temos que a

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

RCEI estimada foi de R\$ 124.416,00 para cada ano de vida ganho e foi de R\$ 156.020,00 para cada AVAC.

Quando o comparador considerado foi a quimioterapia, os custos totais com essa terapia foram estimados em R\$ 62.641,00, o que resulta em um custo incremental total de ribociclibe + fulvestranto comparado à quimioterapia de R\$ 211.318,00. Os anos de vida ganho com quimioterapia foram estimados em 2,84, o que resulta em um incremental respectivo de 2,61 anos de vida ganhos. Os AVAQ com quimioterapia foram estimados em 2,05, o que resulta em um incremental de 2,05. Dessa forma, a RCEI de ribociclibe + fulvestranto comparado à quimioterapia foi estimada em R\$ 80.848,00 por anos de vida ganho e a RCUI foi estimada em R\$ 103.084 por AVAQ.

Os resultados são sumarizados na Tabela 31 abaixo:

Tabela 31. Resultados da análise de custo-efetividade/utilidade Ribociclibe + fulvestranto versus comparadores.

M-3 2L			
	Custo incremental	AVAQ incremental	RCUI
Fulvestranto	R\$ 232.904	1,49	R\$ 156.020,00
		AV incremental	RCEI
		1,87	R\$ 124.416,00
Quimioterapia	R\$ 211.318	AVAQ incremental	RCUI
		2,05	R\$ 103.084,00
		AV incremental	RCEI
		2,61	R\$ 80.848,00

5.18 Análise de sensibilidade

5.18.1 Análise de sensibilidade probabilística

5.18.1.1 Caso-base: População total (análise ITT)

A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com base em 500 simulações. Os resultados estão apresentados na Figura 15 para o desfecho QALY.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

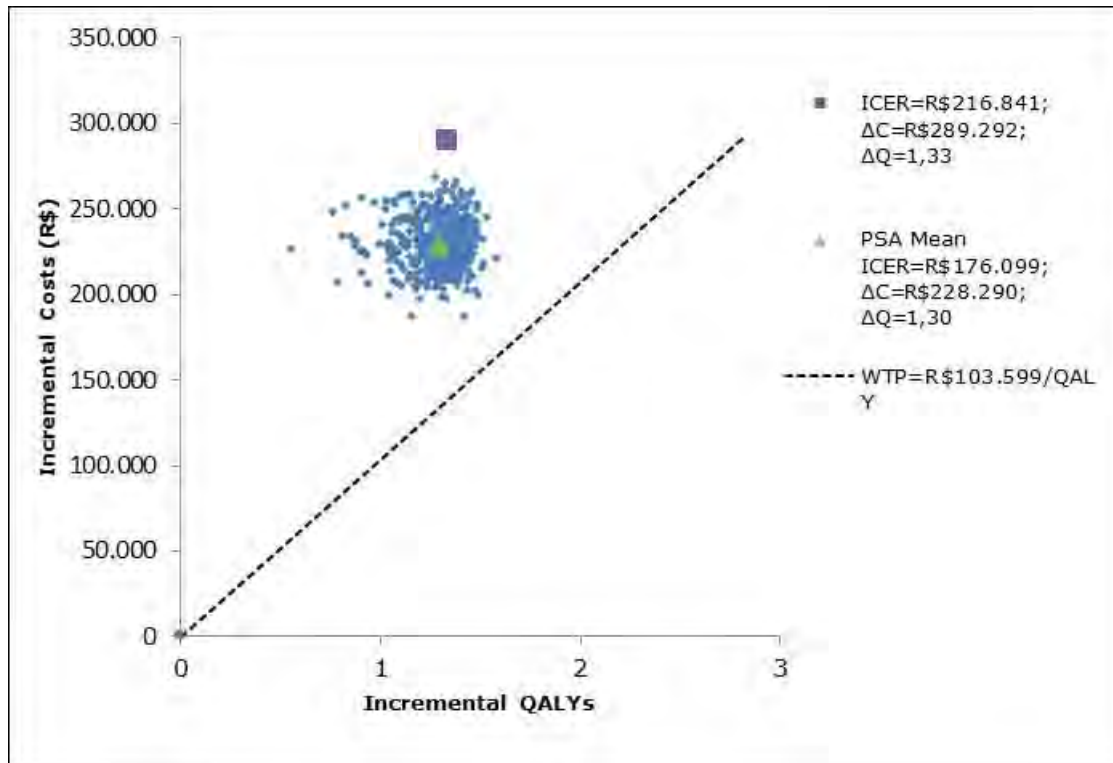


Figura 15. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Plano de custo-efetividade.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mantiveram-se coerentes com aqueles apresentados no cenário base em relação ao plano de custo-efetividade, porém apresentaram estimativas de RCUI de menores magnitudes (R\$ 176.099,00 por AVAQ). As simulações apresentaram precisão, evidenciando a robustez do modelo. Todas as 100% das simulações tiveram resultado no quadrante I (maior custo e maior efetividade incremental).

5.18.1.2 Cenário: População em tratamento de 2L

A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com base em 500 simulações. Os resultados estão apresentados na Figura 16 para o desfecho QALY.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

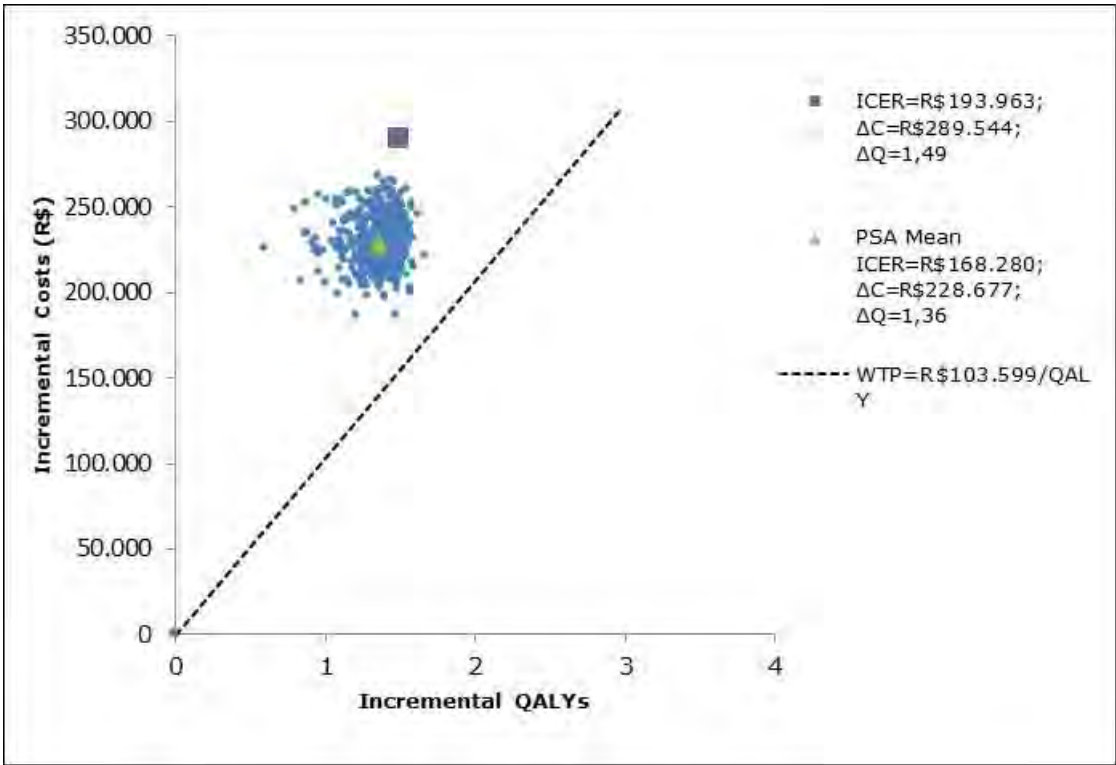


Figura 16. Resultados da análise de sensibilidade probabilística para o corte em 2L– Plano de custo-efetividade.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mantiveram-se coerentes com aqueles apresentados no cenário base em relação ao plano de custo-efetividade, porém apresentaram estimativas de RCUI de menores magnitudes (R\$ 176.099,00 por AVAQ). As simulações apresentaram precisão, evidenciando a robustez do modelo. Todas as 100% das simulações tiveram resultado no quadrante I (maior custo e maior efetividade incremental).

5.18.2 Análise de sensibilidade determinística univariada

A análise de sensibilidade determinística busca explorar o impacto que mudanças em cada um dos parâmetros-chave do modelo podem gerar no resultado de RCUI. Nesta análise, é gerado um gráfico de tornado (Figura 17 e Figura 18), no qual cada variável numérica do modelo é variada ao longo de um intervalo específico para medir seu impacto na relação custo-utilidade. Os parâmetros incluídos no gráfico de tornado foram variados em +/- 25% para avaliar o impacto relativo desses parâmetros na estimativa de custo-utilidade.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

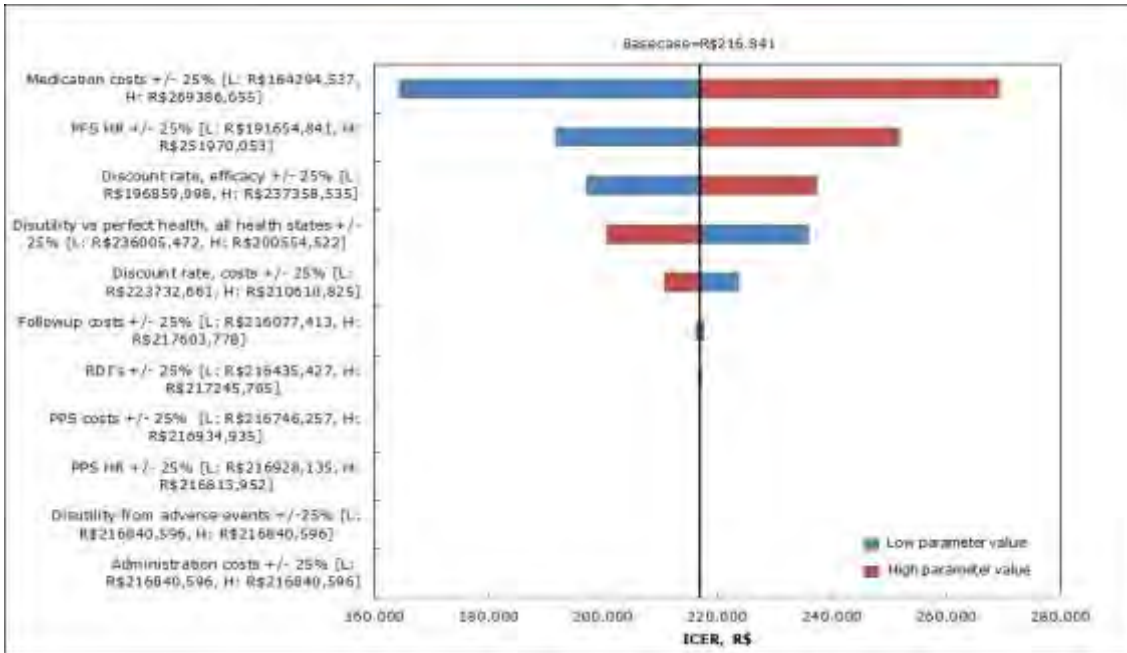


Figura 17. Resultados da análise de sensibilidade determinística – cenário base.

As variações das estimativas de custos dos ribociclibe, taxas de desconto na efetividade e valores de disutility foram as variáveis que apresentaram maior impacto nas estimativas dos resultados.

Para as estimativas da associação ribociclibe + fulvestranto, específicas para 2L e de acordo com o caso-base (ribociclibe PMVG 18%), temos o seguinte gráfico de tornado:

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

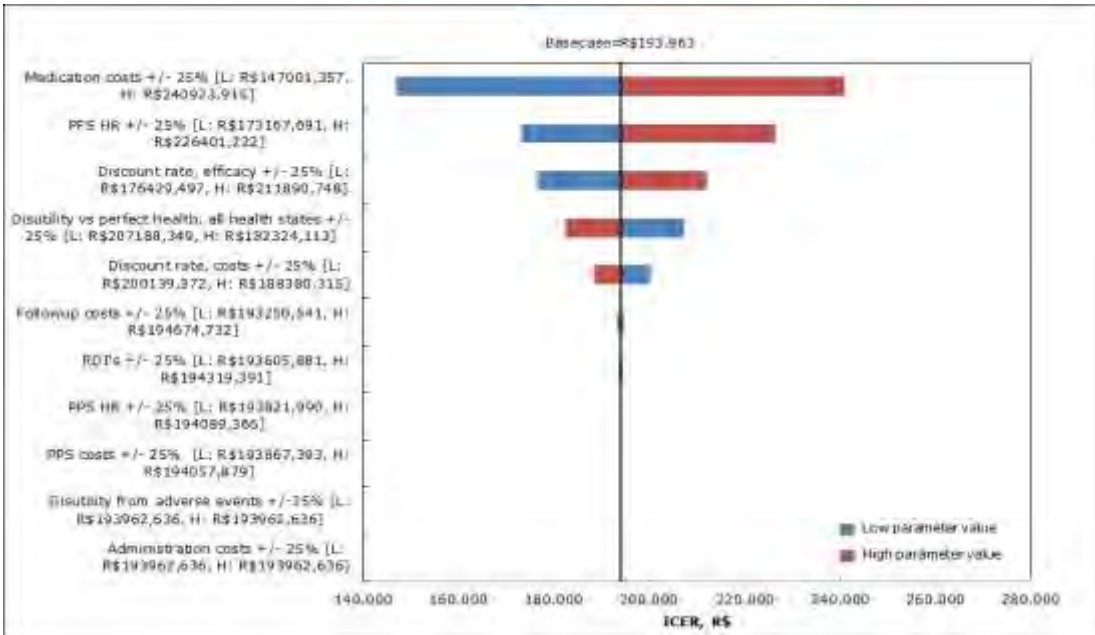


Figura 18. Resultados da análise de sensibilidade determinística – cenário alternativo.

A variação das estimativas do custo de ribociclib e HRs para SLP foram as variáveis que apresentaram maior impacto nas estimativas dos resultados, seguido pelos parâmetros de taxa de desconto e valores de disutility.



CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



AVALIAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

6 AVALIAÇÃO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação Kisqali™ (succinato de ribociclibe) + fulvestranto como opção de tratamento de pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH positivo e HER2 negativo, em segunda linha de tratamento, sob perspectiva do Sistema Único de Saúde.

O modelo simula o acompanhamento da população por 5 anos, onde, com base nas estimativas de SLP para cada alternativa, a paciente recebe até a quarta linha de tratamento após sofrer as progressões da doença. Além disso, o modelo considera os custos com eventos adversos, com base nas mesmas estimativas utilizadas no modelo de custo-efetividade descrito na seção anterior. A população elegível foi definida com base em um estudo original Novartis dos dados do DATASUS (demanda aferida), descrito a seguir, representando a demanda aferida de pacientes com CM avançado RH+/HER2- no SUS

O caso base representa o preço de ribociclibe utilizando os valores de PMVG 18%. Uma análise de cenário possível irá considerar as estimativas de impacto orçamentário com base no PMVG 0% para ribociclibe. Para cada cenário, outras duas estimativas serão apresentadas, representando participações de mercado para ribociclibe que vão variar para mais e para menos em relação ao caso-base, para definição de um intervalo de incerteza.

6.1 População elegível

O modelo é povoado com estimativas de prevalência para o ANO 1 e estimativas de novos pacientes para os anos subsequentes. Considerou-se não apenas os pacientes tratados com hormonioterapia, mas também os tratados com quimioterapia, já que se trata de uma opção disponível no SUS e a sua não consideração estaria subestimando os pacientes elegíveis.

A população elegível do estudo foi estimada com base em um estudo original Novartis realizado na base de dados do DATASUS (demanda aferida). Para tanto, o estudo considerou o período de 5 anos, entre 2015 e 2019, e os dados foram extraídos por meio do acesso ao endereço eletrônico no <ftp://ftp.datasus.gov.br/> no dia 14/06/2020.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Foram levantados todos os dados de atendimentos (ambulatorial – hormonioterapia e quimioterapia, primeira e segundas linhas) no período e que apresentaram o CID C50. Pacientes que não apresentaram atendimentos para o estadiamento de interesse no período foram excluídos da análise. Para a definição da linha posterior à segunda (3L, 4L ou 5L+), adotou-se a proxy de progressão na ocasião onde o paciente trocou a classe terapêutica (e não moléculas de mesma classe) durante o uso de APAC de segunda linha. Por exemplo, estava em uso de anastrozol e trocou para fulvestranto; ou estava em uso de quimioterapia em 2L e trocou para hormonioterapia em 2L. Se ele trocou de anastrozol para letrozol, por exemplo, esse caso não configuraria troca de classe.

A metodologia do estudo conduzido para estimar a população com CM avançado RH+/HER2- tratada no SUS durante os anos de 2015 a 2019 e todo o seu detalhamento são descritos no ANEXO 6.

Foram identificadas 64.835 interações de pacientes com CM RH+ e HER-2 com as linhas de tratamento no período de interesse. São interações porque o paciente que estava em 1L em um ano e progrediu para 2L no mesmo ano foi contabilizado duas vezes. Se no mesmo ano ele progride para segunda e terceira, ele foi computado três vezes e assim por diante.

Quando estes são classificados de acordo com a linha de tratamento, prevalência para o ano de 2015, e novos pacientes a partir de então, os pacientes puderam ser estratificados conforme o seguinte quantitativo:

Tabela 32. Distribuição dos pacientes e acordo com as linhas de tratamento.

Tipo	Linha	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Hormonioterapia	1L	8591	2221	2615	3042	3331	19800
	2L	10297	2581	2279	2337	2612	20106
	3L	508	544	530	504	577	2663
	4L	124	249	228	231	250	1082
	5L+	25	54	95	85	103	362
Quimioterapia	1L	1495	1091	1162	1097	1084	5929
	2L	1247	1051	1108	1124	1254	5784
	3L	828	1090	1142	1116	1130	5306
	4L	211	540	607	624	716	2698
	5L+	27	171	262	296	349	1105
Total		23353	9592	10028	10456	11406	64835

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Desta forma, considerando apenas os pacientes em segunda linha de tratamento, de acordo com a tabela acima, temos o seguinte quantitativo de pacientes em 2L tratados no SUS entre os anos de 2015 e 2019:

Tabela 33. Estimativa de pacientes em 2L atendidos pelo SUS.

	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Hormonioterapia 2L	10297	2581	2279	2337	2612	20106
Quimioterapia 2L	1247	1051	1108	1124	1254	5784
Total	11544	3632	3387	3461	3866	25890

Estimativa de prevalência para o ano de 2022:

O modelo é alimentado no ano 1 com os dados de prevalência dos pacientes tratados no SUS, seguido dos novos pacientes nos anos subsequentes. O ano 1 foi definido como o ano de 2022. Dessa forma, no estudo original Novartis, as prevalências entre os anos de 2015 a 2019 dos pacientes, estratificados por linha de tratamento, foram quantificadas. Os dados referentes aos pacientes em 2L de tratamento, tanto com hormonioterapia, quanto em quimioterapia, são apresentados na Tabela 34 abaixo e foram os utilizados para a projeção de pacientes para o ano 2022:

Tabela 34. Prevalência de pacientes em tratamento de 2L estratificado por ano.

Tipo	Linha	2015	2016	2017	2018	2019
Hormonioterapia	2L	10297	8811	8251	8100	8288
Quimioterapia	2L	1247	1513	1657	1712	1890
Total	2L	11544	10324	9908	9812	10178

A projeção para os anos subsequentes foi feita usando a função projeção linear do Excel. A Tabela 35 resume os achados:

Tabela 35. Prevalências projetadas (hormonioterapia + quimioterapia) de pacientes em tratamento de 2L estratificado por ano.

Tipo	Linha	2020	2021	2022
Total	2L	9380	9056	8731

Como o ano 1 simulado no modelo é o ano de 2022, o total de pacientes projetados e elegíveis para alimentar o modelo (CM RH+/HER2- metastático em tratamento de 2L) foi estimado em **8.731 pacientes**.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Entretanto, esse total representa todos os pacientes, independentemente da faixa etária. Assim, há a necessidade de selecionar a população em pós-menopausa, referente ao estudo MONALEESA-3^{64,75}.

De acordo com um estudo nacional, conduzido por grupo de pesquisadores brasileiros, os casos de pré/peri-menopausa no Brasil representam 39% de todos os casos de CM⁹. Conseqüentemente, 61% representam o status de pós-menopausa.

Assim, aplicando 61% nos 8.731 casos de CM RH+/HER2- projetados, conforme estimativas de dados do SUS, temos que a população elegível no ano de 2022 (Ano 1 do modelo) é representada por **5.326 pacientes**.

Estimativas de incidência para os anos subsequentes do modelo (2023 a 2026):

Os dados de novos pacientes em tratamento de 2L no SUS, com base no estudo original Novartis, retirados da Tabela 36, são resumidos abaixo:

Tabela 36. Estimativa de novos pacientes em 2L atendidos pelo SUS.

	2016	2017	2018	2019	Total
Hormonioterapia 2L	2581	2279	2337	2612	19558
Quimioterapia 2L	1051	1108	1124	1254	5432
Total	3.632	3.387	3.461	3.866	24.990

Esses dados foram utilizados para serem linearmente projetados para os anos de 2023 a 2026, e os resultados dessa projeção são apresentados abaixo:

Tabela 37. Dados projetados de novos pacientes tratados em 2L pelo SUS.

Tratamento	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Hormonioterapia 2L + Quimioterapia 2L	3781	3858	3936	4013	4091	4169	4246

Entretanto, assim como na estimativa de prevalência acima, esses casos representam todas as faixas etárias. Assim, utilizando a mesma estimativa de Reinert e cols., 61% representam as em pós-menopausa, com a população elegível para os anos seguintes do modelo estimada em:

Tabela 38. Estimativa projetada de quantidade de novos pacientes tratados no SUS

Tratamento	2023	2024	2025	2026
------------	------	------	------	------

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



Hormonioterapia 2L + Quimioterapia 2L	2448	2495	2543	2590
--	------	------	------	------

Desta forma, o modelo de impacto orçamentário foi povoado com os seguintes quantitativos de pacientes, com base nos dados reais dos pacientes assistidos pelo SUS:

Tabela 39. População elegível ao tratamento em 2L.

População	2022	2023	2024	2025	2026
Total	5326	2448	2495	2543	2590

6.2 Estimativas de tempo em tratamento das alternativas

Estimativas das medianas dos períodos livres de progressão foram conservadoramente usadas como proxy para o cálculo do tempo de tratamento das alternativas. Os dados para ribociclibe foram obtidos do corte da associação de ribociclibe com fulvestranto em 2L, que é o objeto da presente proposta.

Os dados para os comparadores foram obtidos do estudo original DATASUS Novartis, cuja a metodologia e resultados estão descritos em detalhes no ANEXO 6. A Figura 19 abaixo apresenta os resultados das estimativas:

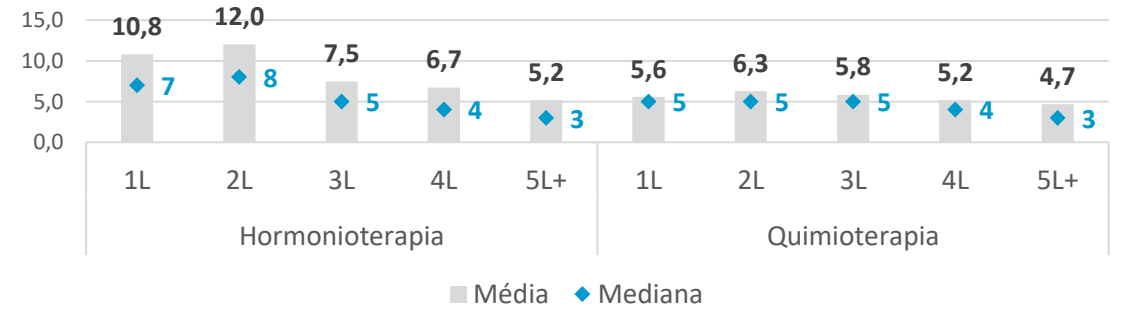


Figura 19. Médias e medianas dos tempos em tratamento no SUS, por tipo de tratamento.

A Tabela 40. Estimativas de eficácia consideradas no impacto orçamentário. Tabela 40 abaixo apresenta as estimativas de eficácia consideradas no modelo:

CONFIDENCIAL

Tabela 40. Estimativas de eficácia consideradas no impacto orçamentário.

Tratamento	2L (meses)	3L (meses)	4L (meses)
Ribociclibe + Fulvestranto	14,6 ¹³	NA	NA
Hormonioterapia	8	5	4
Quimioterapia	5	5	5

6.3 Participações de mercado

O modelo trabalha com dois cenários:

- **Cenário referência:** este cenário considera a perspectiva atual do Sistema Único de Saúde, sem ribociclibe como opção terapêutica (Tabela 42), tendo como opções terapêuticas os procedimentos autorizados para o tratamento dessa população, que são:
 - Hormonioterapia Paliativa do Carcinoma de Mama avançado (receptor positivo, doença metastática ou recidivada) 2º Linha – código Sigtap 03.04.02.033-8
 - Quimioterapia Paliativa do Carcinoma de Mama avançado (doença metastática ou recidivada) - 2ª Linha – código Sigtap 03.04.02.014-1
- **Cenário projetado:** este cenário insere ribociclibe como opção terapêutica, onde a participação de mercado das demais opções terapêuticas é proporcionalmente dividida com ribociclibe, com base na participação de mercado proposta a seguir para ribociclibe.

O impacto orçamentário é estimado pela diferença entre o cenário projetado e o cenário referência.

O cenário referência baseia-se em dados de participação de mercado (market share) extraídos do DATASUS, conforme estudo original Novartis. Assim, dentro do período considerado do estudo, de 2015 a 2019, contabilizou-se todas as interações com as linhas, estratificado por hormonioterapia e quimioterapia.

A tabela abaixo resume esses resultados, que representam os quantitativos de todo o período entre 2015 e 2019:

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Tabela 41. Total de pacientes que interagiram com o sistema por linha de tratamento e tipo de tratamento recebido.

Etapa	Quantidade de Pacientes	Pacientes		
		Share quimioterapia	Hormonioterapia	Share hormonioterapia
1L	26.944	23,1%	20.714	76,9%
2L	26.864	22,8%	20.750	77,2%
3L	8.424	66,5%	2.826	33,5%
4L	4.008	71,0%	1.162	29,0%
5L+	1.601	75,6%	391	24,4%

Assim, no cenário referência, as participações de mercado de hormonioterapia e quimioterapia foram definidas respectivamente em 77% e 23% e mantidas constantes ao longo de todo o horizonte temporal do modelo.

Como o modelo permite considerar as terapias subsequentes (terceira e quarta linha), as participações de mercado obtidas com base nos dados do DATASUS na tabela acima, para terceira e quarta linha, foram adicionalmente considerados (3° linha: hormonioterapia 33,5% e quimioterapia 66,5%; 4° linha: hormonioterapia 29% e quimioterapia 24,4%).

Tabela 42. Cenário referência (atual).

Comparador	2022	2023	2024	2025	2026
Ribociclibe + NSAI	0%	0%	0%	0%	0%
Hormonioterapia 1L	77%	77%	77%	77%	77%
Quimioterapia 1L	23%	23%	23%	23%	23%

Já o cenário projetado, que considera KISQALI™ (succinato de ribociclibe) como opção terapêutica e único representante da classe disponível no SUS, a participação de mercado foi estimada com base nas análises internas de mercado em países da América Latina e Canadá.

A participação de mercado de ribociclibe para os novos casos no ano 1 em que fica disponível é estimada em 15%, de acordo com a análise interna da Novartis. Entretanto, o ano 1 é composto pelo quantitativo de prevalência. Isso quer dizer que, se ribociclibe não é uma opção terapêutica e passa a ser, muitos pacientes já estarão em tratamento

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

de primeira linha em outras opções de terapias endócrinas e não vão receber ribociclibe adicionalmente. Nesse ano 1, novos pacientes entrarão e 15% deles irão receber ribociclibe. Assim, com a estimativa de prevalência do ano 1 para 2022, de 5326 pacientes e, utilizando as projeções de novos pacientes para 2022 (3936 novos pacientes, Tabela 35, em pós-menopausa 2401), os outros 2925 (resultado da diferença entre 5.326 e 2401) continuariam seus tratamentos já vigentes, sem ribociclibe. Porque pode ser possível, assumiu-se, de forma conservadora, que 5% desses casos poderiam receber ribociclibe adicional, mesmo já em vigência do tratamento com inibidor de aromatase. Portanto, a participação de mercado resultante desse racional fica estimada em 9,5% (15% para os novos casos e 5% para os que já estavam em tratamento). Essa estimativa de 5% foi obtida segundo opinião de oncologistas clínicos.

Tabela 43. Cenário projetado (com a incorporação de ribociclibe).

Comparador	2022	2023	2024	2025	2026
Ribociclibe + NSAI	9,5% sobre a prevalência 15,0% sobre novos pacientes	21,0%	27,0%	33,0%	40,0%
Hormonioterapia 1L	69,7%	60,8%	56,2%	51,6%	46,2%
Quimioterapia 1L	20,8%	18,2%	16,8%	15,4%	13,8%

6.4 Custos de tratamento

O custo mensal com aquisição de ribociclibe foi definido com base no preço máximo de venda ao Governo (PMVG) com a aplicação de 18% de imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços (ICMS). Desta forma, utilizou-se o valor PMVG 18% (data de acesso 03/03/2021). Um cenário também possível foi considerado, onde se considerou PMVG 0% para ribociclibe. Para compor o custo, as proporções de redução de dose reportadas no estudo foram consideradas, compondo o custo médio com ribociclibe de R\$ 10.694,00 (soma dos valores mensais de cada proporção de dose). Para o cenário possível, com PMVG 0% para ribociclibe, o custo mensal foi estimado em R\$ 8.595,00. O valor da APAC de hormonioterapia de 2L (R\$301,50) foi adicionado ao valor de ribociclibe em cada um dos cenários, já que necessariamente são usados em associação.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Para os comparadores hormonioterapia e quimioterapia, utilizou-se os valores autorizados pela Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) de 2L, respectivamente de R\$ 301,50 e R\$ 2.378,90.

Para os tratamentos subsequentes, o valor das APAC para segunda linha foi considerado (já que ela é utilizada para 2º linha e para linhas posteriores), sendo para hormonioterapia 2ºL o valor de R\$ 301,50 e para quimioterapia 2ºL o valor de R\$ 2.378,90.

Tabela 44. Custos dos tratamentos.

Tratamento	Preço da apresentação	Preço da apresentação	Proporção em uso	Custo	Custo
	PMVG 18%	PMVG 0%		proporcional	proporcional
				PMVG 18%	PMVG 0%
Ribociclibe 600mg	R\$ 12.814,75	R\$ 10.226,34	62%	R\$ 7.958	R\$ 6.351
Ribociclibe 400 mg	R\$ 8.543,17	R\$ 6.817,56	19,0%	R\$ 1.623	R\$ 1.295
Ribociclibe 200 mg	R\$ 4.271,58	R\$ 3.408,78	19,0%	R\$ 812	R\$ 648
Hormonioterapia	R\$ 301,50	R\$ 301,50	100%	R\$ 301,50	R\$ 301,50
Quimioterapia	R\$ 2.378,90	R\$ 2.378,90	100%	R\$ 2.378,90	R\$ 2.378,90

6.5 Custos com eventos adversos

Os custos e a frequência dos eventos adversos foram os mesmos que os utilizados no modelo de custo-efetividade, reproduzidos novamente e detalhados no ANEXO 5.

Para quimioterapia, de um estudo em segunda linha de pacientes metastáticas com CM, adotando a capecitabina como representante⁹³.

Tabela 45. Frequências e custos dos eventos adversos

Evento Adverso	Fulvestranto	Ribociclibe + fulvestranto	Quimioterapia	Custo por evento
Diarreia	0,8%	0,6%	2,5%	R\$ 438,54

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Fadiga	0,4%	1,7%	7,2%	R\$ 35,99
Infecções	0%	0%	8,1%	R\$ 1.080,41
Anemia	2,1%	3,1%	13,6%	R\$ 1.735,68
Neutropenia febril	0%	1%	0%	R\$ 1.579,00
Neutropenia assintomática	0%	53,4%	0,0%	R\$ 304,71
Náusea	0,8%	1,4%	3,3%	R\$ 201,01
Vômito	0%	1,4%	3,3%	R\$ 630,05

6.6 Resultado do caso-base (ribociclibe PMVG 18%)

A partir do total de pacientes elegíveis, participações de mercado das alternativas e dos custos totais de tratamento de cada comparador, tratamentos subsequentes e custos com eventos adversos, pode-se calcular o impacto orçamentário resultante da incorporação do tratamento com Kisqali™ (succinato de ribociclibe) + fulvestranto no tratamento do CM avançado RH+/HER2- em 2º linha de tratamento ao Sistema único de Saúde em relação ao cenário referência, onde não há a incorporação de ribociclibe, com base no preço de ribociclibe como PMVG 0% (Tabela 51).

Tabela 46. Análise de impacto orçamentário incremental (em R\$).

Cenário	2019	2020	2021	2022	2023	Acumulado
Referência	62.969.537	78.483.098	130.504.461	132.979.992	147.512.116	552.449.204
Projetado	122.044.549	150.313.954	220.500.868	250.591.165	287.902.340	1.031.352.876
Incremental	59.075.012	71.830.856	89.996.407	117.611.174	140.390.224	478.903.672

Os resultados da análise de impacto orçamentário no caso base demonstram um impacto incremental médio anual de aproximadamente R\$ 95,7 milhões e um total acumulado, em 5 anos, de R\$ 478.903.672,00.

6.6.1 Análise de cenário caso-base (ribociclibe PMVG 18%)

Na análise de cenário, todos os parâmetros utilizados no caso-base se mantiveram exatamente iguais, exceto as participações de mercado do cenário projetado. Nessa

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

análise, as participações de mercado de ribociclibe + fulvestranto foram estimadas a maior quando comparadas ao caso base. Assim, o cenário referência permaneceu o mesmo do caso base e o cenário projetado foi substituído pelas seguintes participações de mercado das alternativas:

Tabela 47. Participações de mercado das alternativas para o cenário projetado no cenário 1.

Tecnologia	2022	2023	2024	2025	2026
Ribociclibe + fulvestranto	9,5% sobre prevalência 15,0% sobre novos pacientes	20,0%	30,0%	40,0%	50,0%
Hormonioterapia	69,7%	61,6%	53,9%	46,2%	38,5%
Quimioterapia	20,8%	18,4%	16,1%	13,8%	11,5%

Nesse cenário, a estimativa do impacto orçamentário incremental foi estimada conforme dados da Tabela 53.

Tabela 48. Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 1 (em R\$).

Cenário	2019	2020	2021	2022	2023	Acumulado
Referência	62.969.537	78.483.098	130.504.461	132.979.992	147.512.116	552.449.204
Projetado	122.044.549	147.563.371	228.231.469	275.538.990	322.999.896	1.096.378.276
Incremental	59.075.012	69.080.274	97.727.008	142.558.999	175.487.780	543.929.072

Os resultados da análise de impacto orçamentário no cenário alternativo com maior participação de mercado de ribociclibe em relação ao cenário principal demonstram um impacto incremental médio anual de aproximadamente R\$ 108,7 milhões e um total acumulado, em 5 anos, de R\$ 543.929.072,00.

Para a participação de mercado à menor em relação ao caso base/cenário possível, as seguintes participações de mercado foram assumidas para ribociclibe.

Tabela 49. Participações de mercado das alternativas para o cenário projetado no cenário 2.

Tecnologia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Year 4	Year 5
Ribociclibe + fulvestranto	7,2% sobre a prevalência	15,0%	20,0%	25,0%	30,0%

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



	10,0% sobre novos pacientes				
Hormonioterapia	71,5%	65,5%	61,6%	57,8%	53,9%
Quimioterapia	21,3%	19,6%	18,4%	17,3%	16,1%

Nesse cenário, a estimativa do impacto orçamentário incremental foi estimada conforme dados da Tabela 55:

Tabela 50. Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 2 (em R\$).

Cenário	2019	2020	2021	2022	2023	Acumulado
Referência	62.969.537	78.483.098	130.504.461	132.979.992	147.512.116	552.449.204
Projetado	107.742.178	130.404.371	196.790.300	222.079.366	252.804.784	909.820.998
Incremental	44.772.640	51.921.273	66.285.838	89.099.374	105.292.668	357.371.794

Os resultados da análise de impacto orçamentário com base em menores participações e mercado em relação aos cenários principais demonstram um impacto incremental médio anual de aproximadamente R\$ 71,4 milhões e um total acumulado, em 5 anos, de R\$ 357.371.794,00.

6.7 Resultados do cenário possível (ribociclibe PMVG 0%)

A partir do total de pacientes elegíveis, participações de mercado das alternativas e dos custos totais de tratamento de cada comparador, tratamentos subsequentes e custos com eventos adversos, pode-se calcular o impacto orçamentário resultante da incorporação do tratamento com Kisqali™ (succinato de ribociclibe) + fulvestranto no tratamento do CM avançado RH+/HER2- em 2º linha de tratamento ao Sistema único de Saúde em relação ao cenário referência, onde não há a incorporação de ribociclibe, com base no preço de ribociclibe como PMVG 0% (Tabela 51).

Tabela 51. Análise de impacto orçamentário incremental (em R\$).

Cenário	2019	2020	2021	2022	2023	Acumulado
Referência	62.969.537	78.483.098	130.504.461	132.979.992	147.512.116	552.449.204
Projetado	109.298.883	134.601.911	200.722.359	224.873.570	256.149.189	925.645.913
Incremental	46.329.345	56.118.813	70.217.898	91.893.578	108.637.073	373.196.709

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Os resultados da análise de impacto orçamentário no caso base demonstram um impacto incremental médio anual de aproximadamente R\$ 74,6 milhões e um total acumulado, em 5 anos, de aproximadamente R\$ 373.196.709,00.

6.7.1 Análise de cenário: Variações da participação de mercado de ribociclibe + fulvestranto

Na análise de cenário, todos os parâmetros utilizados no caso-base se mantiveram exatamente iguais, exceto as participações de mercado do cenário projetado. Nessa análise, as participações de mercado de ribociclibe + fulvestranto foram estimadas a maior quando comparadas ao caso base. Assim, o cenário referência permaneceu o mesmo do caso base e o cenário projetado foi substituído pelas seguintes participações de mercado das alternativas:

Tabela 52. Participações de mercado das alternativas para o cenário projetado no cenário 1.

Tecnologia	2022	2023	2024	2025	2026
Ribociclibe + fulvestranto	9,5% sobre prevalência 15,0% sobre novos pacientes	20,0%	30,0%	40,0%	50,0%
Hormonioterapia	69,7%	61,6%	53,9%	46,2%	38,5%
Quimioterapia	20,8%	18,4%	16,1%	13,8%	11,5%

Nesse cenário, a estimativa do impacto orçamentário incremental foi estimada conforme dados da Tabela 53.

Tabela 53. Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 1 (em R\$).

Cenário	2019	2020	2021	2022	2023	Acumulado
Referência	62.969.537	78.483.098	130.504.461	132.979.992	147.512.116	552.449.204
Projetado	109.298.883	132.468.018	206.700.736	244.366.147	283.308.458	976.142.241
Incremental	46.329.345	53.984.920	76.196.274	111.386.156	135.796.342	423.693.037

Os resultados da análise de impacto orçamentário no cenário alternativo com maior participação de mercado de ribociclibe em relação ao cenário principal demonstram um impacto incremental médio anual de aproximadamente R\$ 84,7 milhões e um total acumulado, em 5 anos, de R\$ 423.693.037

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Para a participação de mercado à menor em relação ao caso base/cenário possível, as seguintes participações de mercado foram assumidas para ribociclibe.

Tabela 54. Participações de mercado das alternativas para o cenário projetado no cenário 2.

Tecnologia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Year 4	Year 5
Ribociclibe + fulvestranto	7,2% sobre a prevalência sobre novos pacientes				
	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%	30,0%
Hormonioterapia	71,5%	65,5%	61,6%	57,8%	53,9%
Quimioterapia	21,3%	19,6%	18,4%	17,3%	16,1%

Nesse cenário, a estimativa do impacto orçamentário incremental foi estimada conforme dados da Tabela 55:

Tabela 55. Análise de impacto orçamentário incremental no cenário 2 (em R\$).

Cenário	2019	2020	2021	2022	2023	Acumulado
Referência	62.969.537	78.483.098	130.504.461	132.979.992	147.512.116	552.449.204
Projetado	98.082.304	119.061.054	182.213.784	202.596.339	228.989.921	830.943.402
Incremental	35.112.767	40.577.957	51.709.322	69.616.347	81.477.805	278.494.198

Os resultados da análise de impacto orçamentário com base em menores participações e mercado em relação aos cenários principais demonstram um impacto incremental médio anual de aproximadamente R\$ 55,6 milhões e um total acumulado, em 5 anos, de R\$ 278.494.198.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

7 ASPECTOS LOGÍSTICOS E DE IMPLEMENTAÇÃO DA TECNOLOGIA


Um domínio importante em se considerar na ATS é os aspectos logísticos e de implementação de uma tecnologia nos sistemas de saúde. Isso porque existem questões específicas de contexto de saúde que podem contaminar o real benefício da tecnologia, reduzindo a importância de sua incorporação⁹⁷.

Assim, em relação ao ribociclibe, deve ser primeiramente considerado que se trata de um tratamento oncológico de administração por via oral. A administração oral é considerada o método de administração mais aceitável e econômico⁹⁸. No contexto da quimioterapia e SUS, ganha ainda mais importância, porque o paciente precisa receber o tratamento em ambulatório e a Regulação da Assistência e administração das filas em serviços de saúde é um desafio já conhecido na assistência oncológica no SUS⁹⁹. Ainda que a quimioterapia não represente o principal tratamento para o tipo de CM RH+/HER2-avançado em primeira e segunda linhas (23% em cada linha), conforme dados apresentados do estudo original DATASUS da Novartis, a partir da terceira linha de tratamento já se torna a principal opção, representando 66,5% dos tratamentos, chegando a 75,6% em 5 linha de tratamento ou mais.

Nesse sentido, a administração oral de um tratamento que, por manter por longos períodos o paciente estável e livre de progressão, vai postergar de forma importante a necessidade de quimioterapia, sendo, portanto, uma opção conveniente não só para os sistemas de saúde, mas também para o paciente. Isso porque, para os sistemas de saúde, os gastos relacionados ao tratamento quimioterápico ambulatorial de mulheres portadoras de câncer de mama têm impacto econômico significativo. Assim, um estudo nacional, de metodologia de microcusteio, em pacientes com CM, estimou tais custos, por sessão, em média de R\$1.783,01¹⁰⁰. Além disso, ter que se deslocar para realizar um tratamento, ainda que ambulatorial, também tem impactos importantes para a paciente e os sistemas de saúde. Para a paciente e, muitas vezes, também para seu cuidador, implica em maior taxa de absenteísmo no trabalho, para receber o tratamento, podendo ser ainda maior por causa dos eventos adversos subsequentes à quimioterapia^{66,67}. Para a paciente, evita, inclusive, as complicações venosas decorrentes do tratamento endovenoso com quimioterapia, que acarretam em dor, edema e necessidade de colocação de cateter totalmente implantado¹⁰¹, e que os fazem ter que se deslocar de suas residências frequentemente para cumprir os ciclos de tratamento. Além disso, no contexto da pandemia por COVID-19, ganha ainda mais importância.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.




Conforme já mencionado, grande parte dos pacientes irá precisar reduzir dose para manejo dos eventos adversos, chegando até 57,5% dos pacientes, de acordo com estudos pivotais¹⁰². Por causa disso e pela conveniência da posologia de ribociclibe, o aspecto mais importante de implementação da tecnologia ribociclibe é que ribociclibe é o único representante da classe dos inibidores CDK 4/6 que não deixará o paciente sem tratamento no mês na ocasião em que reduzirá a dose por eventos adversos, que inclui também eventos sintomáticos. Isso porque a autorização de APAC é necessariamente mensal, não sendo possível emitir mais de uma autorização no mesmo mês, conforme definido na 26ª Edição do Manual de Oncologia. Nesse documento, estabelece-se que o SUS ressarcir o tratamento por competências e o valor de cada procedimento quimioterápico só pode ser autorizado, e ressarcido, uma única vez por mês, isto é, mensalmente¹⁰³.

A conveniência posológica é justificada, pois todos os comprimidos das três possíveis apresentações de ribociclibe são de 200mg e estas são múltiplas de 200mg. Assim, na dose plena, 600mg, o paciente utiliza 3 comprimidos em uma única tomada do dia. Quando ele reduzir a dose, ele vai consumir os comprimidos da mesma apresentação de 600mg, precisando apenas deixar de consumir um dos três comprimidos (400mg = 2 comprimidos) e, se ele precisar reduzir a dose novamente, reduziria mais um comprimido da mesma apresentação de 600mg (200mg = 1 comprimido). Quando ele finalizar os comprimidos da apresentação de 600mg, estaria apto a receber uma nova apresentação, com base na posologia que estaria sendo administrada no momento (600mg, 400mg ou 200mg).

Por outro lado, se o paciente está em uso ou de abemaciclibe ou de palbociclibe e reduz dose, o paciente vai ficar sem tratamento o resto do mês até ser possível uma nova autorização de APAC. Isso porque abemaciclibe, em sua dose plena, é administrado em duas tomadas diárias de comprimidos de 150 mg (total de 300 mg/dia). Quando ele reduz a dose, as duas tomadas serão de comprimidos de 100mg (total 200mg/dia) e, em nova necessidade de redução, duas tomadas de comprimidos de 50 mg (total de 100mg/dia). Palbociclibe é administrado em dose plena de um comprimido de 125 mg. Na primeira redução de dose, a nova posologia é de um comprimido de 100mg e na segunda, um comprimido de 75mg. Ou seja, tanto para abemaciclibe quanto para palbociclibe, o paciente ficaria sem tratamento no mês onde houve a redução de dose, até ser possível emitir nova autorização de APAC para nova apresentação no mês subsequente.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



Por fim, cabe ressaltar que ribociclibe é um tratamento combinado à terapia endócrina (TE). Nesse sentido, a Novartis, indústria farmacêutica que fabrica representantes do arsenal terapêutico de TE, pode oferecer a incorporação da associação ribociclibe e fulvestranto para o Ministério da Saúde oferecendo o tratamento integral para a paciente. Como empresa demandante da presente proposta de incorporação, está à disposição e à espera da(s) oportunidade(s) de discutir e avançar na proposta comercial que melhor atenda às necessidades do Ministério da Saúde, para viabilizar essa incorporação

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.


8 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O CM representa uma carga de doença global altamente significativa, com alta incidência, prevalência e taxas de mortalidade^{2,13,16}. O CM HR+/HER2- é o tipo mais comum dos CM, representando 72,7% dos casos⁴⁰. O CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático, que é o estágio mais avançado de doença, é incurável e, por isso, é considerado uma doença grave, cujo tratamento tem finalidade paliativa e tem como objetivo prolongar a vida das pacientes, mantendo/melhorando a sua qualidade de vida e postergando a necessidade do tratamento com quimioterapia³⁹. A terapia endócrina (TE) é o principal tratamento para pacientes com essa condição clínica. Entretanto, sua efetividade é comprometida, em grande parte das pacientes tratadas, por causa da resistência intrínseca ou desenvolvida com o uso das terapias, o que representa um grande desafio clínico^{44,45}. Após o desenvolvimento de resistência à TE, poucas opções de tratamento permanecem disponíveis, e os benefícios clínicos subsequentes apresentam magnitudes de efeito bastante limitadas⁴⁶⁻⁵³. Assim, as estimativas de sobrevida livre de progressão (SLP) que podem cair até a metade quando comparadas às estimativas de primeira linha, a depender da molécula. Observa-se, por exemplo, que para a terapia de primeira linha com letrozol, as estimativas de SLP em 1L variam entre 9,4 meses a 16 meses. Na terapia de segunda linha, essa magnitude cai para 5,6 meses. Para o anastrozol, as estimativas de primeira linha de SLP foram estimadas entre 13,1 meses e 13,8 e caem para 5,0 meses na segunda linha. Para o fulvestranto na primeira linha, a SLP variou entre 23,4 meses a 16,6 meses, sendo estimada entre 4,8 meses e 9,1 meses na segunda linha⁴⁶⁻⁵³. Dada a importância da condição clínica, novas opções terapêuticas mais eficazes para o tratamento dessa condição clínica são altamente desejáveis.

Há quase 20 anos não havia uma inovação para o tratamento desse tipo de CM. A última inovação na TE foi a introdução de fulvestranto, em 2002⁵⁴, onde não houve melhoras significativas na sobrevida e qualidade de vida das pacientes⁴⁵. Dessa forma, há uma clara necessidade médica não atendida para o tipo de CM mais comum. A ausência de inovação tecnológica não é observada quando falamos do CM HER2 positivo, por exemplo, que representa por volta de 25% dos casos de CM³⁴. O CM que superexpressa a proteína HER2 era historicamente conhecido por ser agressivo e associado a mau prognóstico⁵⁵ até o aparecimento do anticorpo monoclonal anti-HER2 trastuzumabe, que melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global quando adicionado à quimioterapia, em comparação com a quimioterapia isolada⁵⁶.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



Pouco tempo depois, o estudo CLEOPATRA, que investigou a eficácia da introdução de pertuzumabe à associação anterior, demonstrou novo ganho clínico e estatisticamente significativo na sobrevida global, com redução de 32% no risco de morte em sua análise final^{57,58}, mudando de forma definitiva a história natural desse tipo de câncer.

Essas terapias foram tão disruptivas no tratamento desse tipo de câncer que pouco tempo após seus lançamentos a CONITEC recomendara a incorporação de trastuzumabe e pertuzumabe no tratamento de primeira linha do CM HER2+ avançado, reconhecendo a importância dos benefícios clínicos, o impacto positivo na vida das pacientes e permitindo o acesso a milhares de mulheres que puderam, a partir de então, viver mais e com qualidade de vida.

Entretanto, emerge, desde 2016, uma inovação tecnológica tão disruptiva quanto para o CM HER2+, que prolonga de forma significativa a vida das pacientes com o tipo de câncer mais frequente, o RH+/HER2-, em estágio avançado. Tratam-se dos inibidores CDK 4/6, moléculas que atuam nas vias da resistência endócrina e, em combinação com a TE, agem de forma complementar, melhorando a SLP e SG das pacientes. Essa classe atua inibindo uma família de enzimas que interage com ciclinas tipo D e, após uma cascata de reações, culmina com a interrupção da fase G1 para a fase de síntese (S) do ciclo celular, interrompendo o crescimento celular⁵⁹. Ribociclibe, um dos representantes da classe, associado a TE, representando a tecnologia objeto de avaliação de ATS, oferece uma abordagem sinérgica importante para o tratamento do CM HR + / HER2-, obtendo resultados altamente relevantes para a paciente, conforme as evidências científicas de eficácia comprovadas por seus estudos pivotais.

Ribociclibe pode ser associado aos inibidores de aromatase (IA) ou fulvestranto. A associação com IA é preferencialmente recomendada para o tratamento de primeira linha pacientes com câncer de mama metastático ou localmente avançado RH positivo HER2 negativo diretrizes nacionais^{37,38} e internacionais^{60,61}. A associação com fulvestranto é recomendada como alternativa em primeira linha ou para o tratamento de segunda linha, desde que não tenha sido tratado também em primeira linha. Ambas as combinações já foram recomendadas por agências de ATS pelo mundo, tais como NICE, CADTH, Austrália e, mais recentemente, foi incorporada para o sistema privado de Saúde, recomendado pela Agência Nacional de Saúde Suplementar, ciclo 2019-2020. Ainda que ribociclibe em associação ao fulvestranto possa ser utilizado no tratamento de primeira linha, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêutica do Ministério da Saúde recomendam o tratamento com fulvestranto em segunda linha³³. Essa

CONFIDENCIAL

recomendação reflete, portanto, a prática clínica no SUS, onde, por meio de um estudo original Novartis com dados de DATASUS, observou-se que apenas 1% dos pacientes utiliza fulvestranto em primeira linha. Dessa forma, esse grupo de pacientes se beneficiaria mais dessa opção terapêutica, motivo pelo qual está sendo pleiteada apenas a incorporação para segunda linha. Por ser uma tecnologia que ainda não foi avaliada para a incorporação no sistema público de saúde, há a necessidade de submeter ribociclibe a um processo de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS), para que os resultados de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário possam ser avaliados e auxiliem na tomada de decisão de incorporação da tecnologia no sistema de saúde público do Brasil.

As evidências científicas avaliando a eficácia e segurança do ribociclibe no tratamento de segunda linha do CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático foram identificadas por meio de uma revisão sistemática da literatura, conduzida de acordo com a metodologia Cochrane para revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados¹⁰⁴, também adotada pelo Ministério da Saúde⁷⁸. Após a condução do estudo, foram identificadas duas publicações em artigos completos, referentes ao ensaio clínico randomizados pivotal MONALEESA-3^{64,75}.

Como resultados, os estudos demonstraram que o uso de ribociclibe em associação com fulvestranto em segunda linha do tratamento do CM RH+/HER2- avançado foi significativamente superior ao comparador em monoterapia associado ao placebo no desfecho SG, SLP, taxa de resposta objetiva, taxa de benefício clínico e ganhos significantes na QVRS, prolongando de forma significativa o tempo que a paciente vive e fica livre de progressão da doença. Ainda, os resultados também foram consistentes em todas as análises de subgrupos consideradas. A redução de risco de morte foi 28% na análise da população em primeira e segunda linha e de 27% no corte exclusivo de pacientes em segunda linha. A SLP para associação de ribociclibe + fulvestranto foi de 14,6 meses, correspondente a uma redução de risco de progressão estimado em 43%^{64,75}.

Considerando que o estudo apresenta baixo risco de viés, com alta qualidade da evidência e que os achados de SG não são espúrios, já que houve cálculo formal de amostra e robusto plano de análise estatística, esses achados nos colocam em frente a uma tecnologia disruptiva, capaz de mudar a história natural da doença, especialmente em segunda linha de tratamento, cujo arsenal terapêutico atualmente disponível apresenta muita baixa eficácia. A mediana de SLP alcançada com ribociclibe em

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

segunda linha apresenta magnitudes de efeito observados em primeira linha de tratamento, sendo, desta forma, muito significativo para os pacientes.

Para além dos ensaios clínicos randomizados, demonstram efetividade de uma tecnologia, especialmente no contexto de emergente, é fundamental para reduzir as incertezas na tomada de decisão. Nesse sentido, ainda que não em associação com fulvestranto, ribociclibe tem efetividade comprovada por um grande estudo de mundo real, o estudo COMPLEEMENT-1. Nesse estudo, de braço único, em andamento (NCT02941926), aberto, multicêntrico, de fase IIIb, 3.246 pacientes com CM RH+/HER2- recebem ribociclibe + letrozol em primeira linha de tratamento, em um perfil amplo de pacientes, que inclui também presença de metástase cerebral. Diversas análises de subgrupo, incluindo população em pré-menopausa, população masculina, efetividade por redução de dose, segurança com o tratamento, entre outras, têm sido publicados, evidenciando e corroborando os achados de eficácia de ribociclibe + letrozol observados nos estudos controlados de fase 3 na prática clínica, o que é altamente desejável para reduzir as incertezas em relação ao tratamento inovador, especialmente porque o tamanho de amostra desse estudo de mundo real é suficientemente grande para precisão desses achados¹⁰⁵⁻¹¹¹.

Além da alta confiabilidade dos achados, há de se considerar a consistência dos efeitos nos desfechos clinicamente relevantes de eficácia entre todos os estudos do programa de ensaios clínicos randomizados fase 3 MONALEESA. Ainda que não seja objeto da presente proposta de incorporação, é importante mencionar que ribociclibe também foi estudado no CM RH+/HER2- avançado em associação com IA em primeira linha de mulheres na pré-menopausa^{112,113} e pós-menopausa^{102,114}. Assim ribociclibe é o único que demonstrou, por meio de dois estudos fase 3 independentes, aumento na sobrevida global (SG). Esse ganho de SG foi independentemente da associação (com fulvestranto, redução do risco relativo de morte de 28% e com inibidores de aromatase redução de risco relativo de mortalidade de 29%)^{64,112}, do status de menopausa (na pré, peri e pós-menopausa)^{64,112} e independentemente da linha (em primeira e segunda linha)^{64,112}. Para o desfecho SLP, as magnitudes de efeito também foram consistentes, variando entre 41% e 45% os riscos de redução de progressão de doença^{64,75,102,112,113}.

Na comparação de ribociclibe versus os demais representantes da classe dos inibidores CDK 4/6, abemaciclibe e palbociclibe também foram estudados em associação ao fulvestranto, porém restritos ao tratamento de segunda linha. Apenas ribociclibe foi estudado em primeira linha em associação ao fulvestranto. Em relação à SLP, as

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

magnitudes de efeito são similares, entretanto, em relação à SG, os achados diferem entre os representantes. Assim, para palbociclibe, há evidências de demonstram que ele não foi capaz de promover ganho estatisticamente significativo de SG quando comparado à monoterapia com fulvestranto em segunda linha de tratamento e o HR pontual de redução de risco foi de 0.81 (IC 95% 0,64 -1,03)⁷⁶. Já para abemaciclibe, o estudo MONARCH-2 demonstrou que houve ganho estatisticamente significativo na SG em associação ao fulvestranto em segunda linha de tratamento, com redução de risco de morte de 24%⁷⁷.

Além dos desfechos clínicos mais clinicamente relevantes, não menos importante é se considerar os desfechos que são importantes para os pacientes, os chamados PROs (*Patients-reported Outcomes*), relacionados à qualidade de vida das pacientes. Porque as práticas de rastreamento estão mais estruturadas, o diagnóstico da doença pode ser realizado de forma mais precoce e as opções de tratamento estão sempre se inovando, as pacientes vivem mais com a condição clínica, tendo esta um impacto substancial em suas vidas. Conseqüentemente, a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) tem se tornado um desfecho de relevância crescente na prática clínica²⁷, sendo considerado parte integrante do tratamento de pacientes com câncer, fundamental de ser investigado²⁸. Assim, no estudo MONALEESA-3, a introdução de ribociclibe ao tratamento de fulvestranto melhorou a qualidade de vida desde o início e foi mantida ao longo do tratamento, diminuindo após a interrupção da terapia. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os dois braços, evidenciando que a adição de ribociclibe promoveu a manutenção da qualidade de vida, o que é um resultado altamente positivo. Ainda que não estatisticamente significativo, no braço ribociclibe + fulvestranto do estudo, o tempo para que a pontuação na QVRS deteriorasse em mais de 10% foi estendido em relação ao fulvestranto em monoterapia, com uma mediana de tempo não alcançada no grupo ribociclibe e de 19,4 meses no grupo fulvestranto, com uma redução pontual de risco para deterioração da QVRS de 20%⁷⁵.

O impacto positivo de ribociclibe na QVRS é um resultado esperado, porque ribociclibe aumenta de forma importante a sobrevida livre de progressão e a progressão de doença é a fase de doença que mais impacta negativamente na QVRS do paciente⁶⁵. Esse achado foi evidenciado por uma revisão sistemática e meta-síntese de estudos qualitativos, que reuniu 4.066 histórias de pacientes com CM. Na fase de progressão de doença, os sentimentos prevaletentes descritos incluíram a raiva, o estado de choque, descrença, tristeza, desapontamento e medo⁶⁵. Especificamente no cenário de segunda linha, onde o tratamento com TE apresenta baixa eficácia e curtos períodos de SLP,

CONFIDENCIAL


poder estender de forma importante o tempo que a paciente demora para ter progressão de doença é ainda mais relevante.

Outro achado altamente relevante evidenciado pelo uso de ribociclibe + fulvestranto no estudo MONALEESA-3 foi em relação à extensão do tempo necessário para o paciente ser tratado por quimioterapia. No estudo MONALEESA-3, a mediana de tempo até a primeira quimioterapia não foi alcançada e foi de 29,5 meses no grupo fulvestranto em monoterapia⁶⁴. Com esse achado, ribociclibe termina por cumprir 100% dos objetivos de uma terapia paliativa para essa indicação, prolongando significativamente a vida da paciente, com qualidade de vida e postergando de forma importante a necessidade de utilizar quimioterapia³⁹. Ainda que os resultados do estudo original Novartis DATASUS (metodologia no ANEXO 6) tenham demonstrando que a participação de mercado da quimioterapia em primeira e segunda linhas não representa a principal opção terapêutica (23% em ambos os casos), a quimioterapia passa a ser a opção preferencial a partir da terceira linha, representando 66,5% dos tratamentos, chegando a 75,6% em 5 linha de tratamento ou mais. Assim, não se pode desconsiderar o impacto negativo dos eventos adversos associados à quimioterapia na QVRS da paciente com CM^{66,67}. Efeitos colaterais comuns do tratamento com quimioterapia deixam impactos duradouros que impactam de forma importante a autoestima da paciente, tais como perda de cabelo, ganho de peso e diminuição do desejo sexual¹¹⁵, além das toxicidades relacionadas, comumente experimentadas pelas pacientes (fadiga grave, vômitos constantes, neutropenia febril, estomatite, síndrome mão-pé, etc)¹¹⁶. Além dos eventos adversos graves, está associada a uma baixa SLP e SG quando comparada à TE¹¹⁷ e a toxicidades relacionadas ao tratamento que levam a reduções substanciais na QVRS e alta carga de sintomas^{116,118}.

Diferentemente da quimioterapia, ribociclibe demonstrou ser um tratamento seguro para as pacientes com CM. Melhorar a qualidade de vida por meio da gestão dos sintomas do câncer e dos efeitos secundários do tratamento é um objetivo fundamental para os prestadores de cuidados de saúde, devendo satisfazer as necessidades de informações específicas das mulheres e de apoio^{119,120}. Assim, o perfil de segurança do tratamento com ribociclibe no estudo MONALEESA-3 foi aceitável e altamente manejável. A duração mediana da exposição ao tratamento foi longa o suficiente para ser considerada apropriada para uma avaliação adequada da segurança das pacientes, representativas da população-alvo pretendida. Os eventos adversos notificados foram, de modo geral, consistentes com o perfil conhecido de segurança e tolerabilidade dos inibidores de CDK 4/6 e nenhum sinal de alerta de segurança novo ou inesperado, além dos investigados,

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



foi evidenciado. Os eventos adversos graus 3 ou 4 relatados em uma maior proporção de pacientes no grupo de ribociclibe foram neutropenia, leucopenia e anemia. Tais eventos foram manejáveis e reversíveis por meio de interrupção e/ou redução da dose do ribociclibe. Cabe ressaltar que a neutropenia é assintomática, dependente da concentração, transitória e reversível, manejada clinicamente por meio de modificação e interrupção da dose. Assim, é de outra natureza que a neutropenia febril. Dessa forma, ribociclibe não causa depleção de medula e a redução de dose já é capaz de permitir nova proliferação celular de células funcionais, revertendo o quadro. A neutropenia febril ocorreu em 1% do grupo ribociclibe e 0% na monoterapia com fulvestranto. A tolerabilidade altamente aceitável de ribociclibe é comprovada pelas baixas taxas de descontinuação do tratamento por causa de eventos adversos, observadas entre todos os estudos do programa MONALEESA (8,1% no estudo M-2, 8,5% no M-3 e 4% no estudo M-7).

Ainda em relação à segurança do ribociclibe, o evento prolongamento do intervalo QT, qualquer grau, ocorreu em 6,2% dos pacientes alocados para o grupo ribociclibe, sendo este um evento que é dependente da concentração. Entretanto, a maioria desses eventos foi classificada como 1 ou 2 em gravidade, sendo todos resolvidos com ajustes ou interrupções de dose. A descontinuação por causa do prolongamento do intervalo QT ocorreu em um percentual bastante baixo dos pacientes (0,6%). Nenhum dos pacientes apresentou casos de Torsades de Pointes.


Paciente de segunda linha no SUS

De acordo com a 26ª edição do Manual de Bases Técnicas em Oncologia SIA/SUS - Sistema de informações ambulatoriais, um paciente pode iniciar seu tratamento diretamente em segunda linha, perdendo, assim, a oportunidade de ser tratado em 1L pelo sistema¹⁰³. No estudo original Novartis, de dados DATASUS, cuja metodologia está descrita em anexo, foi estimado a quantidade de pacientes que iniciaram a interação com o sistema já em tratamento de 2L, entre o período de 2015 a 2019. No período foram identificados 226.205 pacientes com CM RH+ onde 3,9% (8.822 pacientes) iniciam seus tratamentos já em segunda linha.

Além disso, o número de pacientes em 2L, a cada ano, que representam não só quem inicia em 2L, mas principalmente os pacientes que progridem a doença de 1L para 2L, é bastante significativo, bastante próximo do número de pacientes em primeira linha. Nesse cenário, que consdiera o total de pacientes em 2L, a hormonioterapia é o padrão principal de tratamento do paciente em 2L, sendo usada em 77,2% dos pacientes. A

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



quimioterapia é utilizada em 2L por 22,8% dos pacientes. Dos pacientes em tratamento de 2L, 19,9% são tratados com fulvestranto. Em termos de sequenciamento, fulvestranto é mais comumente utilizado em 2L após progressão em 1L em uso de anastrozol, não sendo uma opção de 2L frequente nos pacientes que iniciam o tratamento de 1L com quimioterapia. Quando considerada as demais opções de hormonioterapia em 2L, anastrozol é a mais frequente (56,6%), seguida de exemestano (18,5%). Dentre as opções de quimioterapia, capecitabina é a mais utilizada (28,9%) e o paclitaxel é utilizado por 12,7% dos pacientes em 2L.


Aspectos econômicos

A avaliação da viabilidade econômica da incorporação do ribociclibe + fulvestranto no contexto do tratamento de segunda linha do CM RH+/HER2- avançado no SUS foi realizada por meio de dois tipos de estudo de avaliações econômicas, representados por estudos de custo-efetividade e análise de impacto orçamentário. Na avaliação de custo-efetividade, um modelo semi-Markoviano não homogêneo foi elaborado de acordo com as recomendações das Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde¹²¹ e detalhadamente descrita no texto principal, em dois cenários (população total e corte específico de 2L). No caso-base, onde o preço de ribociclibe foi PMVG 18%, a RCUI versus fulvestranto em monoterapia foi de R\$ 216.841,00 por cada Ano de Vida Ajustado pela Qualidade (AVAQ) para a população total e de R\$ 193.963,00 para o corte específico de 2L. Quando o desfecho foi anos de vida salvos, a RCEI foi de R\$ 163.839,00 para a população ITT e foi de R\$ 154.673 para o corte em 2L. Ribociclibe + fulvestranto também foi comparado à quimioterapia, obtendo resultados de menores magnitudes. Para fins de comparação, quando as análises foram realizadas utilizando ribociclibe ao preço PMVG 0%, a RCUI versus fulvestranto em monoterapia caiu para R\$ 174.386,00 para cada AVAQ na população ITT e caiu para R\$ 156.020 para o corte específico de 2L.

Considerando que ribociclibe é uma medicação inovadora que requer maior investimento e os comparadores tiveram seus preços alimentados com os valores das APACs, as relações entre o custo e a efetividade foram bastantes aceitáveis e não muito impactantes quando considerado o valor de 3 PIBs per capta como limiar de custo-efetividade (R\$ 103.599), permitindo evidenciar que as magnitudes dos efeitos dos benefícios com ribociclibe são muito relevantes, ponderando significativamente essas relações.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



O Brasil não possui um limiar de custo-efetividade formalmente definido, tanto para o sistema público, quanto para o sistema privado de saúde. Entretanto, a adoção de até três Produtos Internos Brutos (PIB) *per capita*, conforme recomendado pela OMS ¹²², tem sido informalmente utilizada para permitir discussões sobre priorização de incorporações com base nesse critério. Esse valor é justificado pela alegação de que um país deveria estar disposto a pagar tanto por um ano de vida quanto uma pessoa média produziria naquele ano.

Ainda que não se queira discutir os achados de um estudo de custo-efetividade com base em algum limiar, é importante enfatizar que os resultados de estudos desse delineamento representam apenas um dos critérios utilizados para uma tomada de uma decisão em saúde. Análises de custo-efetividade (ACE) podem informar decisões sobre como maximizar retornos em saúde com recursos limitados e a custo-efetividade de uma tecnologia é um critério utilizado na tomada de decisão em muitos países que adotam a Avaliação de Tecnologias em Saúde como parte do processo de incorporação de novas tecnologias¹²³. No entanto, em muitos países, os orçamentos de saúde não são grandes o suficiente para financiar todas as intervenções com razões de custo-efetividade incremental (RCEI) abaixo do limiar aceito de disposição a pagar¹²⁴. Dessa forma, cada vez mais outros critérios têm ganhado destaque na composição da tomada de decisão. Isto porque, ainda que importantes, limitações importantes existem com os métodos tradicionais de ACE, especialmente porque eles pressupõem a existência de apenas uma suposição importante – o orçamento dos sistemas de saúde. No entanto, evidências sugerem que muitos outros domínios afetam os tomadores de decisão, tais como a organização do sistema de saúde, os custos de implementação da mudança, questões políticas, perspectiva e valoração pela sociedade do benefício de uma dada tecnologia, importância da condição clínica, todas elas devendo ser consideradas na tomada de decisão em saúde¹²⁵. Mais ainda, mesmo o modelo de ACE mais complexo possível não o eximirá de conter incertezas estruturais e de parâmetros estimados de custo e benefícios^{126,127}, o que deve ser sempre considerado, independente da tendência do resultado. Estas limitações da ACE tradicional dão origem a dificuldades na interpretação dos resultados do CEA para incorporação pelos decisores locais, especialmente em países que não adotam formalmente um limiar para permear essas discussões, justificando, ainda mais, a necessidade de compor a tomada de decisão com base também em outros critérios.

Ainda que as RCEIs estejam acima de qualquer limiar adotado, os resultados devem ser interpretados dentro do contexto de prioridade clínica da proposta de incorporação

CONFIDENCIAL

da tecnologia, sua importância e a viabilidade de sua incorporação. A relevância do CM é indiscutível, especialmente no cenário avançado e no tipo mais comum de CM, o RH+/HER2-, conforme justificado por diversos momentos ao longo desse dossiê. Para o paciente em 2L, essa necessidade é ainda maior, por causa da limitação da efetividade com linhas subsequentes de TE. Além da discussão da importância da condição clínica, tem a relevância da tecnologia que, da mesma forma, já foi demonstrada como disruptiva ao longo do documento.

Enquanto que a ACE ainda é um critério utilizado para alocação de recursos em saúde, o interesse em avaliar o *affordability* também aumentou na última década¹²⁸. A diferenciação do conceito de custo-efetividade e o *affordability* pode ser confusa porque a ACE parece explicar o *affordability*, por avaliar o valor de uma intervenção em relação a uma medida de limiar de disposição a pagar por melhorias na saúde. No entanto, a ACE aborda o *affordability* apenas indireta e incompletamente¹²⁹. Nesse sentido, uma tecnologia pode apresentar uma RCEI abaixo de um limiar de custo-efetividade definido e ser adotada em detrimento a uma alternativa menos custo-efetiva, mas, na prática, essa substituição pode não ser viável porque as alternativas com RCEI mais favoráveis também podem exigir muito mais do orçamento para implementação, por exemplo. Dessa forma, nem sempre uma RCEI menor significa economia para o sistema. As ACEs incorporam compensações de custo, mas porque esses custos de compensação podem ocorrer em um futuro distante, se acumulam para diferentes programas e pagadores, e podem ser incertas, elas são menos salientes para considerações de orçamento de curto prazo¹²⁹. Desta forma, a utilização exclusiva do critério de RCEI para a tomada de decisão de uma incorporação de tecnologia pelos sistemas de saúde demonstra fragilidades importantes, que precisam ser avaliadas em um contexto mais abrangente de avaliação da tecnologia em saúde.

As avaliações de impacto orçamentário (AIO) são uma parte essencial de uma avaliação econômica abrangente de uma intervenção de saúde e são cada vez mais exigidas para reembolso por parte das autoridades regulatórias em vários países¹³⁰, incluindo o Brasil. As AIOs são complementares aos tipos mais estabelecidos de avaliações econômicas, principalmente a ACE, fornecendo aos tomadores de decisão informações adicionais sobre as consequências financeiras da cobertura e do reembolso de novas tecnologias e viabilidade de sua incorporação.

Nesse sentido, a análise de impacto orçamentário conduzida na presente proposta de incorporação, detalhadamente descrita na seção correspondente, estimou, no caso-


CONFIDENCIAL

base (ribociclibe PMVG 18%) a necessidade de um investimento cumulativo em 5 anos de R\$ 478.903.672 (variação entre R\$ 357.371.794 e R\$ 543.929.072), representando uma média anual aproximada de R\$ 95,7 (variação entre R\$ 71,4 e R\$ 108,7), conforme análises de cenários). Quando ribociclibe foi precificado de acordo com PMVG 0%, o impacto incremental em cinco anos foi de R\$ 373.196.709 (variação entre R\$ 278.494.198 e R\$ 423.693.037). Desta forma, observa-se que a magnitude do investimento não inviabiliza sua incorporação do ponto de vista econômico, principalmente quando se considera a condição de interesse, altamente prevalente e incidente, e com uma importante carga de doença, necessidade médica não atendida e sintomas associados.

A estimativa foi calculada com base em premissas conservadoras e nos casos estimados de CM HR+/HER2- avançado que são, de fato, usuários do SUS. Um estudo original Novartis com dados do DATUSUS foi originalmente conduzido para alimentar os parâmetros do modelo com dados reais, não só de população elegível, mas das participações de mercado nas diversas linhas e respectivos tempos em tratamento das opções terapêuticas. Nesse sentido, toda a metodologia necessária para validar os achados foi reportada no ANEXO 6, já que a validação dos achados é extremamente necessária, especialmente no caso de os dados ainda não estarem publicados. Alimentar o modelo com dados reais é de extrema importância para ter confiança nos achados. Por exemplo, como literatura publicada, há a evidência de que 50% das pacientes com CM avançado utilizam quimioterapia em 1L no sistema público de saúde¹⁸. Esse dado está acurado para aquele ano de análise, porém ele considera todos os tipos de CM avançado e não faz o corte por tipo de CM. No presente modelo apresentado, que foi alimentado com os dados do estudo original Novartis obtidos para as pacientes com CM avançado do tipo RH+/HER2-, essa participação foi de 23%. No próprio estudo original Novartis do DATASUS, quando a análise considerou todos os tipos de CM no mesmo período, a participação de mercado da quimioterapia foi estimada em 56%. Obviamente, utilizar comparadores que custam mais diminui o incremento no impacto orçamentário, ilustrando a importância de se trabalhar com dados reais do sistema. Além disso, a unidade de análise foi o paciente, o que quer dizer que se o paciente está em 1L em um determinado ano e progride para 2L no mesmo ano, ele foi contabilizado duas vezes para compor as estimativas das linhas. As participações de mercado adotadas para ribociclibe são provenientes de análises internas Novartis que consideram os países da América Latina e Canadá e, desta forma, representam o crescimento esperado pelos mercados que incorporam inovações dessa

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



importância. Os custos com eventos adversos foram considerados e, ainda que haja alguma fragilidade em sua composição, dada à escassez de literatura, a definição dos eventos foi feita com base nos eventos de maior frequência em ribociclibe, também desfavorecendo a inovação, já que eles são mais frequentes que a terapia endócrina.

Valor de ribociclibe para o SUS

É importante ressaltar que o ribociclibe oferece um valor incomparável aos sistemas de saúde, por algumas razões. Primeiro, que sua via de administração é oral e sua posologia é bastante cômoda para o paciente, não diferindo a depender da especificidade da população indicada (mulheres na pré/peri e pós-menopausa), combinação utilizada (IA ou fulvestranto) e linhas de tratamento (primeira e segunda linhas).

Porque ribociclibe prolonga de forma importante a necessidade de quimioterapia, menores recursos são consumidos, pois se reduz a necessidade de tratamento ambulatorial de quimioterapia, que é custoso para o sistema de saúde¹⁰⁰. Com menos pessoas necessitando de tratamento ambulatorial, a gestão das filas e Regulação da Atenção Oncológica fica mais eficiente. Considerando que os eventos adversos são altamente significativos com o tratamento com quimioterapia, é esperada menor necessidade de internações por causa dos eventos adversos graves e complicações do tratamento. Ainda, porque a eficácia da quimioterapia é baixa, o paciente progride e, por consequência, necessita de maior taxa de hospitalização para tratar as complicações da doença.

Por outro lado, ribociclibe promove longo período de doença estável e sem progressão de doença. Dessa forma, durante o longo período em que o paciente se encontra em uso do ribociclibe, o paciente com CM RH+/HER2- avançado complica menos e deixará de ser hospitalizado devido à condição clínica e complicações do tratamento. Para ilustrar a importância das internações por complicações de doença e tratamento, dados do estudo original Novartis (metodologia ANEXO 6) serão apresentados. Assim, foram identificadas 345.274 internações no período de 2015 a 2019. Nessa análise, foi observado que procedimentos para tratar complicações representaram, em média, 64,5% das internações realizadas ao longo do período, com aumento dessa necessidade ao longo dos anos, sendo entre 2015 e 2019 um aumento de 8,1 p.p. A Figura 20 abaixo ilustra esses achados:

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

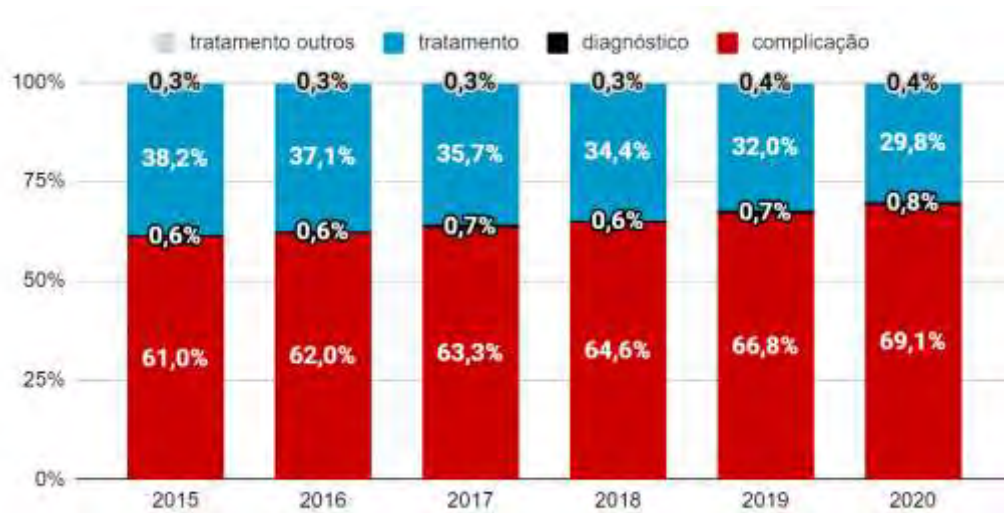


Figura 20. Share das internações pelo tipo de procedimento utilizado.

Observou-se, ainda, que as internações do tipo complicação apresentam uma média de 4,1 dias de permanência e mediana em 2,0 dias (quando não considerado utilização de Unidade de Terapia Intensiva - UTI). Essa média representa o dobro da média das internações para tratamento. A Figura 21 abaixo apresenta os resultados obtidos das internações, classificadas por tipo:



Figura 21. Média e mediana de dias de permanência, sem UTI

Em termos de custo, estimou-se que, para as internações por complicações de doença e tratamento, a média de custo foi de R\$ 2.024,96 e a mediana foi de R\$ 832,04, conforme Figura 22 abaixo:

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



Figura 22. Média e mediana do valor total da internação, sem UTI

Quando há necessidade de UTI, o número de diárias chega a triplicar, conforme mostra a Figura 23 abaixo:

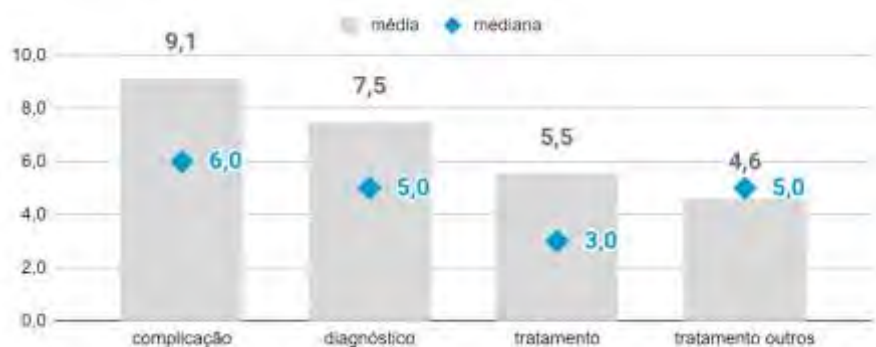


Figura 23. Média e mediana de dias de permanência, com UTI

Conseqüentemente, o custo dessas internações com necessidade de UTI também aumenta de forma importante. Assim, esse custo para as internações decorrentes de complicações foi, em média, R\$ 3.286,90 e mediana de R\$ 3.964,47. A Figura 24 abaixo apresenta as estimativas:



Figura 24. Média e mediana do valor total da internação, com UTI

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Além disso, foi analisada a taxa de mortalidade para cada um dos grupos, observando uma maior taxa nas internações para tratar as complicações, sendo a taxa de mortalidade de 12,95%, enquanto que para os outros grupos foi observado taxas menores do que 1,5%.

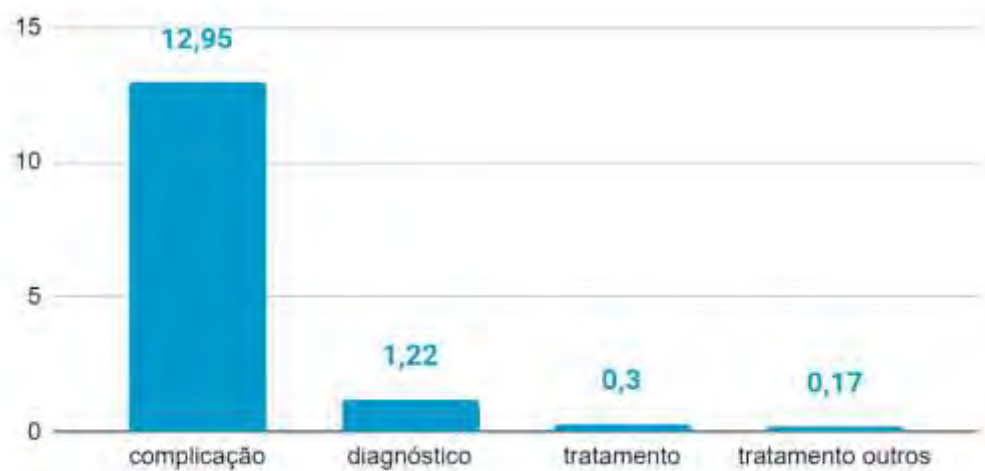



Figura 25. Taxa de mortalidade por tipo de internação

Dessa forma, fica evidente o impacto positivo de manter o paciente em doença estável, com resposta objetiva e livre de progressão de doença. Como os eventos adversos são manejáveis clinicamente, também é esperada uma redução de necessidade de internação atribuída aos tratamentos, gerando importantes economias para o sistema. É importante que novas análises futuras permitam estimar o real impacto da introdução de uma tecnologia tão disruptiva como ribociclibe dentro desse contexto, para que essa economia gerada possa ser considerada no balanceamento entre o que se gasta com a compra da medicação versus o que se deixa de gastar pelas menores taxas de complicação decorrentes de progressão de doença e todas suas consequências. Cabe ressaltar que, porque essa análise não pôde ser feita, tais estimativas não compuseram os parâmetros do modelo, de modo que os resultados de impacto orçamentário estão superestimados dentro dessa lógica.

Dentro da comparação com demais inibidores CDK 4/6 na perspectiva da ATS, que também têm indicação de tratamento de 2L do paciente com CM RH+/HE2-, há diferenças importantes que precisam ser destacadas. Dessa forma, ribociclibe apresenta vantagens no aspecto clínico e em alguns outros critérios. Sobre os aspectos clínicos, conforme já discutido, tem o maior corpo das evidências científicas, maior confiabilidade nos resultados de superioridade na SG, já que tem dois ECR fase 3

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



independentes demonstrando ganho consistente nesse desfecho, foi estudado em perfil mais amplo de pacientes, com eficácia cientificamente comprovada baseada em evidência para todo o perfil de pacientes. Além disso, ribociclibe é o único que não causa desperdício de comprimido e, mais importante, o único representante dos inibidores CDK 4/6 que não deixaria o paciente sem tratamento no decorrer do mês quando ele fosse reduzir a dose por causa de eventos adversos, inclusive, sintomáticos. Conforme detalhadamente discutido na seção de aspectos logísticos e de implementação da tecnologia, por causa de sua apresentação, onde todos os comprimidos são de 200 mg e as três doses possíveis são múltiplas de 200mg, o paciente apenas deixa de tomar um ou dois comprimidos da mesma caixa da apresentação de dose plena de 600mg, até que nova autorização de APAC, que é exclusivamente mensal¹⁰³, fosse permitida. Os demais representantes, abemaciclibe e palbociclibe, que tem apresentações distintas em cada uma das três possíveis posologias, deixariam o paciente sem tratamento no mês da necessidade de redução de dose, aguardando nova autorização de APAC para ser prescrita nova apresentação de tratamento.

Vale ressaltar que ribociclibe é um tratamento combinado à terapia endócrina (TE). Nesse sentido, a Novartis, indústria farmacêutica que fabrica representantes do arsenal terapêutico de TE, pode oferecer a incorporação da associação ribociclibe e fulvestranto para o Ministério da Saúde oferecendo o tratamento integral para a paciente. Como empresa demandante da presente proposta de incorporação, está à disposição e à espera da(s) oportunidade(s) de discutir e avançar na proposta comercial que melhor atenda às necessidades do Ministério da Saúde, para viabilizar essa incorporação

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



9 CONCLUSÕES

Diante do discutido, há uma necessidade médica não atendida para o tipo de CM mais comum, o CM RH+/HER2-, que é ainda mais potencializada no contexto de segunda linha, por causa das importantes limitações de eficácia de linhas de TE subsequentes. A presente ATS para a avaliação da tecnologia ribociclibe em associação ao fulvestranto no tratamento de segunda linha do CM RH+/HER2- avançado forneceu argumentos sólidos e diversos para permitir a discussão e embasar uma decisão de incorporação no sistema público de saúde brasileiro, o SUS. Em relação às evidências clínicas, estas se apresentaram confiáveis e de alta qualidade na comprovação da superioridade dessa associação frente às terapias atualmente disponíveis, com benefícios comprovados em desfechos duros e clinicamente relevantes, como SLP e SG. O balanço entre os riscos e benefícios é positivo, já que o perfil de eventos adversos é altamente manejável clinicamente. Em relação aos aspectos econômicos de sua avaliação, as relações de custo-efetividade foram aceitáveis dentro do contexto de uma inovação tecnológica dessa importância e abordagens conservadoras de análises e a avaliação de impacto orçamentário estimou investimentos que demonstram sua viabilidade econômica.

A presente proposta de incorporação é formalmente apoiada pelos representantes de Sociedades de Pacientes Associação Amor e União Contra o Câncer (AMUCC) e Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio À Saúde da Mama (FEMAMA) e pela Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), conforme cartas de endosso apresentadas em anexos.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta nº 04, de 23 de Janeiro de 2018. Procolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Carcinoma de Mama. (<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/07/PORTARIA-no-04-PCDT.carcinoma.mama.2018.pdf>).
2. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Incidência de Câncer no Brasil. (<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>).
3. Phung MT, Tin Tin S, Elwood JM. Prognostic models for breast cancer: a systematic review. *BMC cancer* 2019;19(1):230. DOI: 10.1186/s12885-019-5442-6.
4. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res* 2009;7(1-2):4-13. DOI: 10.3121/cmr.2009.825.
5. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2013;141(3):507-14. DOI: 10.1007/s10549-013-2711-y.
6. Sociedade Brasileira de Mastologia, Sociedade Brasileira de Cancerologia, Sociedade Brasileira de Patologia, Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Projeto Diretrizes: diagnóstico e tratamento do câncer de mama. AMB. 2010.
7. Verma S, Joy AA, Rayson D, et al. HER story: the next chapter in HER-2-directed therapy for advanced breast cancer. *Oncologist* 2013;18(11):1153-66. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0217.
8. Reinert T, Pellegrini R, Rol R, Werutsky G, Barrios CH. Estimation of the Number of Brazilian Women Living With Metastatic Breast Cancer. *JCO Glob Oncol* 2020;6:307-312. DOI: 10.1200/JGO.19.00404.
9. Reinert T, Pellegrini R, Barrios CH. Lack of access to CDK4/6 inhibitors for premenopausal patients with metastatic breast cancer in Brazil: estimation of the number of premature deaths. *Ecancermedicalscience* 2020;14:1081. DOI: 10.3332/ecancer.2020.1081.
10. Nadji M G-FC, Ganjei-Azar P, Morales AR. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. *Am J Clin Pathol* 2005;123(1):21-7.
11. Matutino A, Joy AA, Brezden-Masley C, Chia S, Verma S. Hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: redrawing the lines. *Curr Oncol* 2018;25(Suppl 1):S131-S141. DOI: 10.3747/co.25.4000.
12. Loibl S GL. HER2-positive breast cancer. *The Lancet* 2017;389(10087):P2415-2429.
13. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144(8):1941-1953. DOI: 10.1002/ijc.31937.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.


14. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer. Cancer Fact Sheets: All Cancers excluding Non-Melanoma Skin Cancer. Globocan (<http://gco.iarc.fr/today/data/pdf/fact-sheets/cancers/cancer-fact-sheets-29.pdf>).
15. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. (<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>).
16. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer (INCA). Atlas Mortalidade [Internet]. Available from: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>.
17. Carvalho FM, Bacchi LM, Pincerato KM, Van de Rijn M, Bacchi CE. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. BMC Womens Health 2014;14:102. DOI: 10.1186/1472-6874-14-102.
18. Barrios CH UD, Cronenberger E, Lima V, Bines J, de Sant'anana RO. Real World data and patterns of care of metastatic breast cancer (MBC) in Brazil: First results of LACOG 0312 retrospective study. Cancer research;77(4 (suppl)).
19. INCA. Estimativas do câncer de mama no Brasil (<https://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>).
20. 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;48:140-146. DOI: 10.1016/j.canep.2017.04.010.
21. Sant M, Allemani C, Capocaccia R, et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. Int J Cancer 2003;106(3):416-22. (In eng). DOI: 10.1002/ijc.11226.
22. Largillier R, Ferrero JM, Doyen J, et al. Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer. Ann Oncol 2008;19(12):2012-9. (In eng). DOI: 10.1093/annonc/mdn424.
23. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? British journal of cancer 2015;112(9):1445-51. (In eng). DOI: 10.1038/bjc.2015.127.
24. Yamamoto N, Watanabe T, Katsumata N, et al. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 1998;16(7):2401-8. (In eng). DOI: 10.1200/jco.1998.16.7.2401.
25. Yücel B, Bahar S, Kaçan T, Şeker M, Celasun M. Importance of Metastasis Site in Survival of Patients with Breast Cancer. Austin J Med Oncol. 2014;1(2): 7. (<http://austinpublishinggroup.com/medical-oncology/download.php?file=fulltext/ajmo-v1-id1008.pdf>).
26. Benson JR, Jatoi I. The global breast cancer burden. Future Oncol 2012;8(6):697-702. DOI: 10.2217/fon.12.61.

CONFIDENCIAL

27. Axelrod D, Smith J, Kornreich D, et al. Breast cancer in young women. *J Am Coll Surg* 2008;206(6):1193-203. (In eng). DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.026.
28. Paraskevi T. Quality of life outcomes in patients with breast cancer. *Oncology reviews* 2012;6(1):e2. (In eng). DOI: 10.4081/oncol.2012.e2.
29. Lotti RCB BA, Dias RC, Makluf ASD. . Impacto do Tratamento de Câncer de Mama na Qualidade de Vida. . *Rev Bras Cancerol* 2008;54(4):367–71.
30. Wallwiener M, Simoes E, Sokolov AN, Brucker SY, Fasching PA, Graf J. Health-related Quality of Life in Metastatic and Adjuvant Breast Cancer Patients. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2016;76(10):1065-1073. (In eng). DOI: 10.1055/s-0042-113188.
31. Gauthier G, Gagnon-Sanschagrin P, Guerin A, et al. Economic Burden of HR+/HER2-Metastatic Breast Cancer Among Adult Premenopausal Women. *Advances in therapy* 2018;35(4):503-514. DOI: 10.1007/s12325-018-0689-x.
32. Gebrim LH, Oliveira VM de, Fernandes G, Gonçalves R, Albuquerque G, Gioia S, et al. Breast cancer in São Paulo city, Brazil an assessment of the economic impact and insights from benchmarks. *Econ Intell Unit.* 2018;41. . (<http://www.eiu.com/graphics/marketing/pdf/eiu-healthcare-avon-breast-cancer-report-final.pdf>).
33. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. (http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama_PORTARIA-CONJUNTA-N--5.pdf).
34. Dai X, Li T, Bai Z, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *American journal of cancer research* 2015;5(10):2929-43. (In eng).
35. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Portaria Conjunta Nº 19 de 3 de Julho de 2018. 2018.
36. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v8-30. DOI: 10.1093/annonc/mdv298.
37. Gagliato D de M, Kaliks R, Barrios CH, Mayer IA, Zapata L, Buzaid AC. Manual de Oncologia Clínica: Mama. Doença metastática. *Man Oncol Clínica do Bras.* 2020; .
38. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - Mama: doença metastática. . (https://sboc.org.br/images/diretrizes/lote-7/B/Diretrizes_SBOC_2020_-_Mama_avan%C3%A7ada.pdf).
39. Setiawan VW, Monroe KR, Wilkens LR, Kolonel LN, Pike MC, Henderson BE. Breast cancer risk factors defined by estrogen and progesterone receptor status: the multiethnic cohort study. *American journal of epidemiology* 2009;169(10):1251-9. (In eng). DOI: 10.1093/aje/kwp036.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

- 
40. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(5). DOI: 10.1093/jnci/dju055.
 41. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016;34(25):3069-103. (In eng). DOI: 10.1200/jco.2016.67.1487.
 42. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of Oncology* 2017;28(1):16-33. DOI: 10.1093/annonc/mdw544.
 43. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2018;16(3):310-320. (In eng). DOI: 10.6004/jnccn.2018.0012.
 44. Presti D, Quaquarini E. The PI3K/AKT/mTOR and CDK4/6 Pathways in Endocrine Resistant HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: Biological Mechanisms and New Treatments. *Cancers (Basel)* 2019;11(9). DOI: 10.3390/cancers11091242.
 45. Başaran GA, Twelves C, Diéras V, Cortés J, Awada A. Ongoing unmet needs in treating estrogen receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer treatment reviews* 2018;63:144-155. (In eng). DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.12.002.
 46. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 1998;83(6):1142-52. (In Eng).
 47. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26(10):1664-70. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.5822.
 48. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28(30):4594-600. (In eng). DOI: 10.1200/jco.2010.28.8415.
 49. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998;16(2):453-61. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.2.453.
 50. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

- The Lancet Oncology 2013;14(10):989-98. (In eng). DOI: 10.1016/s1470-2045(13)70322-x.
51. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2003;21(11):2101-9. (In eng). DOI: 10.1200/jco.2003.04.194.
 52. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2000;18(22):3758-67. (In eng).
 53. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2008;26(30):4883-90. (In eng). DOI: 10.1200/jco.2007.14.4659.
 54. Bross PF, Cohen MH, Williams GA, Pazdur R. FDA drug approval summaries: fulvestrant. Oncologist 2002;7(6):477-80. (In eng). DOI: 10.1634/theoncologist.7-6-477.
 55. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Puztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. Oncologist 2009;14(4):320-68. (In eng). DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0230.
 56. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. The New England journal of medicine 2001;344(11):783-92. (In eng). DOI: 10.1056/nejm200103153441101.
 57. Swain SM, Kim SB, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. The Lancet Oncology 2013;14(6):461-71. (In eng). DOI: 10.1016/s1470-2045(13)70130-x.
 58. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. The New England journal of medicine 2015;372(8):724-34. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1413513.
 59. Bula Kisqali (ribociclib) - Novartis.
(<https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/4033.pdf>).
 60. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK . NCCN GUIDELINES FOR TREATMENT OF CANCER - BREAST CANCER.
(https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

61. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)(dagger). Ann Oncol 2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
62. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2017;35(25):2875-2884. (In eng). DOI: 10.1200/jco.2017.73.7585.
63. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. 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 randomised controlled trial. The Lancet Oncology 2016;17(4):425-439. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
64. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. The New England journal of medicine 2020;382(6):514-524. DOI: 10.1056/NEJMoa1911149.
65. Smit A, Coetzee BJ, Roomaney R, Bradshaw M, Swartz L. Women's stories of living with breast cancer: A systematic review and meta-synthesis of qualitative evidence. Soc Sci Med 2019;222:231-245. DOI: 10.1016/j.socscimed.2019.01.020.
66. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. The New England journal of medicine 2016;375(20):1925-1936. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1607303.
67. Genre D, Protiere C, Macquart-Moulin G, et al. Quality of life of breast cancer patients receiving high-dose-intensity chemotherapy: impact of length of cycles. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer 2002;10(3):222-30. (In eng). DOI: 10.1007/s00520-001-0322-3.
68. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA - Registro ANVISA nº 1006811570015 - Kisqali. (<https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisaId=1006811570015>).
69. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas - Detalhe do Produto: Kisqali [Internet]. 2018. (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351171671201751/?nomeProduto=kisqali>).
70. FASLODEX (Fulvestranto) - AstraZeneca. (https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/Faslodex_Bula_Paciente_FAS021.pdf).
71. Novaldex AstraZeneca Bula. (https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/Nolvadex_Paciente.pdf).
72. Femara: letrozol - Bula Novartis. (<https://portal.novartis.com.br/upload/imgconteudos/2869.pdf>).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

73. Arimidex. Astrazeneca. Anastrozol - Bula. (https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/Arimidex_Paciente.pdf).
74. Aromasin. Pfizer - Bula examestano (https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/Aromasin_Profissional_de_Saude_16.pdf).
75. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018;36(24):2465-2472. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
76. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2018;379(20):1926-1936. DOI: 10.1056/NEJMoa1810527.
77. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology* 2019. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
78. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisões sistemáticas e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. 4 th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2012:31.
79. Sterne JAC SJ, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. . RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898.
80. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy* 2009;64(5):669-77. (In eng). DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.01973.x.
81. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
82. Yardley DA, Nusch A, Yap YS, et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) with visceral metastases (mets), including those with liver mets, treated with ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) -3 and -7 trials. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38(15_suppl):1054-1054. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1054.
83. Beck J NP, Sohn J, Chan A, Sonke G, Bachelot T, et al. . Abstract P6-18-06: Ribociclib treatment benefit in patients with advanced breast cancer with ≥ 1 dose reduction: Data from the MONALEESA-2, -3, and -7 trials. *Poster Session Abstracts. American Association for Cancer Research; 2019. p. P6-18-6-P6-18-06. . 2019.*

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

84. Fasching PA NP, Jerusalem G, Beck JT, Chan A, Laurentiis M De, et al. Patient-Reported Outcomes (PROs) in Advanced Breast Cancer (ABC) Treated With Ribociclib (RIB) + Fulvestrant (FUL) as First-Line (1L) and Second-Line (2L) Therapy in MONALEESA-3. Abstract P144 (<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-breast-cancer-virtual-meeting-2020/patient-reported-outcomes-pros-in-advanced-breast-cancer-abc-treated-with-ribociclib-rib-fulvestrant-ful-as-first-line-1l-and-second-li>).
85. Jerusalem G DT, Martin Jimenez M, De Laurentiis M, Nusch A, Beck JT, et al. . Quality-adjusted survival with ribociclib plus fulvestrant (R+F) versus placebo plus fulvestrant (P+F) in postmenopausal women (PMW) HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) based on the MONALEESA-3 trial. P142. (<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-breast-cancer-virtual-meeting-2020/quality-adjusted-survival-with-ribociclib-plus-fulvestrant-r-f-versus-placebo-plus-fulvestrant-p-f-in-postmenopausal-women-pmw-hr-her2-adva>).
86. Fasching PA EF, Pivot X, Nusch A, Beck JT, Chan A, et al. . Patient-reported outcomes (PROs) in advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib + fulvestrant: Results from MONALEESA-3. Abstract 4295. (<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2018-congress/Patient-reported-outcomes-PROs-in-advanced-breast-cancer-ABC-treated-with-ribociclib-fulvestrant-results-from-MONALEESA-3>).
87. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. Value Health 2003;6(1):9-17. (Guideline) (In eng) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535234>).
88. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. Jama 1996;276(15):1253-8. (In eng).
89. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 2º Edição 132 p. . (<https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>).
90. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Controlled clinical trials 1986;7(3):177-88. (Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.) (In eng) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3802833>).
91. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade. 2017 (<https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=downloads>).
92. Rashid N, Koh HA, Baca HC, Lin KJ, Malecha SE, Masaquel A. Economic burden related to chemotherapy-related adverse events in patients with metastatic breast cancer in an integrated health care system. Breast Cancer (Dove Med Press) 2016;8:173-181. DOI: 10.2147/BCTT.S105618.
93. Hansen RN, Ramsey SD, Lalla D, et al. Identification and cost of adverse events in metastatic breast cancer in taxane and capecitabine based regimens. SpringerPlus 2014;3(1):259. DOI: 10.1186/2193-1801-3-259.
94. NICE. Position statement on use of the EQ-5D-5L valuation set.

CONFIDENCIAL

95. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value Health 2012;15(5):708-15. (Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't) (In eng). DOI: 10.1016/j.jval.2012.02.008.
96. EuroQol. EQ-5D-5L - valuation - crosswalk index value calculator.
97. Mueller D. Addressing the challenges of implementing a Health Technology Assessment Policy Framework in South Africa. International journal of technology assessment in health care 2020;1-6. DOI: 10.1017/S0266462320000562.
98. Cyriac JM, James E. Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview. J Pharmacol Pharmacother 2014;5(2):83-7. DOI: 10.4103/0976-500X.130042.
99. EV M. As redes de atenção à saúde. Ciência & Saúde Coletiva, 15(5):2297-2305, 2010.
100. Nobrega CR, Lima AFC. Procedures costs related to outpatient chemotherapy treatment of women suffering from breast cancer. Revista da Escola de Enfermagem da USP 2014;48:699-705. (http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342014000400699&nrm=iso).
101. al. MEFNGTe. Complicações na rede venosa de mulheres com câncer de mama durante tratamento quimioterápico. Acta Paul Enferm 2010;23(4):552-6. 2010.
102. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol 2018;29(7):1541-1547. DOI: 10.1093/annonc/mdy155.
103. SIA/SUS SISTEMA DE INFORMAÇÕES AMBULATORIAIS - Oncologia - Manual de Bases Técnicas - 26ª edição - Novembro de 2019. (<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/manual-oncologia-26a-edicao.pdf>).
104. Higgins JPT GS. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. 2011.
105. Razeq HA, Cottu P, Ring A, et al. Abstract PS10-10: Ribociclib + letrozole in premenopausal patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Subgroup analysis of the phase IIIb ComplEEment-1 trial. Cancer Research 2021;81(4 Supplement):PS10-10-PS10-10. DOI: 10.1158/1538-7445.Sabcs20-ps10-10.
106. Laurentiis MD, Borstnar S, Campone M, et al. Updated results from the phase IIIb complement-1 study of ribociclib (RIB) plus letrozole (LET) in the treatment of HR+, HER2-advanced breast cancer (ABC). Journal of Clinical Oncology 2020;38(15_suppl):1055-1055. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1055.
107. Ring A, Crook T, Tuthill M, et al. Abstract P5-11-17: Phase IIIb ComplEEment-1 study of ribociclib plus letrozole in the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Interim results from the UK cohort. Cancer Research 2020;80(4 Supplement):P5-11-17-P5-11-17. DOI: 10.1158/1538-7445.Sabcs19-p5-11-17.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

108. Tuthill M, Marwaha H, Hartmann CE. Abstract PS10-49: Phase 3b ComplEEmment-1 study of ribociclib plus letrozole in the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer: Final results from the UK cohort. *Cancer Research* 2021;81(4 Supplement):PS10-49-PS10-49. DOI: 10.1158/1538-7445.Sabcs20-ps10-49.
109. Salvador J, Ciruelos EM, Jiménez-Rodríguez B, et al. 336P - Interim results from ComplEEmment-1 (A phase IIIb study of ribociclib and letrozole as first-line therapy for advanced breast cancer in an expanded population): Spanish cohort results. *Annals of Oncology* 2019;30:v119-v120. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz242.031>.
110. Cottu P, De Laurentiis M, Marchetti P, et al. Abstract PS14-07: Ribociclib + letrozole in patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) and central nervous system metastases: Subgroup analysis of the phase IIIb ComplEEmment-1 trial. *Cancer Research* 2021;81(4 Supplement):PS14-07-PS14-07. DOI: 10.1158/1538-7445.Sabcs20-ps14-07.
111. Lu J, Cottu P, Martín M, et al. Abstract PS10-05: Ribociclib + letrozole in patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Expanded safety analysis of the phase IIIb ComplEEmment-1 trial. *Cancer Research* 2021;81(4 Supplement):PS10-05-PS10-05. DOI: 10.1158/1538-7445.Sabcs20-ps10-05.
112. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2019;381(4):307-316. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765.
113. Tripathy D, Sohn J, Im S, et al. First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium* Publication Number: GS2-05 2017
114. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2016;375(18):1738-1748. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa1609709.
115. Baucom DH, Porter LS, Kirby JS, Gremore TM, Keefe FJ. Psychosocial issues confronting young women with breast cancer. *Breast disease* 2005;23:103-13. (In eng).
116. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *British journal of cancer* 2006;95(6):683-90. (In Eng). DOI: 10.1038/sj.bjc.6603326.
117. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, et al. In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Ann Oncol* 2016;27(2):256-62. DOI: 10.1093/annonc/mdv544.
118. Partridge AH, Burstein HJ, Winer EP. Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2001(30):135-42. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773307>).

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

119. Aranda S, Schofield P, Weih L, et al. Mapping the quality of life and unmet needs of urban women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2005;14(3):211-22. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2005.00541.x.
120. Lewis S, Yee J, Kilbreath S, Willis K. A qualitative study of women's experiences of healthcare, treatment and support for metastatic breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2015;24(3):242-7. DOI: 10.1016/j.breast.2015.02.025.
121. SAÚDE MD. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica. (<https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>).
122. World Health Organization. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization; . (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/42463>).
123. Yagudina RI, Kulikov AU, Serpik VG, Ugrekhelidze DT. Concept of Combining Cost-Effectiveness Analysis and Budget Impact Analysis in Health Care Decision-Making. *Value Health Reg Issues* 2017;13:61-66. DOI: 10.1016/j.vhri.2017.07.006.
124. Claxton K, Martin S, Soares M, Rice N, Spackman E, Hinde S, et al. Methods for the estimation of the NICE cost effectiveness threshold [Internet]. University of York, Centre for Health Economics; 2013. Available: http://www.york.ac.uk/media/che/documents/reports/resubmitted_report.pdf.
125. Hauck K TR, Smith P. Departures from Cost-Effectiveness Recommendations: The Impact of Health System Constraints on Priority Setting. *Health Systems & Reform* 2016;2(1):61-70.
126. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Med Decis Making* 2012;32(5):733-43. DOI: 10.1177/0272989X12454579.
127. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, et al. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. *Med Decis Making* 2012;32(5):722-32. DOI: 10.1177/0272989X12458348.
128. Wiseman V, Mitton C, Doyle-Waters MM, et al. Using Economic Evidence to Set Healthcare Priorities in Low-Income and Lower-Middle-Income Countries: A Systematic Review of Methodological Frameworks. *Health Econ* 2016;25 Suppl 1:140-61. DOI: 10.1002/hec.3299.
129. Bilinski A, Neumann P, Cohen J, Thorat T, McDaniel K, Salomon JA. When cost-effective interventions are unaffordable: Integrating cost-effectiveness and budget impact in priority setting for global health programs. *PLoS Med* 2017;14(10):e1002397. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002397.
130. Yagudina RI, Serpik VG, Ugrekhelidze DT. Methodological basis for budget impact analysis. *Pharmacoeconomics* 2015; 3:9–12.

CONFIDENCIAL

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Tabela 56. Fontes de dados utilizados

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
EMBASE	www.embase.com	ACESSO RESTRITO

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

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

ANEXO 2. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A análise de risco de viés de ECRs utilizou a ferramenta RoB 2.0⁷⁹, apresentando os resultados de forma mais direta, conforme template versão anterior da ferramenta⁸¹ De acordo com a descrição no texto principal, o estudo MONALEESA-7 foi classificado como baixo risco de viés (Figura 26). A randomização e a garantia do sigilo de alocação são válidas e estão adequadamente reportadas. O esquema de cegamento foi realizado em todos os níveis (investigador, paciente e avaliadores de desfecho); as análises foram realizadas por intenção de tratar; não há relato seletivo de desfecho e as perdas de seguimento foram mínimas. Apesar do potencial de conflito de interesse, as análises do desfecho primário, realizadas por um grupo independente de pesquisadores cego em relação à alocação das pacientes, corroboraram com os achados principais do estudo.

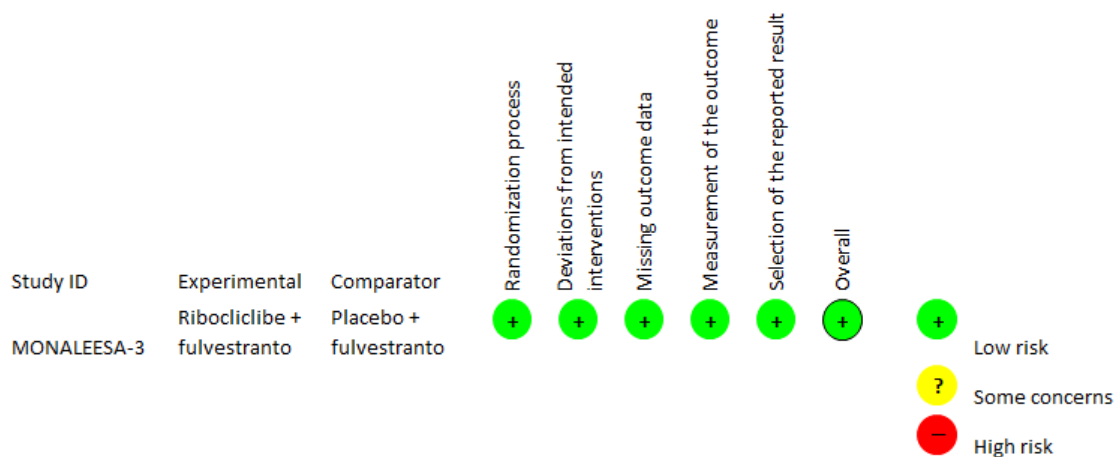


Figura 26. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*. RoB2 Development Group, 2019.

A Tabela 57 abaixo representa o “Summary of Findings” de acordo com os critérios do GRADE⁸⁰. Para os desfechos mais relevantes e conforme descrito no texto principal, para ambos os desfechos a qualidade foi classificada com alta, não sendo rebaixada por nenhum critério:

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Tabela 57. Tabela GRADE “Summary of Findings” para os desfechos priorizados

Sumário de Resultados:

Ribociclibe em associação ao fulvestranto comparado ao fulvestranto em monoterapia no tratamento de segunda linha (hormonioterapia resistente e segunda linha) de câncer de mama avançado HR+/HER2-

Paciente ou população: segunda linha (resistente à hormonioterapia e 2L) em câncer de mama avançado HR+/HER2-

Contexto: SUS

Intervenção: ribociclibe + fulvestranto

Comparação: fulvestranto

Desfecho Nº de participantes (estudos)	Impacto	Certainty
<p>Sobrevida global (SG) seguimento: mediana 39,4 meses</p> <p>Nº de participantes: 726</p>	<p>No MONALEESA-3, ribociclibe em associação com fulvestranto demonstrou aumentar a SG quando comparado à monoterapia com fulvestranto, e esse resultado foi estatisticamente significativo: HR de 0,72 (0,57–0,92); p= 0,00455, A mediana de SG não foi atingida com ribociclibe + fulvestranto e foi de 40,0 meses com a monoterapia com fulvestranto. Os dados estratificados para a população em 2L evidenciaram que a mediana de SG foi de 40,2 meses para ribociclibe + fulvestranto e de 32,5 meses para a monoterapia com fulvestranto, com a mesma redução de risco de progressão observada para a análise ITT (HR de 0,73).</p> <p>Para sobrevida global, risco de viés baixo (i.e., alta validade interna / confiança metodológica) foi identificado para todos os estudos.</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ ALTA</p>
<p>Sobrevida livre de progressão (SLP) seguimento: mediana 39,4 meses</p> <p>Nº de participantes: 726</p>	<p>• No MONALEESA-3, a SLP foi de 20,5 (IC 95% 18,5-23,5) meses para ribociclibe+fulvestranto e 12,8 (IC 95% 10,9-16,3) meses para placebo+fulvestranto, resultando em um HR de 0,593 (IC 95% 0,480-0,732)</p> <p>No corte de 2L, a mediana de SLP foi de 14,6 meses no grupo ribociclibe + fulvestranto comparado 9,1 meses no grupo fulvestranto, HR: 0,57 (IC 95%: 0,44-0,74)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ ALTA</p>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Tabela 58. Estudos excluídos.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Yardley <i>et al.</i>	2020	82	Não atende critérios de elegibilidade (pôster)
2. Jerusalem <i>et al.</i>	2020	85	Não atende critérios de elegibilidade (pôster)
3. Fasching <i>et al.</i>	2020	84	Não atende critérios de elegibilidade (pôster)
4. Beck <i>et al.</i>	2019	83	Não atende critérios de elegibilidade (pôster)
5. Fasching <i>et al.</i>	2018	86	Não atende critérios de elegibilidade (pôster)

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

ANEXO 4. DEFINIÇÃO DOS MODELOS DE PARAMETRIZAÇÃO DO MODELO E EFICÁCIA PARA OS COMPARADORES

O PRESENTE ANEXO PRECISOU SER RETIRADO POR CONTA DA LIMITAÇÃO COM O TAMANHO DO ARQUIVO PARA UPLOAD NO SISTEMA e-GITS.

SOMENTE O ANEXO CONTÉM 70 PÁGINAS E QUASE 3 MB.

DESSA FORMA, PEDE-SE A GENTILEZA DE SE CONSIDERAR O DOCUMENTO PRINCIPAL IMPRESSO OU DISPONIBILIZADO NO PEN DRIVE DA PROTOCOLAÇÃO DO DOSSIÊ.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

ANEXO 5. ESTIMATIVAS DOS CUSTOS DOS PARÂMETROS UTILIZADOS NOS MODELOS

Tabela 59. Descrição dos componentes – Acompanhamento

Função hepática						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
AST	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 10/2020	02.02.01.064-3
ALT	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 10/2020	02.02.01.065-1
Hemograma completo						
	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038-0
Bioquímica						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 10/2020	02.02.01.047-3
Ureia	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 10/2020	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 10/2020	02.02.01.031-7
Ácido úrico	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 10/2020	02.02.01.012-0

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Colesterol HDL	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51	SIGTAP 10/2020	02.02.01.027- 9
Colesterol LDL	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51	SIGTAP 10/2020	02.02.01.028- 7
Colesterol total	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 10/2020	02.02.01.029- 5
Triglicérides	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51	SIGTAP 10/2020	02.02.01.067- 8
Custo total				R\$ 19,78		

Tabela 60. Descrição da composição dos custos atribuídos à progressão.

	Valor unitário	Frequência %	Distribuição %	Custo total
Metástase hepática	R\$ 18.843,17	24,8%	33,0%	R\$ 6.222,51
Metástase pulmonar	R\$ 3.539,32	24,2%	32,2%	R\$ 1.140,50
Metástase óssea	R\$ 5.863,27	26,1%	34,8%	R\$ 2.037,70
Total				R\$ 9.400,71

Composição dos valores de cada metástase

Metástase hepática	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Tomografia computadorizada de tórax	100%	1	R\$ 136.41	R\$ 136.41	SIGTAP 10/2020	02.06.02.003- 1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	1	R\$ 138.63	R\$ 138.63	SIGTAP 10/2020	02.06.03.001- 0

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Tomografia computadorizada de pelve	100%	1	R\$ 138.63	R\$ 138.63	SIGTAP 10/2020	02.06.03.003- 7
PET scan	100%	1	R\$ 2,107.22	R\$ 2,107.22	SIGTAP 10/2020	02.06.01.009- 5
Hepatectomia parcial lobectomia direita/esquerda	50%	1	R\$ 4,097.75	R\$ 2,048.88	Tabnet, 2019	04.16.04.010- 1
Quimioterapia segunda linha	100%	6	R\$ 2,378.90	R\$ 14,273.40	SIGTAP 10/2020	03.04.02.014- 1
Total			R\$ 18,843.17			

Metástase pulmonar	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Tomografia computadorizada de tórax	100%	1	R\$ 136.41	R\$ 136.41	SIGTAP 10/2020	02.06.02.003- 1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	1	R\$ 138.63	R\$ 138.63	SIGTAP 10/2020	02.06.03.001- 0
Tomografia computadorizada de pelve	100%	1	R\$ 138.63	R\$ 138.63	SIGTAP 10/2020	02.06.03.003- 7
Radiografia de tórax (PA e perfil)	100%	1	R\$ 9.50	R\$ 9.50	SIGTAP 10/2020	02.04.03.015- 3
PET scan	100%	1	R\$ 2,107.22	R\$ 2,107.22	SIGTAP 10/2020	02.06.01.009- 5

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Metastectomia pulmonar uni ou bilateral	50%	1	R\$ 2,017.85	R\$ 1,008.93	Tabnet, 2019	04.12.05.014- 5
---	-----	---	-----------------	-----------------	-----------------	--------------------

Total			R\$ 3,539.32			
--------------	--	--	-------------------------	--	--	--

Metástase óssea	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Tomografia computadorizada de tórax	100%	1	R\$ 136.41	R\$ 136.41	SIGTAP 10/2020	02.06.02.003- 1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	1	R\$ 138.63	R\$ 138.63	SIGTAP 10/2020	02.06.03.001- 0
Tomografia computadorizada de pelve	100%	1	R\$ 138.63	R\$ 138.63	SIGTAP 10/2020	02.06.03.003- 7
Cintilografia óssea	50%	1	R\$ 448.75	R\$ 224.38	SIGTAP 10/2020	02.08.05.003- 5
PET scan	100%	1	R\$ 2,107.22	R\$ 2,107.22	SIGTAP 10/2020	02.06.01.009- 5
Radioterapia paliativa	100%	1	R\$ 3,118.00	R\$ 3,118.00	SIGTAP 10/2020	03.04.01.039- 1
Total			R\$ 5,863.27			

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Tabela 61. Composição dos custos de fim da vida.

Custo do fim da vida						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Tratamento de paciente sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas	100%	1	R\$ 1.176,97	R\$ 1.176,97	SIGTAP 10/2020	03.03.13.006-7
Custo total				R\$ 1.176,97		

Tabela 62. Composição dos custos dos Eventos adversos

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

Custo da transfusão de concentrado de hemácia

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Triagem clínica de doador de sangue	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 10/2020	03.06.01.003- 8
Coleta de sangue para transfusão	100%	3	R\$ 22,00	R\$ 66,00	SIGTAP 10/2020	03.06.01.001- 1
Processamento do sangue	100%	3	R\$ 10,15	R\$ 30,45	SIGTAP 10/2020	02.12.01.006- 4
Sorologia de doador de sangue	100%	3	R\$ 75,00	R\$ 225,00	SIGTAP 10/2020	02.12.01.005- 0
Exames imunohematológicos em doador de sangue	100%	3	R\$ 15,00	R\$ 45,00	SIGTAP 10/2020	02.12.01.001- 8
Irradiação de sangue destinado à transfusão	100%	3	R\$ 13,61	R\$ 40,83	SIGTAP 10/2020	02.12.02.003- 0
Preparo de componentes aliquotados	100%	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	SIGTAP 10/2020	02.12.02.004- 8
Preparo de componentes lavados	100%	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	SIGTAP 10/2020	02.12.02.005- 6
Exames pré-transfusionais (abo, rh)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 10/2020	02.12.01.002- 6
Exames pré-transfusionais (prova cruzada)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 10/2020	02.12.01.003- 4
Concentrados de hemácias	100%	1	R\$ 8,09	R\$ 8,09	SIGTAP 10/2020	03.06.02.006- 8

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB em gel	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 10/2020	02.12.01.004- 2
Deleucocitação de concentrado de hemácias	100%	1	R\$ 45,00	R\$ 45,00	SIGTAP 10/2020	02.12.02.001- 3
Custo total				R\$ 564,45		

Alterações laboratoriais hepáticas						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007- 2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038- 0
AST	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 10/2020	02.02.01.064- 3
ALT	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 10/2020	02.02.01.065- 1
Bilirrubinas	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 10/2020	02.02.01.020- 1
Gama GT	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 10/2020	02.02.01.046- 5
Fosfatase alcalina	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 10/2020	02.02.01.042- 2
LDH	100%	2	R\$ 3,68	R\$ 7,36	SIGTAP 10/2020	02.02.01.036- 8

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

USG fígado	50%	1	R\$ 24,20	R\$ 12,10	SIGTAP 10/2020	02.05.02.003- 8
Custo total				R\$ 70,78		

Síndrome mão-pé						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007- 2
Hemograma	20%	1	R\$ 4,11	R\$ 0,82	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038- 0
VHS	20%	1	R\$ 2,73	R\$ 0,55	SIGTAP 10/2020	02.02.02.015- 0
Proteína C reativa	20%	1	R\$ 2,83	R\$ 0,57	SIGTAP 10/2020	02.02.03.020- 2
Hidrocortisona creme	50%	2	R\$ 5,22	R\$ 5,22	BPS, 10/2020	BR0345240
Creme de ureia (100 mg/g. 15 g)	100%	1	R\$ 16,12	R\$ 16,12	BPS, 10/2020	BR0345783
Doxiciclina	50%	14	R\$ 0,17	R\$ 1,16	BPS, 10/2020	BR0271036
Diclofenaco	50%	15	R\$ 0,07	R\$ 0,53	BPS, 10/2020	BR0271000
Custo total				R\$ 44,96		

Náusea

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007- 2
Avaliação nutricional	100%	2	R\$ 6,30	R\$ 12,60	SIGTAP 10/2020	03.01.01.004- 8
Ondansetrona 4mg	100%	60	R\$ 2,19	R\$ 131,69	BPS, 10/2020	BR0268506
Omeprazol 40mg	100%	30	R\$ 00,30	R\$ 9,12	BPS, 10/2020	BR0267713
Metoclopramida 10mg	30%	60	R\$ 0,14	R\$ 2,49	BPS, 10/2020	BR0267312
Bromoprida 10mg	60%	60	R\$ 0,16	R\$ 5,79	BPS, 10/2020	BR0269954
Hemogramma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038- 0
Glicose	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 10/2020	02.02.01.047- 3
Sódio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 10/2020	02.02.01.063- 5
Potássio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 10/2020	02.02.01.060- 0
Custo total				R\$ 201,01		

Vômitos

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
--	----------------	------------	-------------------	----------------	-------	--------

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Tratamento Hospitalar

Hospitalização	60%	1	R\$ 715,08	R\$ 429,05	Tabnet, 2019	03.03.07.010- 2
----------------	-----	---	---------------	---------------	-----------------	--------------------

Custo total – tratamento hospitalar **R\$
429,05**

Tratamento Ambulatorial

Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007- 2
-----------------	------	---	-----------	-----------	-------------------	--------------------

Avaliação nutricional	100%	2	R\$ 6,30	R\$ 12,60	SIGTAP 10/2020	03.01.01.004- 8
-----------------------	------	---	----------	-----------	-------------------	--------------------

Ondansetrona 4mg	100%	60	R\$ 2,19	R\$ 131,69	BPS, 10/2020	BR0268506
------------------	------	----	----------	---------------	-----------------	-----------

Omeprazol 40 mg	100%	30	R\$ 0,30	R\$ 9,12	BPS, 10/2020	BR0267713
-----------------	------	----	----------	----------	-----------------	-----------

Metoclopramida 10mg	30%	60	R\$ 0,14	R\$ 2,49	BPS, 10/2020	BR0267312
---------------------	-----	----	----------	----------	-----------------	-----------

Bromoprida 10mg	60%	60	R\$ 0,16	R\$ 5,79	BPS, 10/2020	BR0269954
-----------------	-----	----	----------	----------	-----------------	-----------

Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038- 0
-----------	------	---	----------	----------	-------------------	--------------------

Glicose	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 10/2020	02.02.01.047- 3
---------	------	---	----------	----------	-------------------	--------------------

Sódio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 10/2020	02.02.01.063- 5
-------	------	---	----------	----------	-------------------	--------------------

Potássio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 10/2020	02.02.01.060- 0
----------	------	---	----------	----------	-------------------	--------------------

Total – Tratamento Ambulatorial **R\$201,01**

Custo total **R\$
630,06**

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Neutropenia/Leucopenia						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Tratamento Hospitalar						

Hospitalização	1%	1	R\$ 745,73	R\$ 7,46	Tabnet, 2019	03.03.02.008- 3
----------------	----	---	---------------	----------	-----------------	--------------------

Custo total – tratamento hospitalar R\$ 7,46

Tratamento Ambulatorial						
--------------------------------	--	--	--	--	--	--

Consulta médica	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007- 2
-----------------	------	---	-----------	--------------	-------------------	--------------------

Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038- 0
-----------	------	---	----------	--------------	-------------------	--------------------

Tempo de protrombina ativada (TAP)	100%	3	R\$ 2,73	R\$ 8,19	SIGTAP 10/2020	02.02.02.014- 2
--	------	---	----------	----------	-------------------	--------------------

Tempo de tromboplastina parcial (PTT)	100%	3	R\$ 5,77	R\$ 17,31	SIGTAP 10/2020	02.02.02.013- 4
---	------	---	----------	--------------	-------------------	--------------------

Plaquetas	100%	3	R\$ 2,73	R\$ 8,19	SIGTAP 10/2020	02.02.02.002- 9
-----------	------	---	----------	----------	-------------------	--------------------

VHS	100%	3	R\$ 2,73	R\$ 8,19	SIGTAP 10/2020	02.02.02.015- 0
-----	------	---	----------	----------	-------------------	--------------------

Proteína C reativa	100%	3	R\$ 2,83	R\$ 8,49	SIGTAP 10/2020	02.02.03.020- 2
--------------------	------	---	----------	----------	-------------------	--------------------

Hemocultura	100%	3	R\$ 11,49	R\$ 34,47	SIGTAP 10/2020	02.02.08.015- 3
-------------	------	---	-----------	--------------	-------------------	--------------------

Radiografia de tórax	100%	3	R\$ 9,50	R\$ 28,50	SIGTAP 10/2020	02.04.03.015- 3
-------------------------	------	---	----------	--------------	-------------------	--------------------

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

TC de tórax	50%	1	R\$ 136,41	R\$ 68,21	SIGTAP 10/2020	02.06.02.003- 1
ECG	100%	3	R\$ 5,15	R\$ 15,45	SIGTAP 10/2020	02.11.02.003- 6
EAS	100%	3	R\$ 3,70	R\$ 11,10	SIGTAP 10/2020	02.02.05.001- 7
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 39,94	R\$ 19,97	SIGTAP 10/2020	02.05.01.003- 2
Cultura de urina	100%	3	R\$ 5,62	R\$ 16,86	SIGTAP 10/2020	02.02.08.008- 0
Ciprofloxacina 500mg	0%	14	R\$ 0,20	R\$ 0,00	BPS, 10/2020	BR0267632
Aciclovir 400mg	0%	60	R\$ 3,51	R\$ 0,00	BPS, 10/2020	BR0268372
Nistatina suspensão oral 120 ml	0%	60	R\$ 12,14	R\$ 0,00	BPS, 10/2020	BR0267378
Total – Tratamento Ambulatorial				R\$ 297,26		
Custo total				R\$ 304,71		

Neutropenia febril

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	100%	1	R\$ 745,73	R\$ 372,87	Tabnet, 2019	03.03.02.008- 3
Consulta médica	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007- 2

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038- 0
Tempo de protrombina ativada (TAP)	100%	3	R\$ 2,73	R\$ 8,19	SIGTAP 10/2020	02.02.02.014- 2
Tempo de tromboplastina parcial (PTT)	100%	3	R\$ 5,77	R\$ 17,31	SIGTAP 10/2020	02.02.02.013- 4
Plaquetas	100%	3	R\$ 2,73	R\$ 8,19	SIGTAP 10/2020	02.02.02.002- 9
VHS	100%	3	R\$ 2,73	R\$ 8,19	SIGTAP 10/2020	02.02.02.015- 0
Proteína C reativa	100%	3	R\$ 2,83	R\$ 8,49	SIGTAP 10/2020	02.02.03.020- 2
Hemocultura	100%	3	R\$ 11,49	R\$ 34,47	SIGTAP 10/2020	02.02.08.015- 3
Radiografia de tórax	100%	3	R\$ 9,50	R\$ 28,50	SIGTAP 10/2020	02.04.03.015- 3
TC de tórax	50%	1	R\$ 136,41	R\$ 68,21	SIGTAP 10/2020	02.06.02.003- 1
ECG	100%	3	R\$ 5,15	R\$ 15,45	SIGTAP 10/2020	02.11.02.003- 6
EAS	100%	3	R\$ 3,70	R\$ 11,10	SIGTAP 10/2020	02.02.05.001- 7
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 39,94	R\$ 19,97	SIGTAP 10/2020	02.05.01.003- 2
Cultura de urina	100%	3	R\$ 5,62	R\$ 16,86	SIGTAP 10/2020	02.02.08.008- 0
Ciprofloxacina 500mg	100%	14	R\$ 0,20	R\$ 2,85	BPS, 10/2020	BR0267632

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Aciclovir 400mg		0%	60	R\$ 3,51	R\$ 0,00	BPS, 10/2020	BR0268372
Nistatina suspensão 120 ml	oral	100%	60	R\$ 12,14	R\$ 728,38	BPS, 10/2020	BR0267378
Filgrastim mcg/ml, 1 ml	300	100%	7	R\$ 31,76	R\$ 222,35	BPS, 10/2020	BR0300412
Custo total					R\$ 1.951,89		

Diarreia							
		% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Tratamento Hospitalar							
Hospitalização		100%	1	R\$ 377,35	R\$ 377,35	Tabnet, 2019	03.03.01.006- 1
Custo total – tratamento hospitalar					R\$ 377,35		

Tratamento Ambulatorial							
Consulta médica		100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007- 2
Loperamida mg/dia	12	100%	14	R\$ 0,67	R\$ 9,32	BPS, 10/2020	BR0273264
Hemograma		100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038- 0
Glicose		100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 10/2020	02.02.01.047- 3

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Ureia	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 10/2020	02.02.01.069- 4
Creatinina	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 10/2020	02.02.01.031- 7
Sódio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 10/2020	02.02.01.063- 5
Potássio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 10/2020	02.02.01.060- 0
ECG	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP 10/2020	02.11.02.003- 6
Total – Tratamento Ambulatorial				R\$ 61,19		
Custo total				R\$ 438,54		

Fadiga

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	50%	2	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007- 2
Hemograma	50%	1	R\$ 4,11	R\$ 2,06	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038- 0
Glicose	50%	1	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 10/2020	02.02.01.047- 3
Ureia	50%	1	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 10/2020	02.02.01.069- 4
VHS	50%	1	R\$ 2,73	R\$ 1,37	SIGTAP 10/2020	02.02.02.015- 0

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Proteína reativa	C	50%	1	R\$ 2,83	R\$ 1,42	SIGTAP 10/2020	02.02.03.020- 2
ECG		50%	1	R\$ 5,15	R\$ 2,58	SIGTAP 10/2020	02.11.02.003- 6
Ecocardiograma		30%	1	R\$ 39,94	R\$ 11,98	SIGTAP 10/2020	02.05.01.003- 2
Radiografia tórax		50%	1	R\$ 9,50	R\$ 4,75	SIGTAP 10/2020	02.04.03.015- 3
Custo total					R\$ 35,99		

Dor							
		% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica		100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007-2
Morfina 60mg		100%	90	R\$ 1,87	R\$ 168,31	BPS, 10/20200	BR0292264
Custo total					R\$ 198,31		

Hipertensão							
		% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica		100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007- 2
Ácido Salicílico (AAS)	Acetil	100%	60	R\$ 0,33	R\$ 20,05	BPS, 10/2020	BR0337678

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Propranolol 40mg	50%	120	R\$ 0,03	R\$ 1,87	BPS, 10/2020	BR0267772
Atenolol 50mg	50%	60	R\$ 0,06	R\$ 1,82	BPS, 10/2020	BR0267518
Diltiazem 60mg	60%	180	R\$ 0,26	R\$ 28,31	BPS, 10/2020	BR0267568
Captopril 50mg	70%	180	R\$ 0,08	R\$ 9,83	BPS, 10/2020	BR0267615
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038- 0
Ureia	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 10/2020	02.02.01.069- 4
Creatinina	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 10/2020	02.04.03.015- 3
Sódio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 10/2020	02.02.01.063- 5
Potássio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 10/2020	02.02.01.060- 0
Tempo de protrombina ativada (TAP)	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 10/2020	02.02.02.014- 2
Tempo de tromboplastina parcial (PTT)	100%	2	R\$ 5,77	R\$ 11,54	SIGTAP 10/2020	02.02.02.013- 4
Cintilografia do miocárdio	10%	1	R\$ 383,07	R\$ 38,31	SIGTAP 10/2020	02.02.08.008- 0
ECG	100%	3	R\$ 5,15	R\$ 15,45	SIGTAP 10/2020	02.11.02.003- 6
Ecocardiograma	100%	1	R\$ 39,94	R\$ 39,94	SIGTAP 10/2020	02.05.01.003- 2

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

ECG com esforço	40%	1	R\$ 30,00	R\$ 12,00	BPS, 10/2020	BR0267378
Custo total				R\$ 249,11		

Estomatite						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Tratamento Hospitalar						
Hospitalização	80%	1	R\$ 350,95	R\$ 280,76	Tabnet, 2019	03.03.01.006- 1
Custo total – tratamento hospitalar				R\$ 280,76		

Tratamento Ambulatorial						
Consulta especialista	com 100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007- 2
Avaliação nutricional	100%	2	R\$ 6,30	R\$ 12,60	BPS, 10/2020	BR0273264
Hemograma	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038- 0
Glicose	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 10/2020	02.02.01.047- 3
Sódio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 10/2020	02.02.01.063- 5
Potássio	100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 10/2020	02.02.01.060- 0

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Nistatina suspensão 120 ml	oral	100%	3	R\$ 12,14	R\$ 36,42	BPS, 10/2020	BR0267378
Total – Tratamento Ambulatorial					R\$ 78,68		
Custo total					R\$ 359,44		

Infecção							
		% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Tratamento Hospitalar							
Hospitalização		100%	1	R\$ 1.041,59	R\$ 1.041,59	Tabnet, 2019	03.03.01.006- 1
Custo total – tratamento hospitalar					R\$ 1.041,59		

Tratamento Ambulatorial							
Consulta especialista	com	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007- 2
Ciprofloxacina 500mg		50%	14	R\$ 0,20	R\$ 1,43	BPS, 10/2020	BR0267632
Hemograma		100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038- 0
VHS		100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 10/2020	02.02.02.015- 0
Proteína reativa	C	60%	1	R\$ 2,83	R\$ 1,70	SIGTAP 10/2020	02.02.03.020- 2

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



Radiografia de tórax	50%	1	R\$ 9,50	R\$ 4,75	SIGTAP 10/2020	02.04.03.015-3
Total – Tratamento Ambulatorial				R\$ 38,82		
Custo total				R\$ 1.080,41		

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

ANEXO 6. METODOLOGIA ESTUDO DATASUS NOVARTIS: ESTIMATIVA PACIENTES E TEMPO DE TRATAMENTO NO CM AVANÇADO RH+/HER2-TRATADOS NO SUS ENTRE OS ANOS 2015 A 2019

A população elegível do estudo foi estimada com base em um estudo original Novartis realizado na base de dados do DATASUS. Para tanto, o estudo considerou o período de 5 anos, entre 2015 e 2019, e os dados foram extraídos por meio do acesso ao endereço eletrônico no <ftp://ftp.datasus.gov.br/> no dia 14/06/2020.

Foram levantados todos os dados de atendimentos (ambulatorial – quimioterapia radioterapia e exames – e hospitalar – todas as internações) no período e que apresentaram o CID C50 (362.435 pacientes que realizaram pelo menos um procedimento de quimioterapia, qualquer tipo e estágio de doença, dentro dos 575.926 pacientes que realizaram qualquer procedimento relacionado ao CID C50). Destes, foram selecionados os pacientes que apresentaram atendimentos para o estadiamento de interesse, excluindo os demais da análise.

Foram utilizadas diversas bases DATASUS em um horizonte temporal de 5 anos, definido entre os anos de 2015 a 2019 (**UF1501.dbc e **UF1912.dbc). Na Tabela 63 são apresentadas as bases utilizadas, bem como o padrão do nome dos arquivos dessas bases. Após cada uma das extrações, os dados foram inseridos em uma base MySQL através da linguagem de programação Python.

Tabela 63. Bases de dados utilizadas.

Sistema	Descrição	Padrão nome do arquivo
SIASUS	Laudo de Quimioterapia	AQUFaamm.dbc
SIASUS	Laudo de Radioterapia	ARUFaamm.dbc
SIASUS	Boletim Individual	BIUFaamm.dbc
SIASUS	Produção Ambulatorial	PAUFaamm.dbc
SIHSUS	Reduzido de AIH	RDUFaamm.dbc
SIM	Declarações de Óbitos	DOUFaaaa.dbc

Para validar a consistência dos dados obtidos via File TRansfer Protocol (FTP, que hospeda arquivos), foi utilizado o tabnet (<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>) para comparação da quantidade dos dados no âmbito ambulatorial.

Durante a validação não foi encontrada discrepância entre os dados dos arquivos baixados e os dados disponíveis no tabnet.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Tabela 64. Comparação entre os dados obtidos via tabnet e tabwin - ambiente ambulatorial.

Variável	Tabnet	TabWin	Diferença
Quantidade Aprovada **	20.579.936.731	20.579.939.454	-2.723
Valor Aprovado ***	102.822.404.361,64	102.822.404.358,20	-3,44
Quantidade Apresentada **	21.806.885.746	21.806.888.469	-2.723
Valor Apresentado ***	109.964.510.356,67	109.964.510.353,66	-3,01

** A diferença apresentada se refere ao estado de MG, os arquivos foram baixados novamente e a diferença se manteve mesmos nos novos arquivos, devido a isso a análise foi conduzida nos arquivos com essa diferença.

*** As diferenças apresentadas nas variáveis relacionados com valor monetário se devem provavelmente às diferentes metodologias de arredondamento entre Tabnet e TabWin.

O software TABWIN foi utilizado para selecionar os registros de interesse nas bases apresentadas anteriormente. Na Tabela 65 é apresentada cada uma das bases, bem como os campos e os valores filtrados para a extração dos dados.

Tabela 65. Bases de dados, campos e filtros utilizados para atendimentos de câncer de mama.

BASE	CAMPO	FILTRO
AQ – Quimioterapia	AP_CIDPRI	Igual a C50
	AP_CMP	ano maior que 2015 e menor igual a 2019
AR – Radioterapia	AP_CIDPRI	Igual a C50
	AP_CMP	ano maior que 2015 e menor igual a 2019
BI - Boletim Individual	DIAG_PRINC	Igual a C50
	DT_ATEND	ano maior que 2015 e menor igual a 2019
PA – Ambulatorial	PA_CIDPRI	Igual a C50
	PA_CMP	ano maior que 2015 e menor igual a 2019

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Considerou-se os pacientes em uso de hormonioterapia e quimioterapia, já que a quimioterapia é uma opção de tratamento disponível no SUS para esse paciente e esse quantitativo deve ser considerado para não subestimar o total da população elegível

Para a classificação dos pacientes quanto ao receptor hormonal (RH) e receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico (HER-2), o tipo de quimioterapia utilizada foi considerado como direcionador e também a presença ou ausência de exames para identificação da presença desses receptores no histórico de atendimentos dos pacientes.

Por meio dos procedimentos de quimioterapia, foi possível classificar os pacientes em *não identificado*, *hr+*, *hr+her2-*, *her2+*, *hr+her2+* e *inconsistente*. Pacientes classificados como inconsistentes apresentavam quimioterapias divergentes (para *hr+her2-* e depois para *her2+*, por exemplo).

Para o acesso aos dados de exames diagnósticos dos receptores do CM, o software TABWIN foi utilizado para selecionar os registros de interesse nas bases apresentadas anteriormente. Na Tabela 66 é apresentada cada uma das bases, bem como os campos e os valores filtrados para a extração dos dados. Para mapear o mercado de exames diagnósticos de receptores, foram utilizados os procedimentos 02.03.02.001-4 - DETERMINAÇÃO DE RECEPTORES TUMORAIS HORMONAIS e 02.02.10.004-9 - QUANTIFICAÇÃO/AMPLIFICAÇÃO DO HER-2.

Tabela 66. Bases de dados, campos e filtros utilizados para exames de diagnósticos de receptores.

BASE	CAMPO	FILTRO
BI - Boletim Individual	PROC_ID	0203020014
	(ou) PROC_ID	0202100049
	(e) DT_ATEND	ano maior que 2015

Quando identificado um paciente que havia realizado algum exame específico para um receptor e não havia realizado quimioterapia específica para esse receptor, este foi classificado como negativo (Figura 27) para aquele receptor. Não foi possível classificar 35,3% dos pacientes, porém, ainda assim, esse quantitativo foi incluído para compor o total de pacientes elegíveis para alimentar o modelo de impacto orçamentário.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

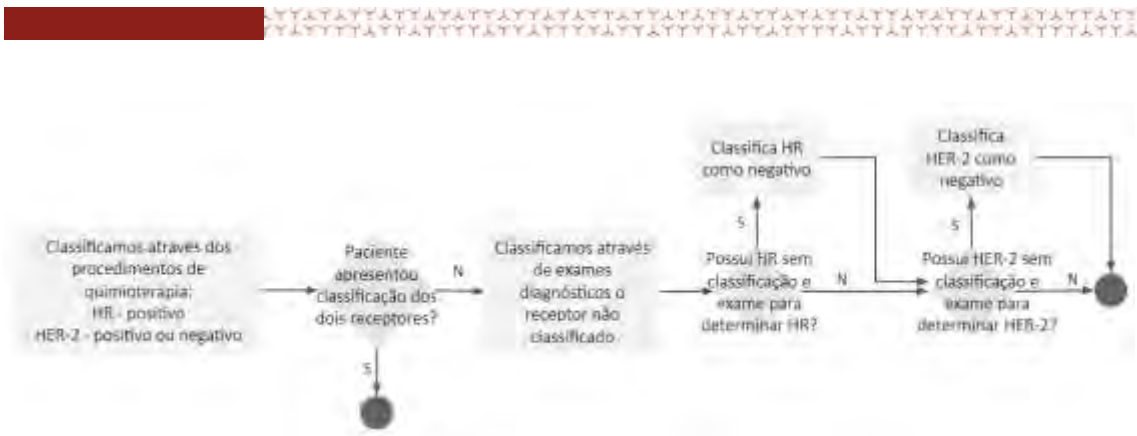


Figura 27. Fluxo para executar a segunda etapa da classificação dos receptores.

O modelo de impacto orçamentário de horizonte temporal de 5 anos foi alimentado com dados de prevalência de CM no ano 1 do modelo e com dados de novos pacientes a partir do ano 2. Assim, houve a necessidade de se identificar os pacientes que iniciaram o tratamento fora do período do estudo.

Dessa forma, foram extraídos das bases AQ (quimioterapia) e AR (radioterapia), desde o ano de 2008, os atendimentos realizados para o CID C50, por meio da utilização do filtro no campo AP_CIDPRI. Após essa extração, foi mapeada a menor data encontrada (campo AP_CMP) para cada CNS codificado (campo AP_CNSPCN). Pelo campo AP_CNSPCN foram comparadas quais pacientes iniciaram seus tratamentos antes do período de interesse. A Figura 28 exemplifica o mapeamento realizado nessa etapa. Todos os processos aqui reportados utilizaram da linguagem Python para sua execução.

AP_CNSPCN	AP_CMP
BIFIBGIDDGIJJJI	200801
BIFIBGIDDGIJJJI	200802
BIFIBGIDDGIJJJI	200803
BIFIBGIDDGIJJJI	200804
BDGIBDIGBAEJJAH	201006
BDGIBDIGBAEJJAH	201007
BDGIBDIGBAEJJAH	201008


AP_CNSPCN	DT_ENTRADA
BIFIBGIDDGIJJJI	200801
BDGIBDIGBAEJJAH	201006

Figura 28. Exemplo do mapeamento para identificar a data de entrada do paciente. O tratamento sistêmico paliativo foi classificado em hormonioterapia e quimioterapia (ambos em 1L e 2L), conforme descrição do procedimento no SIGTAP.

O estadiamento foi definido segundo a finalidade do procedimento (paliativo) e o tratamento de primeira e segunda linhas foi definido por meio da descrição do procedimento. Para a definição das linhas subsequentes (>3° linha em diante), a

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.



seguinte proxy foi adotada: pacientes em segunda linha que apresentaram troca da classe terapêutica (e não diferentes moléculas de mesma classe) foram assumidos como troca de linha de tratamento. Por exemplo, paciente em APAC de 2L usando letrozol e depois passa a usar fulvestranto. Nesse caso, foi assumido que houve progressão de doença e, portanto, o fulvestranto representaria terceira linha de tratamento. Por outro lado, se o paciente estava em uso de APAC de 2L com letrozol e passa a usar anastrozol, nesse caso não foi assumido que houve progressão de doença, sendo o paciente classificado como em segunda linha de tratamento.

O quantitativo dos pacientes é representado pela lógica de linhas. Assim, se um paciente fez tratamento de 1L em um determinado ano e no mesmo ano ele progride para tratamento em 2L, ele foi contabilizado duas vezes, uma vez na primeira e uma vez na segunda linha. Essa premissa é altamente conservadora, especialmente para compor o quantitativo a partir de segunda linha de tratamento, pois se considerar o paciente apenas uma vez, estaria subestimando os quantitativos de segunda linha em diante.

Para estimar o tempo em tratamento dos pacientes, de acordo com o tipo de tratamento (hormonioterapia e quimioterapia), etapas adicionais foram realizadas.

Assim, contribuíram para as estimativas dos tempos apenas as linhas que tiveram início e fim dentro do período de interesse (2015-2019). Por exemplo, se o paciente está em 1L no início de 2015, esse dado de 1L não foi usado, pois não há como saber há quanto tempo ele estava em 1L. Esse paciente, quando evoluiu para 2L, só tem o dado de 2L contabilizado se, dentro do período, ele mudar de classe terapêutica (proxy para progressão de doença), o que configuraria que ele estaria em 3L. Dessa forma, ele teria o período em 2 L contabilizado em hormonioterapia ou quimioterapia, a depender de qual APAC estivesse usando no período. Se ele trocasse de linha novamente, o segundo período de uso comporia as estimativas de 3L e assim por diante. Assim, de todos os pacientes em tratamento no SUS, dados foram removidos, dentro dessa lógica, para compor a amostra da análise. Outros critérios de exclusão também foram aplicados, a saber:

- Segundas linhas de tratamento de iniciaram em janeiro a março de 2015 e que os pacientes tinham iniciado o tratamento antes de 2015 com estadiamento inicial IV (pois não há como saber se seria 2L ou 3L em diante, de acordo com a proxy do estudo);

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

- Pacientes que apresentaram tanto quimioterapia quanto hormonioterapia simultaneamente em uma mesma linha de tratamento;
- Linhas de tratamento que apresentaram mais de um esquema terapêutico.

Tendo como unidade de análise a linha de tratamento, categorizada em 1L, 2L, 3L, 4L e 5L+, foram identificados 64.835 pacientes alvo (RH+ e HER-2-) com câncer de mama que interagiram com as linhas em algum momento dentro do período (um paciente pode ter sido considerado mais de uma vez se ele progrediu). Para compor o tempo de tratamento, foram incluídos dados de linhas de tratamento de 22.144 pacientes.

Quando estes são classificados de acordo com a linha de tratamento, prevalência para o ano de 2015, e novos pacientes a partir de então, os pacientes puderam ser estratificados conforme o seguinte quantitativo:

Tabela 67. Distribuição dos pacientes de acordo com as linhas de tratamento.

Tipo	Linha	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Hormonioterapia	1L	8591	2221	2615	3042	3331	19800
	2L	10297	2581	2279	2337	2612	20106
	3L	508	544	530	504	577	2663
	4L	124	249	228	231	250	1082
	5L+	25	54	95	85	103	362
Quimioterapia	1L	1495	1091	1162	1097	1084	5929
	2L	1247	1051	1108	1124	1254	5784
	3L	828	1090	1142	1116	1130	5306
	4L	211	540	607	624	716	2698
	5L+	27	171	262	296	349	1105
Total		23353	9592	10028	10456	11406	64835

Desta forma, considerando apenas os pacientes em primeira linha de tratamento, de acordo com a tabela acima, temos o seguinte quantitativo de pacientes em 1L tratados no SUS entre os anos de 2015 e 2019:

Tabela 68. Estimativa da quantidade de pacientes em tratamento de 1L no SUS

	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Hormonioterapia						
2L	10297	2581	2279	2337	2612	20106
Quimioterapia 2L	1247	1051	1108	1124	1254	5784
Total	11544	3632	3387	3461	3866	25890

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Estimativa de prevalência para o ano de 2022:

O modelo é alimentado no ano 1 com os dados de prevalência dos pacientes tratados no SUS, seguido dos novos pacientes nos anos subsequentes. O ano 1 foi definido como o ano de 2022. Dessa forma, no estudo original Novartis, as prevalências entre os anos de 2015 a 2019 dos pacientes, estratificados por linha de tratamento, foram quantificadas. Após isso, usando a função projeção linear do excel, obteve-se os dados projetados para o ano de interesse. Os dados referentes aos pacientes em 2L de tratamento, tanto com hormonioterapia, quanto em quimioterapia, são apresentados abaixo e foram os utilizados para a projeção de pacientes para o ano 2022:

Tabela 69. Prevalência de pacientes em tratamento de 1L estratificado por ano.

Tipo	Linha	2015	2016	2017	2018	2019
Hormonioterapia	2L	10297	8811	8251	8100	8288
Quimioterapia	2L	1247	1513	1657	1712	1890
Total	2L	11544	10324	9908	9812	10178

Dessa forma, para o ano de 2022, o total de pacientes projetados e elegíveis para alimentar o modelo (CM RH+/HER2- metastático em tratamento de 1L) foi estimado em 8.731 pacientes.

Entretanto, esse total representa todos os pacientes, independentemente da faixa etária. Assim, há a necessidade de selecionar a população em pós-menopausa, que é a população do estudo MONALEESA-3 e objeto da presente proposta de incorporação.

De acordo com o mesmo grupo de pesquisadores brasileiros, os casos de pré/perimenopausa no Brasil representam 39% de todos os casos de CM⁹ e, conseqüentemente, em pós-menopausa, seriam 61% dos casos.

Assim, aplicando 61% nos 8.731 casos de CM RH+/HER2- em 2L projetados, conforme estimativas de dados do SUS, temos que a população elegível no ano de 2022 (Ano 1 do modelo) é representada por **5.326 pacientes**.

Estimativas de incidência para os anos subsequentes do modelo (2023 a 2026):

Os dados de novos pacientes em tratamento de 2L no SUS, com base no estudo original Novartis, retirados da Tabela 70. Estimativa da quantidade de pacientes que iniciaram interação no DATASUS pela primeira vez no ano., são resumidos abaixo:

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

Tabela 70. Estimativa da quantidade de pacientes que iniciaram interação no DATASUS pela primeira vez no ano.

Tipo	Linha	2016	2017	2018	2019
Hormonioterapia	2L	2581	2279	2337	2612
Quimioterapia	2L	1051	1108	1124	1254
Total	2L	3632	3387	3461	3866

Esses dados foram utilizados para serem linearmente projetados para os anos de 2023 a 2026, e os resultados dessa projeção são apresentados abaixo:

Tabela 71. Dados projetados de novos pacientes em 1L nos anos

Tratamento	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Hormonioterapia 2L							
+	3781	3858	3936	4013	4091	4169	4246
Quimioterapia 2L							

Entretanto, assim como na estimativa de prevalência acima, esses casos representam todas as faixas etárias. Assim, utilizando a mesma estimativa de Reinert e cols temos que a população elegível em pós-menopausa (61%) para os anos seguintes do modelo foi estimada em:

Tabela 72. Pacientes em pré-menopausa tratados no SUS, por ano

Tratamento	2023	2024	2025	2026
Hormonioterapia 1L +				
Quimioterapia 1L	2448	2495	2543	2590

Desta forma, o modelo de impacto orçamentário foi povoado com os seguintes quantitativos de pacientes, com base nos dados reais dos pacientes assistidos pelo SUS:

Tabela 73. População elegível ao tratamento.

População	2022	2023	2024	2025	2026
Total	5326	2448	2495	2543	2590

Os resultados dos tempos de tratamento são apresentados a seguir. Conforme descrito, após os critérios de exclusão foram incluídos 22.144 pacientes para as análises de SLP. Foi observado que para hormonioterapia, a maior média de SLP foi para tratamento em

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

segunda linha (Figura 29), o que não corroborado com a prática clínica, já que linhas subsequentes apresentam sempre eficácia de menores magnitudes. Uma possível explicação para o achado dessa divergência com o observado em estudos clínicos é atribuir esses achados à diferença de custo entre as APACs de primeira e segunda linha, sendo que a última apresenta um aumento no valor de reembolso de 40% para quimioterapia e 278% para hormonioterapia.

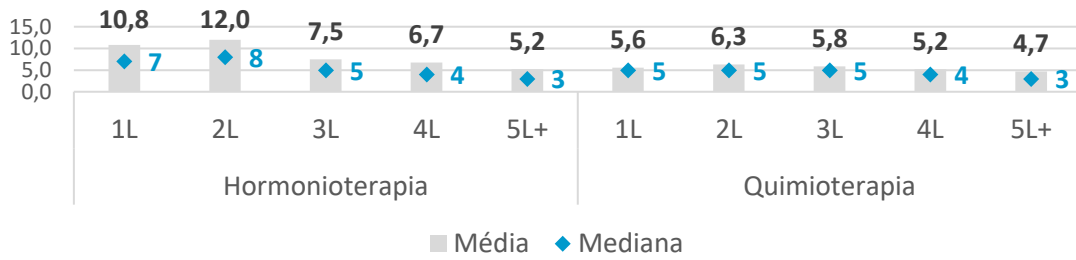


Figura 29. Média e mediana da SLP por tipo de procedimento e por linha.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

CT AMUCC – 031-2021 - ADVOCACY

Florianópolis, 26 de fevereiro 2021.

À

Novartis Oncology Brazil
04636 - 000 São Paulo, SP

Assunto: Submissão de medicamento RIBOCICLIBE à CONITEC- MS.

Prezados(as) Senhores(as),

A Associação Brasileira de Portadores de Câncer – AMUCC, situada na Av. Hercílio Luz, 639 sala 1111 – Centro - Florianópolis, SC, CNPJ 04.124.807/0001-97, solicita esforços dessa Empresa Novartis, no sentido de buscar a inclusão no Rol da SUS de medicamento inibidor de CDK 4/6 (quinases dependentes de ciclina 4 e 6), como tratamento para o câncer de mama, HR+HER2-.

Recentemente foi incorporado e incluído no Rol da ANS o medicamento RIBOCICLIBE, de uso oral, aprovado no Brasil, pela ANVISA, desde julho de 2018. Como é sabido, o medicamento é utilizado em pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático HR+/HER2-, em mulheres na pré, peri e pós-menopausa, associado a inibidor de aromatase ou fulvestranto, em 1ª e 2ª linhas.

A referida incorporação beneficia uma gama grande de pacientes que possuem plano de saúde, trazendo alívio e alegria para os pacientes e familiares, pois novas perspectivas se abrem tanto para a qualidade de vida, tempo de sobrevida livre da doença e sobrevida global.

Nós da AMUCC celebramos essa importante vitória, fruto também de nosso trabalho de Advocacy, pois há mais de 20 anos não víamos novos tratamentos inovadores aprovados para mulheres com câncer de mama HR+/HER2-.

Agora, reivindicamos que o medicamento oral Ribociclibe seja disponibilizado também às pacientes que utilizam o **Sistema Público da Saúde (SUS)**. Há que se considerar a gama de vantagens para nós pacientes termos esse medicamento disponibilizado, a saber:

- Droga oral que pode ser administrada no conforto da residência, reduzindo a lotação das salas de quimioterapia venosa (também dos custos da administração do medicamento e outros associados) e diminuindo sobremaneira a exposição ao risco de contaminação pelo coronavírus;
- Possibilidade de postergar o uso de quimioterapia em linhas de tratamento posteriores, permitindo que essas pacientes evitem a perda de qualidade de vida precocemente devido aos eventos adversos da quimioterapia.

CERTIFICAÇÕES



- Regime de modificação de dose conveniente ao paciente, sem necessidade de uma nova caixa. Administração sem restrições nas refeições.
- Perfil de eventos adversos previsíveis e manejáveis. Neutropenia é o principal evento adverso, mas não é uma neutropenia febril como vista na quimioterapia. Fácil resolução com redução de dose.

Há que se considerar que por representar uma mudança de paradigma no cenário do câncer de mama, o Food and Drug Administration (FDA), agência regulatória americana, concedeu aos inibidores a classificação de terapia revolucionária.

Dessa forma, apoiamos os esforços dessa Empresa para que seja disponibilizada no SUS a possibilidade de adição de Ribociclibe a fulvestranto em pacientes com câncer de mama avançado HR+/HER2- em primeira e segunda linhas de tratamento, considerando os benefícios às pacientes como demonstrado no **Estudo Monaleesa-3**:

- Essa associação resultou no tempo de sobrevida livre de progressão mais longo para pacientes em tratamento endócrino;
- Sobrevida global com significância estatística e clinicamente relevante em primeira e segunda linhas;
- Único representante da classe estudado em primeira linha em associação com fulvestranto.

Atenciosamente,



Leoni Margarida Simm
Presidente Voluntária da AMUCC
margaridasimm@amucc.com.br
Fones: 48 3025-7185 48 999633055

CERTIFICAÇÕES



MEMBRO:

Ofício 02_2021

Porto Alegre, 26 de fevereiro de 2021.

À Novartis

Assunto: Endosso à inclusão do ribociclibe associado ao fulvestranto em pacientes na pós menopausa com câncer de mama avançado HR+/HER2- em primeira e segunda linha de tratamento no SUS.

Prezados,

A FEMAMA – Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio à Saúde da Mama, representante de mais de 70 ONGs associadas localizadas em 17 estados e no Distrito Federal, vem por meio desta endossar o pedido de inclusão de ribociclibe, inibidor de CDK4 e CDK6, para o tratamento em primeira e segunda linha de mulheres na pós menopausa com câncer de mama avançado, receptor hormonal (RH) positivo e receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo em combinação com fulvestranto, no Sistema Único de Saúde (SUS).

O estudo **MONALEESA-3**¹ é o único estudo que representa a associação do ribociclibe com o tratamento padrão com fulvestranto em primeira e segunda linha. O estudo resultou no tempo de sobrevida livre de progressão mais longo para pacientes em tratamento endócrino e em uma sobrevida global com significância estatística e clinicamente relevante em primeira e segunda linha.

Os resultados demonstram que o medicamento mantém a qualidade de vida dessas pacientes, levando a possibilidade de postergar o uso de quimioterapia em linhas de tratamento posteriores, permitindo que essas pacientes percam a qualidade de vida precocemente devido aos eventos adversos da quimioterapia. Além disso, há economia dos custos com tratamento quimioterápico no Sistema Único de Saúde (SUS).

¹ Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018;36:2465-72.

No cenário público, há atualmente uma inequidade de disponibilidade de tratamentos inovadores, na comparação dos subtipos HER2+ (25%) versus HER2- (60-70%). Há quase 20 anos não há novos tratamentos inovadores aprovados para mulheres com câncer de mama avançado, HR+/HER2- pós menopausa, fazendo-se necessário que essas pacientes tenham acesso a novas tecnologias. O ribociclibe é uma droga oral que pode ser administrada no conforto da residência do paciente, o que se faz muito importante em períodos de pandemia como estamos vivendo agora.

Diante do exposto, solicitamos a aprovação do ribociclibe associado ao fulvestranto em pacientes na pós menopausa com câncer de mama avançado HR+/HER2- em primeira e segunda linha de tratamento no SUS.

Atenciosamente,



Dra. Maira Caleffi

Presidente Voluntária da FEMAMA

Líder do Comitê Executivo do City Cancer Challenge Porto Alegre

Chefe do Serviço de Mastologia do Hospital Moinhos de Vento

CARTA ÀO SUS EM RELAÇÃO AO MEDICAMENTO RIBOCICLIBE

A Sociedade Brasileira de Mastologia, vem por meio desse comunicado, recomendar a incorporação do medicamento Ribociclibe para os casos de pacientes com câncer de mama metastático que estão em tratamento na rede pública de saúde, SUS.

O tratamento do câncer metastático tem como objetivos prolongar a sobrevida da paciente, fazendo-a viver o máximo de tempo possível, e promovendo qualidade de vida. Em resumo, a mulher ter menos sintomas da doença na sua sobrevida.

O ribociclibe é um inibidor de ciclina que foi avaliado para tratamento de câncer de mama **Her2 negativo** e **hormônio positivo** em primeira linha, em combinação com letrozol, em estudo randomizado, controlado com placebo, fase 3 (Monaleesa 2), para mulheres na pós menopausa. E demonstrando que a sobrevida livre de progressão foi significativamente maior entre as mulheres que receberam ribociclibe associado ao letrozol do que naquelas que receberam somente letrozol. O estudo Monaleesa 7 foi desenhado especificamente para a pré menopausa e mostrou ganho de sobrevida global daquelas pacientes que usaram o ribociclibe com a terapia hormonal. Estas pacientes poderiam ainda ter realizado tratamento prévio com quimioterapia para doença avançada.

Portanto a medicação funciona tanto para pacientes na pré-menopausa quanto na pós-menopausa, apresenta baixo índice de efeitos colaterais e sua posologia permite escalonamento de dose, pois os comprimidos são de 200mg e a dose recomendada inicialmente é 600mg podendo-se reduzir para 400mg ou 200mg ao dia e, para tal, apenas retira-se um comprimido de cada vez.

A utilização destes medicamentos nos tratamentos de pacientes com câncer de mama metastático, estágio mais avançado e incurável da doença, demonstra uma maior sobrevida livre de progressão e maior sobrevida global, ou seja, viver mais e melhor. E é preciso ressaltar que o ribociclibe já é conhecido da comunidade médica da especialidade de mastologia.

A presente solicitação não tem qualquer vinculação e/ou interesse de ordem comercial, a que título for, com empresas ou laboratórios que comercializam o medicamento.

Este requerimento acontece, exclusivamente, em razão da importância do remédio para a saúde da mulher com metástase, proporcionando prolongamento e melhor qualidade de vida. A SBM entende que, na condição de Entidade com cunho científico e de contribuição para o ensino médico em mastologia e para a saúde da população, tem esse papel social e exortar a reflexão junto a esse Órgão renomado.

Assim, a Sociedade Brasileira de Mastologia reitera que é fundamental que os dados publicados sobre os tratamentos sejam analisados à luz de seus benefícios para a vida das pacientes.

Rio de Janeiro, 05 de abril de 2021.



Vilmar Marques de Oliveira
Presidente da Sociedade Brasileira de Mastologia



João Bosco Ramos Borges
Diretor Departamento Políticas Públicas

KISQALI™
(succinato de ribociclibe)

Novartis Biociências SA
Comprimidos revestidos

200 mg

Bula Paciente

KISQALI™

succinato de ribociclibe

APRESENTAÇÕES

Kisqali™ 200 mg – embalagens contendo 21, 42 ou 63 comprimidos revestidos.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém 254,40 mg de succinato de ribociclibe (equivalente a 200 mg de ribociclibe).

Excipientes:

Núcleo do comprimido: celulose microcristalina; hipromelose; povidona; dióxido de silício; estearato de magnésio.

Composição do revestimento: álcool polivinílico; dióxido de titânio; óxido de ferro preto; óxido de ferro vermelho; talco; lecitina de soja; goma xantana.

INFORMAÇÕES PARA O PACIENTE**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

Kisqali (succinato de ribociclibe) é utilizado em pacientes que possuem um tipo de câncer de mama chamado de câncer de mama receptor hormonal positivo (RH+), e receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 negativo (HER2-) que esteja localmente avançado ou tenha se espalhado para outras partes do corpo (metastático). É utilizado em combinação com um inibidor de aromatase ou fulvestranto, que são usados como terapias hormonais anticâncer.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Os comprimidos revestidos de Kisqali 200 mg contêm o ingrediente ativo ribociclibe, que pertence ao grupo de medicamentos chamados inibidores da quinase dependente de ciclina (CDK).

Kisqali funciona bloqueando as proteínas chamadas quinases dependentes de ciclina 4 e 6, que regulam o crescimento e a divisão das células. O bloqueio dessas proteínas pode desacelerar o crescimento de células cancerosas e retardar a progressão do câncer.

Caso tenha alguma dúvida sobre como Kisqali funciona ou por que este medicamento foi prescrito a você, entre em contato com seu médico ou farmacêutico.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em caso de alergia a ribociclibe, amendoim, soja ou a qualquer outro ingrediente deste medicamento.

Caso acredite que possa ter alergia, converse com seu médico.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Fale com seu médico ou farmacêutico antes de tomar Kisqali.

Se alguma das seguintes situações se aplicar a você, converse com seu médico ou farmacêutico antes de tomar Kisqali:

- Se você tiver febre, dor de garganta ou úlceras na boca devido a infecções (sinais de um nível baixo de glóbulos brancos).
- Se você tiver problemas no fígado ou caso já tenha tido algum tipo de doença no fígado.
- Se você tiver ou tenha tido distúrbios cardíacos ou alterações do ritmo cardíaco, tais como batimentos cardíacos irregulares, incluindo uma condição chamada síndrome do prolongamento QT (prolongamento do intervalo QT) ou níveis baixos de potássio, magnésio, cálcio ou fósforo no sangue.

Fale com seu médico ou farmacêutico imediatamente caso algum dos seguintes sintomas apareça durante o tratamento com Kisqali:

- Uma combinação de qualquer um dos seguintes sintomas: erupção cutânea, pele vermelha, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre alta, sintomas semelhantes aos da gripe e linfonodos aumentados (sinais de reação cutânea grave). **Informe imediatamente o seu médico se você apresentar sintomas novos ou agravados.**
- Problemas respiratórios, tosse e falta de ar (porque podem ser sinais de reação pulmonar grave). **Informe imediatamente o seu médico se você apresentar sintomas novos ou agravados.**

Monitoramento durante seu tratamento com Kisqali

Você deve fazer exames de sangue regularmente antes e durante o tratamento com Kisqali para monitorar a função do fígado e a quantidade de células sanguíneas (glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas) e eletrólitos (sais de sangue, incluindo potássio, cálcio, magnésio e fosfato) em seu corpo. A atividade elétrica do coração também será monitorada antes e durante o tratamento com Kisqali com um exame chamado eletrocardiograma (ECG). Se necessário, o seu médico pode decidir interromper ou reduzir temporariamente a sua dose de Kisqali para permitir que os níveis de função do fígado, células sanguíneas, eletrólitos ou a atividade do coração se recuperem. O seu médico também pode decidir interromper o tratamento com Kisqali permanentemente.

Crianças e adolescentes

Kisqali não deve ser utilizado em crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade.

Kisqali contém lecitina de soja

Se você é alérgico a amendoim ou soja, não utilize este medicamento.

Dirigir e operar máquinas

O tratamento com Kisqali pode causar cansaço (fadiga), tontura ou vertigem. Você deve, portanto, ser cauteloso ao dirigir ou operar máquinas durante o seu tratamento com Kisqali.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se você está grávida ou amamentando, pensa que pode estar grávida ou está planejando ter um bebê, peça ao seu médico para aconselhá-la antes de tomar este medicamento.

O seu médico irá conversar com você sobre os potenciais riscos de tomar Kisqali durante a gravidez ou amamentação.

Kisqali pode prejudicar o seu feto. Se você for uma mulher com potencial reprodutivo, você deve ter um teste de gravidez negativo antes de iniciar o tratamento com Kisqali. Você deve usar um método contraceptivo eficaz enquanto tomar Kisqali e por pelo menos 21 dias após a última dose. Pergunte ao seu médico sobre as opções de métodos contraceptivos eficazes.

Kisqali pode reduzir a fertilidade masculina.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Outros medicamentos e Kisqali

Antes de tomar Kisqali, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver tomando, tiver tomado recentemente ou tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos ou suplementos obtidos sem receita médica, uma vez que estes podem influenciar o efeito de Kisqali. Isso inclui, especialmente:

- Alguns medicamentos usados para tratar infecções fúngicas (por fungos), tais como cetoconazol, itraconazol, voriconazol ou posaconazol.
- Alguns medicamentos utilizados no tratamento do HIV/AIDS, tais como ritonavir, saquinavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, telaprevir e efavirenz.
- Alguns medicamentos utilizados para tratar convulsões ou crises de epilepsia (antiepilépticos), tais como carbamazepina e fenitoína.
- Erva de São João (também conhecido como *Hypericum perforatum*) - um produto à base de plantas utilizado para tratar depressão e outras condições.
- Alguns medicamentos utilizados para tratar problemas de ritmo cardíaco ou pressão arterial elevada tais como, amiodarona, disopirâmida, procainamida, quinidina, sotalol e verapamil.

- Antimaláricos (medicamentos utilizados no tratamento da malária) tais como cloroquina.
- Antibióticos tais como claritromicina, telitromicina, moxifloxacina, rifampicina, ciprofloxacina, levofloxacina e azitromicina.
- Alguns medicamentos utilizados para sedação ou anestesia, tais como midazolam.
- Alguns medicamentos utilizados como antipsicóticos (medicamentos utilizados em algumas doenças psiquiátricas), tais como haloperidol.
- Medicamentos utilizados para tratar angina (dor no peito), tais como bepridil.
- Medicamentos tais como metadona, utilizados para tratamento da dor e dependência de opioides (drogas que atuam no sistema nervoso para aliviar a dor).
- Medicamentos tais como ondansetrona intravenoso, utilizado para prevenir náusea e vômito causados pela quimioterapia (tratamento com medicamentos para o câncer).

Kisqali pode aumentar ou diminuir os níveis de outros medicamentos no sangue. Isso inclui, especialmente:

- Medicamentos utilizados para tratar sintomas de hiperplasia benigna da próstata (aumento do tamanho da próstata) tais como alfuzosina.
- Antiarrítmicos (medicamentos utilizados para o tratamento ou prevenção das alterações do ritmo dos batimentos do coração) tais como amiodarona ou quinidina. Antipsicóticos tais como pimozida ou quetiapina.
- Medicamentos utilizados para melhorar os níveis de gordura no sangue, tais como sinvastatina ou lovastatina, pitavastatina, pravastatina ou rosuvastatina
- Medicamentos utilizados para tratar o nível alto de açúcar no sangue (ex. diabetes), tais como metformina.
- Medicamentos utilizados para tratar problemas cardíacos tais como digoxina.
- Medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão arterial pulmonar e da disfunção erétil (impotência sexual), tais como sildenafil.
- Medicamentos utilizados para tratar a pressão arterial baixa ou a enxaqueca, tais como ergotamina ou dihidroergotamina.
- Alguns medicamentos utilizados no tratamento de crises epiléticas ou que são utilizados para sedação ou anestesia, tais como midazolam.
- Medicamentos utilizados para tratar distúrbios do sono tais como triazolam.
- Analgésicos tais como alfentanil e fentanil.
- Medicamentos utilizados para o tratamento de problemas gastrointestinais tais como cisaprida.
- Medicamentos utilizados para prevenir a rejeição de um transplante de órgãos, tais como tacrolimo, sirolimo e ciclosporina (também utilizados para tratar a inflamação na artrite reumatoide e na psoríase (doença autoimune)).
- Everolimo, utilizado para vários tipos de câncer e esclerose tuberosa, também utilizado para prevenir a rejeição de um transplante de órgão.

Certifique-se de informar o seu médico de todos os medicamentos e suplementos, incluindo medicamentos à base de plantas (fitoterápicos), que você esteja tomando antes de iniciar o tratamento com Kisqali e se lhe for prescrito um novo medicamento depois de iniciar o tratamento com Kisqali.

Pergunte ao seu médico ou farmacêutico caso não tenha certeza se o seu medicamento é um dos medicamentos listados acima.

Você não deve comer grapefruit (toranja) ou romãs ou beber suco de grapefruit (toranja) ou romã durante o seu tratamento com Kisqali. Eles podem alterar o modo como Kisqali é absorvido em seu corpo e aumentar a quantidade de Kisqali em sua corrente sanguínea.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Mantenha na embalagem original. Conservar este medicamento em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Não tome este medicamento se você notar algum dano na embalagem ou se houver sinais de adulteração.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento

Os comprimidos revestidos são violeta acinzentados claros, não marcados, redondos, gravados com “RIC” de um lado e “NVR” na outra face.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Tome este medicamento sempre de acordo com as indicações do seu médico ou farmacêutico. O seu médico ou farmacêutico irá lhe dizer exatamente quantos comprimidos tomar e em quais dias. Pergunte ao seu médico ou farmacêutico se você tiver dúvidas. Não altere a dose de Kisqali ou o esquema posológico sem consultar o seu médico.

Não exceda a dose recomendada pelo seu médico.

Qual quantidade de Kisqali tomar

- A dose inicial recomendada de Kisqali é 600 mg (3 comprimidos de 200 mg) uma vez por dia. O seu médico irá lhe dizer exatamente quantos comprimidos de Kisqali tomar; em certas situações o seu médico pode indicar uma dose mais baixa de Kisqali, por exemplo 400 mg (2 comprimidos de 200 mg) uma vez por dia ou 200 mg (1 comprimido de 200 mg) uma vez por dia.
- Um ciclo de tratamento dura 28 dias. Tome Kisqali uma vez por dia somente nos dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias.
- Você não deve tomar Kisqali nos dias 22 a 28 de cada ciclo.
- O seu médico irá dizer-lhe a dose do outro medicamento (inibidor de aromatase ou fulvestranto) que você deve tomar em combinação com Kisqali e quando deve tomá-la.

É muito importante que você siga as instruções do seu médico. Se você tiver alguma reação adversa, o seu médico poderá pedir-lhe para mudar para uma dose mais baixa, parar temporariamente de tomar Kisqali ou interromper permanentemente o tratamento com Kisqali.

Quando tomar Kisqali

Tomar Kisqali uma vez ao dia na mesma hora todos os dias sempre à mesma hora do dia, de preferência pela manhã. Isto irá ajudá-lo a lembrar quando tomar o medicamento.

Como tomar Kisqali

Os comprimidos de Kisqali devem ser engolidos inteiros (os comprimidos não devem ser mastigados, esmagados ou partidos antes de engolir). Não tome qualquer comprimido que esteja quebrado, rachado ou de alguma forma não intacta.

Por quanto tempo tomar Kisqali

Tome Kisqali uma vez por dia nos dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias. Continue tomando Kisqali durante o tempo que seu médico indicar.

Este é um tratamento de longo prazo, que pode durar meses ou anos. Seu médico irá monitorar regularmente a sua condição para verificar se o tratamento está tendo o efeito desejado.

Kisqali com alimentos e bebidas

Você deve tomar Kisqali todos os dias no mesmo horário, de preferência pela manhã. Você pode tomar com ou sem alimentos.

Se você parar de tomar Kisqali

Parar o seu tratamento com Kisqali pode causar piora da sua condição. Não pare de tomar Kisqali a menos que seu médico lhe aconselhe a parar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você vomitar após tomar a dose ou esquecer uma dose, pule a dose perdida naquele dia. Tome a dose seguinte no horário habitual.

Não tome uma dose dupla para compensar uma dose esquecida / perdida. Em vez disso, espere até chegar a hora da próxima dose e, então, tome a dose habitual.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos colaterais, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos colaterais podem ser graves

Informe imediatamente o seu médico se você tiver algum dos seguintes sintomas durante o tratamento com Kisqali:

Muito comuns (que podem afetar mais de 1 pessoa a cada 10 pessoas)

- Febre, suores ou calafrios, tosse, sintomas de gripe, perda de peso, falta de ar, sangue em sua fleuma, feridas em seu corpo, áreas quentes ou doloridas por seu corpo, diarreia ou dor de estômago, sensação de cansaço (estes podem ser sinais de infecções). **Informe imediatamente ao seu médico se sentir novos sintomas ou se estes se agravarem.**
- Cansaço, pele amarela ou amarelamento do branco dos olhos, náuseas ou vômitos, perda de apetite, dor no lado superior direito da barriga (abdômen), urina escura ou castanha, hemorragia ou hematomas mais fáceis do que o normal (estes podem ser sinais de um problema no fígado). **Informe imediatamente o seu médico se sentir novos sintomas ou se estes se agravarem.**

Comum (que podem afetar mais de 1 pessoa a cada 10 pessoas)

- Dor no peito ou desconforto, alterações no ritmo cardíaco (acelerado ou lento), palpitações, desmaio, tonturas, lábios azulados, falta de ar, inchaço (edema) dos membros inferiores ou da pele (estes podem ser sinais de problemas cardíacos). **Informe imediatamente o seu médico se sentir novos sintomas ou se estes se agravarem.**

Incomum (que podem afetar mais de 1 pessoa a cada 100 pessoas)

- Infecções graves que aumentam a frequência cardíaca, falta de ar ou respiração acelerada, febre e calafrios (estes podem ser sinais de uma sepse que é uma infecção no sistema sanguíneo que pode ser fatal). **Informe imediatamente ao seu médico se sentir novos sintomas ou se estes se agravarem.**

Frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Reação cutânea grave que pode incluir uma combinação de: erupção cutânea, pele vermelha, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre alta, sintomas semelhantes aos da gripe e linfonodos aumentados (necrólise epidérmica tóxica (NET)).

O seu médico pode pedir que você tome uma dose mais baixa, interrompa ou pare de tomar Kisqali permanentemente.

Outros possíveis efeitos colaterais

Outros eventos adversos incluem os listados abaixo. Se estes efeitos colaterais se agravarem, informe o seu médico ou farmacêutico.

Muito comuns (que podem afetar mais de 1 pessoa a cada 10 pessoas)

- Cansaço, palidez (sinal potencial de um nível baixo de glóbulos vermelhos, anemia)
- Dor de garganta, nariz escorrendo, nariz entupido, espirros, sensação de pressão ou dor nas bochechas ou na testa com ou sem febre, tosse, rouquidão, voz fraca ou perda da voz (sinais de uma infecção do trato respiratório).
- Micção frequente e dolorosa (sinais de uma infecção do trato urinário)
- Redução do apetite
- Falta de ar, dificuldade em respirar
- Dor nas costas
- Náuseas (sensação de enjoo)
- Diarreia
- Vômitos
- Constipação (prisão de ventre)
- Aftas com inflamação das gengivas (estomatite)
- Dor abdominal (de barriga)
- Queda de cabelo ou cabelo mais fraco (alopecia)
- Erupção na pele
- Prurido (coceira)
- Cansaço (fadiga)
- Fraqueza (astenia)
- Febre (pirexia)
- Dor de cabeça
- Mãos, tornozelos ou pés inchados (edema (inchaço) periférico)
- Tontura ou delírio
- Tosse

Comuns (que podem afetar até 1 pessoa a cada 10 pessoas)

- Dor abdominal, náusea, vômito, diarreia, edema ou inchaço do abdomen e sensação de doente (sinais de gastroenterite, que é uma inflamação do revestimento do estômago)
- Hemorragia (sangramento) espontânea ou hematomas (sinais de baixo nível de plaquetas no sangue)
- Olhos lacrimejantes
- Olhos secos
- Redução do nível de cálcio no sangue, o que às vezes pode levar a câibras
- Nível baixo de fosfato no sangue
- Gosto estranho na boca (disgeusia)
- Estômago virado, indigestão, azia (dispepsia)
- Resultado anormal de exame de sangue sobre função do rim (alto nível de creatinina no sangue)
- Vermelhidão da pele (eritema)
- Sensação de perda de equilíbrio (vertigem)
- Pele seca
- Perda da cor da pele em manchas (vitiligo)
- Boca seca
- Dor de garganta (dor orofaríngea)

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Se você tomar acidentalmente muitos comprimidos, ou se alguém acidentalmente tomar seu remédio, entre em contato com um médico ou hospital imediatamente. Mostre a embalagem de Kisqali. Pode ser necessário tratamento médico.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.1157

Farm. Resp.: Flávia Regina Pegorer - CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 - Sao Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.- Cingapura

Embalado por: Novartis Pharma Produktions GmbH, Wehr - Alemanha

™ = Marca depositada em nome da Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/12/2019.



SmPC v2.0

BPL v2.2

2019-PSB/GLC-1085-e

VP4

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/11/2018	1062030/18-3	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/03/2017	0506573/17-3	MEDICAMENTO NOVO – Registro Eletrônico de Medicamento Novo	30/07/2018	NA	VP1	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 21
							NA	VPS1	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 42 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 63
17/01/2019	0049600/19-6	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/08/2018	0859734/18-1	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	24/12/2018	- Para que este medicamento é indicado? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP2	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 21
							- Indicações - Resultados de Eficácia - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Posologia e Modo de usar - Reações Adversas - Superdose	VPS2	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 42 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 63
06/11/2019	3054380/19-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/11/2019	3054380/19-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/11/2019	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP3	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 21
							- Advertências e Precauções - Posologia e Modo de usar - Reações Adversas	VPS3	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 42 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 63

06/12/2019	3373521192	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/12/2019	3373521192	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/12/2019	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP4	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 21 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 42 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 63
							- Quais os males que este medicamento pode me causar?		
							- Advertências e Precauções - Posologia e Modo de usar - Reações Adversas	VPS4	
27/01/2021	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/01/2021	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/01/2021	- Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Reações Adversas	VPS5	200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 21 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 42 200 MG COM REV CT BL AL/PLAS INC X 63