



**KISQALI™ EM ASSOCIAÇÃO COM INIBIDOR DE
AROMATASE NO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA
DO CÂNCER DE MAMA RH POSITIVO HER2 NEGATIVO
LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO EM
MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA**

MARÇO 2021



RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Succinato de ribociclibe (Kisqali) em associação aos inibidores de aromatase não esteroidais (letrozol ou anastrozol).

Indicação: Tratamento de primeira linha de mulheres em pós-menopausa com 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. 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-, 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 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, por causa dos graves eventos adversos.

CONFIDENCIAL

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



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 para 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 com inibidores de aromatase em primeira linha e em associação com fulvestranto, preferencialmente, em segunda linha, desde que não tenham sido também utilizados em primeira linha. Apesar de compartilharem do mesmo mecanismo de ação, existem diferenças importantes entre os representantes da classe dos inibidores CDK 4/6 em relação à diferenciais clínicos de eficácia, perfil de segurança e questões de implementação de tecnologia 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 em associação aos inibidores de aromatase no tratamento de primeira linha (estudo MONALEESA-7) 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 na ocasião de redução de dose, por causa da sua apresentação em comprimidos de 200mg e posologias múltiplas dessa miligramagem. A redução de dose de inibidores CDK 4/6 é bastante frequente, variando entre 36% a 54% dos pacientes, necessária para o manejo dos eventos adversos. Assim, por causa do seu esquema de precificação, o custo médio mensal do 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 aos inibidores de aromatase em primeira linha de tratamento de mulheres em pós-

CONFIDENCIAL

menopausa com CM RH+/HER2- localmente avançado ou metastático, conforme perfil do estudo MONALEESA-2. Nesse estudo, ribociclibe mais letrozol demonstrou reduzir o risco de progressão em 43%, com mediana de SLP estimada em 25,3 meses versus 16,0 meses na monoterapia com IA.

Ribociclibe é uma tecnologia que já é recomendada por diretrizes clínicas recentes nacionais e internacionais. Também já foi recomendada por agências de ATS pelo mundo, tais como NICE, CADTH, na Austrália e, mais recentemente, foi incorporada para o sistema privado de saúde nacional, recomendado pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). 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 nos sistemas de saúde. A presente proposta tem como objetivo embasar a decisão de incorporação de ribociclibe em associação aos inibidores de aromatase 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 aos inibidores de aromatase letrozol ou anastrozol no tratamento em primeira linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama RH positivo HER2 negativo localmente avançado ou metastático é eficaz e seguro quando comparado à monoterapia com um dos inibidores de aromatase (letrozol ou anastrozol)?

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 aos inibidores de aromatase e uma meta-análise de comparação indireta para alimentar as estimativas do modelo de custo-efetividade foi originalmente conduzida, conforme será descrito adiante. A avaliação da elegibilidade

CONFIDENCIAL

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

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, 14 artigos foram avaliados pela leitura completa, sendo elegíveis sete publicações referentes a um único estudo, o estudo MONALEESA-2. Trata-se de um ECR de fase 3, multicêntrico, internacional, controlado por placebo, com esquema de cegamento de pacientes, investigadores e avaliadores de desfecho, com análise por intenção de tratar (ITT). Nesse estudo, ribociclibe foi associado ao letrozol no tratamento de primeira linha das pacientes em pós-menopausa, que compreendem as pacientes com diagnóstico inicial em estágio IV (diagnóstico de novo) mais as pacientes que tem recidiva de doença após um período maior que 12 meses do término da adjuvância.

Na primeira publicação do estudo MONALEESA-2, com mediana de seguimento de 15,3 meses, os dados do desfecho primário SLP foram apresentados. Ribociclibe + IA reduziu significativamente o risco para progressão em 44% (HR 0,56; IC 95% 0,43-0,72), com uma mediana de SLP não alcançada no grupo ribociclibe versus 14,7 com a monoterapia com IA. As taxas de resposta objetiva e benefício clínico também foram significativamente maiores com ribociclibe + IA. Nas análises de subgrupo de interesse, houve consistência dos benefícios entre todos os subgrupos considerados. Os principais eventos adversos foram os hematológicos, sendo a neutropenia o mais frequente. Na ocasião dessa publicação, os dados de sobrevida global (SG) não estavam maduros, motivo pelo qual o estudo continuou em andamento. Em sua segunda publicação, com mediana de seguimento de 26,4 meses, os dados de SLP foram atualizados. Assim, na população por intenção de tratar (ITT), a associação de ribociclibe + letrozol reduziu o risco progressão em 43% (HR 0,568; IC 95% 0,46-0,70). A mediana de SLP foi de 25,3 meses versus 16,0 para a monoterapia com letrozol. Os dados de SG não puderam ser atualizados, porque o número de eventos necessário

CONFIDENCIAL

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

para se testar novamente a hipótese de diferença entre os grupos, conforme pré-especificado em protocolo de estudo, não fora atingido.

As demais publicações incluídas na revisão sistemática exploram análises mais aprofundadas de subgrupo, que mostram a consistência dos achados, e dados de qualidade de vida, com seus resultados apresentados no texto principal. Em relação à qualidade de vida, ribociclibe em associação com letrozol não demonstrou diferenças estatisticamente significativas na pontuação geral de qualidade de vida, o que representa um achado positivo, uma vez que está se adicionando uma medicação ao tratamento convencional, sem impacto negativo na qualidade de vida. Porém, no componente específico de dor, essa diferença foi significativa a favor de ribociclibe + letrozol, o que evidencia que ribociclibe + IA reduz a dor oncológica da paciente, que é um sintoma muito oneroso para a qualidade de vida da paciente, com evidências de ser subtratado na prática clínica.

O estudo MONALEESA-2 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. 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 para o desfecho SLP e SG, os mais clinicamente relevantes, foi graduada, respectivamente, como alta e moderada. Para SLP, 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 no corte específico da associação com IA. O viés de publicação não pôde ser avaliado por causa do número de estudos. Para SG, a qualidade foi rebaixada em um nível, por causa da imprecisão dos achados de SG, uma vez que o estudo ainda não atingiu o número de eventos formalmente calculado, necessário para se testar novamente a hipótese alternativa de diferença entre os grupos.

Estudo de custo-efetividade: Um modelo de Sobrevida Particionado foi elaborado, e seus parâmetros definido de acordo com as recomendações das Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde, para avaliar as relações de custo-efetividade entre ribociclibe + IA e as alternativas atualmente disponíveis no SUS. Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde como fonte pagadora de serviços de saúde. Foram definidos como comparadores os inibidores de aromatase e quimioterapia. O

CONFIDENCIAL

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

horizonte temporal foi de 40 anos, considerado suficientemente longo para avaliação da relação de custo e efetividade dos diferentes tratamentos avaliados. O ciclo do modelo foi de 28 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 de 03/03/2021) somado ao valor de APAC de primeira linha de hormonioterapia, já que ribociclibe é necessariamente utilizado em associação. Uma análise de cenário considerando como possível ribociclibe PMVG 0% também foi apresentada. Para os comparadores, utilizou-se os valores de APAC de hormonioterapia e quimioterapia em primeira 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), progressão de doença (PD) e morte. Os pacientes no estado SLP podem estar com doença estável ou atingirem resposta objetiva, tendo um valor de *utility* diferenciado para cada situação, e podem permanecer nesse estado ou passar para o estado PD ou morte. Os pacientes na PD 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). As probabilidades de transição de estados de saúde foram definidas com base nos tempos que os pacientes permanecem em cada estado, derivados das áreas sob as curvas das curvas de sobrevida do estudo, para cada braço, com base nos dados mais atualizados do MONALEESA-2. Valores de *utility*, duração e intensidade do tratamento, e as frequências de eventos adversos foram baseados nos dados do estudo MONALEESA-2 e outras fontes publicadas e referenciadas, com todos os valores detalhados no documento principal. Os valores de *utility* foram estimados para cada estado de saúde, sendo o mesmo para todas as alternativas, onde as diferenças entre as alternativas se dão pelo tempo em que permanecem no estado, com base na eficácia. Valores obtidos na literatura para caracterizaram os desutilities atribuídos aos eventos adversos também foram considerados.

CONFIDENCIAL

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

Para a extrapolação dos dados de eficácia observados no estudo, 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 AIC, a inspeção visual das distribuições de sobrevivência, as funções de hazard, 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 (2000 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-efetividade incremental (RCEI), definidas como a relação entre a diferença de custos da intervenção (ribociclibe + IANS) e do comparador, dividida pela diferença de efetividade entre as respectivas estratégias de tratamento.

Como resultados do caso-base (ribociclibe PMVG 18%), a RCUI de ribociclibe + IA versus IA foram de R\$ 169.213,00/AVAQ. Quando o comparador foi quimioterapia, a RCUI foi de R\$ 193.356,00/ AVAQ. As RCEI foram de R\$ 113.621,00 para cada ano de vida ganho quando o comparador foi IA, e de R\$ 252.232,00 por ano de vida ganho quando o comparador foi a quimioterapia.

Na análise do cenário possível, onde o preço de ribociclibe foi por PMVG 0%, a RCUI de ribociclibe + IA versus IA foram de R\$ 136.814,00/AVAQ. Quando o comparador foi quimioterapia, a RCUI foi de R\$ 149.608,00/ AVAQ. As RCEI foram de R\$ 91.865,00 para cada ano de vida ganho quando o comparador foi IA, e de R\$ 195.163,00 por ano de vida ganho quando o comparador foi a quimioterapia.

A análise de sensibilidade determinística indicou que as variações na taxa de desconto nos benefícios, seguido do preço de ribociclibe de 600mg as que mais impactaram no resultado do modelo. A análise probabilística demonstrou a robustez do modelo, apresentando as simulações dentro do mesmo quadrante do plano de custo-efetividade e próximas do valor do caso base.

Análise de impacto orçamentário: Um modelo matemático foi desenvolvido para definir as estimativas incrementais de orçamento necessárias para prover acesso ao medicamento ribociclibe em associação aos inibidores de aromatase em primeira linha

CONFIDENCIAL

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

às pacientes em pós- menopausa com CM avançado RH+/HER2- do SUS, 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 não é uma opção terapêutica e apenas hormonioterapia e quimioterapia estão disponíveis. No cenário projetado, ribociclibe 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.

A população elegível do estudo foi definida com base nos dados reais dos pacientes usuários do SUS (demanda aferida), por meio de um estudo original Novartis, que considerou a análise dentro do período de 2015 a 2019. Foram identificados os pacientes em uso de APACs de hormonioterapia e quimioterapia, ambas em 1L, 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 linha em cada ano, com base em uma análise que antecedeu o período do estudo (datando desde 2008). 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 até o ano 5 de 2026. Após essa projeção, considerou-se o percentual de casos que representam os casos de pós- menopausa, estimado em 61%. 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	6541	3617	3841	4065	4289

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

CONFIDENCIAL

(PMVG) 18% de ICMS (lista CMED 03/03/2021). Uma análise de cenário com PMVG 0% foi adicionalmente estimado. Para compor os custos, as medianas do tempo de tratamento das alternativas foram consideradas. Para ribociclibe, as proporções de redução de dose reportadas no estudo MONALEESA-2 foram consideradas. Para os comparadores, os valores das Autorizações de Procedimentos Ambulatoriais (APACs) de hormonioterapia e quimioterapia de primeira linha foram considerados. O modelo permite considerar o tratamento subsequente de segunda e terceira 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 e descritas em anexo, aplicados para cada alternativa.

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 aos inibidores de aromatase para o tratamento de primeira linha de mulheres na pós-menopausa com CM RH+/HER2- avançado no Sistema único de Saúde. Os resultados da análise de impacto orçamentário no caso base (ribociclibe PMVG 18%) demonstram a necessidade de um investimento cumulativo em 5 anos estimado em R\$ 907.395.529 (variação entre R\$ 679.410.129 e R\$ 1.042.614.631, conforme análises de cenários), representando uma média anual de aproximadamente R\$ 181,4 milhões (variação entre R\$ 135,2 e R\$ 208,5 milhões).

No cenário possível, onde o preço de ribociclibe considerado foi o PMVG 0%, o investimento cumulativo em 5 anos foi estimado em R\$ 712.431.861 (variação entre R\$ 531.166.829 e R\$ 819.135.300, conforme análises de cenários), representando uma média anual de R\$ 142,4 milhões (variação entre R\$ 106,2 e R\$ 163,8 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 para esse tipo de CM no contexto do SUS. Caracteriza o perfil das pacientes em pós-menopausa no SUS, apresentado dados originais de um estudo Novartis em CM, que utilizou dados do DATASUS, sobre a cobertura da mamografia, conforme recomendações do INCA,

CONFIDENCIAL

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

proporção de casos em pós-menopausa e as diferenças regionais desses casos entre as Unidades Federativas e estágios do CM no SUS.

O processo de identificação das evidências, a apresentação e justificativa dos benefícios clinicamente relevantes com ribociclibe são discutidos, ressaltando o alto grau de confiabilidade, baixo risco de viés e consistência dos achados de SG e SLP entre os estudos do programa de ECR fase 3 MONALEESA com ribociclibe para suas demais indicações. Os aspectos de segurança de ribociclibe também são discutidos. O impacto negativo na QVRS das pacientes com CM, a relevância da dor oncológica e eventos adversos com as demais opções terapêuticas são bastante explorados, justificando a importância dos achados de manutenção na QVRS com ribociclibe e redução significativa na dor oncológica. A viabilidade econômica de ribociclibe é discutida, por meio dos achados dos estudos conduzidos com premissas conservadoras e as discussões da importância e limitações desses estudos, ampliando a discussão para a consideração de outros aspectos necessários na tomada de decisão. Nesse sentido, há uma seção específica de aspectos logísticos e de implementação de tecnologia no texto principal, complementada nas discussões, que destacam como ribociclibe entrega valor também para os sistemas de saúde, por ser uma medicação de via oral, que promove longos períodos de doença estável e sem progressão, impactando positivamente nos sistemas de saúde. Para isso, novos dados do estudo original Novartis são apresentados, demonstrando a alta representatividade das internações decorrentes das complicações da doença e tratamentos, estimando o custo e tempo dessas internações. O perfil favorável de ribociclibe na perspectiva da ATS, considerando seus diferenciais clínicos quando comparado aos demais inibidores CDK 4/6, é justificado e vantagens nos aspectos de implementação da tecnologia no contexto do SUS, por conta de sua posologia conveniente, são discutidos. Assim, discute-se que, por causa de sua posologia, é o único que garante o tratamento contínuo do paciente na ocasião em que ele reduz dose e ainda não há uma nova autorização mensal de APAC para solicitar nova apresentação. Também pelo mesmo motivo, é o único que não gera desperdício de comprimido.

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 letrozol 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

CONFIDENCIAL

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



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.

Por fim, 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 aos IA em primeira linha de tratamento de mulheres em pós-menopausa com CM RH+/HER2- avançado no sistema público de saúde brasileiro, o SUS. Essa 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.....	17
LISTA DE TABELAS.....	19
1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	27
1.1 Visão geral da doença.....	27
1.2 Epidemiologia.....	28
1.3 Manifestações clínicas e prognóstico.....	30
1.4 Impacto da doença.....	31
1.5 Diagnóstico.....	32
1.6 Classificação.....	33
Câncer de mama RH positivo HER2 negativo.....	34
1.7 Tratamento.....	35
1.8 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.....	47
4.1 Questão de pesquisa do Estudo.....	47
4.1.1 Intervenção.....	47
4.1.2 População.....	47
4.1.3 Comparação.....	47
4.1.4 Desfechos.....	48
4.2 Estratégia de busca.....	48
4.2.1 Fontes de dados.....	48

CONFIDENCIAL

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

4.2.2	Estratégias de busca	48
4.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos	55
4.4	Avaliação da elegibilidade	56
4.5	Avaliação do risco de viés	56
4.6	Qualidade da evidência	56
4.7	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)	57
4.7.1	Descrição dos estudos selecionados	58
4.7.2	Avaliação da qualidade da evidência	89
4.7.3	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.	91
4.8	Resultados da busca realizada (estudos econômicos)	98
4.8.1	Descrição dos estudos econômicos selecionados	99
4.9	Outras evidências científicas	104
RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E AGÊNCIAS DE ATS		115
5	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	117
5.1	Objetivo	117
5.2	População-alvo	117
5.3	Horizonte temporal da análise e duração do ciclo	118
5.4	Perspectiva	118
5.5	Intervenção	118
5.6	Comparadores	118
5.7	Taxa de desconto	119
5.8	Desfechos considerados	119
5.9	Estrutura do modelo econômico	119
5.10	Dados de eficácia e parametrização do modelo	121
5.11	Parametrização das curvas SLP	123
5.11.1	HR de SLP para os comparadores	124
5.12	Sobrevida global	125

CONFIDENCIAL

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

5.12.1	SG para os comparadores.....	127
5.13	Mortalidade na população geral	128
5.14	Taxa de resposta objetiva	128
5.15	Descontinuação do tratamento	129
5.16	Incidência de eventos adversos	130
5.17	Valores de utility	131
5.18	Uso de recursos e custos	132
5.18.1	Custos dos tratamentos	132
5.18.1.1	Custos das terapias subsequentes	133
5.18.2	Custos dos eventos adversos.....	136
5.18.3	Custo de acompanhamento dos pacientes em SLP e pós progressão 136	
5.18.4	Custo de fim da vida.....	138
5.19	Análises de sensibilidade	138
5.19.1	Análise de sensibilidade determinística.....	138
5.19.2	Análise de sensibilidade probabilística.....	139
5.20	Resultados do caso-base (ribociclibe PMVG 18%):	140
5.21	Resultados do cenário possível (ribociclibe PMVG 0%).....	141
5.22	Análise de sensibilidade do caso-base.....	142
5.22.1	Análise de sensibilidade probabilística	142
5.22.2	Análise de sensibilidade univariada.....	143
6	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	146
6.1	População elegível	146
6.2	Estimativas de tempo em tratamento das alternativas:.....	150
6.3	Participação de mercado	151
6.4	Custos de tratamento	153
6.5	Custos de Eventos adversos	154
6.6	Resultados do caso-base (ribociclibe PMVG 18%)	155

CONFIDENCIAL

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

6.6.1	Resultado de cenários: variações de participação de mercado de ribociclibe + IA para o caso-base (ribociclibe PMVG 18%)	156
6.6.2	Análise de cenário possível (ribociclibe PMVG 0%):.....	157
6.6.3	Resultado de cenários: variações de participação de mercado de ribociclibe + IA – cenário possível (ribociclibe PMVG 0%).....	158
7.	ASPECTOS LOGÍSTICOS E DE IMPLEMENTAÇÃO DA TECNOLOGIA	161
8.	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	164
9.	CONCLUSÕES.....	186
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	187
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	203
	ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS	204
	ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS	206
	ANEXO 4. METODOLOGIA DE PARAMETRIZAÇÃO DAS CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA DO MODELO.....	207
	ANEXO 5. COMPOSIÇÃO DE CUSTOS UTILIZADOS NO MODELO	230
	ANEXO 6. METODOLOGIA ESTIMATIVA PACIENTES COM CM AVANÇADO RH+/HER2- TRATADOS NO SUS ENTRE OS ANOS 2015 A 2019	242
	ANEXO 7. CARTA DE ENDOSSO DA ASSOCIAÇÃO AMOR E UNIÃO CONTRA O CÂNCER (AMUCC)/ ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PORTADORES DE CÂNCER:	251
	ANEXO 8. CARTA DE ENDOSSO DA FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE INSTITUIÇÕES FILANTRÓPICAS DE APOIO À SAÚDE DA MAMA (FEMAMA):	253
	ANEXO 9. CARTA DE ENDOSSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA:.....	255
	ANEXO 10: BULA DE KISQALI - ANVISA.....	257

CONFIDENCIAL

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

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

AIC	<i>Akaike Information Criteria</i>
ALT	Alanina aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAC	Autorização de procedimento de alta complexidade
AST	Aspartato aminotransferase
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AV	Anos de vida
AVAQ	Anos de vida ajustados por qualidade
CDK	Quinase dependente de ciclina
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DDT	Diretrizes diagnósticas e terapêuticas
DP	Desvio Padrão
DPr	Doença em progressão
EA	Evento adverso
ECRs	Ensaio clínico randomizado
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality</i>
QLQ-C30	<i>of Life Questionnaire Core 30</i>
EORTC	<i>Breast cancer-specific questionnaires of European Organisation for</i>
QLQ-BR23	<i>Research and Treatment of Cancer core quality-of-life</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQol 5-domain 5 level</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EVA	Escala visual analógica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and</i> <i>Evaluation</i>
HER2	Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano
HR	<i>Hazard ratio</i>
IA	Inibidor de aromatase
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IQR	Intervalo interquartil

CONFIDENCIAL

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

ITT	Intenção de tratar
LHRH	Hormônio liberador de hormônio luteinizante
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MOC	Manual de Oncologia Clínica
NA	Não aplicável
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PMVG	Preço máximo de venda ao governo
QALYs	Anos de vida ajustados pela qualidade
QVRS	Qualidade de vida relacionada a saúde
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RCUI	Razão custo-utilidade incremental
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RH	Receptor hormonal
RTK	Receptor de tirosina quinase
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SG	Sobrevida global
SIA	Sistema de Informação Ambulatorial
SLP	Sobrevida livre de progressão
SUS	Sistema Único de Saúde
TE	Terapia endócrina
TFI	Intervalo livre de tratamento
TDD	Tempo até deterioração definitiva
TTP	Tempo até progressão
tc	Tumor circulante

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.....	30
Tabela 2. Estadiamento do câncer de mama. Ministério da Saúde, 2019.....	33
Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.....	47
Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca.....	50
Tabela 5. Estratégias de busca.....	53
Tabela 6. Estudos incluídos para análise.....	57
Tabela 7. Desfechos de segurança. Hortobagyi, 2016.....	63
Tabela 8. EAs mais comuns, independente da causa. Hortobagyi, 2018.....	68
Tabela 9. Escores de perspectiva futura, eventos adversos e distúrbios pela perda de cabelo do questionário EORTC QLQ-BR23 – escore médio por tratamento e visita. Verma, 2018.....	76
Tabela 10. EAs (qualquer grau; $\geq 15\%$ em ambos os braços), independentemente da relação com o medicamento em estudo. O’Shaughnessy, 2018.....	80
Tabela 11. EAs ($\geq 15\%$ das pacientes em cada braço), independentemente da relação com os medicamentos do estudo, em pacientes com ≥ 65 anos e < 65 anos de idade. Sonke, 2018.....	84
Tabela 12. Desfechos de segurança. Yardley, 2019.....	88
Tabela 13. Estudos incluídos para análise.....	91
Tabela 14. Estudos incluídos para análise (continuação).....	95
Tabela 15. Estudos econômicos incluídos para análise.....	98
Tabela 16. Custos totais e incrementais. Mistry, 2018.....	100
Tabela 17. Custo-efetividade e cenário de redução de preço. Zhang, 2019.....	102
Tabela 18. Custo-efetividade e cenário de redução de preço. Wan, 2019.....	103

CONFIDENCIAL

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

Tabela 19. EAs de interesse especial ajustados pela exposição. O’Shaughnessy, 2019.	106
Tabela 20. Resultados de qualidade de vida de pacientes norte-americanos no estudo MONALEESA-2 aos 16 meses. Tolaney, 2018.	108
Tabela 21. Análise do caso base. Galve-Calvo, 2018.	110
Tabela 22. Custos totais e incrementais. Mistry, 2018.	112
Tabela 23. AIC por função paramétrica de sobrevivência e comparador.	123
Tabela 24. HR utilizados para a comparação indireta - SLP.	125
Tabela 25. AIC por função paramétrica de sobrevivência e comparador.	125
Tabela 26. HR utilizados para a comparação indireta - SG.	127
Tabela 27. Taxa de resposta objetiva.	128
Tabela 28. Incidência de eventos adversos.	130
Tabela 29. Dados de <i>utility</i> utilizados no modelo.	131
Tabela 30. Disutility de eventos adversos do estudo M2.	132
Tabela 31. Custo com tratamento.	133
Tabela 32. Composição dos custos dos tratamentos de segunda linha.	134
Tabela 33. Composição dos custos dos tratamentos de terceira linha.	135
Tabela 34. Custo de manejo de eventos adversos.	136
Tabela 35. Custo de acompanhamento dos pacientes em SLP.	137
Tabela 36. Custo adicional de acompanhamento com os inibidores CDK 4/6 em SLP	137
Tabela 37. Custo de acompanhamento dos pacientes em progressão.	137
Tabela 38. Distribuições aplicadas na análise de sensibilidade probabilística	140
Tabela 39. Resultados da análise de custo-utilidade – cenário base.	140
Tabela 40. Resultados da análise de custo-utilidade – cenário base.	141

CONFIDENCIAL

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

Tabela 41. Resultados da análise de custo-utilidade – cenário possível.	142
Tabela 42. Resultados da análise de custo-utilidade – cenário possível.	142
Tabela 43. Distribuição dos pacientes e acordo com as linhas de tratamento.....	147
Tabela 44. Estimativa de pacientes em 1L atendidos pelo SUS.	148
Tabela 45. Prevalência de pacientes em tratamento de 1L estratificado por ano.....	148
Tabela 46. Dados de novos pacientes tratados em 1L pelo SUS.....	149
Tabela 47. Dados projetados de pacientes tratados em 1L pelo SUS.....	149
Tabela 48. Estimativa projetada de quantidade de novos pacientes em pré-menopausa tratados no SUS	149
Tabela 49. População elegível ao tratamento.	150
Tabela 50. Estimativas de eficácia consideradas no impacto orçamentário.	150
Tabela 51. Total de pacientes que interagiram com o sistema no período, por linha de tratamento e tipo de tratamento recebido.....	151
Tabela 52. Cenário referência (atual).....	152
Tabela 53. Cenário projetado (com a incorporação de ribociclibe).....	153
Tabela 54. Custos dos tratamentos.	154
Tabela 55. Custo de manejo de eventos adversos.	155
Tabela 56. Análise de impacto orçamentário (custos tratamentos + tratamentos subsequentes e eventos adversos, em R\$).	155
Tabela 57. Análise de cenário 1: Menores participações de mercado para ribociclibe que o do caso base	156
Tabela 58. Resultados do impacto orçamentário do de cenário 1 (custos tratamentos + tratamentos subsequentes + eventos adversos, em R\$) – menor participação de mercado de ribociclibe.	156
Tabela 59. Análise de cenário 2: Maiores participações de mercado para ribociclibe que o do caso base.	157

CONFIDENCIAL

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

Tabela 60. Resultados do impacto orçamentário do de cenário 2 (custos tratamentos + tratamentos subsequentes, em R\$) – maior participação de mercado de ribociclibe.	157
Tabela 61. Análise de impacto orçamentário (custos tratamentos + tratamentos subsequentes e eventos adversos, em R\$).	158
Tabela 62. Análise de cenário 1: Menores participações de mercado para ribociclibe que o cenário possível	158
Tabela 63. Resultados do impacto orçamentário do de cenário 1 (custos tratamentos + tratamentos subsequentes, em R\$) – menor participação de mercado de ribociclibe.	159
Tabela 64. Análise de cenário 2: Maiores participações de mercado para ribociclibe que o cenário possível.	159
Tabela 65. Resultados do impacto orçamentário do de cenário 2 (custos tratamentos + tratamentos subsequentes, em R\$) – maior participação de mercado de ribociclibe.	159
Tabela 66. Graduação da qualidade da evidência.	205
Tabela 67. Visão geral das funções paramétricas avaliadas na análise de sobrevivência, incluindo sua formulação matemática	210
Tabela 68. Qualidade estatística dos valores de ajuste para análise da SLP para os grupos de placebo + letrozol e ribociclib e letrozol dos dados mais recentes do MONALEESA-2 (DCO janeiro 2017)	214
Tabela 69. Probabilidade de pacientes vivos e livres de progressão em diferentes pontos de referência em diferentes distribuições com base nos dados mais recentes (DCO 2017) do estudo MONALEESA-2.	217
Tabela 70. Resultados da meta-análise de rede comparando o tratamento com o letrozol	218
Tabela 71. Qualidade estatística dos valores de ajuste para análise de SG para os grupos de placebo + letrozol e ribociclibe + letrozol dos dados mais recentes do MONALEESA-2 (DCO janeiro de 2017)	221
Tabela 72. Projeções de longo prazo para SG relatadas em estudos publicados fornecidos pela Novartis	223

CONFIDENCIAL

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

Tabela 73. Probabilidade de SG em diferentes pontos de referência em diferentes distribuições com base nos dados mais recentes do estudo MONALEESA-2 (DCO 2017)	224
Tabela 74. Resultados da meta-análise de rede para SG comparando o tratamento com letrozol.....	226
Tabela 75. Resultados da meta-análise de rede para resposta objetiva.	227
Tabela 76. Qualidade estatística dos valores de ajuste para análise no tempo de dados de descontinuação do tratamento para braço de ribociclib + letrozol da MONALEESA-2.	227
Tabela 77. Bases de dados utilizadas.....	242
Tabela 78. Comparação entre os dados obtidos via tabnet e tabwin - ambiente ambulatorial.....	243
Tabela 79. Bases de dados, campos e filtros utilizados para atendimentos de câncer de mama.	243
Tabela 80. Bases de dados, campos e filtros utilizados para exames de diagnósticos de receptores.....	244
Tabela 81. Distribuição dos pacientes de acordo com as linhas de tratamento.....	247
Tabela 82. Estimativa da quantidade de pacientes em tratamento de 1L no SUS. ...	247
Tabela 83. Prevalência de pacientes em tratamento de 1L estratificado por ano.....	248
Tabela 84. Estimativa da quantidade de pacientes que iniciaram interação no DATASUS pela primeira vez no ano.....	248
Tabela 85. Dados projetados de novos pacientes em 1L nos anos.....	249
Tabela 86. Novos pacientes elegíveis tratados no SUS, por ano.....	249
Tabela 87. População elegível ao tratamento.	249

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.....	29
Figura 2. Algoritmo de tratamento de pacientes com tumores RH positivo e HER2 negativo sem hormonioterapia prévia. Manual de Oncologia Clínica, 2020.	36
Figura 3. 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 4. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	57
Figura 5. Análise de Kaplan-Meier para a SLP. Hortobagyi, 2016.....	61
Figura 6. Análise de subgrupo da sobrevida livre de progressão. Adaptado de Hortobagyi, 2016.	62
Figura 7. Gráfico de Kaplan-Meier para a SLP determinada pelo investigador local para o tratamento com ribociclibe associado a letrozol <i>versus</i> placebo associado a letrozol. Hortobagyi, 2018.	66
Figura 8. Plotagem de Kaplan-Meier do tempo até a resposta para pacientes que receberam ribociclibe + letrozol <i>versus</i> placebo + letrozol. Janni, 2018.	72
Figura 9. Plotagem de Kaplan-Meier da duração da resposta por local de avaliação, segundo o tratamento, em pacientes que apresentaram resposta completa ou parcial. Janni, 2018.	73
Figura 10. Variação global, em relação ao baseline, nos escores de qualidade de vida/ <i>status</i> de saúde global do questionário EORTC QLQ-C30 reportados pelas pacientes, de acordo com o tratamento. Verma, 2018.	76
Figura 11. Análise de Kaplan-Meier para SLP de pacientes com câncer de mama avançado <i>de novo</i> . O'Shaughnessy, 2018.	79
Figura 12. Análise de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão com ribociclibe + letrozol em pacientes ≥ 65 anos de idade (a) e <65 anos de idade (b), avaliada localmente. Sonke, 2018.	83

CONFIDENCIAL

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

Figura 13. Análise de Kaplan-Meier para a SLP. Yardley, 2019.....	86
Figura 14. Variação a partir do <i>baseline</i> do escore de estado de saúde global/qualidade de vida do instrumento EORTC QLQ-C30. Yardley, 2019.....	87
Figura 15. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.....	98
Figura 16. Representação esquemática do modelo.	121
Figura 17. Parametrização das curvas de SLP de acordo com distribuição de melhor ajuste (gamma).....	124
Figura 18. Parametrização das curvas de SG de acordo com distribuição de melhor ajuste (gamma).....	127
Figura 19. Parametrização da curva de tempo em tratamento de ribociclibe + letrozol (exponencial).....	130
Figura 20. Análise de sensibilidade probabilística – Plano de custo-efetividade.	143
Figura 21. Resultados da análise de sensibilidade univariada – Diagrama de tornado.	144
Figura 22. Médias e medianas dos tempos em tratamento no SUS, por tipo de tratamento.	150
Figura 23. Pacientes do sexo feminino que realizaram mamografia de rastreamento agrupados por faixa etária.	172
Figura 24. Cobertura de mamografias para pacientes do sexo feminino entre 50 e 69 anos.....	173
Figura 25. Taxa de cobertura de mamografias da população feminina de 50 a 69 anos.	173
Figura 26. Variação do share de estágio de pacientes no início de tratamento quimioterápico ao longo do período.	175
Figura 27. Pacientes divididos por UF de residência e agrupados por idade acima e abaixo de 50 anos.	176
Figura 28. Share das internações pelo tipo de procedimento utilizado.....	181

CONFIDENCIAL

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

Figura 29. Média e mediana de dias de permanência, sem UTI	182
Figura 30. Média e mediana do valor total da internação, sem UTI.....	182
Figura 31. Média e mediana de dias de permanência, com UTI	182
Figura 32. Média e mediana do valor total da internação, com UTI.....	183
Figura 33. Taxa de mortalidade por tipo de internação	183
Figura 34. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> . RoB2 <i>Development Group</i> , 2019.	204
Figura 35. Gráfico do processo para modelagem de sobrevivência para avaliações econômicas.	209
Figura 36. Gráfico do log de hazard cumulativo para o investigador do estudo SLP em MONALEESA-2 (DCO janeiro de 2017).....	213
Figura 37. Ajuste das distribuições convencionais para os últimos gráficos de Kaplan-Meier para SLP em MONALEESA-2 (DCO janeiro de 2017) com extrapolação do modelo ao longo de um horizonte de tempo de 20 anos (240 meses).....	216
Figura 38. Gráfico de risco cumulativo logarítmico para SG - MONALEESA-2 (DCO Jan 2017).	220
Figura 39. Ajuste das distribuições convencionais para os gráficos Kaplan-Meier mais recentes de SG do MONALEESA-2 (DCO janeiro 2017) com extrapolação do modelo ao longo de um horizonte de tempo de 20 anos (240 meses).....	223
Figura 40. Ajuste das distribuições convencionais para os gráficos de Kaplan-Meier para o tempo de descontinuação do tratamento em MONALEESA-2 (DCO janeiro de 2017) com extrapolação do modelo ao longo de um horizonte de tempo de 20 anos (240 meses).....	229
Figura 41. Fluxo para executar a segunda etapa da classificação dos receptores....	245
Figura 42. 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.	245
Figura 43. Média e mediana da SLP por tipo de procedimento e por linha.	250

CONFIDENCIAL

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

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 diretamente 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, indicando a maioria dos casos ocorre em mulheres em idade mais avançada.

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}.

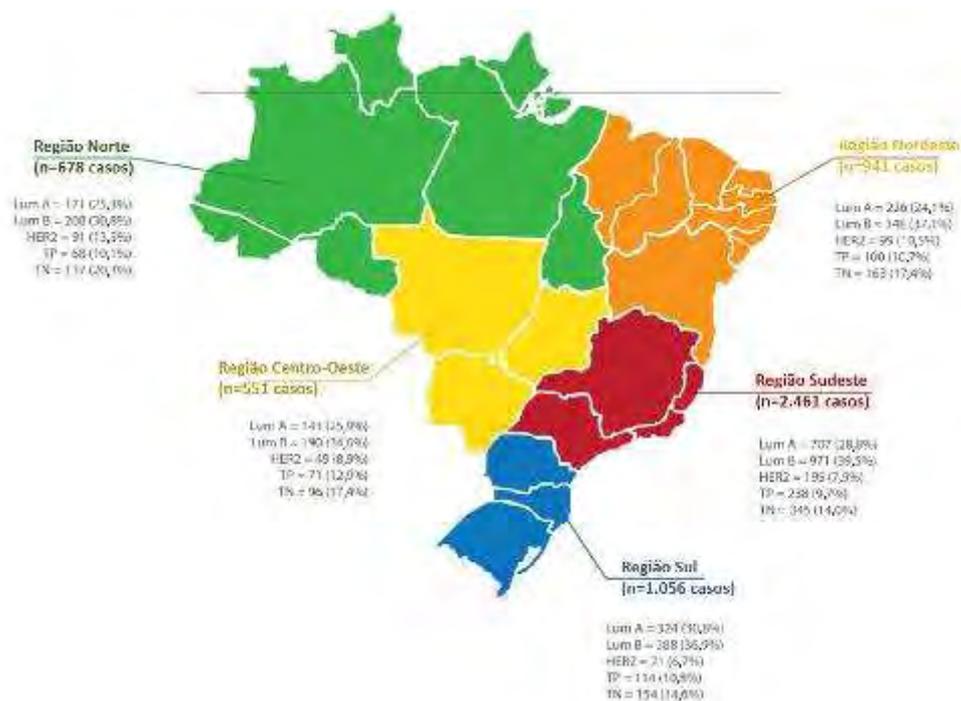
No Brasil, de acordo com estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o triênio 2020-2022, estima-se 66.280 casos novos de câncer de mama para cada ano do triênio². O risco estimado foi de 61,61 novos casos para cada 100 mil mulheres. O padrão global é repetido no panorama nacional, uma vez 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 doença no mundo em 2018. A taxa de mortalidade para o mesmo período foi de 48,9

CONFIDENCIAL

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

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

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 dos casos em estágios mais iniciais 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 metástases.²⁵ 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. Sobrevida com base nos sítios de metástases. 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%

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
Cérebro	7 meses	12%	0%
Fígado	13 meses	30%	12%
Pulmão	25 meses	51%	12%
Recorrência locoregional	32 meses	63%	22%

SG: sobrevida global

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 em países nos países de mais alta renda, 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 vida ²⁹. 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.

CONFIDENCIAL

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

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 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.

CONFIDENCIAL

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

Após o diagnóstico confirmado por exame histopatológico, deve ser feita anamnese 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

CONFIDENCIAL

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

mesma mama, T4c associação do T4a e T4b, T4d carcinoma inflamatório ; Tx: o tumor não pode ser 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

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.

CONFIDENCIAL

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

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

1.7 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 esteroideal, 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.

CONFIDENCIAL

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

Manual de Oncologia Clínica (MOC) - 2020

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 (ribociclibe, abemaciclibe ou palbociclibe). 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.

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) - 2020

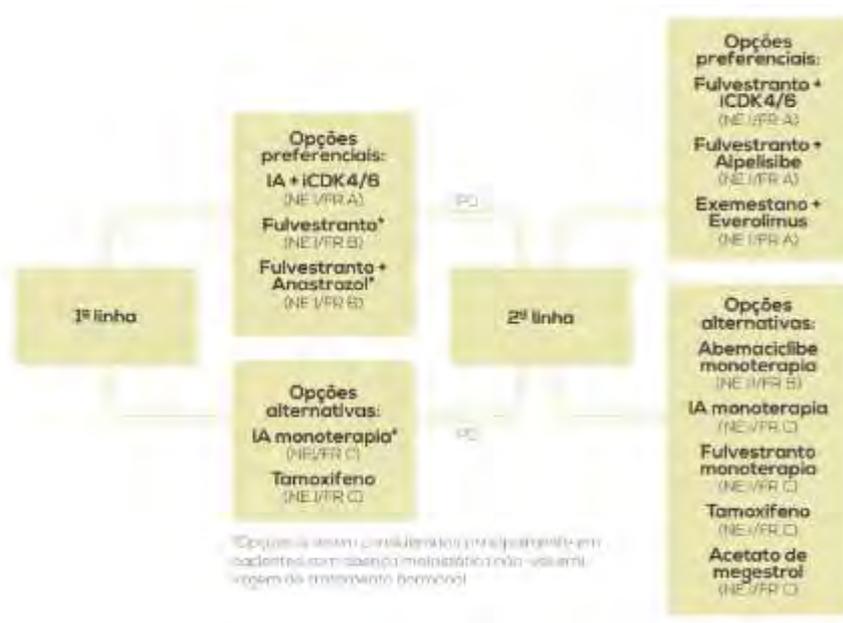
As diretrizes de tratamentos oncológicos da SBOC, publicadas em 2020, para pacientes com câncer de mama metastático com RH positivo e HER2 negativo recomendam como tratamento de primeira linha a administração da combinação de IA (anastrozol, letrozol, exemestano ou agentes com ação no RE como fulvestranto 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 3)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

CONFIDENCIAL

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

inibidor de CDK 4/6, fulvestranto + alpelisibe e exemestano + everolimo (Figura 3). 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.

Figura 3. 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.

1.8 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 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 estrógeno e/ou progesterona (RH) e ErbB2 amplificado (também conhecido como receptor epidérmico humano 2 amplificado [HER2 +])³⁴. A definição do

CONFIDENCIAL

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

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} e linhas subsequentes de TE tem efetividade significativamente reduzida⁴⁶⁻⁵³. 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, quando se analisa o arsenal terapêutico de TE, não há uma inovação tecnológica em TE 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.

Em contraste a essa situação, quando falamos do CM HER2 positivo, que representa por volta de 25% dos casos³⁴, esse cenário não é observado. 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. 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,

CONFIDENCIAL

reconhecendo a importância dos benefícios clínicos, o impacto positivo na vida das pacientes. Dessa forma, permitiu 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.

Existem três representantes da classe dos inibidores CDK 4/6: ribociclibe, abemaciclibe e palbociclibe, com diferenças importantes entre eles quando comparados na perspectiva da ATS. Ribociclibe é o representante que tem o maior corpo das evidências científicas, único com dois ECR fase 3 independentes demonstrando ganho significativo em sobrevida global. Atua em todo perfil do paciente com CM RH+/HER2-, sendo o único estudado exclusivamente em pré e peri menopausa em associação aos inibidores de aromatase em primeira linha de tratamento e o único estudado em associação ao fulvestrante também em primeira linha. Além disso, por causa da necessidade de redução de dose para manejo dos eventos adversos, que é frequente, e, por causa de sua posologia conveniente, é o único que não acarreta em desperdício de comprimidos.

Conforme será detalhado nas seções subsequentes, a associação de ribociclibe mais letrozol foi capaz de prolongar de forma clínica e estatisticamente significativas a sobrevida livre de progressão (SLP) das pacientes, com uma mediana de SLP de 25,3 meses versus 16,0 e uma redução de risco para progressão de 43% na publicação mais atualizada do estudo MONALEESA-2⁶⁰. A SLP, ainda que seja um desfecho menos duro que a sobrevida global, é um desfecho crítico e clinicamente relevante. Do ponto de vista da carga humanística da progressão, há evidências provenientes de revisões sistemáticas e meta-sínteses que demonstram que, sob a perspectiva das próprias pacientes, a progressão de doença foi relatada por elas como sendo o pior momento de sua jornada, desde o diagnóstico até a morte⁶¹. A progressão de doença significa uma complicação de seu estado e novos sítios de metástase, que irão exigir novas intervenções e hospitalizações, prejudicando a qualidade de vida das pacientes. Em

CONFIDENCIAL

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

decorrência disso, impacta negativamente os sistemas de saúde, na perspectiva econômica. Nesse sentido, é uma grande vantagem, não só para a paciente, mas também para os sistemas de saúde, manter a paciente com doença estável e livre de progressão. Quanto aos dados referentes à sobrevida global, estes permanecem imaturos e, portanto, inconclusivos, inclusive para os três representantes de inibidores CDK 4/6, motivo pelo qual os estudos ainda se encontram em andamento. Isso se deve à indicação de primeira linha de tratamento em pacientes em pós-menopausa e sua definição. Primeira linha de tratamento considera os pacientes que tiveram diagnóstico inicial em estágio IV (diagnóstico de novo) ou os pacientes que tiveram recidiva de doença em períodos superiores a 12 meses após o término do período de 5 anos de adjuvância. Esse perfil representa os pacientes com recidiva tardia, que respondem melhor à terapia endócrina e, desta forma, o tempo necessário para se atingir o número necessário de eventos é mais longo. No caso de pacientes pré-menopausa, onde ribociclibe foi o único estudado em associação aos inibidores de aromatase e em primeira linha de tratamento, houve o atingimento desse número de eventos de forma mais rápida porque o câncer de mama na mulher mais jovem é mais agressivo e de pior prognóstico⁶²⁻⁶⁷. Nesse cenário de mulheres jovens, ribociclibe em associação aos inibidores de aromatase em primeira linha reduziu o risco para morte em 29%⁶⁸, com uma mediana de SG de 57,8 meses⁶⁹, marco nunca antes alcançado por nenhum tratamento para esse tipo de CM. Na associação com fulvestranto, o estudo MONALEESA-3 incluiu pacientes em primeira e segunda linha, que já evoluem pior que pacientes em primeira linha, impactando na SG. Assim, o número de eventos no estudo MONALEESA-3 também foi atingido e ribociclibe em associação ao fulvestranto, quando a hipótese foi testada, demonstrou reduzir o risco de morte em 28%^{70,71}.

Ainda que os dados de SG ainda não estejam disponíveis para essa indicação, são positivos nos outros dois dos três ECR fase 3 do programa MONALEESA, onde ribociclibe comprova superioridade na SG independentemente da associação (inibidores de aromatase e fulvestranto), independentemente do status de menopausa (pré, peri e pós menopausa) e independentemente da linha de tratamento (primeira e segunda). Dessa forma, não há razão para não se esperar resultados semelhantes para essa indicação (associação com inibidores de aromatase em primeira linha de população em pós-menopausa), especialmente quando há uma forte e significativa associação entre os desfechos SLP e SG no contexto do CM RH+/HER2- avançado. Essa correlação foi demonstrada por meio de um estudo demonstrando que o ganho de um mês na SLP foi equivalente ao ganho de 0,78 meses na SG⁷². Assim, o reconhecimento

CONFIDENCIAL

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



do benefício de ribociclibe + IA nessa população de mulheres em pós-menopausa em primeira linha de tratamento já está consolidado e é clinicamente relevante, sendo recomendado por diretrizes nacionais^{37,38} e internacionais^{73,74}.

Mulheres em pós-menopausa representam a maioria dos casos de CM avançado, estimados em 61%⁹, e esse significativo número de pacientes irá sofrer com as limitações dos tratamentos atuais, representadas pelo problema da resistência primária e secundária, que é o grande desafio clínico do tratamento desse tipo de CM. Dessa forma, há evidências diretas, robustas e suficientes que demonstram que esse grupo de pacientes tem ganho clinicamente significativo na SLP e há evidências indiretas, também robustas e suficientes, que demonstram que esse grupo de pacientes poderia se beneficiar com os ganhos clinicamente relevantes de ribociclibe na SG.

Diante da necessidade médica não atendida para o CM RH+/HER2- avançado, especialmente no subgrupo de pacientes que representa a maioria dos casos, ribociclibe 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 2018⁷⁵.

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^{59,76}.

Em mulheres na pré ou perimenopausa, a terapia endócrina deve ser combinada com um agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH)^{59,76}.

2.1 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) é de 600 mg, em uma administração 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^{59,76}.

2.2 Mecanismo de ação

Kisqali™ (succinato de ribociclibe) atua como inibidor seletivo das CDK 4/6. 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^{59,76}.

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 ribociclib e IA é recomendada para o tratamento em primeira linha 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}. De forma similar, no cenário internacional, *guidelines* do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), ambos publicados em 2020, também recomendam a combinação de ribociclib + IA para o tratamento desta população^{73,74}.

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.

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 padrão⁷⁷.

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 lactação⁷⁷.

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

CONFIDENCIAL

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

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 mama⁷⁸.

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 fórmula⁷⁸.

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 lactantes⁷⁹.

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 AOS INIBIDORES DE AROMATASE
NO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHDE
MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA COM 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	Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama RH positivo HER2 negativo localmente avançado ou metastático.
I - Intervenção	Kisqali™ (succinato de ribociclibe) em combinação com inibidor de aromatase em primeira linha de tratamento.
C - Comparação	IAs em monoterapia (letrozol, anastrozol e exemestano).
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 de fase 3 e avaliações econômicas.

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

Pergunta: O uso de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) em combinação com IA no tratamento em primeira linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama RH positivo HER2 negativo localmente avançado ou metastático, é eficaz e seguro quando comparado aos IAs em monoterapia?

4.1.1 Intervenção

Kisqali™ (succinato de ribociclibe) em combinação com IA como primeira linha de tratamento.

4.1.2 População

Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama RH positivo HER2 negativo localmente avançado ou metastático.

4.1.3 Comparação

IAs em monoterapia.

CONFIDENCIAL

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

Letrozol, anastrozol e exemestano são os IAs indicados em monoterapia para o tratamento em primeira linha de mulheres pós-menopausa com câncer de mama metastático no SUS³³.

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).

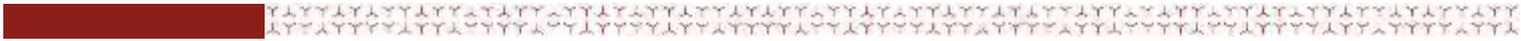
Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de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

4.2.2 Estratégias de busca

Na construção de estratégias de buscas, descritores da doença e intervenção, palavras-chave e termos indexadores de assunto (MeSH no MEDLINE, EMTREE no EMBASE e DeCs na LILACS) foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 4).

CONFIDENCIAL

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



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.

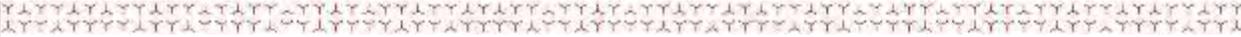
Base	Linha da patologia	Linha da intervenção	Filtro econômico
PUBMED	("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasms" OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" 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 pharmacoeconomic* 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 [embase]/lim	OR 'breast cancer')	AND ('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 pharmacoeconomic* 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 Costos" 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 Pharmacoconomics 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 Neoplasm) 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, estas últimas apenas para evidências complementares;
- 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.

CONFIDENCIAL

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

Foram excluídos os estudos de delineamento de revisões sistemáticas *pair wise* e de comparações indiretas, revisões narrativas, estudos observacionais comparativos, 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 os comparadores de interesse foram diretamente comparados com ribociclibe. Uma meta-análise de comparação indireta original foi conduzida para alimentar as estimativas do modelo de custo-efetividade na consideração da quimioterapia como comparador, que será descrita na seção de avaliação econômica, mais adiante.

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, 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.

4.5 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Revisão Sistemática e Meta-análise de ensaios clínicos randomizados⁸⁰, 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*)⁸¹.

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

4.6 Qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi avaliada pelos critérios do sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*⁸². A Tabela sumária dos resultados encontra-se no ANEXO 2.

CONFIDENCIAL

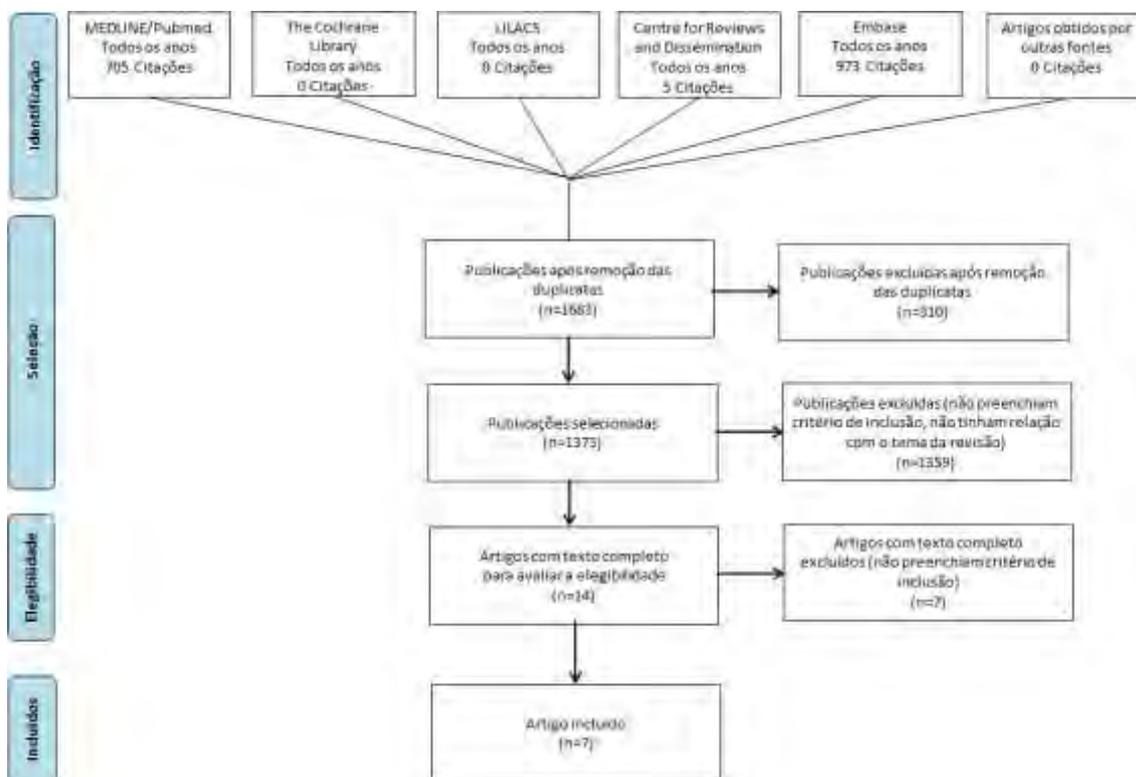
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

4.7 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 (n=310) e aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 14 citações para leitura na íntegra. Destas, sete citações, referente a um estudo, foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 4; Tabela 6/Tabela 6).

O resumo das principais características, resultados e classificações para o nível de evidência e grau de recomendação estão demonstrados na Tabela 13 e Tabela 14.

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



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

Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.

Tabela 6. Estudos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
1. Hortobagyi <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2016	83

CONFIDENCIAL

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

2.	Hortobagyi et al.	<i>Annals of Oncology</i>	2018	60
3.	Janni et al.	<i>Breast Cancer Research and Treatment</i>	2018	84
4.	Verma et al.	<i>Breast Cancer Research and Treatment</i>	2018	85
5.	O'Shaughnessy et al.	<i>Breast Cancer Research and Treatment</i>	2018	86
6.	Sonke et al.	<i>Breast Cancer Research and Treatment</i>	2018	87
7.	Yardley et al.	<i>Clinical Breast Cancer</i>	2019	88

4.7.1 Descrição dos estudos selecionados

Estudo MONALEESA-2

Hortobagyi 2016

Hortobagyi *et al.*, 2016⁸³, realizaram um ECR multicêntrico de fase III, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia de ribociclibe + letrozol comparado à monoterapia com letrozol como terapia de primeira linha (diagnóstico de CM metastático de novo ou que tiveram uma recidiva em > 12 meses após o término da (neo) adjuvância) de mulheres em pós-menopausa com câncer de mama localmente avançado ou metastático RH positivo HER2 negativo.

Foram consideradas elegíveis mulheres na pós-menopausa com câncer de mama recorrente ou metastático, localmente confirmado, RH positivo e HER2 negativo, que não receberam tratamento sistêmico prévio para doença avançada. As pacientes deveriam apresentar doença mensurável (de acordo com o critério *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* [RECIST], versão 1.1), ou ao menos uma lesão óssea lítica, em conjunto com escore *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 ou 1. Adicionalmente, foi requerido que as pacientes apresentassem funções orgânicas e da medula óssea adequadas. Foram excluídas pacientes que receberam tratamento prévio com inibidores de CDK 4/6 ou qualquer quimioterapia sistêmica prévia ou TE para a doença avançada. Pacientes com doença cardíaca ativa ou história de disfunção cardíaca e função gastrointestinal prejudicada, que pudesse alterar de forma significativa a absorção do tratamento, também foram excluídos. O uso prévio de terapia neoadjuvante ou adjuvante prévia com IA não-esteroidais foi permitido apenas se o

CONFIDENCIAL

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

intervalo livre de doença fosse maior que 12 meses após o término da terapia neoadjuvante ou adjuvante prévia.

As pacientes foram randomizadas na proporção de 1:1 para receber ribociclibe (600 mg por dia, por via oral, durante três semanas, seguidas de uma semana sem tratamento, completando um ciclo de 28 dias de tratamento) + letrozol (2,5 mg por dia, durante todo o ciclo) ou placebo + letrozol. O tratamento foi continuado até ser observada progressão da doença, toxicidade inaceitável, óbito, ou descontinuação de ribociclibe ou letrozol por outros motivos. As interrupções e/ou reduções da dose de ribociclibe (600 a 400 a 200 mg/dia) foram permitidas para o controle dos eventos adversos (EAs); reduções da dose de letrozol não foram permitidas. A randomização foi estratificada de acordo com a presença ou ausência de metástases pulmonares ou hepáticas e realizada por meio do sistema interativo de voz, garantindo, de forma satisfatória, o sigilo de alocação dos pacientes no grupo (processo descrito em detalhes no protocolo do estudo, disponível no sítio eletrônico do periódico responsável pela publicação do artigo, o *New England Journal of Medicine*).

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 (incluindo pacientes que descontinuaram devido a outros motivos que não doença progressiva), e ao fim do tratamento. Um comitê de revisão independente, cego em relação à alocação dos pacientes, revisaram prospectivamente todos os dados de imagem. Além do cegamento dos avaliadores de desfecho, o esquema de cegamento também foi garantido em nível de pacientes e investigadores.

O desfecho primário do estudo foi a Sobrevida Livre de Progressão (SLP) (de acordo com RECIST versão 1.1). O desfecho secundário principal foi a SG. Outros desfechos secundários incluíram a taxa de resposta global (parcial ou completa), taxa de benefício clínico (resposta global e doença estável com duração \geq 24 semanas), segurança e qualidade de vida.

No total, 668 pacientes foram randomizadas, dos quais 334 receberam tratamento com ribociclibe + letrozol e 334 receberam placebo + letrozol. Dentre estas, 52,4% no grupo ribociclibe e 51,2% no grupo placebo receberam TE prévia adjuvante ou neoadjuvante em um intervalo $>$ 12 meses. Todas as pacientes apresentaram doença RH positiva e uma paciente em cada grupo não apresentou doença HER2 negativa. Os grupos foram similares em relação às variáveis de *baseline*. A mediana de seguimento do estudo foi

CONFIDENCIAL

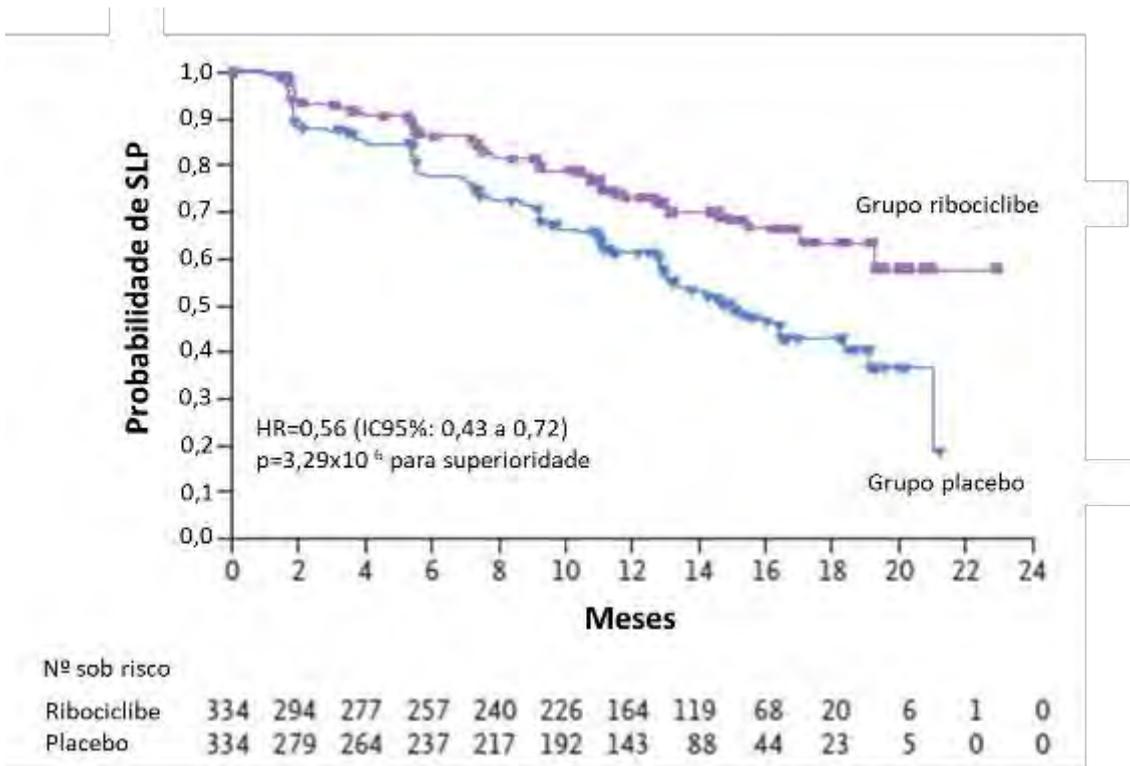
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

de 15,3 meses nessa primeira publicação, que será atualizada na descrição do estudo seguinte. A duração mediana da exposição ao tratamento foi de 13,0 meses para o grupo ribociclibe + letrozol *versus* 12,4 meses para o grupo placebo + letrozol. No total, 139 e 180 pacientes descontinuaram o tratamento nos grupos ribociclibe + letrozol e placebo + letrozol, respectivamente. As principais razões para descontinuação foram progressão da doença (26,0% das pacientes do grupo ribociclibe + letrozol *versus* 43,7% das pacientes do grupo placebo + letrozol), decisão do paciente ou médico (6,6% *versus* 7,8%, respectivamente), e EAs (7,5% *versus* 2,1%, respectivamente).

A análise interina foi planejada após o óbito ou progressão da doença ocorrer em pelo menos 211 pacientes. Devido a um atraso na notificação dos centros de estudo locais, no momento do corte de dados, 243 pacientes apresentaram progressão da doença ou haviam falecido e foram incluídos na análise interina. Com relação ao desfecho primário, a associação ribociclibe + letrozol demonstrou-se superior ao grupo placebo + letrozol, não alcançando a mediana da duração da SLP (intervalo de confiança [IC] 95%: 19,3 a valor não alcançado, o que significa que mais da metade das pacientes do braço do ribociclibe continuava viva e sem progressão) *versus* uma mediana de 14,7 meses (IC 95%: 13,0 a 16,5) no grupo placebo + letrozol. Pela análise regressão estratificada de Cox, o ribociclibe + letrozol reduziu significativamente o risco para progressão da doença ou morte em 44% em relação ao grupo placebo (HR=0,56 [IC 95%: 0,43 a 0,72]; p-valor=3,29x10⁻⁶ para superioridade) (Figura 5).

CONFIDENCIAL

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



SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

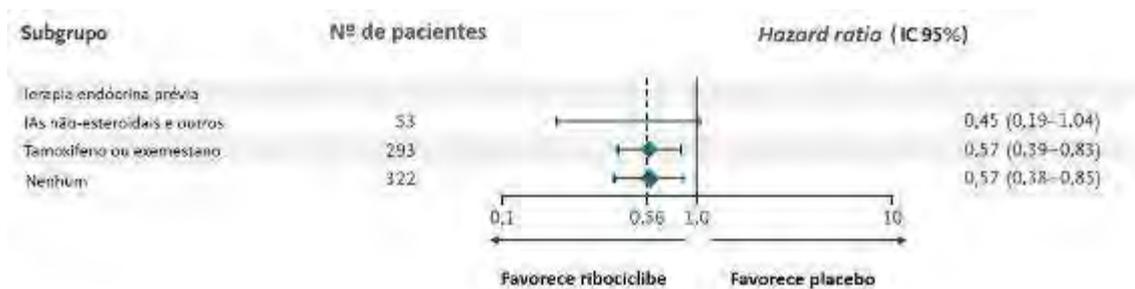
Figura 5. Análise de Kaplan-Meier para a SLP. Hortobagyi, 2016.

A taxa de SLP após 12 meses foi de 72,8% (IC 95%: 67,3 a 77,6) para o grupo ribociclibe + letrozol *versus* 60,9% (IC 95%: 55,1 a 66,2) para o grupo placebo + letrozol. Após 18 meses, a taxa de SLP foi de 63,0% (IC 95%: 54,6 a 70,3) para o grupo ribociclibe + letrozol *versus* 42,2% (IC 95%: 34,8 a 49,5) para o grupo placebo + letrozol.

Na análise da SLP, realizada por meio de uma revisão central independente com cegamento, os resultados do desfecho primário de eficácia foram confirmados (HR: 0,59 [IC 95%: 0,41 a 0,85]; p-valor=0,002). O benefício da SLP no grupo ribociclibe + letrozol foi observado em todos os subgrupos pré-definidos, incluindo o subgrupo que recebeu TE (neo) adjuvante prévia (intervalo sem uso de medicamentos > 12 meses) (Figura 6).

CONFIDENCIAL

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



IAs: inibidores de aromatase; IC: intervalo de confiança. Entre as pacientes que receberam terapia endócrina prévia, aqueles que foram tratados com IAs não-esteroidais ou outras terapias não listadas não receberam tamoxifeno. A terapia endócrina e a quimioterapia prévias incluíram tratamento neoadjuvante e adjuvante.

Figura 6. Análise de subgrupo da sobrevida livre de progressão. Adaptado de Hortobagyi, 2016.

A taxa de resposta global foi de 40,7% para o grupo ribociclibe + letrozol *versus* 27,5% para o grupo placebo + letrozol na população por intenção de tratar (ITT) (p-valor<0,001). Já dentre as pacientes com doença mensurável, a taxa de resposta global foi de 52,7% para o grupo tratado com ribociclibe *versus* 37,1% para o grupo que recebeu placebo + letrozol (p-valor<0,001). As taxas de benefício clínico foram de 79,6% para o grupo ribociclibe + letrozol *versus* 72,8% para o grupo placebo + letrozol na população ITT, e de 80,1% *versus* 71,8%, respectivamente, para as pacientes com doença mensurável (p-valor=0,02 para ambas as comparações).

Os resultados de SG ainda não estavam maduros no momento da análise interina, com 43 óbitos no momento do corte, dos quais 23 ocorreram no grupo ribociclibe e 20 no grupo placebo + letrozol.

Com relação aos resultados de segurança, os EAs de qualquer grau que ocorreram em pelo menos 35% das pacientes em ambos os grupos foram neutropenia (74,3% no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 5,2% no grupo placebo + letrozol), náusea (51,5% no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 28,5% no grupo placebo + letrozol), infecções (50,3% no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 42,4% no grupo placebo+ letrozol), fadiga (36,5% no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 30,0% no grupo placebo + letrozol), e diarreia (35,0% no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 22,1% no grupo placebo + letrozol) (Tabela 7).

Os principais EAs de graus 3 ou 4 (≥5% das pacientes em ambos os grupos) incluíram neutropenia (59,3% no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 0,9% no grupo placebo +

CONFIDENCIAL

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

letrozol), leucopenia (21,0% no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 0,6% no grupo placebo + letrozol), hipertensão (9,9% no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 10,9% no grupo placebo + letrozol), aumento dos níveis de alanina aminotransferase (9,3% no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 1,2% no grupo placebo + letrozol), linfopenia (6,9% no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 0,9% no grupo placebo + letrozol), e aumento dos níveis de aspartato aminotransferase (5,7% no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 1,2% no grupo placebo + letrozol). Foram observados cinco casos (1,5%) de neutropenia febril no grupo ribociclibe e nenhum caso no grupo placebo (Tabela 7).

Tabela 7. Desfechos de segurança. Hortobagyi, 2016.

EA*	Grupo ribociclibe + letrozol (n=334)			Grupo placebo + letrozol (n=330)†		
	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4
Número de pacientes (%)						
Qualquer EA	329 (98,5)	221 (66,2)	50 (15,0)	320 (97,0)	105 (31,8)	3 (0,9)
Neutropenia^A	248 (74,3)	166 (49,7)	32 (9,6)	17 (5,2)	3 (0,9)	0
Náusea	172 (51,5)	8 (2,4)	0	94 (28,5)	2 (0,6)	0
Infecções	168 (50,3)	12 (3,6)	2 (0,6)	140 (42,4)	7 (2,1)	1 (0,3)
Fadiga	122 (36,5)	7 (2,1)	1 (0,3)	99 (30,0)	3 (0,9)	0
Diarreia	117 (35,0)	4 (1,2)	0	73 (22,1)	3 (0,9)	0
Alopecia	111 (33,2)	NA	NA	51 (15,5)	NA	NA
Leucopenia	110 (32,9)	66 (19,8)	4 (1,2)	13 (3,9)	2 (0,6)	0
Vômitos	98 (29,3)	12 (3,6)	0	51 (15,5)	3 (0,9)	0
Artralgia	91 (27,2)	2 (0,6)	1 (0,3)	95 (28,8)	3 (0,9)	0
Constipação	83 (24,9)	4 (1,2)	0	63 (19,1)	0	0
Cefaleia	74 (22,2)	1 (0,3)	0	63 (19,1)	1 (0,3)	0
Hot flush	70 (21,0)	1 (0,3)	0	78 (23,6)	0	0
Dor nas costas	66 (19,8)	7 (2,1)	0	58 (17,6)	1 (0,3)	0
Tosse	65 (19,5)	0	NA	59 (17,9)	0	NA

CONFIDENCIAL

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

Anemia[‡]	62 (18,6)	3 (0,9)	1 (0,3)	15 (4,5)	4 (1,2)	0
Redução de apetite	62 (18,6)	5 (1,5)	0	50 (15,2)	1 (0,3)	0
Rash cutâneo	57 (17,1)	2 (0,6)	0	26 (7,9)	0	0
Aumento de ALT	52 (15,6)	25 (7,5)	6 (1,8)	13 (3,9)	4 (1,2)	0
Aumento de AST	50 (15,0)	16 (4,8)	3 (0,9)	12 (3,6)	4 (1,2)	0

*Foram listados apenas os eventos reportados em $\geq 15\%$ das pacientes de qualquer grupo. Um evento de interesse (hipertensão) ficou abaixo do limiar proposto. ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; EA: evento adverso. NA: não aplicável, visto que tosse de grau 4 e alopecia de graus 3 e 4 não estão incluídos no *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, versão 4,03.

†Quatro pacientes randomizados no grupo placebo não receberam placebo, nem letrozol.

[‡]Neutropenia inclui redução na contagem de neutrófilos e granulocitopenia.

[‡]Essa categoria inclui anemia e redução dos níveis de hemoglobina.

EAs graves ocorreram em 71 pacientes (21,3%) do grupo ribociclibe + letrozol *versus* 39 pacientes (11,8%) do grupo placebo + letrozol. Destes, 25 (7,5%) casos no grupo ribociclibe e cinco (1,5%) casos do grupo placebo foram relacionados ao regime de tratamento. Foram observados três óbitos (0,9%) no grupo ribociclibe e um óbito (0,3%) no grupo placebo + letrozol durante o período de tratamento. Uma paciente de cada grupo faleceu devido ao câncer. Os outros dois óbitos do grupo ribociclibe ocorreram por morte súbita e por razão desconhecida.

O estudo apresentou baixo risco de viés, de acordo com os critérios da ferramenta Cochrane de análise do risco de viés de ensaios clínicos randomizados^{81,89}. 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 e não há diferenças entre as características de base dos participantes nos braços do estudo; 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 de pesquisadores independente e cego em relação à alocação dos pacientes, corroboraram com os achados principais do estudo.

Os autores concluíram que o tratamento de primeira linha com ribociclibe + letrozol em mulheres com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo foi capaz de

CONFIDENCIAL

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

prolongar significativamente a SLP e induzir maiores taxas de resposta global, em comparação com o tratamento com letrozol + placebo. O perfil de EAs foi passível de administração, no qual somente 7,5% descontinuaram permanentemente o tratamento do estudo. A maioria dos EAs de graus 3 e 4 foi representada por neutropenia e leucopenia. Pacientes considerados de alto risco para prolongamento do intervalo QTc foram excluídos do estudo e a prolongação do intervalo QT > 480 msec ocorreu em 3,3% dos pacientes, mas esses eventos foram solucionados após interrupção ou redução proativa da dose, uma vez que este efeito secundário é dose-dependente.

É importante destacar que essa publicação reflete a primeira análise interina prevista em protocolo do estudo MONALLESA-2. Resultados de seguimentos de mais longo prazo já estão disponíveis, reportados a seguir, nesse relatório.

Hortobagyi 2018

Hortobagyi *et al.*, 2018⁶⁰, realizaram uma segunda análise interina e final para o desfecho SLP, com mediana de seguimento de 26,4 meses, do estudo MONALEESA-2, a fim de atualizar os dados de segurança e eficácia do estudo, com algumas análises exploratórias adicionais. O estudo manteve seu perfil duplo-cego, a fim de garantir a integridade dos dados de SG e SLP. A metodologia do estudo foi descrita em maiores detalhes na descrição do estudo anterior.

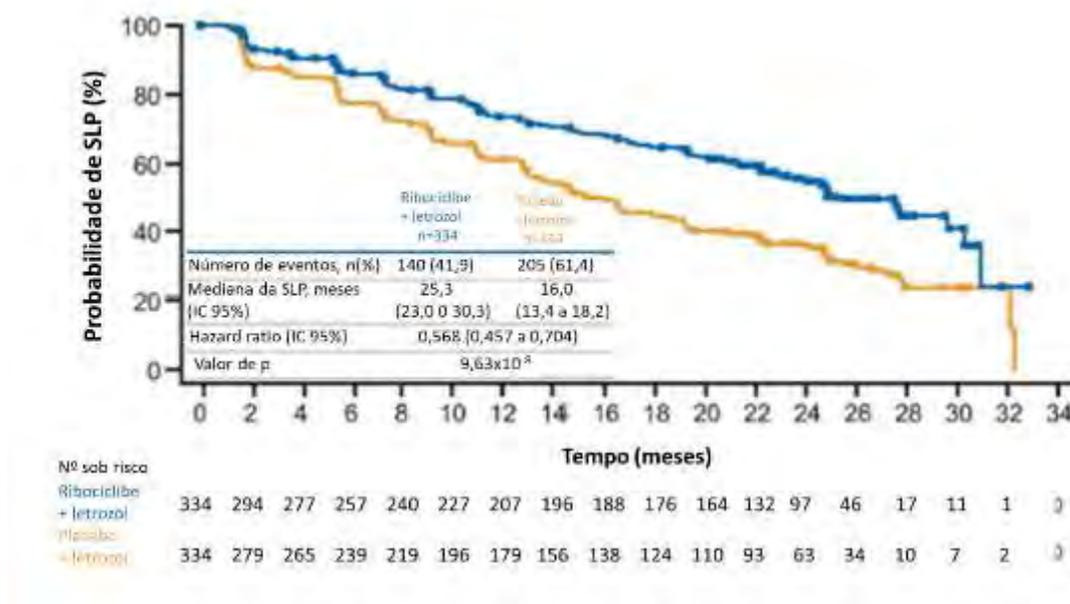
Entre as 668 pacientes que iniciaram no estudo, 219 (32,8%) permaneceram no mesmo até o período de coleta dos dados para a segunda análise interina (data de corte: 4 de janeiro de 2017). Deste total, 131 pacientes (39,2%) no grupo ribociclibe + letrozol se mantiveram no estudo, enquanto no grupo placebo + letrozol 88 pacientes (26,3%) se mantiveram no estudo. As principais causas para descontinuação do tratamento foram progressão da doença (39,8% das pacientes do grupo ribociclibe + letrozol *versus* 60,8% das pacientes do grupo placebo + letrozol) e EAs (8,1% *versus* 2,4%, respectivamente). A média da intensidade relativa da dose de ribociclibe/placebo foi de 476,8mg/dia para o braço de ribociclibe + letrozol e de 591,4 mg/dia para o braço placebo + letrozol.

Com relação aos resultados de eficácia, a mediana de duração do seguimento do estudo foi de 26,4 meses. As análises de SLP demonstraram redução significativa de risco para progressão ou morte com o tratamento com ribociclibe + letrozol, em relação ao uso de placebo + letrozol (HR: 0,568 [IC 95%: 0,457 a 0,704]; p-valor=9,63x10⁻⁸). A mediana da SLP foi prolongada em 9,3 meses com o uso do ribociclibe + letrozol, sendo de 16,0

CONFIDENCIAL

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

meses (IC 95%: 13,4 a 18,2) no grupo dos pacientes que receberam placebo + letrozol e de 25,3 meses (IC 95%: 23,0 a 30,3) no grupo de pacientes que receberam ribociclibe + letrozol (Figura 7). Novamente, em relação aos achados da primeira análise interina, os benefícios do tratamento com ribociclibe + letrozol, frente ao letrozol, foram consistentes também para os subgrupos de pacientes analisados.



SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança.

Figura 7. Gráfico de Kaplan-Meier para a SLP determinada pelo investigador local para o tratamento com ribociclibe associado a letrozol versus placebo associado a letrozol. Hortobagyi, 2018.

Os dados de SG permaneceram imaturos no momento desta segunda análise interina, com 50 óbitos observados no grupo ribociclibe + letrozol versus 66 óbitos no grupo placebo + letrozol. De qualquer forma, no momento dessa segunda análise interina (quatro análises foram previamente planejadas, e o erro tipo 1 controlado para sucessivas análises pelo método de Lan-DeMets O'Brien-Fleming), o tratamento com ribociclibe + letrozol apresentou uma tendência à redução de risco para mortalidade quando comparado ao grupo tratado com letrozol + placebo (HR: 0,746 [IC 95%: 0,517 a 1,078]).

A taxa de resposta global foi de 42,5% para as pacientes do grupo ribociclibe + letrozol versus 28,7% para as pacientes do grupo placebo + letrozol na população ITT (p-valor=9,18x10⁻⁵). Considerando as pacientes com doença mensurável no *baseline*, a

CONFIDENCIAL

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

taxa de resposta global foi de 54,5% para as pacientes do grupo ribociclibe *versus* 38,8% para as pacientes do grupo placebo + letrozol (p-valor=2,54x10⁻⁴). Na primeira avaliação do tamanho do tumor, observou-se uma redução do tamanho tumoral em 180 (76%) de 238 pacientes do grupo ribociclibe *versus* 152 (67%) de 227 pacientes do grupo placebo + letrozol. Os resultados foram sustentados no corte para a segunda análise interina.

Amostras de DNA de tumor circulante basal (tc) foram sequenciadas com sucesso em 494 de 668 pacientes randomizados. Nenhuma alteração genética foi detectada em 67 destes pacientes, devido às poucas alterações genéticas no tumor ou aos baixos níveis plasmáticos de tcDNA. Os dados de tcDNA de linha de base foram correlacionados com dados SLP em 427 doentes (ponto de corte de 2 de janeiro de 2017). Variações curtas do *PIK3CA* (mutações e inserções curtas) foram detectadas em 142 (33%) pacientes, variantes curtas do *TP53* em 53 (12%) pacientes e alterações nos genes envolvidos na sinalização do receptor de tirosina quinase (RTK) (amplificações e variantes curtas) em 51 de 427 (12%) pacientes. O tratamento com ribociclibe prolongou a SLP independentemente do *status* de mutação do *PIK3CA* ou *TP53*; os pacientes com *PIK3CA* e *TP53* de tipo selvagem apresentaram uma SLP numericamente mais longa em comparação aos portadores de *PIK3CA* ou *TP53* alterados, independentemente do tratamento. O ribociclibe associado ao letrozol também foi associado a um maior benefício de SLP *versus* placebo mais letrozol em pacientes com genes *RTK* de tipo selvagem *versus* alterados. No primeiro corte de dados de 29 de janeiro de 2016, o benefício do tratamento com ribociclibe foi mantido, independentemente da expressão total das proteínas Rb, Ki67 ou p16, ou dos níveis de mRNA de *CDKN2A*, *CCND1* ou *ESR1*.

Com relação aos resultados de segurança obtidos na atualização, observou-se um perfil similar ao descrito durante a primeira análise interina. A duração mediana da exposição ao tratamento foi de 20,2 meses (variação: 0 a 34) no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 14,1 meses (variação: 0 a 32) no grupo placebo + letrozol. Os EAs mais comuns, de todos os graus, e dos graus 3 e 4, estão descritos na Tabela 8. Os principais EAs de graus 3 e 4 observados no grupo ribociclibe *versus* placebo (reportados em ≥15% das pacientes de qualquer grupo) foram neutropenia e leucopenia.

CONFIDENCIAL

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

Tabela 8. EAs mais comuns, independente da causa. Hortobagyi, 2018.

EA, n (%)	Grupo ribociclibe (n=334)			Grupo placebo (n=330)		
	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4
	Número de pacientes (%)					
Neutropenia^a	257 (76,9)	175 (52,4)	32 (9,6)	19 (5,8)	4 (1,2)	0
Náusea	178 (53,3)	8 (2,4)	0	101 (30,6)	2 (0,6)	0
Fadiga	138 (41,3)	9 (2,7)	1 (0,3)	107 (32,4)	3 (0,9)	0
Diarreia	128 (38,3)	8 (2,4)	0	81 (24,5)	3 (0,9)	0
Alopecia	115 (34,4)	0	0	53 (16,1)	0	0
Vômitos	112 (33,5)	12 (3,6)	0	55 (16,7)	3 (0,9)	0
Artralgia	111 (33,2)	2 (0,6)	1 (0,3)	108 (32,7)	4 (1,2)	0
Leucopenia^b	110 (32,9)	67 (20,1)	4 (1,2)	15 (4,5)	3 (0,9)	0
Constipação	93 (27,8)	4 (1,2)	0	71 (21,5)	0	0
Cefaleia	90 (26,9)	1 (0,3)	0	69 (20,9)	2 (0,6)	0
Hot flush	82 (24,6)	1 (0,3)	0	84 (25,5)	0	0
Dor nas costas	81 (24,3)	10 (3,0)	0	67 (20,3)	1 (0,3)	0
Tosse	77 (23,1)	0	0	70 (21,2)	0	0
Rash cutâneo^c	74 (22,2)	5 (1,5)	0	29 (8,8)	0	0
Anemia^d	71 (21,3)	6 (1,8)	2 (0,6)	19 (5,8)	4 (1,2)	0
Redução de apetite	69 (20,7)	5 (1,5)	0	52 (15,8)	1 (0,3)	0
Anormalidades da função hepática^e	67 (20,1)	28 (8,4)	6 (1,8)	21 (6,4)	8 (2,4)	0

EA: evento adverso.

^aNeutropenia inclui neutropenia, redução na contagem de neutrófilos e granulocitopenia.

^bLeucopenia inclui decréscimo da contagem de leucócitos e leucopenia.

^cRash cutâneo inclui rash cutâneo e rash cutâneo maculopapular.

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

^eAnormalidades da função hepática incluem aumento dos níveis de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e bilirrubina sanguínea.

CONFIDENCIAL

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

Prolongamento no intervalo QT > 60 ms em relação ao valor basal ocorreu em 10 pacientes (3,0%) no braço do ribociclibe + letrozol e um paciente (0,3%) no braço placebo + letrozol. Um total de 12 pacientes (3,6%) recebendo ribociclibe + letrozol apresentou pelo menos um QT pós-basal > 480 msec versus dois pacientes (0,6%) o braço placebo + letrozol; no braço ribociclibe + letrozol, 11 desses pacientes haviam sido relatados no momento da primeira análise. Dois (0,6%) dos 12 pacientes no braço do ribociclibe + letrozol experimentaram um QT pós-basal > 500 msec; um desses pacientes recebeu um medicamento proibido concomitante com risco conhecido de prolongar o QT. As alterações do ECG foram principalmente assintomáticas; os eventos foram gerenciados de forma eficaz usando modificações da dose de ribociclibe.

Os EAs graves de quaisquer graus e causas foram observados 85 pacientes (25,4%) do grupo ribociclibe + letrozol *versus* 51 pacientes (15,5%) do grupo placebo + letrozol. Dentre estes, os mais comuns ($\geq 1,5\%$) foram pneumonia (1,8% das pacientes do grupo ribociclibe + letrozol *versus* 0,9% das pacientes do grupo placebo + letrozol), dor abdominal (1,5% *versus* 0%, respectivamente), dispneia (1,5% *versus* 0,6%, respectivamente) e vômitos (1,5% *versus* 0,6%, respectivamente).

Do total de pacientes tratados, 192 pacientes (57,5%) do grupo ribociclibe + letrozol apresentaram ao menos uma redução da dose *versus* 26 pacientes (7,9%) do grupo placebo + letrozol. A grande maioria das pacientes necessitou de apenas uma redução da dose: 115 pacientes (34,4%) do grupo ribociclibe + letrozol *versus* 20 pacientes (6,1%) do grupo placebo + letrozol. Ao menos uma redução da dose devido a EA ocorreu em 182 pacientes (54,5%) do grupo ribociclibe + letrozol *versus* 14 pacientes (4,2%) do grupo placebo + letrozol. O EA mais comum de qualquer grau ($\geq 10\%$) que levou a reduções de dose no grupo ribociclibe + letrozol foi a neutropenia (24,9%).

Observou-se que 239 pacientes (71,6%) do grupo ribociclibe + letrozol necessitaram de pelo menos uma interrupção de dose a EAs *versus* 54 pacientes (16,4%) do grupo placebo + letrozol. O EA mais comum ($\geq 15\%$) de qualquer grau que levou a interrupção da dose foi a neutropenia (41,9%).

Foram relatados 10 óbitos durante o tratamento (período ≤ 30 dias após a última dose), dos quais 7 (2,1%) foram reportados no grupo ribociclibe + letrozol e 3 (0,9%) foram reportados no grupo placebo + letrozol. No grupo ribociclibe + letrozol, dos 3 novos casos de óbito observados durante a atualização, apenas 1 foi associado ao tratamento. Já no grupo placebo + letrozol, os óbitos ocorreram devido ao câncer de mama (2 pacientes) e hematoma subdural (1 paciente).

CONFIDENCIAL

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

Os autores concluíram que os resultados obtidos nesta atualização foram consistentes com os previamente reportados, confirmando que a adição de ribociclibe ao letrozol aumenta significativamente a eficácia do tratamento em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo. Após 11 meses adicionais de seguimento da primeira análise do estudo, um aumento mediano de 9,3 meses na SLP foi observado com o uso de ribociclibe + letrozol *versus* placebo + letrozol. Não foram observadas novas ou inesperadas toxicidades em relação à primeira análise do estudo, corroborando com o manejo do perfil de tolerabilidade do regime de combinação. Poucos pacientes necessitaram de mais do que uma única redução da dose de ribociclibe, com a maioria dos pacientes não necessitando de, ou apenas uma redução da dose de ribociclibe. A descontinuação permanente do estudo devido aos EAs permaneceu pouco frequente no braço ribociclibe + letrozol e uma proporção maior de pacientes que recebeu ribociclibe + letrozol *versus* placebo + letrozol permaneceu em tratamento. Os EAs hematológicos, especialmente neutropenia, continuaram a representar os EAs de grau 3/4 mais comuns no braço ribociclibe + letrozol, consistente com os achados referentes a outros inibidores de CDK 4/6. Não foram observados novos casos de neutropenia febril nesta análise atualizada e não há evidência de toxicidade cumulativa da medula óssea com tratamento a longo prazo.

Subanálises do estudo MONALEESA-2

Janni 2018

Janni *et al.*, 2018⁸⁴, conduziram um estudo com o objetivo avaliar a duração da resposta, diminuição do tamanho do tumor, SLP por intervalo livre de tratamento (TFI) e QVRS¹ em pacientes do estudo MONALEESA-2.

A análise dos desfechos reportados pelos pacientes foi um dos desfechos secundários. Os desfechos exploratórios consistiram em tempo até a resposta (resposta completa ou parcial) e duração da resposta (tempo da documentação da resposta tumoral até a progressão da doença). Análise *post hoc* de SLP por subgrupo de acordo com o TFI também foi realizada. TFI foi definido como o tempo da última terapia hormonal até a randomização e foi calculado apenas para pacientes com terapia hormonal prévia.

Para as análises de redução do tamanho tumoral, os pacientes foram divididos em 4 grupos iguais, de acordo com a melhor porcentagem de alteração no tamanho da lesão

¹ Serão descritos por Verma *et al.*, 2018

CONFIDENCIAL

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

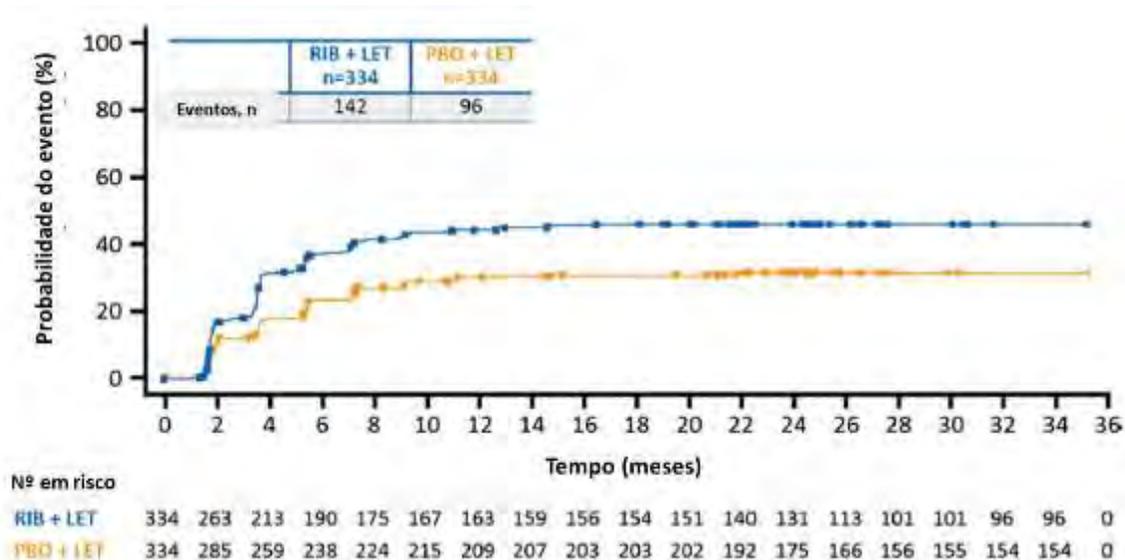
alvo na população total, independentemente do braço de tratamento: Grupo 1 (maior diminuição no tamanho do tumor): melhor alteração percentual no tamanho da lesão alvo de pelo menos - 60%; Grupo 2: melhor alteração percentual no tamanho da lesão alvo entre - 35 e - 60%; Grupo 3: melhor alteração percentual no tamanho da lesão alvo entre - 14 e - 35%; Grupo 4 (menor diminuição do tamanho do tumor): melhor alteração percentual no tamanho da lesão alvo menor que - 14% ou crescimento tumoral. Os pacientes foram excluídos da análise do quartil se a melhor alteração percentual não estivesse disponível ou se a melhor resposta geral fosse desconhecida. O TFI foi analisado nos seguintes momentos, em ambos os grupos de tratamento: $\leq 24, > 24, \leq 36, > 36, \leq 48, > 48$ meses.

Um total de 668 pacientes foi incluído (334 em cada grupo de tratamento) entre janeiro de 2014 e março de 2015. Desse total, 501 pacientes (256 no braço de ribociclibe + letrozol e 245 no braço placebo + letrozol) tiveram doença mensurável no início do estudo. Os pacientes foram agrupados de acordo com as categorias de reduções de tamanho de tumor e por grupo de tratamento. Nesse rearranjo dos pacientes, suas características ficaram bem balanceadas entre os braços de tratamento, com exceção de uma proporção maior de pacientes com metástases viscerais no braço placebo + letrozol *versus* o braço de ribociclibe + letrozol no Grupo 1 (83,8% *versus* 63,5%).

Em relação à resposta tumoral, ribociclibe + letrozol foi associado a uma tendência de menor tempo até a resposta, favorecendo o ribociclibe + letrozol quando comparado com placebo + letrozol. Em seis meses, 37,2% das pacientes no grupo ribociclibe + letrozol alcançaram resposta precoce *versus* 23,2% das pacientes no grupo placebo + letrozol (Figura 8). Na avaliação de oito semanas, redução no tamanho tumoral foi observada em uma maior proporção de pacientes do grupo ribociclibe + letrozol (76% *versus* 67%). Adicionalmente, as pacientes do grupo ribociclibe + letrozol com doença mensurável no *baseline* apresentaram redução no tamanho do tumor mais rapidamente e de forma sustentada quando comparado ao grupo placebo + letrozol.

CONFIDENCIAL

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



RIB: ribociclib; LET: letrozol.

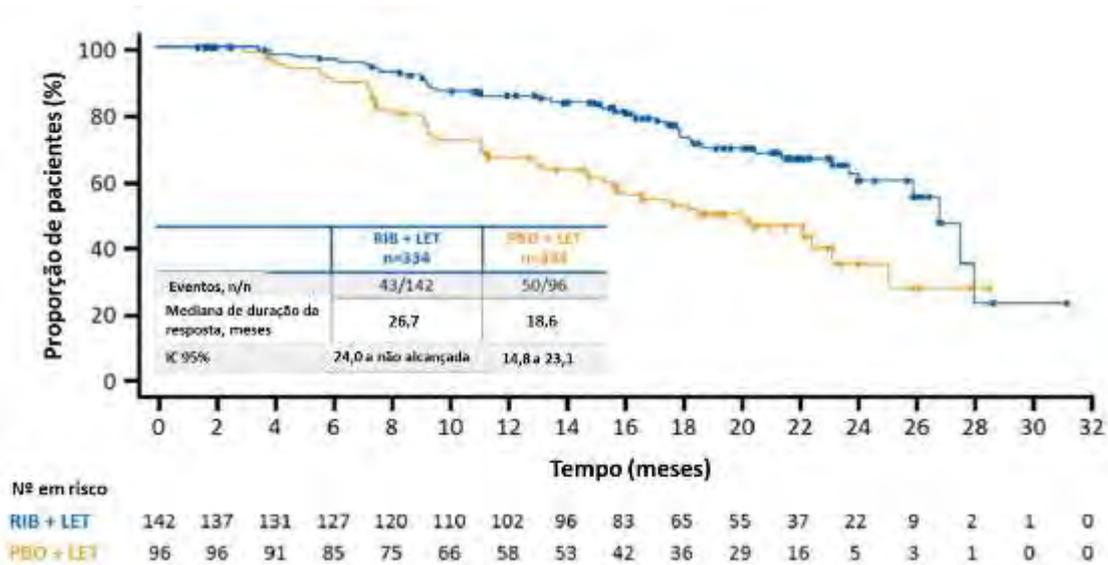
Figura 8. Plotagem de Kaplan-Meier do tempo até a resposta para pacientes que receberam ribociclibe + letrozol versus placebo + letrozol. Janni, 2018.

Maior proporção de pacientes no grupo ribociclibe + letrozol alcançou maiores reduções no tamanho do tumor em relação ao grupo placebo + letrozol (respectivamente, 32% e 17% no grupo I, de reduções de pelo menos 60%). A proporção de pacientes com as menores reduções de tamanho ou que teve crescimento tumoral (Grupo 4) foi menor no grupo ribociclibe + letrozol (respectivamente, 38,7% e 61,3%). Esses achados demonstram que os pacientes que receberam ribociclibe + letrozol foram mais propensos a apresentar maior retração do tumor, e os pacientes que receberam placebo + letrozol tiveram maior probabilidade de apresentar menor retração tumoral ou mesmo crescimento tumoral.

O grupo ribociclibe + letrozol foi associado a uma tendência de maior duração da resposta. Em pacientes com doença mensurável e resposta global, a duração mediana da resposta foi de 26,7 meses (IC 95%: 24,0 a não atingida) para o braço ribociclibe + letrozol versus 18,6 meses (IC 95%: 14,8 a 23,1) para o braço placebo + letrozol (Figura 9). Adicionalmente, as pacientes apresentaram 60% e 35% de probabilidade de permanecerem livres de progressão em 24 meses, respectivamente.

CONFIDENCIAL

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



RIB: ribociclibe; LET: letrozol; IC: intervalo de confiança.

Figura 9. Plotagem de Kaplan-Meier da duração da resposta por local de avaliação, segundo o tratamento, em pacientes que apresentaram resposta completa ou parcial. Janni, 2018.

Em relação ao desfecho dor, em 8 semanas, a redução média foi maior no braço do ribociclibe + letrozol em relação ao braço do placebo + letrozol (26% *versus* 15%, respectivamente). A mediana da diferença percentual entre o valor final e o valor de base para o domínio dor do questionário EORTC QLQ-C30 no grupo ribociclibe mais letrozol foi de - 40% *versus* - 29% naqueles que receberam placebo mais letrozol. Uma redução média clinicamente importante na dor (> 5 pontos) foi observada em pacientes que receberam ribociclibe + letrozol (- 6,3 pontos), mas não foi observada no grupo placebo + letrozol (- 2,7 pontos). Para os pacientes com reduções clinicamente importantes, a alteração média no escore de dor em relação aos valores iniciais foi de - 7,0 pontos no braço do ribociclibe mais letrozol e - 1,3 no braço placebo mais letrozol.

Na análise *post hoc*, o benefício na SLP com o ribociclibe foi mantido independentemente do TFI em pacientes que receberam TE prévia (neo) adjuvante. Os riscos para SLP foram consistentes em todos os subgrupos de TFI (> 24 *versus* ≤ 24 meses;> 36 *versus* ≤ 36 meses;> 48 *versus* ≤ 48 meses). As razões de risco (HR) para SLP nesses subgrupos não diferiram em magnitude entre si e foram consistentes com as relatadas para a população geral.

Os autores discutem os achados das análises, nos quais o tratamento com ribociclibe + letrozol foi associado com respostas tumorais precoces (a partir de 8 semanas) e mais

CONFIDENCIAL

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

duradouras em comparação com placebo + letrozol. Comentam que dados emergentes sugerem que a redução do tamanho do tumor pode predizer a sobrevida a longo prazo em pacientes com câncer de mama. Destacam, ainda, que até onde era de conhecimento deles, o ribociclibe em combinação com o letrozol foi o único inibidor de CDK 4/6 que mostrou reduções de tamanho do tumor em 8 semanas em pacientes com câncer de mama RH positivo HER2 negativo que não receberam tratamento prévio para doença avançada. Assim, os autores concluem suportando o uso dessa associação como opção de primeira linha de tratamento de mulheres em pós-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo e HER2 negativo.

Verma 2018

Verma *et al.*, 2018⁸⁵, conduziram um estudo com o objetivo de avaliar os desfechos reportados pelos pacientes (PROs) do estudo MONALEESA-2.

As medidas de QVRS, capacidades, sintomas da doença e EAs relacionados ao tratamento foram mensuradas por meio dos questionários EORTC QLQ-C30; versão 3.0 e o *Breast cancer-specific questionnaires of European Organisation for Research and Treatment of Cancer core quality-of-life* (EORTC QLQ-BR23 versão 1.0), específico para câncer de mama. As pacientes completaram ambos os questionários no início da visita da triagem, a cada oito semanas nos primeiros 18 meses, e posteriormente a cada doze semanas até a progressão da doença, óbito, perda de seguimento ou retirada do consentimento, e descontinuação do tratamento. As respostas aos questionários foram convertidas em uma pontuação variando de 0 a 100. Nestes instrumentos, para as escalas de capacidade e estado de saúde global/qualidade de vida, maiores valores representam melhores resultados, com uma variação positiva a partir do *baseline* representando melhora. Já para as escalas de sintoma, maiores valores representam maior gravidade dos sintomas, e assim, uma variação negativa a partir do *baseline*, representa melhora dos sintomas.

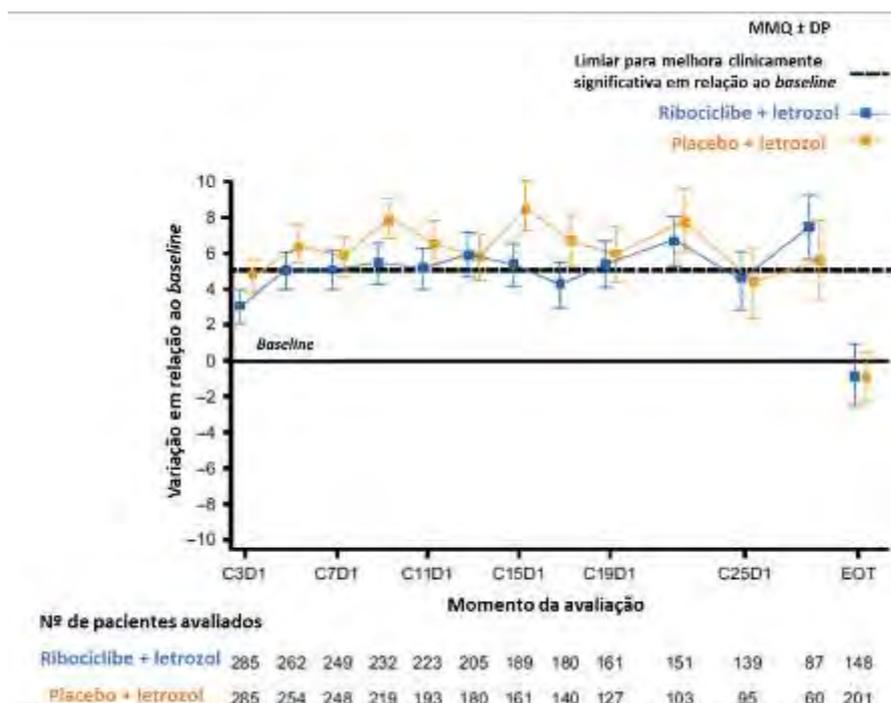
Os dados dos desfechos referem-se às análises realizadas após data de corte de segunda análise do estudo MONALEESA-2. Os escores de qualidade de vida e de estado de global de saúde EORTC QLC-C30 foram mantidos de forma consistente em relação ao *baseline*, sendo similares em ambos os grupos de tratamento durante o período do estudo. Foram observadas melhoras clinicamente significativas (>5 pontos em relação ao *baseline*) em alguns momentos da avaliação (Figura 10). As diferenças entre os grupos na QVRS global foram menores do que a diferença minimamente

CONFIDENCIAL

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

importante². O tempo até deterioração definitiva (TDD) $\geq 10\%$ na QVRS global também foi similar entre os grupos de tratamento (HR: 0,944 [IC 95%: 0,720 a 1,237]). Uma análise *post hoc* considerou o TDD nos pacientes com ou sem progressão de doença, de forma agrupada (independente do tratamento) ou por grupo de tratamento. Na comparação agrupada, observou-se um retardo no período de deterioração nos pacientes que não sofreram uma progressão em relação aos que progrediram (progressão ou morte) (HR: 0,50 [IC 95%: 0,38 a 0,66]). Quando a deterioração foi avaliada por grupo de tratamento, ambos demonstraram também um retardo no período de deterioração nos pacientes que não sofreram uma progressão em relação aos que progrediram (progressão ou morte) (grupo ribociclibe + letrozol: HR 0,59 [IC 95%: 0,39 a 0,87]; p-valor=0,008; e grupo placebo + letrozol: HR 0,41; [IC 95%: 0,26 a 0,63]; p-valor=0,000031).

De modo geral, a média da QVRS global piorou em ambos os grupos ao final do tratamento, apesar das melhoras observadas no início do estudo (Figura 10).



C: ciclo; MMD: média dos mínimos quadrados; DP: desvio padrão da média; EOT: fim do tratamento. As variações em relação ao *baseline* nos escores de qualidade de vida/*status* de saúde global do questionário EORTC QLQ-C30 foram determinados usando modelo linear de efeitos mistos. Variações positivas em

² Definida como variação de 5 a 10 pontos no escore EORTC QLQ-C30 em relação ao *baseline*.

CONFIDENCIAL

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

relação ao baseline representam melhora na QVRS. Uma melhora > 5 pontos no escore de QVRS, em relação ao *baseline*, foi definida como clinicamente significativa.

Figura 10. Variação global, em relação ao baseline, nos escores de qualidade de vida/status de saúde global do questionário EORTC QLQ-C30 reportados pelas pacientes, de acordo com o tratamento. Verma, 2018.

Em relação aos sintomas mensurados pelo escore EORTC QLQ-C30, os valores médios observados no *baseline* indicavam baixa gravidade sintomática. Durante o tratamento, a QVRS foi mantida em pacientes que apresentaram fadiga, náusea e vômito e diarreia, não sendo observadas diferenças clinicamente relevantes na variação, em relação ao *baseline*, dos *status* global de saúde EORTC QLQ-C30/ deterioração do escore de qualidade de vida em pacientes que apresentaram esses sintomas. Resultados similares foram observados nos domínios do questionário EORTC QLQ-C30 (capacidade física, emocional, cognitiva e social) e EORTC QLQ-BR23 (perspectivas futuras, efeitos colaterais e distúrbio pela perda de cabelo) (Tabela 9).

Tabela 9. Escores de perspectiva futura, eventos adversos e distúrbios pela perda de cabelo do questionário EORTC QLQ-BR23 – escore médio por tratamento e visita. Verma, 2018.

Média do escore EORTC QLQ-BR23	Perspectivas futuras		Efeitos colaterais		Distúrbios pela perda de cabelo	
	Ribociclibe + letrozol (n=334)	Placebo + letrozol (n=334)	Ribociclibe + letrozol (n=334)	Placebo + letrozol (n=334)	Ribociclibe + letrozol (n=334)	Placebo + letrozol (n=334)
Baseline	41,2	42,2	14,6	15,2	15,4	19,2
Dia 1 do ciclo 3	49,2	51,7	21,3	17,7	27,7	30,2
Dia 1 do ciclo 5	54,0	55,4	20,8	17,8	34,1	29,6
Dia 1 do ciclo 7	53,6	57,1	20,7	17,5	37,5	33,3
Dia 1 do ciclo 9	56,2	59,7	21,2	17,2	39,5	35,6
Dia 1 do ciclo 11	54,2	58,6	21,4	17,8	42,0	33,3
Dia 1 do ciclo 13	58,4	59,7	21,6	18,2	36,0	34,5

CONFIDENCIAL

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

Dia 1 do ciclo 15	58,4	64,0	21,7	16,2	39,2	30,2
Dia 1 do ciclo 17	58,3	64,0	20,8	17,6	36,8	35,4
Dia 1 do ciclo 19	58,3	63,5	21,1	16,9	34,4	27,8
Dia 1 do ciclo 22	63,5	62,7	20,7	17,1	34,5	30,6
Dia 1 do ciclo 25	57,8	64,2	21,3	17,0	30,7	26,7
Fim do tratamento	44,1	46,7	24,1	19,7	37,9	30,6

EORTC QLQ-BR23: questionário do *European Organisation for Research and Treatment of Cancer breast* específico para câncer de mama. Foram incluídos apenas momentos de avaliação com dados de pelo menos 35 pacientes disponíveis, em cada grupo de tratamento. Para as perspectivas futuras, escore igual a zero configura “pior” e 100, “melhor”. Para os efeitos colaterais e distúrbio pela perda de cabelo, o escore igual a zero configura “melhor” e 100, “pior”. Uma melhora de 5 a 10 pontos em relação ao *baseline* no escore EORTC foi definido como clinicamente significativo.

Reduções clinicamente significantes no escores de dor do questionário EORTC QLQ-C30 foram observadas logo na semana 8 no grupo ribociclibe, sendo mantida até o ciclo 15. Já no grupo placebo, reduções clinicamente significantes neste escore foram observadas nos ciclos 7 e 15.

Adicionalmente, resultados de uma análise exploratória da área sob a curva (AUC) indicaram redução significativa na média da AUC para dor em todas as pacientes (diferença média: -1.952 [IC 95%: -3.826 a -79]; p-valor=0,0412) que receberam ribociclibe + letrozol *versus* placebo + letrozol. Tais resultados confirmam uma melhora no escore de dor do questionário EORTC QLQ-C30, além de indicar redução na gravidade da dor.

Os autores discutem que estudos avaliando QVRS são escassos em CM avançado, e que a associação entre QVRS e SLP em ensaios clínicos de oncologia não está bem caracterizada, sendo que o benefício terapêutico pode ser definido como uma melhor eficácia na ausência de um declínio na QVRS, conforme foi observado com o uso de ribociclibe + letrozol. Ainda assim, essa qualidade de vida declinou em ambos os braços ao final do período de tratamento, sugerindo que a QVRS piorou em consonância com a progressão da doença. Discutem ainda que o atraso significativamente maior no TTD na QVRS foi observado em pacientes sem *versus* com progressão de doença, sugerindo

CONFIDENCIAL

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

que um atraso na progressão pode ajudar a retardar a deterioração da QVRS. Comentam em relação às reduções clinicamente significativas precoces na dor com o uso de ribociclibe, no sentido na importância desse desfecho para o paciente e como mais uma vantagem com o tratamento. Os autores concluem, portanto, afirmando que a QVRS foi mantida de forma consistente em relação ao baseline, em mulheres em pós-menopausa com CM avançado RH+ e HER2- que receberam tratamento com ribociclibe + letrozol, sendo similar ao observado no grupo que recebeu placebo + letrozol. Adicionalmente, ribociclibe + letrozol foi associado com melhoras precoces e clinicamente significativas na gravidade da dor em comparação com placebo + letrozol.

O'Shaughnessy 2018

O'Shaughnessy *et al.*, 2018⁸⁶, realizaram uma análise de subgrupo, pré-especificada em protocolo, do estudo MONALEESA-2, a fim de avaliar os resultados de segurança e eficácia no subgrupo de pacientes com câncer de mama avançado *de novo*. O câncer de mama avançado *de novo* é definido por pacientes que apresentam doença avançada sem diagnóstico prévio em um estágio inicial do câncer de mama e que, conseqüentemente, exclui pacientes que receberam terapia prévia ou que recidivaram.

Entre as 668 pacientes incluídas no estudo, 227 (34%) apresentaram câncer de mama *de novo* avançado no momento do diagnóstico. A distribuição dos pacientes foi uniforme entre os dois braços do estudo: 114 (34%) pacientes no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 113 (34%) pacientes no grupo placebo + letrozol e as características de *baseline* bem balanceadas, exceto para o desempenho ECOG, no qual uma maior proporção de pacientes no grupo ribociclibe + letrozol apresentou pontuação 0 (66%) comparado ao grupo placebo + letrozol (54%).

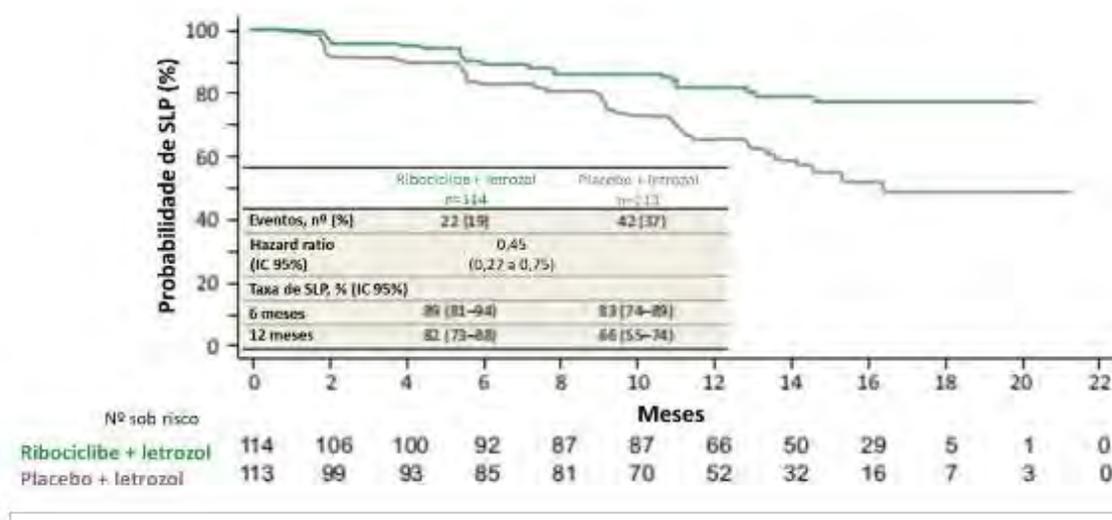
Até a data de corte (29 de janeiro de 2016) dos dados para a análise interina, um menor número de pacientes no grupo ribociclibe + letrozol tinha descontinuado o tratamento do estudo (30% *versus* 43% das pacientes do grupo placebo). A principal causa para a descontinuação foi a progressão da doença em ambos os grupos. As pacientes do grupo ribociclibe + letrozol apresentaram uma mediana de duração da exposição ao tratamento maior em comparação com as pacientes do grupo placebo + letrozol (14,1 e 12,8 meses, respectivamente).

Com relação aos resultados de eficácia, observou-se que a combinação de ribociclibe com letrozol, frente ao placebo + letrozol, prolongou a SLP em pacientes com a doença *de novo* (HR: 0,45 [IC 95%: 0,27 a 0,75]). A mediana da SLP no grupo ribociclibe +

CONFIDENCIAL

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

letrozol não foi alcançada (o que significa que mais da metade dos pacientes no braço do ribociclibe continuava viva e sem progressão) *versus* 16,4 meses no grupo placebo + letrozol (Figura 11).



SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança.

Figura 11. Análise de Kaplan-Meier para SLP de pacientes com câncer de mama avançado *de novo*. O’Shaughnessy, 2018.

As taxas de SLP após 12 meses foram estimadas em 82% para o grupo ribociclibe + letrozol *versus* 66% para o grupo placebo + letrozol. A taxa de resposta global na população ITT foi de 47% no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 34% no grupo placebo + letrozol, já as taxas de benefício clínico foram de 83% e 77%, respectivamente.

Para as pacientes com doença mensurável no *baseline*, as taxas de resposta global foram de 56% para o grupo ribociclibe+ letrozol e de 45% para o grupo placebo + letrozol, enquanto que as taxas de benefício clínico foram de 82% *versus* 77%, respectivamente. Os dados de SG ainda não estavam maduros durante esta análise interina.

Com relação à segurança do tratamento, observou-se que os resultados para este desfecho foram similares aos observados na população total do estudo MONALEESA-2. No subgrupo de pacientes com a doença *de novo*, a incidência dos EAs de quaisquer graus foi de 97% para ambos os braços do estudo. Neutropenia, náusea e fadiga foram os EAs mais comuns no grupo ribociclibe (Tabela 10).

CONFIDENCIAL

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

Tabela 10. EAs (qualquer grau; $\geq 15\%$ em ambos os braços), independentemente da relação com o medicamento em estudo. O'Shaughnessy, 2018.

n (%)	Pacientes com câncer de mama <i>de novo</i> avançado RH positivo HER2 negativo (n=226)			
	Ribociclibe + letrozol (n=114)		Placebo + letrozol (n=112) ^a	
Grau	Qualquer grau	Graus $\frac{3}{4}$	Qualquer grau	Graus $\frac{3}{4}$
Qualquer EA	111 (97)	88 (77)	109 (97)	35 (31)
Neutropenia^b	80 (70)	63 (55)	5 (4)	1 (1)
Náusea	55 (48)	1 (1)	29 (26)	0
Fadiga	48 (42)	1 (1)	30 (27)	1 (1)
Alopecia	45 (39)	-	17 (15)	-
Leucopenia^c	36 (32)	24 (21)	0	0
Diarreia	32 (28)	2 (2)	24 (21)	0
Vômito	29 (25)	2 (2)	17 (15)	0
Anemia^d	28 (25)	2 (2)	4 (4)	3 (3)
Rash^e	27 (24)	2 (2)	11 (10)	0
Artralgia	25 (22)	0	37 (33)	0
Dor nas costas	25 (22)	1 (1)	22 (20)	0
Cefaleia	25 (22)	1 (1)	24 (21)	0
Constipação	24 (21)	1 (1)	18 (16)	0
Hot flush	24 (21)	0	27 (24)	0
Redução de apetite	22 (19)	2 (2)	21 (19)	1 (1)
Hipertensão	20 (18)	15 (13)	16 (14)	13 (12)
Pirexia	20 (18)	1 (1)	6 (5)	0
Aumento de AST	19 (17)	7 (6)	4 (4)	0
Tosse	17 (15)	0	19 (17)	0

EA: evento adverso; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; AST: aspartato aminotransferase RH: receptor hormonal.

^aUm paciente no grupo placebo foi randomizado, porém não recebeu o tratamento em estudo.

CONFIDENCIAL

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

^bInclui neutropenia, e redução da contagem de neutrófilos e granulocitopenia.

^cInclui leucopenia e redução da contagem de leucócitos.

^dInclui anemia, redução de hemoglobina e anemia macrocítica.

^eInclui *rash* e *rash* maculopapular.

Foi observada maior incidência de EAs de graus 3 e 4 no grupo ribociclibe + letrozol (77%) *versus* grupo placebo + letrozol (31%). Os EAs de graus 3 e 4 mais comuns ($\geq 15\%$) no grupo ribociclibe + letrozol foram neutropenia (55%) e leucopenia (21%). As frequências de neutropenia febril foram baixas, ocorrendo em duas (2%) pacientes tratadas com ribociclibe + letrozol e em nenhuma paciente do grupo placebo + letrozol.

A incidência dos EAs foi a principal causa para interrupção das doses, assim como para suas reduções. Pelo menos uma interrupção da dose devido a um EA ocorreu em 75 (66%) pacientes do grupo ribociclibe + letrozol *versus* 17 (15%) pacientes do grupo placebo + letrozol, enquanto pelo menos uma redução de dose ocorreu em 55 (48%) *versus* seis (5%) pacientes, respectivamente. A neutropenia foi o principal EA que levou a redução ou interrupção da dose no grupo ribociclibe + letrozol (49% pacientes).

Os autores concluíram que a combinação de ribociclibe com letrozol foi capaz prolongar a SLP, aumentar as taxas de resposta global e as taxas de benefício clínico, além de ser bem tolerada em pacientes em pós-menopausa com câncer de mama avançado *de novo*, RH positivo e HER2 negativo.

Sonke 2018

Sonke *et al.*, 2018⁸⁷, realizaram uma subanálise, pré-especificada em protocolo do estudo MONALEESA-2, com o objetivo de determinar a eficácia e a segurança de ribociclibe + letrozol em primeira linha de tratamento para pacientes idosas com câncer de mama avançado RH positivo e HER2 negativo. Pacientes idosas foram definidas como aquelas com ≥ 65 anos de idade (n=295, sendo 150 no grupo ribociclibe + letrozol e n=145 no grupo placebo + letrozol). Todas as características de base dos pacientes nesse subgrupo estavam adequadamente balanceadas entre os tratamentos.

De acordo com os resultados, o tratamento com ribociclibe + letrozol melhorou, de forma significativa, a SLP *versus* placebo + letrozol, independentemente da idade da paciente, conforme resultados da publicação original do estudo. Na análise de subgrupo com as pacientes idosas ≥ 65 anos, a redução do risco foi de 39% (HR: 0,608 [IC 95%: 0,394 a 0,937]) e em pacientes com < 65 anos, a redução foi de 48% (HR: 0,523 [IC 95%: 0,378 a 0,723]) (Figura 12). Em ambos os subgrupos (≥ 65 anos e < 65 anos), a mediana da

CONFIDENCIAL

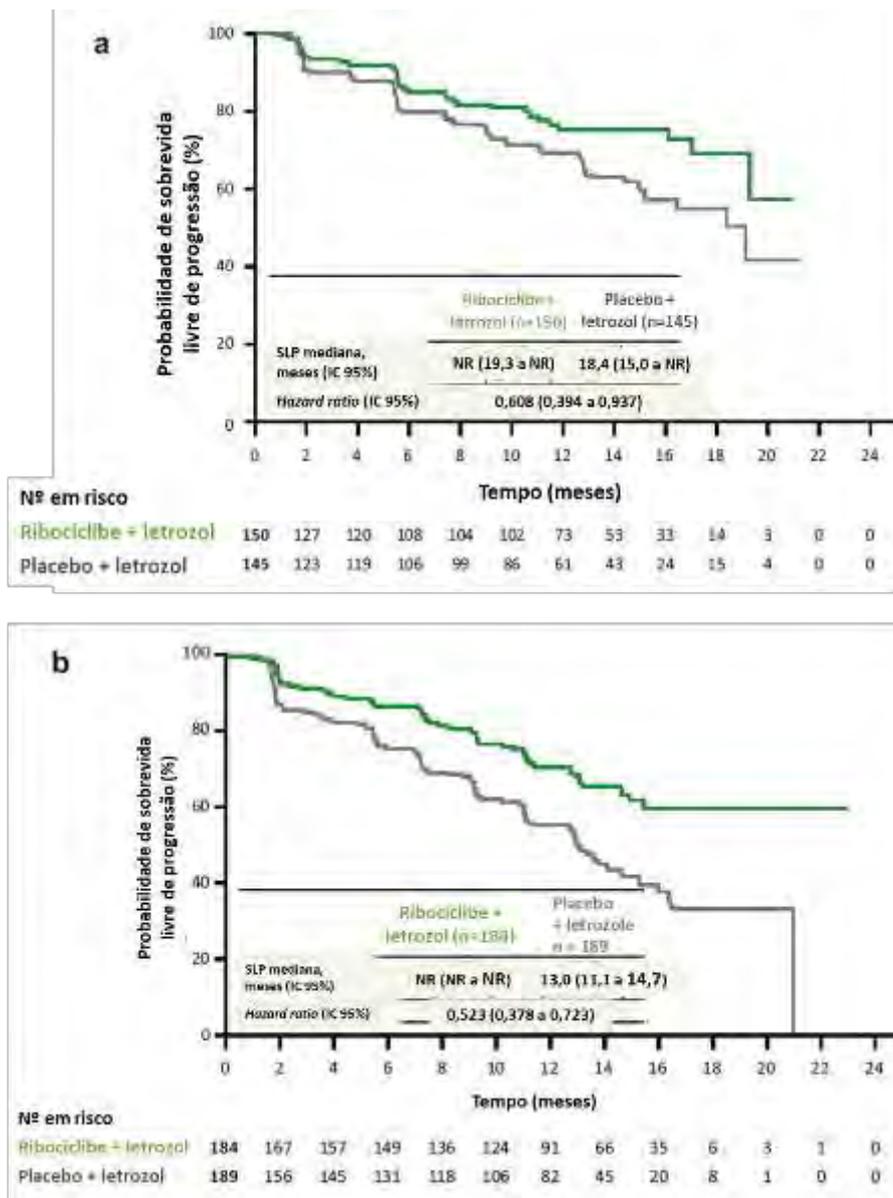
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

SLP não foi alcançada no braço do ribociclibe + letrozol. No grupo com placebo + letrozol, o incremento mediano da SLP nos pacientes ≥ 65 anos foi de 5 meses em relação aos pacientes com idade < 65 anos (18,4 *versus* 13 meses).

Em pacientes ≥ 65 anos de idade, as taxas de resposta global foram de 37% (IC 95%: 30 a 45) *versus* 31% (IC 95%: 24 a 39) para pacientes dos grupos ribociclibe + letrozol e placebo + letrozol, respectivamente, enquanto as taxas de benefício clínico foram de 74% (IC 95%: 67 a 81) *versus* 75% (IC 95%: 67 a 82). Em pacientes com < 65 anos de idade, as taxas de resposta global e taxas de benefícios clínicos foram numericamente maiores no grupo ribociclibe + letrozol quando comparadas ao grupo placebo + letrozol: 44% (IC 95%: 36 a 51) *versus* 25% (IC 95%: 19 a 31) e 84% (IC 95%: 79 a 90) *versus* 71% (IC 95%: 65 a 78). Os dados de SG ainda não estavam maduros no momento da análise.

CONFIDENCIAL

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



IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; NA: não alcançado; SLP: sobrevida livre de progressão.

Figura 12. Análise de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão com ribociclibe + letrozol em pacientes ≥ 65 anos de idade (a) e <65 anos de idade (b), avaliada localmente. Sonke, 2018.

O perfil de segurança encontra-se descrito na Tabela 11. Náuseas, vômitos, alopecia e diarreia foram mais frequentes (>10%) no grupo ribociclibe + letrozol em comparação com o grupo placebo + letrozol em ambos os subgrupos, sendo a maioria dos eventos de grau 1/2. Adicionalmente, as taxas de descontinuação foram semelhantes em ambos os grupos. Os EAs foram gerenciados de forma eficaz por interrupções ou reduções de dose. Em pacientes com idade ≥ 65 anos, 106 (71%) tiveram interrupções no tratamento

CONFIDENCIAL

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

com ribociclib e 79 (53%) tiveram reduções da dose de ribociclibe devido aos EAs. Da mesma forma, em pacientes com idade < 65 anos, 121 (66%) e 90 (49%) sofreram interrupções e reduções de dose de ribociclibe devido aos EAs, respectivamente. A neutropenia foi o EA mais comum, levando a interrupções na dose e reduções em ambos os grupos etários. Apesar das modificações da dose, a intensidade da dose de ribociclibe foi mantida em 86 e 90% em pacientes com idade ≥65 e < 65 anos, respectivamente.

Tabela 11. EAs (≥15% das pacientes em cada braço), independentemente da relação com os medicamentos do estudo, em pacientes com ≥ 65 anos e < 65 anos de idade. Sonke, 2018.

EA, n (%)	Idade ≥ 65 anos (n=294)				Idade < 65 anos (n=370)			
	Ribociclibe + letrozol (n=150)		Placebo + letrozol (n=144) ^a		Ribociclibe + letrozol (n=184)		Placebo + letrozol (n=186) ^a	
Grau	Todos os graus	Grau 3-4	Todos os graus	Grau 3-4	Todos os graus	Grau 3-4	Todos os graus	Grau 3-4
Total	148 (99)	130 (87)	139 (97)	56 (39)	181 (98)	141 (77)	181 (97)	52 (28)
Neutropenia^b	111 (74)	90 (60)	7 (5)	0	137 (75)	108 (59)	10 (5)	3 (2)
Náusea	80 (53)	4 (3)	42 (29)	1 (1)	92 (50)	4 (2)	52 (28)	1 (1)
Diarreia	61 (41)	3 (2)	37 (26)	1 (1)	56 (30)	1 (1)	36 (19)	2 (1)
Fadiga	55 (37)	3 (2)	35 (24)	2 (1)	67 (36)	5 (3)	64 (34)	1 (1)
Vômito	53 (35)	6 (4)	27 (19)	1 (1)	45 (25)	6 (3)	24 (13)	2 (1)
Alopecia	49 (33)	0	25 (17)	0	62 (34)	0	26 (14)	0
Leucopenia^c	46 (31)	31 (21)	5 (4)	1 (1)	64 (35)	39 (21)	8 (4)	1 (1)
Anemia^d	39 (26)	2 (1)	9 (6)	2 (1)	24 (13)	2 (1)	6 (3)	2 (1)
Constipação	38 (25)	2 (1)	23 (16)	0	45 (25)	2 (1)	40 (22)	0
Artralgia	37 (25)	1 (1)	40 (28)	2 (1)	54 (29)	2 (1)	55 (30)	1 (1)
Diminuição do apetite	34 (23)	4 (3)	25 (17)	0	28 (15)	1 (1)	25 (13)	1 (1)
Tosse	29 (19)	0	28 (19)	0	36 (20)	0	31 (17)	0

CONFIDENCIAL

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

Edema periférico	29 (19)	0	17 (12)	0	22 (12)	0	17 (9)	0
Hipertensão	28 (19)	23 (15)	28 (19)	25 (17)	20 (11)	10 (5)	21 (11)	11 (6)
Rash^e	28 (19)	1 (1)	12 (8)	0	39 (21)	2 (1)	15 (8)	0
ITU^f	28 (19)	2 (1)	15 (10)	0	21 (11)	0	26 (14)	0
Cefaleia	27 (18)	1 (1)	21 (15)	0	47 (26)	0	42 (23)	1 (1)
Aumento de enzimas hepáticas^g	26 (17)	14 (9)	9 (6)	3 (2)	34 (19)	18 (10)	9 (5)	5 (3)
Aumento de ALT	24 (16)	14 (9)	6 (4)	0	28 (15)	17 (9)	7 (4)	4 (2)
Aumento de AST	22 (15)	6 (4)	7 (5)	3 (2)	28 (15)	13 (7)	5 (3)	1 (1)
Astenia	25 (17)	2 (1)	21 (15)	2 (1)	18 (10)	1 (1)	17 (9)	0
Dor nas costas	23 (15)	2 (1)	30 (21)	1 (1)	43 (23)	5 (3)	28 (15)	0
Hot flush	22 (15)	1 (1)	27 (19)	0	48 (26)	0	51 (27)	0

EA: evento adverso; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase. ITU: infecção no trato urinário.

^aQuatro pacientes no braço placebo + letrozol não receberam o tratamento do estudo.

^bNeutropenia também incluiu “diminuição da contagem de neutrófilos” e “granulocitopenia”.

^cLeucopenia também incluiu “diminuição da contagem de leucócitos”.

^dAnemia também incluiu “anemia macrocítica” e “diminuição de hemoglobina”.

^eRash incluiu “rash maculopapular”.

^fITU incluiu “cistite” e “ITU por Escherichia”.

^gAumento das enzimas hepáticas incluiu aumento nos níveis de ALT, AST e bilirrubina.

Os autores concluíram que a adição de ribociclibe ao letrozol é uma opção terapêutica válida para primeira linha de tratamento de pacientes idosas com câncer de mama avançado RH positivo e HER2 negativo.

Yardley 2019

Yardley *et al.*, 2019⁸⁸, realizaram uma subanálise exploratória do estudo MONALEESA-2 de pacientes incluídas em centros de pesquisa localizados nos Estados Unidos, com o objetivo de determinar a eficácia e a segurança de ribociclibe + letrozol em primeira linha de tratamento neste subgrupo com câncer de mama avançado RH positivo e HER2 negativo.

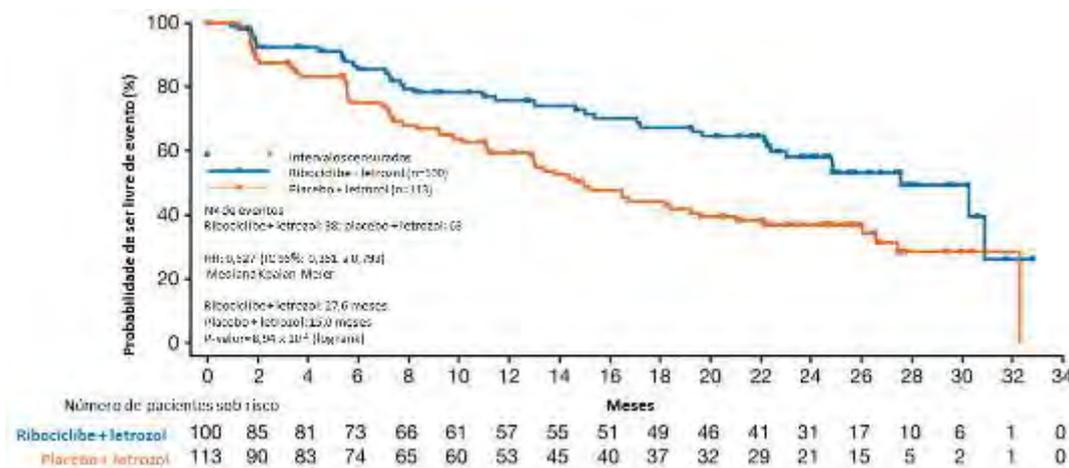
CONFIDENCIAL

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

Das pacientes incluídas no estudo MONALEESA-2, 213 foram tratadas em centros localizados nos Estados Unidos (100 no grupo ribociclibe + letrozol; 113 no grupo placebo + letrozol). As características de *baseline* neste subgrupo foram similares entre os braços de tratamento e consistentes com a amostra total.

Até a data de corte (4 de janeiro de 2017), a mediana do seguimento foi de 27 meses. Neste intervalo, 38,0% das pacientes do grupo ribociclibe + letrozol e 25,7% das pacientes do grupo placebo + letrozol continuavam recebendo o tratamento. A principal causa para descontinuação do tratamento foi progressão da doença (38,0% das pacientes do grupo ribociclibe + letrozol *versus* 54,0% das pacientes do grupo placebo + letrozol); oito pacientes tratadas com ribociclibe + letrozol e duas tratadas com placebo + letrozol descontinuaram a participação no estudo por EA.

O risco para progressão da doença ou morte foi 47% menor no grupo ribociclibe + letrozol que no grupo comparador (HR: 0,53 [IC 95%: 0,35 a 0,79]; p-valor=0,000894), com uma mediana de SLP de 27,6 meses (IC 95%: 22,2 a não estimável) no grupo ribociclibe + letrozol e de 15,0 meses (IC 95%: 11,1 a 19,5) no grupo placebo + letrozol (Figura 13). Nas análises de subgrupo, os benefícios de ribociclibe + letrozol frente a placebo + letrozol para SLP foram mantidos.



SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

Figura 13. Análise de Kaplan-Meier para a SLP. Yardley, 2019.

Os dados de SG estavam imaturos no momento da análise. Entretanto, nesta data de corte, 15,0% das pacientes tratadas com ribociclibe + letrozol e 18,3% das pacientes tratadas com placebo + letrozol haviam evoluído ao óbito.

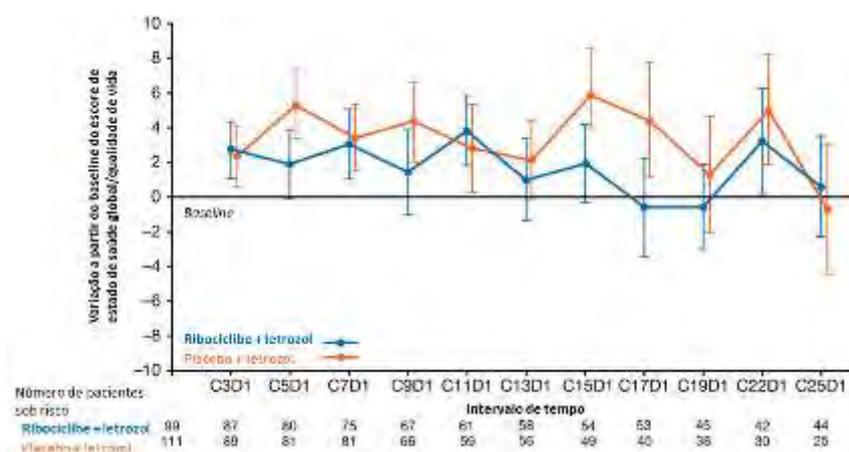
CONFIDENCIAL

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

A taxa de resposta global foi significativamente maior entre as pacientes que receberam ribociclibe + letrozol (39,0% [IC 95%: 29,4 a 48,6]) que entre as que receberam placebo + letrozol (26,5% [IC 95%: 18,4 a 34,7]; p-valor=0,29). Em pacientes com doença mensurável, estas proporções foram de 54,9% (IC 95%: 43,3 a 66,5) e 38,5% (IC 95%: 27,7 a 49,33), respectivamente, mantendo a superioridade de ribociclibe + letrozol (p-valor=0,023).

A redução do tamanho do tumor foi observada precocemente (oito semanas) em 83,1% e 72,5% das pacientes dos grupos ribociclibe + letrozol e placebo + letrozol, respectivamente.

Em termos de QVRS, observou-se que a qualidade de vida global foi alta quando comparada ao *baseline* para ambos os grupos, segundo EORTC QLQ-C30 (Figura 14). Em oito semanas, 63,2% das pacientes do grupo ribociclibe + letrozol e 50,0% do grupo placebo + letrozol haviam apresentado redução do escore de dor frente ao observado no *baseline*, com uma redução mediana no período de -50,0% e -12,5%, respectivamente (p-valor=0,17). Esta redução foi mantida ao longo do estudo.



EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 Items.*

Figura 14. Variação a partir do *baseline* do escore de estado de saúde global/qualidade de vida do instrumento EORTC QLQ-C30. Yardley, 2019.

OS EAs de qualquer grau no grupo ribociclibe + letrozol foram: neutropenia (72,0% no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 4,6% no grupo placebo + letrozol), náusea (69,0% no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 44,0% no grupo placebo + letrozol e fadiga (60,0% no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 50,5% no grupo placebo + letrozol) (Tabela 12). Os EAs de graus 3 ou 4 que ocorreram em $\geq 20\%$ dos pacientes em qualquer um dos grupos

CONFIDENCIAL

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

do estudo foram: neutropenia (56,0% no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 0% no grupo placebo + letrozol), redução a contagem de leucócitos (16,0% no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 0% no grupo placebo + letrozol) e hipertensão (11,0% no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 11,0% no grupo placebo + letrozol). A neutropenia febril foi reportada em duas pacientes, ambas do grupo ribociclibe + letrozol. As infecções ocorreram em 63,0% das pacientes tratadas com ribociclibe + letrozol e em 54,1% das pacientes tratadas com placebo + letrozol.

A interrupção da pelo menos uma dose por EA ocorreu em 68,0% das pacientes do grupo ribociclibe + letrozol e em 13,8% das pacientes do grupo placebo + letrozol. Já a redução da dose por EA ocorreu em 45% e 2,8% das pacientes dos grupos ribociclibe + letrozol e placebo + letrozol, respectivamente.

Tabela 12. Desfechos de segurança. Yardley, 2019.

EAs ¹ – n (%)	Ribociclibe + letrozol ² (n=100)			Placebo + letrozol ² (n=109)		
	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4
Qualquer EA³	99 (99,0)	60 (60,0)	21 (21,0)	107 (98,2)	46 (42,2)	3 (2,8)
EAs que ocorreram em ≥ 20% dos pacientes de qualquer grupo						
Neutropenia⁴	72 (72,0)	42 (42,0)	14 (14,0)	5 (4,6)	0	0
Náusea	69 (69,0)	3 (3,0)	0	48 (44,0)	1 (0,9)	1 (0,9)
Fadiga	60 (60,0)	6 (6,0)	0	55 (50,5)	1 (0,9)	0
Diarreia	48 (48,0)	2 (2,0)	0	37 (33,9)	2 (1,8)	1 (0,9)
Vômitos	45 (45,0)	5 (5,0)	0	27 (24,8)	2 (1,8)	1 (0,9)
Artralgia	44 (44,0)	2 (2,0)	1 (1,0)	43 (39,4)	2 (1,8)	0
Constipação	40 (40,0)	2 (2,0)	0	37 (33,9)	0	0
Alopecia	34 (34,0)	0	0	18 (16,5)	0	0
Hot flush	34 (34,0)	0	0	46 (42,2)	0	0
Cefaleia	32 (32,0)	1 (1,0)	0	32 (29,4)	1 (0,9)	0
Dor nas costas	29 (29,0)	6 (6,0)	0	23 (21,1)	1 (0,9)	0
Tosse	29 (29,0)	0	0	22 (20,2)	0	0
Redução da contagem de	27 (27,0)	15 (15,0)	1 (1,0)	4 (3,7)	0	0

CONFIDENCIAL

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

leucócitos						
ITU	27 (27,0)	2 (2,0)	0	21 (19,3)	0	0
Infecção do trato respiratório superior	26 (26,0)	0	0	22 (20,2)	0	0
Anemia	24 (24,0)	3 (3,0)	2 (2,0)	10 (9,2)	2 (1,8)	0
Diminuição do apetite	24 (24,0)	0	0	22 (20,2)	0	0
Toxicidade hepatobiliar⁵	24 (24,0)	4 (4,0)	2 (2,0)	15 (13,8)	6 (5,5)	0
Hipertensão	23 (23,0)	11 (11,0)	0	17 (15,6)	12 (11,0)	0
Insônia	22 (22,0)	0	0	18 (16,5)	0	0
EA de interesse especial						
QTcF prolongada	4 (4,0)	0	0	3 (2,8)	1 (0,9)	0
Trombocitopenia	6 (6,0)	0	0	0	0	0
Evento embólico venoso/trombótico	2 (2,0)	1 (1,0)	0	2 (1,8)	0	0

EA: evento adverso; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase. ITU: infecção no trato urinário.

¹ Pacientes com múltiplos EAs foram incluídos uma vez para cada EA. ² As proporções de EAs foram determinadas em pacientes que receberam pelo menos uma dose de tratamento. ³ Pacientes com múltiplos EAs foram contabilizados uma vez. ⁴ Inclui os seguintes termos: neutropenia, diminuição da contagem de neutrófilos e neutropenia febril. ⁵ Inclui os seguintes termos: aumento nos níveis de ALT, aumento nos níveis de AST, aumento da fosfatase alcalina sérica, hipoalbuminemia, aumento da bilirrubina sérica, aumento da razão internacional normalizada, hepatomegalia e hiperbilirrubinemia.

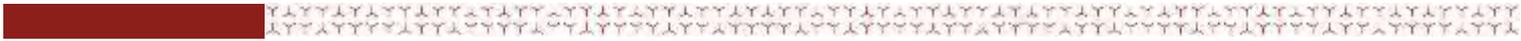
Os autores concluíram que, nesta análise de subgrupo que inclui apenas pacientes do estudo MONALEESA-2 tratadas em centros de pesquisa localizados nos Estados Unidos, o benefício clínico de ribociclibe + letrozol foi consistente com os achados da população total do estudo MONALEESA-2, com aumento da SLP frente a placebo + letrozol. Ainda, nesta subanálise o perfil de segurança de ribociclibe + letrozol foi similar, sem novos achados de segurança, sendo considerado seguro.

4.7.2 Avaliação da qualidade da evidência

Para SLP 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, e consequentemente todas as publicações derivadas,

CONFIDENCIAL

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



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 três publicações derivadas foram identificados.

Para SG, a qualidade da evidência foi considerada moderada, por causa da imprecisão dos achados, uma vez que não há o resultado final da análise.

CONFIDENCIAL

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

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

Tabela 13. Estudos incluídos para análise.

(Hortobagyi et al, 2016)	Estudo MONALEESA-2 ^{60,83}	Janni 2018 ⁸⁴	Verma 2018 ⁸⁵
País onde estudo foi realizado	Estados Unidos, Argentina, Austrália, Áustria, Bélgica, Brasil, Canadá, República Checa, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Hungria, Irlanda, Israel, Itália, República da Coreia, Líbano, Holanda, Noruega, Rússia, Cingapura, África do Sul, Espanha, Suécia, Taiwan, Tailândia, Turquia e Reino Unido.	Idem Hortobagyi <i>et al.</i> , 2016 ⁸³ .	Idem Hortobagyi <i>et al.</i> , 2016 ⁸³ .
Desenho	ECR multicêntrico de fase III, placebo-controlado e duplo-cego.	Subanálise do estudo conduzido por Hortobagyi <i>et al.</i> , 2016.	Subanálise do estudo conduzido por Hortobagyi <i>et al.</i> , 2016.
População	Mulheres com câncer de mama recorrente ou metastático, localmente confirmado, RH positivo e HER2 negativo, que não receberam tratamento sistêmico prévio para doença avançada, com doença mensurável, ou ao menos uma lesão óssea lítica, em conjunto com escore ECOG 0 ou 1.	Idem Hortobagyi <i>et al.</i> , 2016.	Idem Hortobagyi <i>et al.</i> , 2016.
Intervenção e comparadores	Ribociclibe + letrozol (n=334) <i>versus</i> placebo + letrozol (n=334).	Idem Hortobagyi <i>et al.</i> , 2016.	Idem Hortobagyi <i>et al.</i> , 2016.
Desfechos	Primário: SLP; Secundários: SG, taxa de resposta global (parcial ou completa), taxa de benefício	Exploratórios: tempo até a resposta e duração da resposta.	Desfechos reportados pelas pacientes por meio dos escores EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-BR23.

CONFIDENCIAL

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

clínico (resposta global e doença estável com duração \geq 24 semanas) e segurança.

	<u>Eficácia</u>	<u>Eficácia</u>	<u>EORTC QLC-C30</u>
Resultados	<u>SLP:</u> <ul style="list-style-type: none">• Valor mediano não alcançado para o grupo ribociclibe (IC 95%: 19,3 a valor não alcançado) <i>versus</i> 14,7 meses (IC 95%: 13,0 a 16,5]) para o grupo placebo (HR: 0,56 [IC 95%: 0,43 a 0,72; p-valor=3,29x10⁻⁶ para superioridade);• Taxa de SLP após 12 meses de 72,8% (IC 95%: 67,3 a 77,6) para o grupo ribociclibe <i>versus</i> 60,9% (IC 95%: 55,1 a 66,2) para o grupo placebo;• Taxa de SLP após 18 meses de 63,0% (IC 95%: 54,6 a 70,3) para o grupo ribociclibe <i>versus</i> 42,2% (IC 95%: 34,8 a 49,5) para o grupo placebo.• Em mediana de 26,4 meses de seguimento: HR: 0,568 (IC 95%: 0,457 a 0,704; p-valor=9,63x10⁻⁸) ribociclibe <i>versus</i> placebo.• Em mediana de 26,4 meses de seguimento: a mediana foi prolongada em 9,3 meses com ribociclibe (25,3 meses [IC 95%: 23,0 a 30,3]) em relação ao placebo (16,0 meses [IC 95%: 13,4 a 18,2]).	<u>Tempo até a resposta:</u> <ul style="list-style-type: none">- Em 6 meses: 37,2% <i>versus</i> 23,2% das pacientes nos grupos ribociclibe e placebo, respectivamente, alcançaram resposta precoce. <u>Redução do tamanho do tumor:</u> <ul style="list-style-type: none">- 32% no grupo ribociclibe + letrozol <i>versus</i> 17% no grupo placebo + letrozol apresentaram a maior diminuição de 60%. <u>Duração da resposta:</u> <ul style="list-style-type: none">- Mediana de 26,7 meses (IC 95%: 24,0 a não alcançada) para o grupo ribociclibe + letrozol <i>versus</i> 18,6 meses (IC 95%: 14,8 a 23,1) para o grupo placebo + letrozol.	<u>Qualidade de vida:</u> <ul style="list-style-type: none">• Os escores foram mantidos de forma consistente em relação ao <i>baseline</i> e foram similares em ambos os grupos de tratamento.• Os escores foram mantidos nos subgrupos de pacientes com metástase óssea apenas, doença visceral, com melhores respostas globais (completa ou parcial) e com ECOG PS 0 ou 1.• O TDD \geq 10% foi similar entre os grupos de tratamento (HR: 0,944 [IC 95%: 0,720 a 1,237]). <u>Sintomas:</u> <ul style="list-style-type: none">• A QVRS foi mantida em pacientes com fadiga, náusea e vômito e diarreia; não foram observadas variações clinicamente relevantes nos escores de qualidade de vida global ou de deterioração nestes pacientes, em relação ao <i>baseline</i>.• Foram observadas reduções clinicamente significativas no escores de dor:<ul style="list-style-type: none">- Ribociclibe + letrozol: no início da semana 8, com manutenção até o ciclo 15.- Placebo + letrozol: nos ciclos 7 e 15.
	<u>Taxa de resposta global:</u> <ul style="list-style-type: none">• Taxa de 40,7% para o grupo ribociclibe <i>versus</i> 27,5% para o grupo placebo na população ITT (p-valor<0,001) e, dentre		<u>EORTC QLQ-BR23 (escore médio)</u> <u>Sintomas:</u>

CONFIDENCIAL

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

as pacientes com doença mensurável, taxa de resposta global de 52,7% para o grupo tratado com ribociclibe *versus* 37,1% para o grupo que recebeu placebo (p-valor<0,001).

- Em mediana de 26,4 meses de seguimento: taxa de 42,5% para as pacientes do grupo ribociclibe *versus* 28,7% para as pacientes do grupo placebo na população ITT (p-valor=9,18x10⁻⁵)

Taxa de benefício clínico:

- Taxa de 79,6% para o grupo ribociclibe *versus* 72,8% para o grupo placebo na população ITT, e de 80,1% *versus* 71,8%, respectivamente, para as pacientes com doença mensurável (p-valor=0,02 para ambas as comparações).

Segurança

EAs de todos os graus:

- EAs de qualquer grau que ocorreram em pelo menos 35% das pacientes em ambos os grupos foram neutropenia (74,3% no grupo ribociclibe *versus* 5,2% no grupo placebo), náusea (51,5% no grupo ribociclibe *versus* 28,5% no grupo placebo), infecções (50,3% no grupo ribociclibe *versus* 42,4% no grupo placebo), fadiga (36,5% no grupo ribociclibe *versus* 30,0% no grupo placebo), e diarreia (35,0% no grupo ribociclibe *versus* 22,1% no grupo placebo).

* Perspectivas futuras:

- Ribociclibe + letrozol: *Baseline*: 41,2; Ciclo 3: 49,2; Fim do tratamento: 44,1.
- Placebo + letrozol: *Baseline*: 42,2; Ciclo 3: 51,7; Fim do tratamento: 46,7.

* Efeitos colaterais:

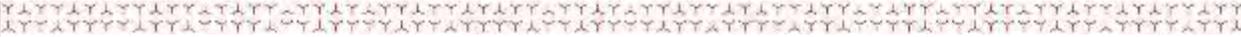
- Ribociclibe + letrozol: *Baseline*: 14,6; Ciclo 3: 21,3; Fim do tratamento: 24,1.
- Placebo + letrozol: *Baseline*: 15,2; Ciclo 3: 17,7; Fim do tratamento: 19,7

* Distúrbio pela perda de cabelo:

- Ribociclibe + letrozol: *Baseline*: 15,4; Ciclo 3: 27,7; Fim do tratamento: 37,9.
- Placebo + letrozol: *Baseline*: 19,2; Ciclo 3: 30,2; Fim do tratamento: 30,6.

CONFIDENCIAL

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



ECR: estudo clínico randomizado; RH: receptor hormonal; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; ITT: intenção de tratar; EAs: eventos adversos; TDD: tempo até deterioração definitiva; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

CONFIDENCIAL

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

Tabela 14. Estudos incluídos para análise (continuação).

Autor, data	O'Shaughnessy 2018 ⁸⁶	Sonke 2018 ⁸⁷	Yardley 2019 ⁸⁸
Pais onde foi realizado	Idem Hortobagyi <i>et al.</i> , 2016.	Idem Hortobagyi <i>et al.</i> , 2016.	Idem Hortobagyi <i>et al.</i> , 2016.
Desenho	Subanálise do estudo conduzido por Hortobagyi <i>et al.</i> , 2016.	Subanálise do estudo conduzido por Hortobagyi <i>et al.</i> , 2016.	Subanálise do estudo conduzido por Hortobagyi <i>et al.</i> , 2016.
População	Idem Hortobagyi <i>et al.</i> , 2016 (49). A subanálise foi realizada a partir dos dados das pacientes que apresentaram câncer de mama avançado <i>de novo</i> .	Pacientes idosas foram definidas como aquelas com ≥ 65 anos de idade	Pacientes do estudo MONALEESA-2 incluídas em centros de pesquisa localizados nos Estados Unidos.
Intervenção e Comparadores	Ribociclibe + letrozol (n=114) <i>versus</i> placebo + letrozol (n=113).	Ribociclibe + letrozol (n=150) <i>versus</i> placebo + letrozol (n=145).	Ribociclibe + letrozol (n=100) <i>versus</i> placebo + letrozol (n=113).
Desfechos	Primário: SLP (a análise de subgrupo pré-definida avaliou a SLP em pacientes com câncer de mama <i>de novo</i> avançado); Secundários: SG, taxa de resposta global (parcial ou completa), taxa de benefício clínico (resposta global e doença estável com duração ≥ 24 semanas), segurança e tolerabilidade.	Idem Hortobagyi <i>et al.</i> , 2016.	Ribociclibe + letrozol (n=150) <i>versus</i> placebo + letrozol (n=145).
Resultados	Eficácia <u>SLP:</u> • Combinação de ribociclibe com letrozol prolongou a SLP em pacientes com a doença <i>de novo</i> (HR=0,45 [IC 95%: 0,27 a 0,75]).	Eficácia <u>SLP:</u> • Em pacientes ≥ 65 anos: redução do risco foi de 39% (HR: 0,608 [IC 95%: 0,394 a 0,937]);	Eficácia <u>SLP:</u> • Valor mediano foi de 27,6 meses (IC 95%: 22,2 a não estimável) para o grupo ribociclibe <i>versus</i> 15,0 meses (IC 95%: 11,1 a 19,5) para o grupo placebo (HR: 0,53 [IC 95%: 0,35 a 0,79]; p-valor=0,000894);

CONFIDENCIAL

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

• A mediana da SLP no grupo ribociclibe não foi alcançada *versus* 16,4 meses no grupo placebo;

• Taxa de SLP após 12 meses foram estimadas em 82% para o grupo ribociclibe *versus* 66% para o grupo placebo.

SG:

• Os dados de SG ainda não estavam maduros durante a análise interina.

Taxa de resposta global:

• Taxa de 47% no grupo ribociclibe *versus* 34% no grupo placebo na população ITT e, dentre as pacientes com doença mensurável, de 56% para o grupo ribociclibe e de 45% para o grupo placebo.

Taxa de benefício clínico:

• Taxa de 83% para o grupo ribociclibe *versus* 77% para o grupo placebo na população ITT, e de 82% *versus* 77%, respectivamente, para as pacientes com doença mensurável.

Segurança

EAs de todos os graus:

• A incidência dos EAs de quaisquer graus foi de 97% para ambos os braços do estudo. Neutropenia, náusea e fadiga foram os EAs mais comuns no grupo ribociclibe.

- Em pacientes com < 65 anos: foi de 48% (HR: 0,523 [IC 95%: 0,378 a 0,723]);

- Sem diferenças significativas no efeito de tratamento de ribociclibe em pacientes mais idosas e mais jovens (p-valor=0,589).

• Taxa de resposta global:

- Em pacientes ≥ 65 anos: 37% (IC 95%: 30 a 45) *versus* 31% (IC 95%: 24 a 39) em pacientes que receberam ribociclibe + letrozol e placebo + letrozol;

- Em pacientes com < 65 anos: 44% (IC 95%: 36 a 51) *versus* 25% (IC 95%: 19 a 31) em pacientes que receberam ribociclibe + letrozol e placebo + letrozol;

• Taxa de benefício clínico:

- Em pacientes ≥ 65 anos: 74% (IC 95%: 67 a 81) *versus* 75% (IC 95%: 67 a 82) em pacientes que receberam ribociclibe + letrozol e placebo + letrozol;

- Em pacientes com < 65 anos: 84% (IC 95%: 79 a 90) *versus* 71% (IC 95%: 65 a 78) em pacientes que receberam ribociclibe + letrozol e placebo + letrozol;

Segurança

Total de eventos adversos de todos os graus:

- Em pacientes ≥ 65 anos: 99% e 97% em pacientes que receberam ribociclibe + letrozol e placebo + letrozol;

Taxa de resposta global:

• Taxa de 39,0% (IC 95%: 29,4 a 48,6) para o grupo ribociclibe *versus* 26,5% (IC 95%: 18,4 a 34,7; p-valor=0,29) para o grupo placebo;

• Em pacientes com doença mensurável a taxa foi de 54,9% (IC 95%: 43,3 a 66,5) *versus* 38,5% (IC 95%: 27,7 a 49,33; p-valor=0,023) para o grupo placebo;

SG:

• Os dados de SG ainda não estavam maduros durante a análise interina.

Segurança

EAs de todos os graus:

• EAs de qualquer grau no grupo ribociclibe + letrozol foram neutropenia (72,0% no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 4,6% no grupo placebo + letrozol), náusea (69,0% no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 44,0% no grupo placebo + letrozol e fadiga (60,0% no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 50,5% no grupo placebo + letrozol)

CONFIDENCIAL

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

- Em pacientes com < 65 anos: 98% e 97% em pacientes que receberam ribociclibe + letrozol e placebo + letrozol;

- Total de eventos adversos graus 3-4:
 - Em pacientes ≥ 65 anos: 87% e 39% em pacientes que receberam ribociclibe + letrozol e placebo + letrozol;
 - Em pacientes com < 65 anos: 77% e 28% em pacientes que receberam ribociclibe + letrozol e placebo + letrozol;

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

CONFIDENCIAL

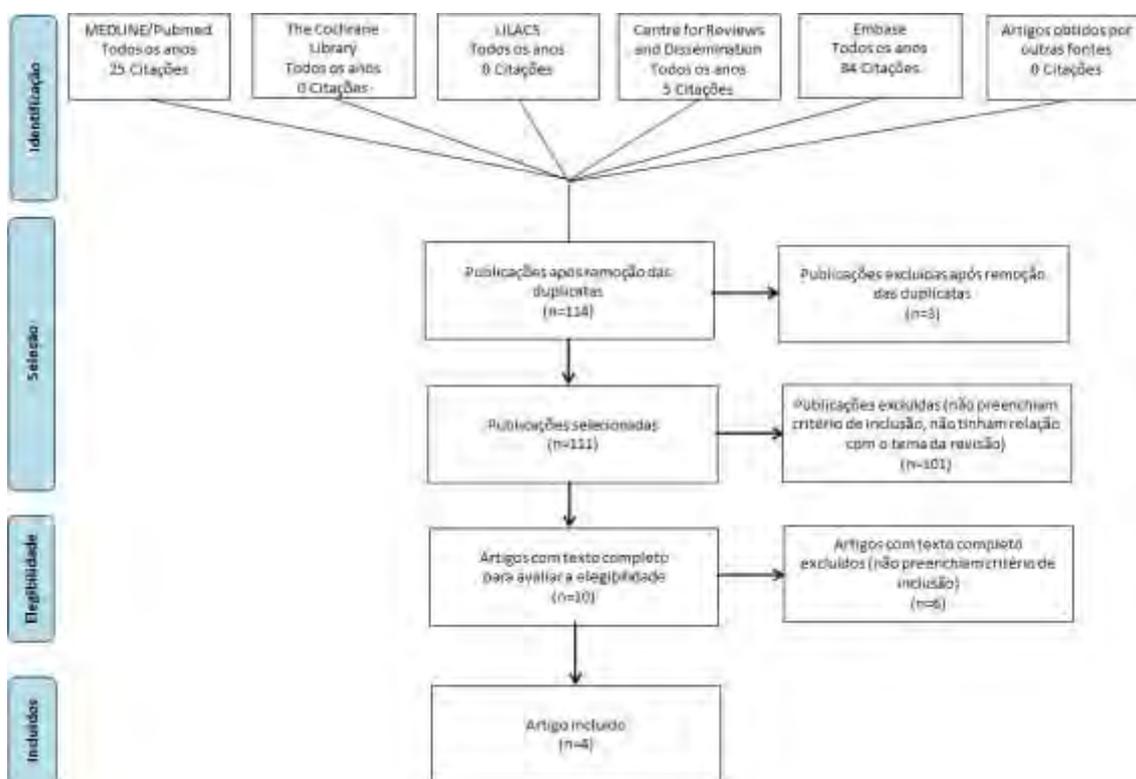
Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Novartis.

4.8 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 (n=3) e aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram dez citações para leitura na íntegra. Destas, quatro citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 15; Tabela 15), apenas como evidências complementares

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto.

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



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

Figura 15. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.

Tabela 15. Estudos econômicos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
1. Mistry et al.	Journal of managed care & specialty pharmacy	2018	90

CONFIDENCIAL

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

2.	Mistry et al.	<i>Current Medical Research and Opinion</i>	2018	91
3.	Zhang et al.	<i>Breast cancer research and treatment</i>	2019	92
4.	Wan et al.	<i>The Breast</i>	2019	93

4.8.1 Descrição dos estudos econômicos selecionados

Mistry 2018a

Mistry *et al.*, 2018⁹⁰, conduziram uma análise econômica com o objetivo de avaliar a custo-efetividade de ribociclibe + letrozol comparado a palbociclibe + letrozol e letrozol em monoterapia no tratamento em primeira linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo sob a perspectiva do terceiro pagador privado dos Estados Unidos.

Para isso, foi desenvolvido um modelo de sobrevida particionado, com três estados de saúde (SLP, com resposta global ou doença estável, doença progressiva, e morte), simulando os custos e desfechos em um horizonte *lifetime* de 40 anos, com ciclo de duração de um mês.

O desfecho de interesse foi a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de ribociclibe + letrozol em comparação à monoterapia com letrozol e em comparação com palbociclibe + letrozol. A RCUI foi obtida pela diferença nos custos de cada comparação pareada, dividida pela diferença nos valores dos Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ), também para cada respectiva comparação pareada. Os custos e desfechos foram descontados em 3% ao ano; e os custos foram reportados em valores de 2016 (dólares).

Para fins desta revisão, apenas os dados para a comparação entre ribociclibe + letrozol e letrozol em monoterapia serão considerados. Na comparação com palbociclibe, ribociclibe foi dominante, o que significa que foi mais efetivo e mais barato que palbociclibe.

Os custos com tratamento, estados de saúde e anos de vida estão descritos na Tabela 16. Em relação aos custos e QALYs incrementais, o uso de ribociclibe + letrozol levou a um ganho de 0,689 QALYs e um custo incremental de 144.915 USD, resultando em uma RCEI de 210.369 USD por QALY ganho.

CONFIDENCIAL

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

Tabela 16. Custos totais e incrementais. Mistry, 2018.

	Tratamento		Incremental
	Ribociclibe + letrozol	Letrozol	Ribociclibe + letrozol <i>versus</i> letrozol
Custo da terapia (USD)			
Inibidor de CDK 4/6	228.605	0	228.605
Letrozol	0	0	0
Monitoramento	196	0	196
Custo total da terapia	228.801	0	228.801
Custos dos estados de saúde (USD)			
SLP	21.790	12.834	8.956
Respondedor	9.672	3.830	5.842
Doença estável	12.118	9.003	3.115
Doença em progressão	150.772	187.606	-36.834
Segunda linha +	27.285	84.027	-56.742
EA	1.349	573	776
Fim da vida	2.098	2.140	-42
Custos totais dos estados de saúde	203.294	287.180	-83.886
Custo total (USD)	432.095	287.180	144.915
Anos de vida			
Livre de progressão	2,61	1,52	
Doença em progressão	2,03	2,52	
Anos de vida totais	4,64	4,04	
QALYs			
Livre de progressão	2,17	1,26	
Doença em progressão	0,90	1,12	
QALYs totais	3,07	2,38	0,689

CONFIDENCIAL

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

SLP: sobrevida livre de progressão; EA: evento adverso; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade.

Na análise de sensibilidade determinística univariada, os principais *drivers* do modelo foram: HR da SG, custo da progressão da doença, utilidade da resposta e taxa de desconto do custo. A comparação de ribociclibe + letrozol *versus* letrozol levou a um custo incremental da combinação de 143.834 USD e a média de QALY incremental de 0,757, resultando em um RCEI de 190.001 por QALY ganho. Assim, as probabilidades de ribociclibe + letrozol ser custo-efetivo frente ao letrozol em monoterapia foi de 1,6%, 6,3% e 50,5% para os limites de 50.000 USD, 100.000 USD e 200.000 USD, respectivamente.

Com base nestes achados, os autores concluíram que ribociclibe + letrozol é custo-efetivo quando comparado ao letrozol em monoterapia no tratamento em primeira linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo sob a perspectiva do pagador privado dos Estados Unidos.

Mistry 2018b

Mistry *et al.*, 2018⁹¹ conduziram uma análise econômica com o objetivo de avaliar o impacto orçamentário de ribociclibe + letrozol no tratamento em primeira linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo sob a perspectiva de um pagador dos Estados Unidos.

Foi desenvolvido um modelo de impacto orçamentário baseado em coorte com o objetivo de calcular o custo incremental de ribociclibe + letrozol ao longo dos primeiros cinco anos de tratamento de primeira linha de uma população de mulheres na pós-menopausa, com câncer de mama avançado ou metastático RH positivo HER2 negativo. Este modelo considerou uma coorte hipotética de um plano com 1.000.000 de membros.

Assim, a introdução de ribociclibe + letrozol levou a uma economia total cumulativa de 3,01 milhões de USD em três anos. Sendo o custo do tratamento o principal componente do custo total tanto no cenário com ribociclibe + letrozol quanto no cenário sem esta intervenção.

A economia anual aumentou ao longo do horizonte temporal dado o aumento do *market share* de ribociclibe + letrozol, sendo de 125.000 USD no ano 1, 1,04 milhões USD no

CONFIDENCIAL

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

ano 2 e de 1,85 milhões USD no ano 3. As economias por pacientes tratado por mês foram de: 39,57 USD, 327,73 USD e 525,28 USD, nos anos 1, 2 e 3, respectivamente. Já considerando toda a coorte, a economia por paciente por mês foi de 0,01 USD, 0,09 USD e 0,15 USD, respectivamente.

Os autores concluíram que a introdução de ribociclibe + letrozol ao arsenal de opções terapêuticas de primeira linha para o tratamento de mulheres na pós-menopausa, com câncer de mama avançado ou metastático RH positivo HER2 negativo no cenário dos Estados Unidos é uma opção que gera economia para os pagadores.

Zhang 2019

Zhang *et al.*⁹² conduziram uma análise econômica com o objetivo de avaliar a custo-efetividade de palbociclibe ou ribociclibe em combinação com letrozol e letrozol em monoterapia no tratamento em primeira linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo no cenário dos Estados Unidos.

Para isto, foi desenvolvido um modelo de Markov para simular a SG e SLP, que considerou três estados mutuamente exclusivos para cada braço de tratamento: doença livre de progressão, doença progressiva, e morte. Cada ciclo do modelo apresentou duração de quatro semanas, o que é consistente com um ciclo de tratamento.

Todos os custos foram convertidos a valores de 2016 (dólares), sendo descontados, assim como os QALYs, em uma taxa de 3% ao ano.

O tratamento com ribociclibe + letrozol levou a um custo médio de 549.164 USD e 2,94 QALYs, resultando em uma RCEI de aproximadamente 440.000 USD/QALY frente ao letrozol (custo médio de 170.829 USD e 2,08 QALYS) (Tabela 17). Palbociclibe apresentou uma RCEI de USD 634.000 por QALY.

Tabela 17. Custo-efetividade e cenário de redução de preço. Zhang, 2019.

	Custos <i>lifetime</i> (USD)	Expectativa de vida (anos)	Benefício em saúde (QALYs)	RCEI (USD/QALY)
Letrozol	170.829	3,47	2,08	-
Ribociclibe + letrozol (preço base)	549.164	4,27	2,94	439.924
25% de redução do preço	440.628			313.720

CONFIDENCIAL

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

50% de redução do preço	332.093	187.516
75% de redução do preço	223.558	61.313

RCEI: razão de custo-efetividade incremental; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade.

Wan 2019

Wan *et al.*, 2019⁹³, conduziram uma análise econômica com o objetivo de determinar os valores de custo-efetividade de ribociclibe + letrozol no tratamento em primeira linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo na perspectiva do sistema de saúde chinês.

Para isto, foi desenvolvido um modelo de simulação de eventos discretos. Tanto os custos quanto os desfechos foram descontados em 3% ao ano. Os *outputs* primários do modelo foram custo total, QALY, anos de vida e RCEI. Além disso, apenas os custos diretos foram considerados. Todos os custos foram convertidos a USD considerando a cotação de 1USD = 6,23 CYN (valores de 2015).

Na análise do caso base, ribociclibe + letrozol apresentou 3,593 anos de vida, representando 0,631 anos de vida a mais que o uso de letrozol em monoterapia. Já para QALYs, o uso de ribociclibe + letrozol levou a um ganho de 2,293 QALYs, representando um ganho de 0,451 QALYS frente ao letrozol. Os custos com ribociclibe foram de 830 USD e 1320 USD/quatro semanas, nos dois cenários de custo de ribociclibe. Isto levou a RCEI abaixo do limite de disposição a pagar de cada cenário (24.360 USD/QALY e 53.384 USD/QALY), demonstrando ser custo-efetivo nesses cenários (Tabela 18).

Tabela 18. Custo-efetividade e cenário de redução de preço. Wan, 2019.

Parâmetro	Resultados do caso base variando o custo de ribociclibe	
Disposição a pagar (USD/QALY)	24.360	53.384
Custo de ribociclibe (USD/4 semanas)	830	1.320
Custo total (USD)	10.881	23.935
Anos de vida	0,631	0,631
QALYs	0,451	0,451
RCEI (USD/anos de vida)	17.224	37.932
RCEI (USD/QALY)	24.126	53.071

RCEI: razão de custo-efetividade incremental; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade.

CONFIDENCIAL

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

Na análise de sensibilidade, quando ribociclibe apresentou custo menor que 732 USD e 1.170 USD/quatro semanas, observou-se uma probabilidade de cerca de 90% da RCEI para ribociclibe + letrozol ser menor que 24.360 USD/QALY e 53.384 USD/QALY, respectivamente.

4.9 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

Basaran 2020

Basaran *et al.*, 2020⁹⁴, publicaram como resumo de congresso um estudo observacional retrospectivo cujo objetivo foi avaliar a efetividade e segurança da associação de ribociclibe + letrozol no programa de acesso gerenciado da Turquia no tratamento em primeira linha para pacientes com câncer de mama metastático, RH positivo e HER2 negativo.

Pacientes com a função da medula óssea preservada, intervalo QTc normal, e funções renais e hepáticas normais foram elegíveis. Elas receberam 600 mg de ribociclibe uma vez ao dia por 3 semanas, seguido por 1 semana de intervalo. Os dados foram coletados através de revisão de prontuários médicos.

Entre julho e novembro de 2017, foram incluídos 178 pacientes, sendo reportados os dados dos primeiros 101 pacientes analisados, cuja mediana de idade foi de 53 anos (intervalo: 33 a 81 anos) e o acompanhamento mediano de tratamento foi de 16 meses. Do total de pacientes, 46 apresentaram doença *de novo*, 78% dos pacientes estavam na pós-menopausa, 22% tinham supressão da função ovariana, 36% receberam quimioterapia adjuvante, 49% receberam TE adjuvante e 40% possuíam doença visceral.

Quanto aos desfechos de segurança, 30 pacientes tiveram neutropenia de grau 3, três pacientes tiveram neutropenia febril e cinco apresentaram elevação de grau 2-3 nos testes de função hepática. No entanto, não houve prolongamento do intervalo QT.

CONFIDENCIAL

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

Além disso, a redução da dose para 400 mg foi necessária em 16 pacientes. Ainda, quatro pacientes interromperam o ribociclibe devido à toxicidade, 22 devido à progressão e um paciente recusou o tratamento. A melhor resposta para 12 pacientes foi a remissão completa, e a mediana da SLP foi de 24,12 meses (IC 95%: 22,2 a 26,2).

Sendo assim, a efetividade e a toxicidade do ribociclibe associado ao letrozol em primeira linha de tratamento neste estudo foram semelhantes aos resultados de ECRs para pacientes com câncer de mama metastático RH positivo HER2 negativo.

Beck 2019

Beck *et al.*, 2019⁹⁵, publicaram como resumo uma análise da eficácia de ribociclibe em pacientes dos estudos MONALEESA-2, MONALEESA-3 e MONALEESA-7 que necessitam de redução de dose.

Para fins desta revisão, apenas os resultados relacionados ao estudo MONALEESA-2 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 a taxa de resposta global, a taxa de benefício clínico e segurança.

Em pacientes randomizadas para o grupo ribociclibe + letrozol, a redução de dose ocorreu em 169 dos 334 (51%) pacientes incluídos, sendo EAs o principal motivo para tal redução, principalmente neutropenia de todos os graus (69%).

Em pacientes sem redução da dose de ribociclibe, a SLP mediana no grupo ribociclibe + letrozol foi prolongada em comparação às pacientes tratadas com placebo + letrozol (27,7 meses *versus* 16,0 meses, respectivamente). Em pacientes com ≥ 1 redução de dose de ribociclibe, a SLP mediana foi de 25,3 meses.

A taxa de resposta global em pacientes com doença mensurável e sem redução de dose de ribociclibe foi de 46%. Já em pacientes que necessitaram de com ≥ 1 redução de dose, esta taxa foi de 62%. Adicionalmente, a taxa de benefícios clínicos em pacientes com doença mensurável e sem redução de dose de ribociclibe foi de 70% e em pacientes com ≥ 1 redução de dose foi de 88%.

Os EAs de grau 3 ou 4 mais comuns no grupo ribociclibe ($\geq 5\%$ pacientes; independente da causalidade ou redução da dose) *versus* placebo foram neutropenia (62% *versus*

CONFIDENCIAL

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

1%), leucopenia (21% *versus* 1%), hipertensão (13% *versus* 13%), aumento de ALT (10% *versus* 1%) e aumento de AST (6% *versus* 1%).

O estudo mostrou que, apesar da redução de dose em pacientes que iniciam com 600 mg, ribociclibe continua conferindo benefícios clínicos consistentes com os obtidos em dose plena.

O'Shaughnessy 2019

O'Shaughnessy *et al.*, 2019⁹⁶ publicaram como resumo de congresso uma análise de segurança em longo prazo do estudo MONALEESA-2.

Nesta análise (data de corte: outubro de 2018), 24% dos pacientes do grupo ribociclibe + letrozol (n=79) e 12% dos pacientes do grupo placebo + letrozol (n=39) ainda estavam em tratamento, com uma mediana de duração da exposição de 20,2 meses (amplitude: 0 a 54) no grupo ribociclibe + letrozol e de 14,1 meses no grupo placebo + letrozol.

A neutropenia foi o EA de interesse especial de maior frequência no grupo ribociclibe + letrozol (Tabela 19).

Os EAs foram os motivos mais frequentes para interrupção (73,4%) e redução da dose (56,6%) de ribociclibe + letrozol. As descontinuações ocorreram em 19,2% do grupo ribociclibe + letrozol e em 4,2% do grupo placebo + letrozol. No grupo ribociclibe + letrozol, os principais EAs que levaram a descontinuação foram aumento da alanina aminotransferase (ALT) (4,5%), doenças gastrointestinais (3,3%) e aumento da aspartato aminotransferase (AST) (2,7%). O prolongamento de QT levou a interrupção da dose em 0,9% dos pacientes (sem descontinuação). Neste seguimento prolongado, não foram reportadas mortes súbitas relacionadas ao prolongamento do intervalo de QT além do identificado previamente.

Tabela 19. EAs de interesse especial ajustados pela exposição. O'Shaughnessy, 2019.

Taxa por 100 pacientes em tratamento-ano	Grupo ribociclibe + letrozol (n=334)	Grupo placebo + letrozol (n=330)
Neutropenia	164,8	4,1
Infecções	67,4	60,5
Leucopenia	29,8	4,3
Doenças respiratórias	27,8	31,0

CONFIDENCIAL

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

Toxicidade hepatobiliar	18,8	11,6
Anemia	14,0	4,6
Toxicidade renal	6,9	2,4
Trombocitopenia	5,9	0,6
Prolongamento do intervalo de QT	4,7	2,6

Assim, os autores concluíram o uso de ribociclibe + letrozol no tratamento de primeira linha em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo levou a um perfil de segurança gerenciável e tolerável em longo prazo.

Tolaney 2018

Tolaney *et al.*, 2018⁹⁷, publicaram em um resumo de congresso os desfechos reportados pelos pacientes sobre qualidade de vida bem como domínios individuais em um subgrupo de pacientes tratadas em centros dos Estados Unidos no estudo MONALEESA-2.

O corte de dados deste estudo foi realizado em 29 de janeiro de 2016, e foram incluídos apenas pacientes dos Estados Unidos (n=213). A qualidade de vida foi avaliada usando os questionários EORTC QLQ-C30, o *EuroQol 5-domain 5 level* (EQ-5D-5L) escala visual analógica (EVA) de saúde geral e o escore dos sintomas da mama do (EORTC QLQ-BR23).

Os escores de estado de saúde global do EORTC QLQ-C30 foram mantidos entre os grupos e melhoraram ao longo do tempo no grupo que recebeu ribociclibe + letrozol (média no *baseline*: 69,1 [DP: 19,0]; em 8 meses: 71,3 [DP: 18,2]; e aos 16 meses: 73,0 [DP: 16,0]) e no que recebeu placebo + letrozol média no *baseline*: 69,9 [DP: 20,0]; aos 8 meses: 75,9 [DP: 19,2]; e aos 16 meses: 77,0 [DP: 15,0]). Tais resultados foram similares aos da população geral do estudo. Aos 16 meses, a proporção de pacientes que não apresentou deterioração $\geq 10\%$ de todos os escores de qualidade de vida foi semelhante entre os grupos de tratamento (Tabela 20).

CONFIDENCIAL

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

Tabela 20. Resultados de qualidade de vida de pacientes norte-americanos no estudo MONALEESA-2 aos 16 meses. Tolaney, 2018.

Desfecho	Tratamento	Pacientes sem deterioração ≥ 10% no escore, % (IC 95%)
EORTC QLQ-C30		
Estado de saúde global	Ribociclibe + letrozol (n=26)	64,0 (49,4 a 75,4)
	Placebo + letrozol (n=35)	50,5 (36,2 a 63,2)
Capacidade física	Ribociclibe + letrozol (n=21)	75,7 (62,6 a 84,7)
	Placebo + letrozol (n=17)	73,1 (57,2 a 83,9)
Capacidade emocional	Ribociclibe + letrozol (n=22)	71,6 (58,6 a 81,2)
	Placebo + letrozol (n=31)	59,7 (45,7 a 71,2)
Capacidade social	Ribociclibe + letrozol (n=17)	80,1 (68,5 a 87,8)
	Placebo + letrozol (n=26)	60,2 (44,1 a 73,0)
EORTC QLQ-BR23	Ribociclibe + letrozol (n=8)	88,0 (76,6 a 94,0)
	Placebo + letrozol (n=8)	86,2 (70,6 a 93,9)
EQ-5D-5L EVA de saúde global	Ribociclibe + letrozol (n=13)	86,6 (76,9 a 92,4)
	Placebo + letrozol (n=18)	73,4 (56,8 a 84,4)

EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*; EORTC QLQ-BR23: escore dos sintomas da mama do EORTC QLQ-Breast Cancer 23; EQ-5D-5L: *EuroQol 5-domain 5 level*; EVA: escala visual analógica.

Os autores concluíram que a combinação de ribociclibe + letrozol no tratamento em primeira linha para pacientes com câncer de mama metastático, RH positivo e HER2 negativo, que participaram do estudo MONALEESA-2 e tratadas em centros dos Estados Unidos durante levou a manutenção da qualidade de vida.

Estudos econômicos

Buehler 2019

Buehler *et al.*, 2019⁹⁸, publicaram como resumo de congresso uma análise de custo-efetividade de ribociclibe + letrozol comparado a palbociclibe + letrozol, no tratamento em primeira linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo sob a perspectiva do sistema de saúde privado do Brasil.

CONFIDENCIAL

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

Para isso, foi desenvolvido um modelo de sobrevida particionado, com três estados de saúde (SLP, com resposta global ou doença estável, doença progressiva e morte), simulando os custos e desfechos em um horizonte *lifetime*. Os valores em reais foram convertidos a dólares americanos a partir da cotação de 1USD para 3,97 BRL (em maio de 2019).

Nesta análise, ribociclibe + letrozol mostrou-se dominante em comparação com palbociclibe + letrozol, com uma economia de 28.619 USD e um ganho de 0,14 QALYs e 0,22 anos de vida. A análise de sensibilidade mostrou robustez do modelo.

Os autores concluíram que ribociclibe + letrozol leva a uma economia de custos frente a palbociclibe + letrozol no tratamento em primeira linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo sob a perspectiva do sistema de saúde privada do Brasil.

Avxentyev 2018

Avxentyev *et al.*, 2018⁹⁹, publicaram em formato de resumo uma análise econômica com o objetivo de investigar o impacto orçamentário de ribociclibe e palbociclibe no tratamento em primeira linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo sob a perspectiva do sistema de saúde da Rússia.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevida particionado para progressão do câncer de mama em uso de ribociclibe + letrozol e palbociclibe + letrozol. O horizonte temporal adotado foi de cinco anos.

Apesar de apresentarem SLP e SG sem diferenças significativas, em cinco anos, os custos totais por paciente com ribociclibe + letrozol (80.076 USD) foram 19% menores que com palbociclibe + letrozol, representando uma diferença de 18.653 USD. Os principais responsáveis pelo menor custo de ribociclibe + letrozol foram: menor custo mensal do medicamento e potencial redução de custo pela redução da dose. Ainda, observou-se que se 8.200 mulheres iniciarem o tratamento com ribociclibe + letrozol anualmente, haveria uma economia de 322 milhões USD quando comparado a palbociclibe + letrozol.

Assim, os autores concluíram que ribociclibe + letrozol é uma terapia que leva a economia frente a palbociclibe + letrozol no tratamento em primeira linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo sob a perspectiva do sistema de saúde da Rússia.

CONFIDENCIAL

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

Galve-Calvo 2018

Galve-Calvo *et al.*, 2018¹⁰⁰, publicaram uma análise econômica com o objetivo de avaliar a custo-efetividade de ribociclibe + letrozol frente a palbociclibe + letrozol no tratamento em primeira linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo sob a perspectiva do sistema nacional de saúde da Espanha.

Para isso, foi desenvolvido um modelo de sobrevida particionado baseado em coorte, com três estados de saúde (livre de progressão, com resposta completa, resposta parcial ou doença estável; doença progressiva; e morte). O horizonte temporal foi de 15 anos e os custos e desfechos foram descontados em 3,0%. Todos os custos foram expressos em valores de 2017 (EUR).

Na análise do caso base, o uso de ribociclibe + letrozol levou a custo incremental de 439,869, com aumento de 0,437 anos de vida e 0,285 QALYs frente a palbociclibe + letrozol. Isto levou a uma RCEI de 1.007,69 EUR/anos de vida ganhos e a uma razão custo-utilidade incremental (RCUI) de 1.543,62 EUR/QALY ganho (Tabela 21). Assim, considerando os limites de disposição a pagar entre 20.000 e 30.000 EUR/QALY ganho – limites mais frequentemente estabelecidos na Espanha – observou-se que ribociclibe + letrozol pode ter uma alternativa terapêutica custo-efetiva quando comparada ao palbociclibe + letrozol.

Nas análises de sensibilidade probabilística, considerando os limites de disposição a pagar mencionados acima, ribociclibe + letrozol estava abaixo destes limites em 78,10% das análises.

Tabela 21. Análise do caso base. Galve-Calvo, 2018.

	Ribociclibe + letrozol	Palbociclibe + letrozol	Ribociclibe + letrozol versus palbociclibe + letrozol
Custos (EUR)			
Primeira linha de tratamento	90.923,49	91.895,72	-972,23
Estado livre de progressão	4.155,48	3.902,99	252,49
Estado doença em progressão	1.798,47	1.474,23	324,24
Tratamentos subsequentes	4.925,20	3.975,62	949,58

CONFIDENCIAL

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

EA	317,24	369,93	-52,69
Fim da vida	3.458,24	3.519,78	-61,55
Custos	105.578,12	105.138,26	439,86
Desfechos em saúde			
Anos de vida	4,474	4,037	0,437
QALY	3,313	3,028	0,285
Razões incrementais			
RCEI (EUR/anos de vida ganhos)	-	-	1.007,69
RCUI (EUR/QALY ganhos)	-	-	1.543,62

EA: evento adverso; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão custo-utilidade incremental
QALY: anos de vida ajustados pela qualidade.

Os autores concluíram que ribociclibe + letrozol mostrou-se a opção terapêutica mais custo-efetiva quando comparada a palbociclibe + letrozol no tratamento em primeira linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo sob a do sistema de saúde nacional da Espanha.

Mistry 2018a

Mistry *et al.*, 2018⁹⁰, conduziram uma análise econômica com o objetivo de avaliar a custo-efetividade de ribociclibe + letrozol comparado a palbociclibe + letrozol e letrozol em monoterapia no tratamento em primeira linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo sob a perspectiva do terceiro pagador privado dos Estados Unidos. Os dados metodológicos desta análise foram descritos acima.

Neste tópico serão descritas apenas as comparações entre ribociclibe + letrozol e palbociclibe + letrozol.

Os custos com tratamento, estados de saúde e anos de vida estão descritos na Tabela 22. Em relação a custos e QALYs incrementais, o uso de ribociclibe + letrozol levou a um ganho de 0,086 QALYs e um custo incremental de 43.037 USD. Assim, ribociclibe + letrozol mostrou-se dominante em relação a palbociclibe + letrozol.

CONFIDENCIAL

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

Tabela 22. Custos totais e incrementais. Mistry, 2018.

	Tratamento		Incremental
	Ribociclibe + letrozol	Palbociclibe + letrozol	Ribociclibe + letrozol <i>versus</i> palbociclibe + letrozol
Custo da terapia (USD)			
Inibidor de CDK 4/6	228.605	256.393	-27.788
Letrozol	0	0	0
Monitoramento	196	116	80
Custo total da terapia	228.801	256.509	-27.708
Custos dos estados de saúde (USD)			
SLP	21.790	19.931	1.859
Respondedor	9.672	7.104	2.567
Doença estável	12.118	12.826	-708
Doença em progressão	150.772	167.575	16.803
Segunda linha +	27.285	27.285	0
EA	1.349	1.735	-386
Fim da vida	2.098	2.098	0
Custos totais dos estados de saúde	203.294	218.623	-15.330
Custo total (USD)	432.095	475.132	-43.037
Anos de vida			
Livre de progressão	2,61	2,38	
Doença em progressão	2,03	2,26	
Anos de vida totais	4,64	4,64	
QALYs			
Livre de progressão	2,17	1,99	
Doença em progressão	0,90	1,00	
QALYs totais	3,07	2,99	0,086

CONFIDENCIAL

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

RCEI

Dominado por ribociclibe +
letrozol

SLP: sobrevida livre de progressão; EA: evento adverso; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade.

Na análise de sensibilidade, os principais drivers do modelo foram: HR da SG, HR da SLP, custo da progressão da doença, utilidade da resposta e taxa de desconto do custo. A comparação de ribociclibe + letrozol *versus* palbociclibe + letrozol levou a uma redução do custo de 45.511 USD e a média de QALY incremental de 0,040. Assim, as probabilidades de ribociclibe + letrozol ser custo-efetivo frente ao palbociclibe + letrozol foi de 72,5%, 80,7% e 81,9% para os limites de 50.000 USD, 100.000 USD e 200.000 USD, respectivamente.

Com base nestes achados, os autores concluíram que ribociclibe + letrozol é dominante quando comparado ao palbociclibe + letrozol no tratamento em primeira linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo sob a perspectiva do terceiro pagador privado dos Estados Unidos.

Moller 2018

Moller *et al.*, 2018¹⁰¹, publicaram o resumo de congresso de uma análise econômica com o objetivo de estimar o custo e impacto orçamentário de ribociclibe + letrozol frente a palbociclibe + letrozol no tratamento em primeira linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo sob a perspectiva do pagador nacional da Dinamarca.

Para tal foi desenvolvido um modelo de impacto orçamentário de dois anos. Em uma coorte de 270 pacientes por ano, a inclusão de ribociclibe + letrozol estaria associada a uma economia total de aproximadamente 4,3 milhões DKK, em um horizonte temporal de dois anos. Tal economia se deveu principalmente aos menores custos de aquisição de ribociclibe + letrozol, que pode ser usado em menor dose, frente a palbociclibe + letrozol.

Os autores concluíram que o impacto orçamentário da introdução de ribociclibe + letrozol como tratamento padrão primeira linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo é uma capaz de levar a economia quando comparado a palbociclibe + letrozol.

CONFIDENCIAL

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

Hettle 2017

Hettle *et al.*, 2017¹⁰², publicaram como resumo de congresso uma análise de custo efetividade de ribociclibe + letrozol frente a palbociclibe + letrozol no tratamento em primeira linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo sob a perspectiva do sistema de saúde do Reino Unido (*National Health Service*).

Para isso, foi desenvolvido um modelo de sobrevida particionado, com três estados de saúde (livre de progressão, doença progressiva, e morte). Os custos e efeitos foram descontados em 3,5% ao ano, considerando um horizonte temporal *lifetime* de 40 anos.

Neste horizonte, o custo total descontado de ribociclibe + letrozol foi de 107.128 GBP *versus* 115.012 GBP para palbociclibe + letrozol, enquanto os valores de QALY descontados foram de 3,08 e 2,85, respectivamente. Com isso, ribociclibe + letrozol foi a alternativa terapêutica de menor custo (-7.884 GBP) e maior QALY (+0,230) que o comparador, sendo a estratégia dominante. Além disso, considerando um limite de 30.000 GBP/QALY, a probabilidade de ribociclibe + letrozol ser custo-efetivo frente a palbociclibe + letrozol foi de 77,25%.

Assim, os autores concluíram que ribociclibe + letrozol é dominante versus palbociclibe + letrozol em termos de custo efetividade no tratamento em primeira linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo.

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 100681157⁷⁵. 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 em peri/pré-menopausa, em combinação com TE pelo FDA e EMA^{103,104}.

Em relação às agências de ATS pelo mundo, ribociclibe, em associação aos inibidores de aromatase em primeira linha de tratamento das mulheres em pós- menopausa com CM RH+/HER2- avançado já foi recomendado pelo The National Institute for Health and Care Excellence, NICE, no mesmo momento em que foi aprovado para essa indicação também em mulheres na prémenopausa¹⁰⁵, apresentado recomendação positiva para a associação também com fulvestranto.

No Canadá, ribociclibe é recomendado pelo CADTH para todas suas indicações, incluindo a indicação da presente proposta¹⁰⁶.

Adicionalmente, no México, ribociclibe foi recomendado pelo Consejo de Salubridad General (CSG) para todas as indicações de ribociclibe, em 2021¹⁰⁷.

Na Itália, ribociclibe é recomendado para todas as indicações, recebendo o status de inovação para a presente indicação e em associação com fulvestranto¹⁰⁸.

Na Austrália, ribociclibe na presente indicação foi recomendação pela Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), em todas as suas indicações¹⁰⁹.

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

Um modelo de sobrevida particionado foi construído para estimar a SLP, sobrevida pós-progressão (SPP), anos de vida ganho (AV), AVAQs e custos dos tratamentos do CM metastático HR +/- HER2- em pacientes na pós-menopausa em primeira linha de tratamento e que supostamente recebem tratamento com ribociclibe associado ao letrozol para essa indicação. O modelo foi desenvolvido no Microsoft Excel. 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-2 e outras fontes publicadas. Os parâmetros de custos foram estimados com base nos valores praticados pelo Sistema Único de Saúde. O caso-base considera o preço PMVG 18% para ribociclibe. Um cenário alternativo possível, com o preço PMVG 0%, também é apresentado. A relação custo-efetividade incremental (RCEI) foi expressa em termos do custo incremental por ano de vida ganho. A relação custo-utilidade incremental foi expressa em termos do custo incremental por AVAQ ganho. O detalhamento do método é descrito a seguir.

5.1 Objetivo

O objetivo desta análise foi avaliar a relação de custo-efetividade incremental de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) em combinação com inibidores de aromatase (IA) no tratamento em primeira linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama RH positivo HER2 negativo localmente avançado ou metastático, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

5.2 População-alvo

A população alvo avaliada foi de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama RH positivo HER2 negativo localmente avançado ou metastático, não tratada previamente para a doença em estágio avançado, ou seja, em primeira linha de tratamento. A idade média assumida para as pacientes foi de 62 anos, conforme as características da população incluída no estudo MONALEESA-2⁶⁰.

Primeira linha é definida como pacientes que são diagnosticadas já com CM RH+/HER2- em estágio 4 (diagnóstico de novo) ou as pacientes que são consideradas hormonioterapia sensíveis, que representam as pacientes que são submetidas aos 5 anos de terapia adjuvante e o terminam e que venham a progredir em um período maior que um ano após o término da adjuvância.

CONFIDENCIAL

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

5.3 Horizonte temporal da análise e duração do ciclo

Foi considerado um horizonte temporal de toda a vida (acompanhamento das pacientes por até 40 anos), considerado suficientemente longo para avaliação da relação de custo e efetividade dos diferentes tratamentos avaliados^{110,111}. Considerou-se um ciclo mensal para representar a administração dos tratamentos. Correção de meio ciclo foi aplicada nos custos e desfechos.

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, detalhados adiante, não sendo considerados os custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, por exemplo, por não condizerem com a perspectiva adotada.

5.5 Intervenção

A intervenção considerada foi o ribociclibe associado letrozol. 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, conforme a posologia do estudo MONALEESA-2^{60,112}. A terapia com IA considerada foi letrozol 2,5 mg, uma vez por dia, por via oral, por 30 dias, conforme Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC).

5.6 Comparadores

Considerou-se a monoterapia de IA como comparador principal, podendo ser letrozol ou anastrozol, conforme disponível no SUS. Adicionalmente, a quimioterapia, que também é uma opção terapêutica de primeira linha disponível para o paciente tratado no SUS nessa indicação e frequentemente utilizada, também foi considerada como comparador, sendo possível, dessa forma, estimar a RCUI de ribociclibe + letrozol versus a quimioterapia.

CONFIDENCIAL

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

5.7 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 Saúde¹¹³.

5.8 Desfechos considerados

O desfecho de efetividade da análise foi o AVAQ (anos de vida ajustados pela qualidade), caracterizando, assim, uma análise de custo-utilidade. Também foi considerado o desfecho anos de vida (AV). 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 nos estados livre de progressão e pós-progressão, linhas subsequentes de tratamento (segunda e terceira linha) e eventos adversos.

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 + letrozol) e controle, dividida pela diferença dos AVAQs entre as diferentes estratégias de tratamento (ribociclibe + IA versus IA ou outro comparador) (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).

5.9 Estrutura do modelo econômico

Um modelo de sobrevivência particionado foi construído para avaliar o custo-efetividade do tratamento em primeira linha de pacientes na pós-menopausa com CM HR+/HER2- com ribociclibe + letrozol em relação aos comparadores definidos. Os estados do modelo incluem 3 estados de saúde mutuamente excludentes: sobrevivência livre de progressão (SLP), progressão de doença (PD) e um único estado para a morte (todas as causas). O estado de SLP foi subdividido em dois subestados correspondentes a SLP com resposta (completa ou parcial) e SLP com doença estável. Esses estados adicionais

CONFIDENCIAL

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

foram usados para gerar pesos de utility específicos do tratamento, consequentemente capturando os ganhos em qualidade de vida relacionados ao nível de resposta ao tratamento atingido pelo paciente.

No estado de SLP, o paciente pode se apresentar com doença estável, de onde pode transitar para os estados de SLP com resposta (de acordo com o critério RECIST, versão 1.1, em conformidade com o estudo MONALEESA-2), PD ou morte, a cada ciclo mensal. Presume-se que o estado de PD capture os desfechos clínicos experimentados pelos pacientes à medida que eles passam pelas segundas e posteriores linhas de tratamento. Depois de entrar em PD, só se pode permanecer no estado PD ou passar para o estado de morte. O estado de morte é um estado absorvivo, significando que os pacientes são considerados permanentes nesse estado, indefinidamente.

Cada estado de saúde apresenta custos e valores de utility próprios, relacionados ao tipo de tratamento e qualidade de vida específicos do estado de saúde em que o paciente se encontra. Pacientes com doença estável, que apresentam resposta ao tratamento, tem um incremento em qualidade de vida, enquanto aqueles que passam para PD apresentam uma consequente piora neste quesito. A ocupação do estado é modelada em intervalos mensais (365,25 / 12 dias) ao longo de um horizonte temporal de 40 anos.

Os dados de entrada do modelo incluem as ocupações nos estados, descontinuação do tratamento, probabilidades de EAs, valores de *utility* e custos. Sempre que possível, os dados de entrada do modelo foram baseados nos resultados do estudo MONALEESA-2, sendo sinalizados ao longo do texto

A Figura 16 representa esquematicamente a estrutura do modelo.

CONFIDENCIAL

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

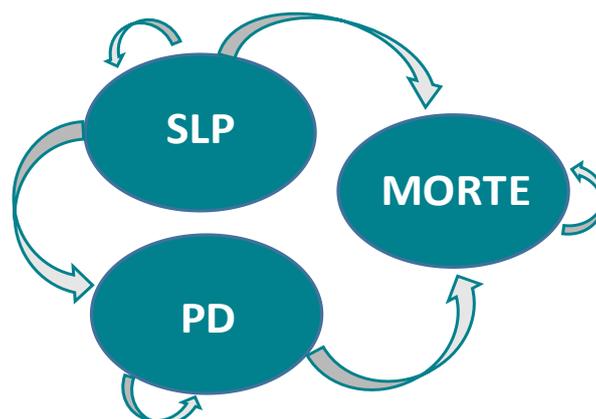


Figura 16. Representação esquemática do modelo.

5.10 Dados de eficácia e parametrização do modelo.

O modelo econômico baseia-se em uma abordagem de sobrevida particionada para determinar a proporção de pacientes em cada estado de saúde previamente definido (SLP, com resposta ou doença estável, PD e morte). Essa abordagem apoia-se em dois pilares principais: SG e SLP. A primeira é utilizada para determinar os pacientes que estão vivos, enquanto a segunda é utilizada para determinar o número de pacientes vivos e livres de progressão. A combinação das duas informações é utilizada para se estimar o número de pacientes com PD (DPr), conforme a Equação 2.

Equação 2. Definição geral de um modelo de sobrevida particionado.

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

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

Uma vez que a maior parte dos estudos clínicos tem um tempo de seguimento curto quando comparado ao horizonte de tempo modelado, a projeção das curvas de SG e SLP se faz necessária.

Duas abordagens diferentes foram utilizadas para a modelagem de acordo com o comparador selecionado:

CONFIDENCIAL

Dados individuais do estudo MONALEESA-2 para ribociclibe + letrozol e letrozol:

no caso da comparação entre a terapia com Kisqali™ (succinato de ribociclibe) e letrozol (monoterapia), foram utilizados os dados individuais do estudo MONALEESA-2 para as curvas de SG e SLP para a ocorrência dos eventos de cada opção terapêutica. Inicialmente foi selecionado o tipo de modelo de poderia ser utilizado para cada desfecho (modelos de efeito proporcional ou modelos de sobrevida independentes), baseado na inspeção visual do gráfico do log do Hazard cumulativo. Curvas paralelas no gráfico indicam que a suposição de riscos proporcionais, onde a sobrevida pode ser analisada usando um modelo de riscos proporcionais. Por outro lado, as curvas não paralelas indicam que o efeito do tratamento muda com o tempo e que a suposição de riscos proporcionais não é válida. Sob essas condições, recomenda-se que os modelos de sobrevida independentes sejam ajustados aos dados de cada braço do estudo.

HR de comparação indireta para os comparadores (*network meta-analysis*): uma vez que não existem dados de comparação direta entre Kisqali™ (succinato de ribociclibe) e os outros comparadores incluídos na análise (por exemplo, quimioterapia) a estratégia de parametrização das curvas individuais não é possível de ser realizada. Neste caso, deve ser recorrer a uma estimativa das curvas dos comparadores por meio de uma comparação indireta, aplicando-se os HR dos mesmos em relação a curva parametrizada do comparador comum que, no caso, é o letrozol. É importante ressaltar que esta é uma prática comum na elaboração de modelos econômicos e, quando seguindo os devidos requisitos de boas práticas, não traz inconsistências significativas aos resultados¹¹⁴. Para tanto, uma meta-análise em rede, de abordagem Bayesiana, foi conduzida (ANEXO 4).

Para a parametrização das curvas de SLP e SG, diversas funções paramétricas de sobrevivência foram testadas, sendo elas:

- Exponencial,
- Weibull,
- Log-normal,
- Log-logística,
- Gompertz,
- Gamma
- Gamma generalizada.

A distribuição de escolha para parametrização de cada uma das curvas foi definida pela combinação de critérios estatísticos e clínicos. As curvas de melhor ajuste para o longo

CONFIDENCIAL

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

prazo, de acordo com o *Akaike Information Criteria* (AIC), foram submetidas ao crivo de especialistas para a definição daquela que melhor representaria a história natural da doença (plausibilidade clínica).

A análise de sobrevivência foi realizada usando o pacote FlexSurv para o R.

Os parâmetros definidos para a modelagem dos dados de eficácia utilizados no modelo estão resumidos nas seções a seguir e detalhados no ANEXO 4.

5.11 Parametrização das curvas SLP

A análise visual do gráfico do log do hazard cumulativo de SLP demonstrou que o modelo de hazard proporcional não era apropriado, já que as curvas se cruzaram no tempo de 2 meses. Assim, uma série de modelos independentes foram ajustados aos dados do nível do paciente de cada braço do MONALEESA-2.

A Tabela 23 apresenta os valores do AIC para as funções paramétricas avaliadas, por comparador.

Tabela 23. AIC por função paramétrica de sobrevivência e comparador.

Classificação	Letrozol		Ribociclibe + letrozol	
	Distribuição	AIC	Distribuição	AIC
1	Spline 5 nós	1646,08	Spline 5 nós	1316,99
2	Spline 4 nós	1679,62	Spline 4 nós	1319,51
3	Spline 2 nós	1688,2	Spline 2 nós	1323,63
4	Spline 3 nós	1688,37	Spline 3 nós	1323,75
5	Log-normal	1688,6	Gompertz	1325,65
6	Gama generalizada	1689,1	Weibull	1325,9
7	Gama	1689,11	Gamma	1325,91
8	Weibull	1689,87	Generalised gamma	1326,7
9	Spline 1 nó	1690,52	Spline 1 nó	1327,6
10	Gompertz	1692,06	Exponential	1327,64
11	Log-logística	1692,66	Log-normal	1328,66
12	Exponential	1693,3	Log-logística	1328,77

* Pelo critério AIC de letrozol.

De acordo com a AIC, os modelos de melhor ajuste para letrozol foram os modelos spline de 5 e 4 nós e, considerando as distribuições convencionais, foram log-normal, gama generalizada, gamma e weibull. No grupo do ribociclibe, as distribuições de

CONFIDENCIAL

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

melhor ajuste de acordo com a AIC foram os splines de 5 nós e 4 nós. A distribuição convencional de melhor ajuste foi o Gompertz, seguido de perto pelo Gama e Gama generalizado.

A extrapolação da SLP (do corte de dados anterior DCO de janeiro de 2016) foi validada por meio de consulta com um especialista clínico, que culminou com a distribuição Gama como opção preferida para a análise de caso base proposta em ambos os braços porque a validação clínica e a qualidade estatística do ajuste foram consideradas igualmente importantes. O modelo Weibull também foi uma alternativa plausível.

A Figura 17 apresenta as curvas parametrizadas de SLP de ribociclibe + IA e IA (monoterapia).

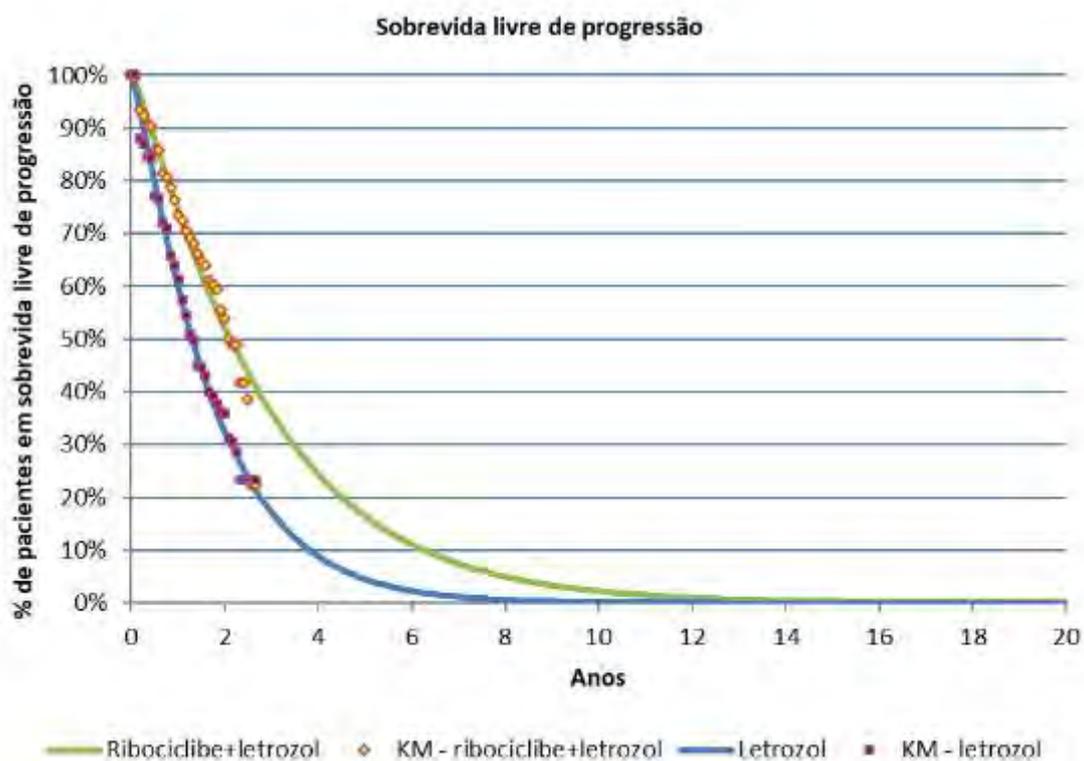


Figura 17. Parametrização das curvas de SLP de acordo com distribuição de melhor ajuste (gamma).

5.11.1 HR de SLP para os comparadores

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

CONFIDENCIAL

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

Equação 3. Cálculo das estimativas dos HRs para os comparadores

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

O HR para SLP para o comparador quimioterapia foi obtido por meio de uma meta-análise em rede de comparação indireta (ANEXO 4), onde a capecitabina em monoterapia foi o representante possível da quimioterapia.

Tabela 24. HR utilizados para a comparação indireta - SLP.

Comparador (versus letrozol)	Hazard ratio	Limite inferior do intervalo de credibilidade 95%	Limite superior do intervalo de credibilidade 95%
Meta-análise em rede – estudo original			
Ribociclibe + letrozol	0,56	0,43	0,72
Capecitabina	1,88	0,48	7,38

5.12 Sobrevida global

Conforme mencionado previamente, as curvas de SG de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) + letrozol e letrozol (monoterapia) foram ajustadas por meio de uma variedade de funções paramétricas de sobrevivência. A Tabela 25 apresenta os valores do AIC para cada uma dessas funções.

Tabela 25. AIC por função paramétrica de sobrevivência e comparador.

Classificação	Letrozol		Ribociclibe + Letrozol	
	Distribuição	AIC	Distribuição	AIC
1	Spline 2 nós	729,61	Gompertz	600,60
2	Gompertz	729,74	Weibull	601,99
3	Spline 3 nós	731,80	Gamma	602,49
4	Spline 1 nó	733,47	Log-logístico	602,52
5	Weibull	733,69	Spline 1 nó	602,83
6	Gamma generalizado	733,92	Spline 2 nós	603,16
7	Spline 4 nós	734,01	Spline 3 nós	605,70
8	Spline 5 nós	735,51	Spline 5 nós	606,28
9	Log-logístico	735,52	Log-normal	606,55
10	Gamma	735,99	Spline 4 nós	607,20
11	Log-normal	741,89	Exponencial	608,08
12	Exponencial	763,63	Gamma generalizado*	-

CONFIDENCIAL

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

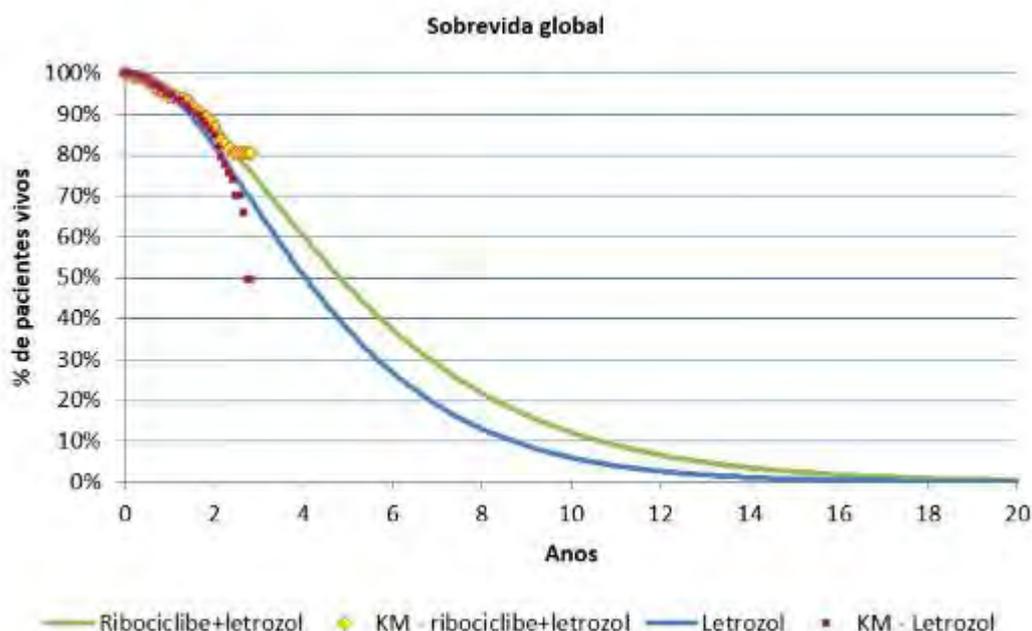
* Essas distribuições não convergiram e, portanto, não produziram nenhuma importância estatística dos valores do indicador de ajuste

De acordo com o AIC, as funções que melhor ajustam os dados de SG de letrozol foram:

- Log-normal;
- Gamma;
- Log-logística;
- Weibull.

A seleção da curva de melhor ajuste se deu por critérios exclusivamente clínicos para a extrapolação de longo prazo dos dados, já que todas as distribuições foram muito similares pelo critério AIC. É importante ressaltar que os resultados de AIC de letrozol balizaram a escolha da melhor distribuição paramétrica para a SG, uma vez que os dados de eficácia para comparação indireta serão extrapolados por meio deste comparador.

Após processo de validação das estimativas dos modelos plausíveis com o especialista (ANEXO 4), optou-se pela função **gamma** para parametrizar a SG de letrozol. De acordo com as boas práticas de análise de sobrevivência, a curva de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) deve seguir a mesma distribuição.



A

CONFIDENCIAL

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

Figura 18 apresenta as curvas parametrizadas de SG de ribociclibe + IA e IA (monoterapia).

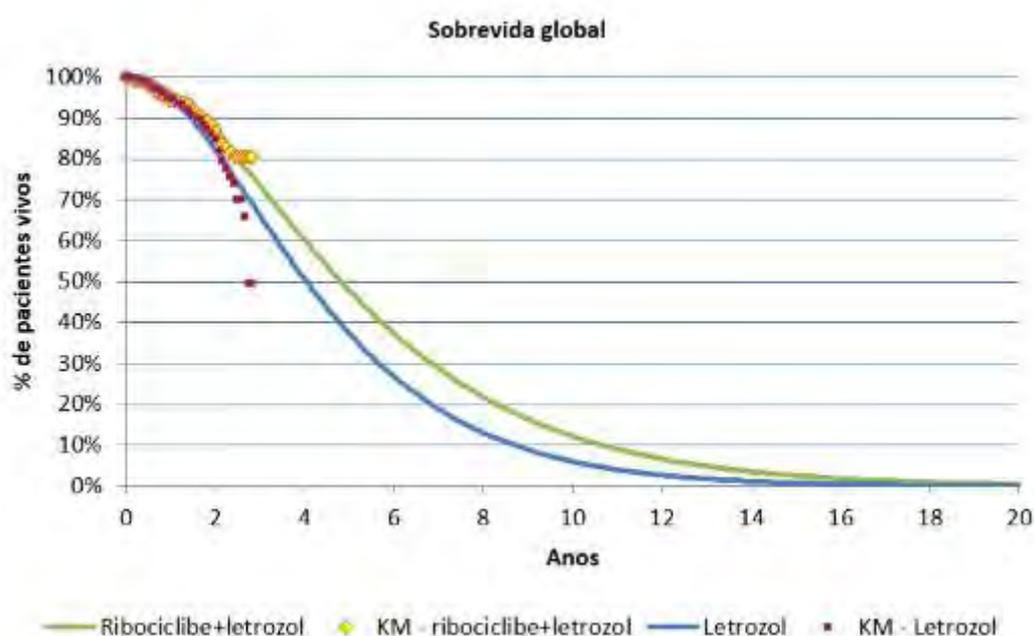


Figura 18. Parametrização das curvas de SG de acordo com distribuição de melhor ajuste (gamma).

5.12.1 SG para os comparadores

Não foi possível realizar uma meta-análise de comparação indireta para o comparador quimioterapia para o desfecho SG. Dessa forma, de maneira conservadora, adotou-se o HR de 1,00, equivalendo a eficácia da quimioterapia à eficácia de letrozol. Os dados são resumidos na Tabela 26 abaixo:

Tabela 26. HR utilizados para a comparação indireta - SG.

CONFIDENCIAL

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

Comparador (versus monoterapia de letrozol)	Tamanho médio do efeito do Hazard Ratio	Intervalo de credibilidade < 95%	Intervalo de credibilidade > 95%
Ribociclibe + letrozole †	0,746	0,52	1,08
Quimioterapia	1,00	NA	NA

5.13 Mortalidade na 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 IBGE¹¹⁵.

5.14 Taxa de resposta objetiva

As taxas de resposta utilizadas no modelo tiveram com base a taxa de resposta objetiva do braço letrozol, no estudo MONALEESA-2 (28,74%, em 12 meses). Já a taxa do comparador foi obtida por meio da aplicação do *odds-ratio* (OR) (vs. letrozol), extraído da meta-análise de comparação indireta conduzida internamente pelo demandante (ANEXO 4), à taxa de resposta objetiva de letrozol.

Para cada estratégia de tratamento no modelo, estimou-se a proporção de respondedores combinando a probabilidade de resposta no grupo de letrozol e placebo do estudo MONALEESA-2 com os OR do evento comparando o tratamento versus letrozol (metodologia descrita no ANEXO 4).

A Tabela 27 apresenta os valores de OR utilizados, bem como, a taxa de resposta objetiva calculada.

Tabela 27. Taxa de resposta objetiva.

Comparador	OR (vs. letrozol) (IC 95%)	Taxa de resposta objetiva
Letrozol	-	28,7%
Ribociclibe + letrozol	1,42 (1,2-1,66)	36,4%

CONFIDENCIAL

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

Comparador	OR (vs. letrozol) (IC 95%)	Taxa de resposta objetiva
Quimioterapia	1,05 (0,79-1,31)	29,8%

OR: odds ratio.

5.15 Descontinuação do tratamento

Pacientes tratados com ribociclibe e letrozol tiveram seus dados individuais analisados para compor o tempo de tratamento, provenientes do estudo MONALEESA-2.

De acordo com o critério AIC, os modelos que melhor se ajustaram à curva foram:

- Gompertz;
- Log-normal;
- Log-logística;
- Gamma generalizada;
- Spline de um nó.

As opções produziram extrapolações de curva que foram muito próximas, sendo todas as distribuições testadas eram passíveis de serem utilizadas. A definição se deu pela plausibilidade clínica das projeções de longo prazo (ANEXO 4).

Baseado no *goodness of fit* dos modelos, foi definida a **distribuição exponencial**.

CONFIDENCIAL

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

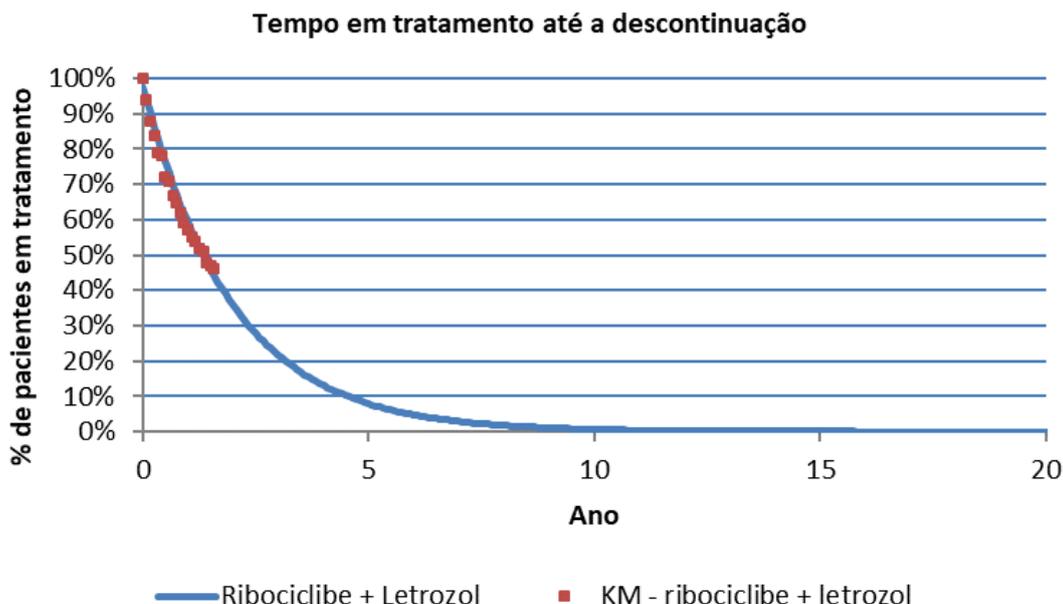


Figura 19. Parametrização da curva de tempo em tratamento de ribociclibe + letrozol (exponencial).

5.16 Incidência de eventos adversos

Os eventos adversos (EAs) considerados no modelo incluíram os eventos adversos de qualquer causa maior ou igual grau 3, provenientes do estudo MONALEESA-2 e literatura disponível para os demais comparadores^{116,117}. Para quimioterapia, os dados referente à capecitabina em 1L foram adotados de forma mais conservadora, já que as incidências de ventos são menores que com os taxanos¹¹⁶. Os eventos de grau 1-2 não foram considerados porque geralmente são autolimitados e, portanto, provavelmente não estão associados a custos substanciais de tratamento ou reduções na QVRS.

Os dados estão apresentadas na Tabela 28.

Tabela 28. Incidência de eventos adversos.

Comparador	Diarreia	Fadiga	Infecções	Náusea	Neutropenia febril	Neutropenia assintomática	Vômitos
Letrozol	0,9%	0,9%	2,4%	0,6%	0,0%	1,2%	0,9%
Ribociclibe + letrozol	2,4%	3,0%	0%	2,4%	1,2%	62,0%	3,6%
Quimioterapia	3,9%	6,8%	6,1%	2,0%	8%	0,3%	2,0%

CONFIDENCIAL

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

5.17 Valores de utility

Os desfechos clínicos foram mensurados em AVAQ e AV, sendo os AVAQ modelados de acordo com valores de utility derivados dos formulários EQ-5D aplicados aos pacientes durante a duração do estudo MONALEESA-2 e modelados de acordo com um modelo de regressão linear de efeitos mistos, que define os valores de utility para resposta (parcial ou completa), SLP estável ou PD.

Os valores de *utility* foram calculados por meio do mapeamento dos questionários EQ-5D e um modelo de regressão linear de efeitos mistos, apresentados na Tabela 29. É importante ressaltar que os valores obtidos do estudo não apresentaram diferença estatisticamente significativa quando estratificados por tratamento, isto é, a qualidade de vida do paciente é definida exclusivamente pelo seu estado de saúde, independente do tratamento utilizado. Dessa forma, os dados de ribociclibe e letrozol (monoterapia) foram agrupados, gerando um valor único de *utility* por estado de saúde. A diferenciação da qualidade de vida entre os comparadores se dá exclusivamente pelo tempo em que passam em cada um dos estados do modelo, consequência do efeito do tratamento ao qual as pacientes são submetidas.

Para os dados de utility referente ao estado de saúde “Doença em Progressão”, os dados originais do estudo MONALEESA-2 estavam muito instáveis, dado ao pequeno tamanho de amostra. Dessa forma, o valor de utility para esse estado foi obtido da literatura (estudo de Lloyd 2006¹¹⁸).

Tabela 29. Dados de *utility* utilizados no modelo.

<i>Utilities</i>	Valor
SLP com resposta	0,834
SLP com doença estável	0,829
Doença em progressão	0,0505
Morte	0,00

Estimativas de *disutilities* associados aos EAs de grau 3-4 foram estimadas a partir da literatura publicada, como o estudo da preferência do paciente por estados de saúde para mCM publicados por Lloyd et al.¹¹⁸. Uma vez que os valores não foram estimados para todos os eventos considerados no estudo de Lloyd e cols., alguns valores de

CONFIDENCIAL

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

disutilities foram assumidos ser como sendo os mesmos. Como não se identificou dados robustos sobre a duração dos EAs, foi assumido que todos os valores de *utility* teriam uma duração média de um mês.

Tabela 30. Disutility de eventos adversos do estudo M2

Evento adverso	Disutility	Duração (dias)
Diarreia	-0,006	30
Fadiga	-0,029	30
Infecção	-0,05	30
Náusea	-0,021	30
Neutropenia febril	-0,012	30
Neutropenia assintomática	-0,05	30
Vômito	-0,05	30

5.18 Uso de recursos e custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados à aquisição de medicamentos (1^a, 2^a e 3^a linha de tratamento), acompanhamento dos pacientes e manejo de eventos adversos.

O modelo considera apenas custos médicos diretos: aquisição de medicamentos, monitoramento, acompanhamento de rotina do estado livre de progressão e pós-progressão, linhas subsequentes de tratamento (segunda e terceira linha), custo do fim da vida e o manejo de eventos adversos relacionados ao tratamento.

5.18.1 Custos dos tratamentos

O custo mensal com aquisição de ribociclibe e palbociclibe foram definidos com base no Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com 18% de ICMS (lista CMED versão atualizada em 03 de março de 2021). A este foi adicionado o custo da Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (APAC) de hormonioterapia em primeira linha, código 03.04.02.034-6, Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado – 1^a linha, valor de R\$ 79,75. Uma análise de cenário possível, considerando o preço PMVG 0% para ribociclibe, também foi realizada. A terapia combinada de ribociclibe com IA teve seu custo calculado de acordo com as curvas de tempo em tratamento, de ambos os medicamentos, de acordo com o estudo MONALEESA-2. A intensidade da dose foi

CONFIDENCIAL

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

ajustada para Kisqali™ (succinato de ribociclibe), baseado na proporção de pacientes recebendo cada dose, conforme dados individuais dos pacientes obtidos do estudo MONALEESA-2.

Para compor o custo do grupo comparador, o valor mensal das APACs de hormonioterapia e quimioterapia em 1L, respectivamente de R\$ 79,75 e R\$ 1.700,00, foi multiplicado pelo tempo em SLP de cada terapia. Para hormonioterapia, foi obtido pela Área sob a Curva das curvas Kaplan Meyer obtidas do estudo MONALEESA-2, sob a premissa de que o tratamento é interrompido de acordo com a progressão da doença. Sob a mesma premissa, a SLP da quimioterapia obtida da meta-análise em rede foi utilizada para compor o custo do tratamento com quimioterapia.

A Tabela 31 abaixo resume os valores dos tratamentos utilizados.

Tabela 31. Custo com tratamento.

Tratamento	Preço no modelo	Preço no modelo	Custo ajustado por intensidade de dose	Custo ajustado por intensidade de dose
	PMVG 18%	PMVG 0%	PMVG 18%	PMVG 0%
Ribociclibe 600mg	R\$ 12.814,75	R\$ 10.226,34	R\$ 11.069,00	R\$ 8.833,00
Ribociclibe 400mg	R\$ 8.543,17	R\$ 6816,56	R\$ 7.379,00	R\$ 5.889,00
Ribociclibe 200 mg	R\$ 4.271,58	R\$ 3408,78	R\$ 3.690,00	R\$ 2.944,00
Hormonioterapia	R\$ 79,75	R\$ 79,75	R\$ 79,75	R\$ 79,75
Quimioterapia	R\$ 1.700,00	R\$ 1.700,00	R\$ 1.700,00	R\$ 1.700,00

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

5.18.1.1 Custos das terapias subsequentes

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

CONFIDENCIAL

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

quimioterapia de 2º linha (código Sigtap 03.04.02.014-1) o valor de R\$ 2378,90. O mesmo valor foi aplicado para a terceira linha.

Com base nos dados originais de um estudo Novartis obtidos por uma análise do DATASUS (novartis data on file), cuja metodologia será detalhada no ANEXO 6, mencionado na seção de impacto orçamentário, utilizou-se a participação de mercado das terapias acima estimada, que evidenciou que 77% das pacientes usam hormonioterapia em segunda linha e 23% usam em quimioterapia em segunda linha. Já para a terceira linha, foi considerada uma distribuição de 66% e 33% para hormonioterapia e quimioterapia, respectivamente, conforme evidência do estudo.

As Tabela 32 e Tabela 33 abaixo resumem essas estimativas.

Tabela 32. Composição dos custos dos tratamentos de segunda linha.

Distribuição dos tratamentos em segunda linha							
Terapia endócrina	77%						
Quimioterapia	23%						

Terapia endócrina	Duração	Custo mensal	Ribociclibe	IA	Palbociclibe + LZE	Fulvestranto	Quimioterapia
			Em uso	Em uso	Prop. of pts.	Prop of pts.	Prop of pts.
APAC 03.04.02.033-8	8.0	301,50	100%	100%	100%	100%	100%
Custo total			2.412	2.412	2.412	2.412	2.412

Quimioterapia	Duração	Custo mensal	Ribociclibe	IA	Palbociclibe + LZE	Fulvestranto	Quimioterapia
			Em uso	Em uso	Prop of pts.	Prop of pts.	Prop of pts.

CONFIDENCIAL

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

APAC							
03.04.02.014-1	5.0	2,378,90	100%	100%	100%	100%	100%
(Quimioterapia)							

Custo total			11.895	11.895	11.895	11.895	11.895
--------------------	--	--	--------	--------	--------	--------	--------

Tabela 33. Composição dos custos dos tratamentos de terceira linha.

Distribuição dos tratamentos em terceira linha

Terapia endócrina 66%

Quimioterapia 33%

			Ribociclibe	IA	Palbociclibe + LZE	Fulvestranto	Quimioterapia
Terapia endócrina	Duração	Custo mensal	Em uso	Em uso	Prop. of pts.	Prop of pts.	Prop of pts.
APAC							
03.04.02.033-8	5.0	301,50	100%	100%	100%	100%	100%
Custo total			1508	1508	1508	1508	1508

			Ribociclibe	IA	Palbociclibe + LZE	Fulvestranto	Quimioterapia
Quimioterapia	Duração	Custo mensal	Em uso	Em uso	Prop of pts.	Prop of pts.	Prop of pts.
APAC							
03.04.02.014-1	5.0	2,378,90	100%	100%	100%	100%	100%
(Quimioterapia)							
Custo total			11.895	11.895	11.895	11.895	11.895

CONFIDENCIAL

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

5.18.2 Custos dos eventos adversos

Os custos de manejo de eventos adversos foram aplicados integralmente no primeiro ciclo do modelo, sob a premissa de que os eventos adversos graves ocorrem nos primeiros 12 meses de tratamento. Foram incluídos apenas eventos que atendem os seguintes critérios: estarem relacionados ao tratamento e ser de grau 3 ou superior.

Os valores atribuídos aos EAs estão descritos na Tabela 34 abaixo:

Tabela 34. Custo de manejo de eventos adversos.

Evento adverso	Custo por evento
Diarreia	R\$ 439,00
Fadiga	R\$ 35,99
Infecções	R\$ 1.080,41
Náusea	R\$ 201,01
Neutropenia febril	R\$ 1.579,31
Neutropenia	R\$ 304,71
Vômitos	R\$ 630,06

O detalhamento dos itens que compõem os custos dos tratamentos dos eventos adversos se encontra no ANEXO 5.

5.18.3 Custo de acompanhamento dos pacientes em SLP e pós progressão

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 SIGTAP¹¹⁹.

O padrão de uso de recursos, bem como, os custos unitários utilizados e o custo total mensal estão apresentados na Tabela 35, para SLP, e Tabela 37, para pós progressão.

Maior detalhamento da composição dos custos encontra-se no ANEXO 5.

CONFIDENCIAL

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

Tabela 35. Custo de acompanhamento dos pacientes em SLP.

Item	Pacientes em uso	Utilização mensal	Custo (em R\$)	Custo mensal (em R\$)
Consulta com oncologista	100%	1	10	10
Bioquímica	100%	1	19,78	19,78
Hemograma completo	100%	1	4,11	4,11
Cintilografia óssea	10%	1	448,75	44,88
Tomografia computadorizada	100%	1	136,41	136,41
Custo total de acompanhamento em SLP				R\$ 215,18

Para ribociclibe, custos adicionais foram acrescentados para o estado SLP. A Tabela 36 abaixo resume os recursos e as frequências.

Tabela 36. Custo adicional de acompanhamento com os inibidores CDK 4/6 em SLP

Ribociclibe + LZ			
Item	Valor unitário (R\$)	Quantidade	Proporção pacientes
Teste de enzima hepática	2,0	2,0	100%
Hemograma completo	1,0	4,1	100%
ECG	5,2	3,0	100%
Total (R\$)			24

Tabela 37. Custo de acompanhamento dos pacientes em progressão.

Item	Pacientes em uso	Utilização mensal	Custo (em R\$)	Custo mensal (em R\$)
------	------------------	-------------------	----------------	-----------------------

CONFIDENCIAL

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

Consulta com clínico	20%	1	10	2
Consulta com oncologista	100%	1	10	10
Bioquímica	100%	1	19,78	19,78
Hemograma completo	100%	1	4,11	4,11
Painel metabólico	100%	1	40,34	40,34
Cinetilografia óssea	10%	1	448,75	44,88
Tomografia computadorizada	100%	1	136,41	136,41
Custo total de acompanhamento em progressão				R\$ 257,52

5.18.4 Custo de fim da vida

O custo do tratamento de paciente terminal foi definido de acordo com o valor médio de internação, em 2019, para o procedimento 03.03.13.006-7 – Tratamento de pacientes sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas. O custo atribuído ao fim da vida foi de R\$ 1.176,97.

5.19 Análises de sensibilidade

Análises de sensibilidade determinística e probabilística foram realizadas, conforme descrições.

5.19.1 Análise de sensibilidade determinística

Uma análise de sensibilidade determinística unidirecional foi realizada variando cada parâmetro-chave pelo seu erro padrão ou intervalo de confiança 95% ou $\pm 25\%$ do valor esperado (caso base) com base na disponibilidade dos dados. Os seguintes parâmetros foram incluídos como parte da análise de sensibilidade de uma via:

- Taxa de desconto varia entre 1,5% e 6%;
- Custos: gerenciamento de doenças, aquisição de tratamento, administração e monitoramento variados $\pm 25\%$;

CONFIDENCIAL

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

- *Utilities*: estados de SLP e PD variando de acordo com o erro padrão;
- Disutilities para os eventos adversos;
- Dados clínicos: HR de ribociclibe aplicada para SLP/SG variando nos limites do IC 95%;
- Horizonte temporal mínimo 25 e máximo 60 anos;
- Custo de ribociclibe por apresentação.

5.19.2 Análise de sensibilidade probabilística

O objetivo da análise de sensibilidade probabilística é avaliar a variação nos resultados do modelo decorrente da incerteza em torno de cada parâmetro individual utilizado no modelo.

Para realizar uma análise de sensibilidade probabilística, as distribuições probabilísticas são atribuídas a cada *input* do modelo e usadas para selecionar aleatoriamente novos valores plausíveis. Cada novo valor amostrado é aplicado no modelo, com os resultados do modelo sob cada novo valor sendo registrado. Este processo é então repetido para um grande número de interações. A série de resultados registrados na análise de sensibilidade probabilística pode ser usada para quantificar a variação geral nos resultados.

Os principais parâmetros na análise de sensibilidade probabilística incluíram:

- Dados clínicos;
- Dados de custo;
- Dados de *utility*.

A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 2.000 simulações. Um resumo das distribuições aplicadas na análise de sensibilidade probabilística é fornecido abaixo. As distribuições utilizadas seguem as recomendações descritas nos manuais de avaliação econômica em saúde.

CONFIDENCIAL

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

Tabela 38. Distribuições aplicadas na análise de sensibilidade probabilística

Grupo	Parâmetros	Distribuição
Dados Clínicos	Distribuições de sobrevida para SLP e SG	Distribuição normal multivariada, com correlações entre forma e parâmetros de escala
Dados de custo	Custos de gerenciamento de doenças para SLP e PD; Custo de aquisição; Custo administrativo; Custo de monitoramento; Custo do evento adverso; Outros custos	Distribuições Gamma
Dados de utility	Pesos de utility atribuídos aos estados SLP e PD; Desutilidade de AE	Distribuições Beta; Distribuições Gamma

5.20 Resultados do caso-base (ribociclibe PMVG 18%):

Para confirmar os dados diretamente no modelo matemático, há a necessidade de, na aba principal dos resultados, manter a coluna F linha 16 em “head-to-head” para obter os valores referentes à comparação com letrozol. Para a comparação com quimioterapia, essa mesma célula tem que ser alterada para “fully incremental”, porque os modelos usam matrizes independentes e essa é a forma correta de obter os resultados.

Os resultados de custo e efetividade foram avaliados ao longo de um horizonte de tempo de 40 anos (*lifetime*), com uma taxa de desconto de 5% para custos e desfechos foram obtidos.

Na comparação com letrozol em monoterapia, a Tabela 39 abaixo resume os resultados:

Tabela 39. Resultados da análise de custo-utilidade – cenário base.

Comparador	Custo total	Custo incremental	AV	AV incremental	AVAQ	AVAQ incremental
Ribociclibe + IA	R\$ 234.789	-	5,93	-	3,84	-

CONFIDENCIAL

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

IA	R\$ 26.842	R\$ 207.948	4,10	1,83	2,61	1,23
RCUI (R\$ / AVAQ salvo)						R\$ 169.213
RCEI (R\$ / AV salvo)						R\$ 113.621

Assim, considerando o cenário Ribociclibe + IA vs IA (monoterapia), obteve-se um custo incremental de R\$ 207.948 por paciente com a estratégia Ribociclibe + IA em relação ao letrozol em monoterapia, bem como AV incremental de 1,83 e AVAQ incremental de 1,23. Os resultados de RCUI foram de R\$ 169.213,00/AVAQ e R\$ 113.621/AV salvo.

Na comparação com quimioterapia, Ribociclibe + IA vs QT apresentou um custo incremental de R\$ 175.977,00 por paciente com a estratégia Ribociclibe + IA em relação ao comparador, bem como AV incremental de 0,70 e AVAQ incremental de 0,91. Os resultados de RCUI foram de R\$ 193.356/AVAQ salvo e R\$ 252.232,00/AV salvo.

Comparador	Custo total	Custo incremental	AV	AV incremental	AVAQ	AVAQ incremental
Ribociclibe + IA	R\$ 225.163	-	4,80	-	3,30	-
QT	R\$ 49.186	175.977,00	4,1	0,70	2,39	0,91
RCUI (R\$ / AVAQ salvo)						R\$ 193.356
RCEI (R\$ / AV salvo)						R\$ 252.232

5.21 Resultados do cenário possível (ribociclibe PMVG 0%)

Para confirmar os dados diretamente no modelo matemático, há a necessidade de, na aba principal dos resultados, manter a coluna F linha 16 em “head-to-head” para obter os valores referentes à comparação com letrozol. Para a comparação com quimioterapia, essa mesma célula tem que ser alterada para “fully incremental”.

Os resultados de custo e efetividade foram avaliados ao longo de um horizonte de tempo de 40 anos (*lifetime*), com uma taxa de desconto de 5% para custos e desfechos foram obtidos.

Na comparação com letrozol em monoterapia, a Tabela 41 abaixo resume os resultados:

CONFIDENCIAL

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

Tabela 41. Resultados da análise de custo-utilidade – cenário possível.

Comparador	Custo total	Custo incremental	AV	AV incremental	AVAQ	AVAQ incremental
Ribociclibe + IA	R\$ 194.973	-	5,93	-	3,84	-
IA	R\$ 26.842	R\$ 168.131	4,10	1,83	2,61	1,23
RCUI (R\$ / AVAQ salvo)						R\$ 136.814
RCEI (R\$ / AV salvo)						R\$ 91.865

Assim, considerando o cenário Ribociclibe + IA vs IA (monoterapia), obteve-se um custo incremental de R\$ 168.131 por paciente com a estratégia Ribociclibe + IA em relação ao letrozol em monoterapia, bem como AV incremental de 1,83 e AVAQ incremental de 1,23. Os resultados de RCUI foram de R\$ 136.814/AVAQ salvo e R\$ 91.865/AV salvo.

Na comparação com quimioterapia, Ribociclibe + IA vs QT apresentou um custo incremental de R\$ 136.161,00 por paciente com a estratégia Ribociclibe + IA em relação ao comparador, bem como AV incremental de 0,70 e AVAQ incremental de 0,91. Os resultados de RCUI foram de R\$ 149.608/AVAQ salvo e R\$ 195.163,00/AV salvo.

Comparador	Custo total	Custo incremental	AV	AV incremental	AVAQ	AVAQ incremental
Ribociclibe + IA	R\$ 185.347	-	4,80	-	3,30	-
QT	R\$ 49.186	136.161,00	4,1	0,70	2,39	0,91
RCUI (R\$ / AVAQ salvo)						R\$ 149.608
RCEI (R\$ / AV salvo)						R\$ 195.163

5.22 Análise de sensibilidade do caso-base

5.22.1 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 2.000 simulações. Os resultados estão apresentados na Figura 20 para o desfecho AVAQ para o cenário base.

CONFIDENCIAL

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



Figura 20. Análise de sensibilidade probabilística – Plano de custo-efetividade.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mantiveram-se coerentes com aqueles apresentados no cenário base, com todas as estimativas, exceto 3 simulações, concentradas dentro do mesmo quadrante no plano de custo-efetividade. A RCUI decorrente dessa análise foi estimada em R\$ 171.742,00.

5.22.2 Análise de sensibilidade 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, o gráfico de tornado abaixo apresenta as principais variáveis que impactaram nas estimativas de RCUI. (Figura 21).

CONFIDENCIAL

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

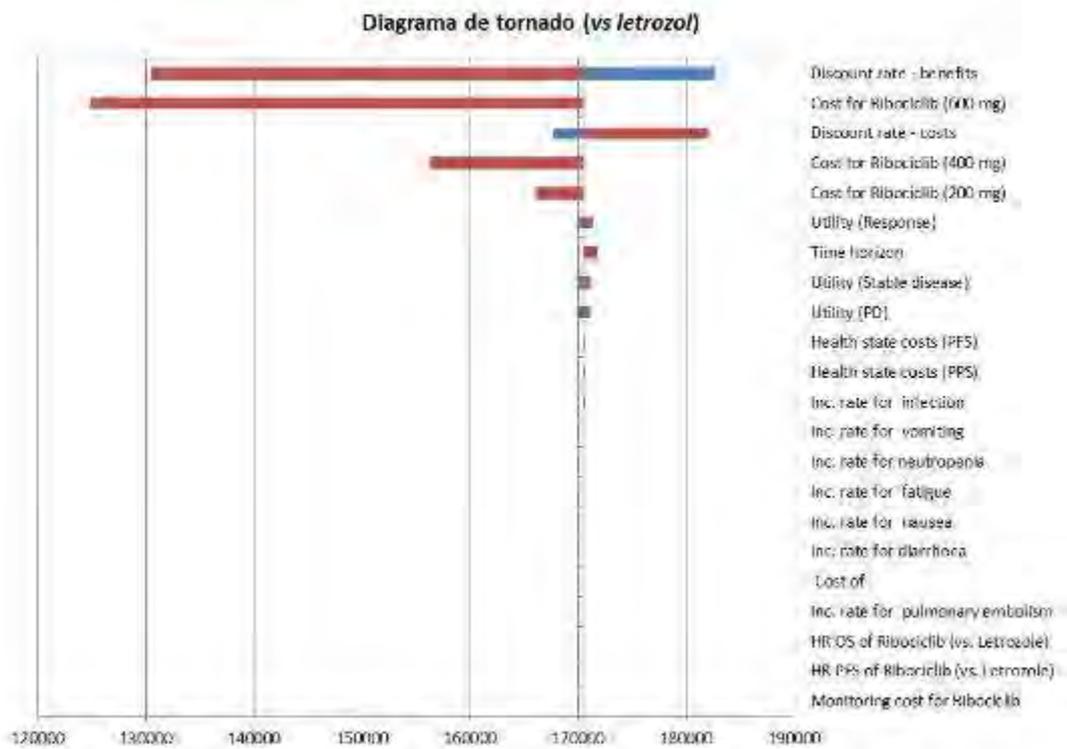


Figura 21. Resultados da análise de sensibilidade univariada – Diagrama de tornado.

Os resultados mais sensíveis da análise foram a taxa de desconto nos benefícios, seguido do preço de ribociclibe na dose de 600 mg e taxa de desconto nos custos.

CONFIDENCIAL

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

AVALIAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

6 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) + um inibidor de aromatase como opção de tratamento de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH positivo e HER2 negativo, em primeira 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 tempo de tratamento para cada alternativa, a paciente recebe até a terceira linha de tratamento após sofrer as progressões da doença (detalhes e referências na seção 6.2). É importante destacar que o modelo carrega os pacientes de um ano para outro, com base do tempo de exposição ao tratamento. Assim, cada ano entram pacientes novos, mas, como o período de exposição ao ribociclibe ultrapassa um ano, os pacientes são acumulados e os custos com o tratamento com ribociclibe consideram a soma dos custos referentes aos novos e pacientes do ano anterior. 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, descritos a seguir

O caso base representa o preço de ribociclibe utilizando os valores de PMVG 18% (lista CMED atualização em 03/03/2021). 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

CONFIDENCIAL

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

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 – hormonioterapia e quimioterapia, primeira e segundas linhas) no período e que apresentaram o CID C50 e depois limitar pelo tipo RH+/HER2-. 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, está em uso de anastrozol e troca para fulvestranto; ou está em uso de quimioterapia em 2L e troca 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 foram classificados de acordo com a linha de tratamento, prevalência para o ano de 2015, e novos pacientes por linha, a partir de então, os pacientes puderam ser estratificados conforme o seguinte quantitativo:

Tabela 43. 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

CONFIDENCIAL

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

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 44. Estimativa de pacientes em 1L atendidos pelo SUS.

	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Hormonioterapia 1L	8591	2221	2615	3042	3331	19800
Quimioterapia 1L	1495	1091	1162	1097	1084	5929
Total	10086	3312	3777	4139	4415	25729

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 1L de tratamento, tanto com hormonioterapia, quanto em quimioterapia, são apresentados na Tabela 45 abaixo e foram os utilizados para a projeção de pacientes para o ano 2022.

Tabela 45. Prevalência de pacientes em tratamento de 1L estratificado por ano.

Tipo	Linha	2015	2016	2017	2018	2019
Hormonioterapia	1L	8591	7529	7680	8265	9022
Quimioterapia	1L	1495	1604	1691	1620	1593
Total	1L	10086	9133	9371	9885	10615

A projeção para os anos subsequentes foi feita usando a função “projeção linear” do Excel. 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 **10.723 pacientes**.

Entretanto, esse total representa todos os pacientes, independentemente da faixa etária. Assim, há a necessidade de selecionar a população em pós-menopausa, conforme estudo MONALEESA-2^{60,112}.

CONFIDENCIAL

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

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. Dessa forma, conseqüentemente, 61% dos casos representam a população em pós-menopausa.

Assim, aplicando 61% nos 10.723 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 **6.541 pacientes**.

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

Os dados de novos pacientes em tratamento de 1L no SUS, com base no estudo original Novartis, retirados da Tabela 44 são resumidos abaixo:

Tabela 46. Dados de novos pacientes tratados em 1L pelo SUS

Tipo	Linha	2016	2017	2018	2019
Hormonioterapia	1L	2221	2615	3042	3331
Quimioterapia	1L	1091	1162	1097	1084
Total	1L	3312	3777	4139	4415

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

Tabela 47. Dados projetados de pacientes tratados em 1L pelo SUS.

Tratamento	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Hormonioterapia 1L + Quimioterapia 1L	4829	5196	5563	5930	6297	6664	7031

Entretanto, assim como na estimativa de prevalência acima, aplica-se 61% nos totais acima para representarem os casos em pós-menopausa⁹, tendo, dessa forma, a população elegível para os anos seguintes do modelo estimadas em:

Tabela 48. Estimativa projetada de quantidade de novos pacientes em pré-menopausa tratados no SUS

Tratamento	2023	2024	2025	2026
Hormonioterapia 1L + Quimioterapia 1L	3617	3841	4065	4289

CONFIDENCIAL

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

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

Tabela 49. População elegível ao tratamento.

População	2022	2023	2024	2025	2026
Total	6541	3617	3841	4065	4289

6.2 Estimativas de tempo em tratamento das alternativas:

Estimativas das medianas dos períodos em tratamento das alternativas foram consideradas para compor o custo com os tratamentos. Os dados para ribociclibe foram obtidos do estudo MONALEESA-2 da publicação mais atualizada, que representam o maior seguimento (20,2 meses⁶⁰).

Os dados para os comparadores foram obtidos do estudo original DATASUS Novartis, cuja a metodologia e resultados estão descritos em detalhes no ANEXO 6. Também foram utilizadas as estimativas das medianas no modelo. A Figura 22 abaixo apresenta os resultados das estimativas:



Figura 22. Médias e medianas dos tempos em tratamento no SUS, por tipo de tratamento.

A Tabela 50 abaixo apresenta as estimativas de eficácia consideradas e as respectivas referências.

Tabela 50. Estimativas de eficácia consideradas no impacto orçamentário.

Tratamento	1L (meses)	2L (meses)	3L (meses)
Ribociclibe + IA	20,2	NA	NA

CONFIDENCIAL

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

Tratamento	1L (meses)	2L (meses)	3L (meses)
Hormonioterapia	7	8	5
Quimioterapia	5	5	5

6.3 Participação 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 52), 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) 1º Linha – código Sigtap 03.04.02.033-8
 - Quimioterapia Paliativa do Carcinoma de Mama avançado (doença metastática ou recidivada) - 1ª Linha – código Sigtap 03.04.02.013-3
- **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 (Tabela 53).

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:

Tabela 51. Total de pacientes que interagiram com o sistema no período, por linha de tratamento e tipo de tratamento recebido.

Etapa	Quantidade de Pacientes	Pacientes		
		Share quimioterapia	Hormonioterapia	Share hormonioterapia

CONFIDENCIAL

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

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 contabilizar os gastos com a terapia de segunda e terceira linha, as participações de mercado obtidas com base nos dados do DATASUS na tabela acima, para segunda e terceira linha, foram adicionalmente considerados (2° linha: hormonioterapia 77% e quimioterapia 23%; 3° linha: hormonioterapia 33% e quimioterapia 67%).

Tabela 52. 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 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, utilizando as projeções de novos pacientes para 2022 (5563 novos pacientes, Tabela 49, sendo pós-menopausa 61%, portanto, 3393), os outros 3148 (resultado da diferença entre 6541 e 3393) continuariam seus tratamentos já vigentes,

CONFIDENCIAL

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

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 10,2% (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 53. Cenário projetado (com a incorporação de ribociclibe).

Comparador	2022	2023	2024	2025	2026
Ribociclibe + NSAI	10,2% sobre a prevalência 15% (novos pacientes)	21,0%	27,0%	33,0%	40,0%
Hormonioterapia 1L	69,2%	60,8%	56,2%	51,6%	46,2%
Quimioterapia 1L	20,7%	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 MONALEESA-2¹¹² foram consideradas. Assim, há descrito que 57,5% dos pacientes reduziram dose, sendo que 34,4% reduziram uma dose e 23,10% reduziram 2 doses. Dessa forma, o custo mensal do tratamento com ribociclibe no caso base foi estimado em R\$ 9.372,00 (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\$ 7.479,00. O valor da APAC de hormonioterapia de 1L (R\$79,75) 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 Procedimento Ambulatorial (APAC), respectivamente de R\$ 79,75 e R\$ 1.700,00.

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 54. Custos dos tratamentos.

Tratamento	Preço da apresentação PMVG 18%	Preço da apresentação PMVG 0%	Proporção em uso	Custo proporcional PMVG 18%	Custo proporcional PMVG 0%
Ribociclibe 600mg	R\$ 12.814,75	R\$ 10.226,34	42,5%	R\$ 5.446	R\$ 4.346
Ribociclibe 400 mg	R\$ 8.543,17	R\$ 6.817,56	34,4%	R\$ 2.939	R\$ 2.345
Ribociclibe 200 mg	R\$ 4.271,58	R\$ 3.408,78	23,1%	R\$ 987	R\$ 787
Hormonioterapia	R\$ 79,75	R\$ 79,75	100%	R\$ 79,75	R\$ 79,75
Quimioterapia	R\$ 1.700,00	R\$ 1.700,00	100%	R\$ 1.700,00	R\$ 1.700,00

6.5 Custos de Eventos adversos

As frequências de eventos adversos para os tratamentos com IA e Ribociclibe + IA foram estimados com base nos dados apresentados no estudo MONALEESA-2 e estão apresentadas na Tabela 55 juntamente com o custo do manejo desses eventos, cujo detalhamento dos itens que os compõem, com base na opinião dos especialistas, encontram-se no ANEXO 5.

Para os comparadores, as frequências para IA foram obtidas do estudo MONALEESA-2, de quimioterapia, de um estudo em primeira linha de pacientes metastáticas com CM, adotando, de forma conservadora, a capecitabina como representante (menor incidência de eventos)¹¹⁶

CONFIDENCIAL

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

Tabela 55. Custo de manejo de eventos adversos.

Evento adverso	Ribo + IA	IA	QT	Custo por evento
Diarreia	2,4%	0,9%	3,9%	R\$ 439
Fadiga	3,0%	0,9%	6,8%	R\$ 36
Infecções	0%	2,4%	6,1%	R\$ 1.080
Náusea	2,4%	0,6%	2,0%	R\$ 201
Neutropenia febril	1,2%	0%	8,0%	R\$ 1.579
Neutropenia assintomática	62,0%	1,2%	0,3%	R\$ 304,71
Vômitos	3,6%	0,9%	2,0%	R\$ 630
Anemia	1,2%	1,2%	12,9%	R\$ 1.736

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

A partir do total de pacientes elegíveis e dos custos totais de tratamento de cada comparador e tratamentos subsequentes, pode-se calcular o impacto orçamentário resultante da incorporação do tratamento com ribociclibe ao SUS, conforme a Tabela 56.

Tabela 56. Análise de impacto orçamentário (custos tratamentos + tratamentos subsequentes e eventos adversos, em R\$).

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Acumulado
Referência	44.423.946	86.327.066	162.662.192	172.145.158	199.388.842	664.947.203
Projetado	115.603.131	208.412.884	314.989.155	421.787.306	511.550.256	1.572.342.732
Incremental	71.179.186	122.085.818	152.326.963	249.642.148	312.161.414	907.395.529

Os resultados da análise de impacto orçamentário demonstram a necessidade de um investimento incremental cumulativo em 5 anos de aproximadamente R\$ 907.395.529, representando uma média anual de aproximadamente R\$ 181,4 milhões

CONFIDENCIAL

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

6.6.1 Resultado de cenários: variações de participação de mercado de ribociclibe + IA para o caso-base (ribociclibe PMVG 18%)

Na análise de cenário 1, todos os parâmetros utilizados no caso-base se mantiveram exatamente iguais, exceto as participações de mercado do cenário projetado.

No cenário mais otimista, as participações de mercado dos comparadores foram mantidas no cenário referência e foram reduzidas para ribociclibe, estimadas conforme a Tabela 57 abaixo.

Tabela 57. Análise de cenário 1: Menores participações de mercado para ribociclibe que o do caso base

Comparador	2022	2023	2024	2025	2026
Ribociclibe + NSAI	7,6% sobre prevalência 10,0% nos novos pacientes	15,0%	20,0%	25,0%	30,0%
Hormonioterapia 1L	71,1%	65,5%	61,6%	57,8%	53,9%
Quimioterapia 1L	21,3%	19,5%	18,4%	17,3%	16,1%

Nesse cenário, os resultados são apresentados na Tabela 58 abaixo:

Tabela 58. Resultados do impacto orçamentário do de cenário 1 (custos tratamentos + tratamentos subsequentes + eventos adversos, em R\$) – menor participação de mercado de ribociclibe.

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Acumulado
Referência	44.423.946	86.327.066	162.662.192	172.145.158	199.388.842	664.947.203
Projetado	97.493.692	175.146.221	273.939.520	361.267.997	433.509.903	1.341.357.333
Incremental	53.069.747	88.819.155	111.277.328	189.122.839	234.121.061	676.410.129

Os resultados da análise de impacto orçamentário no cenário alternativo 1 demonstram um impacto incremental médio anual de aproximadamente R\$ 135,2 e um total acumulado, em 5 anos, de aproximadamente R\$676,4 milhões

CONFIDENCIAL

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

Em um segundo cenário, onde a participação de mercado de ribociclibe foi simulada como maior que a definida no base-case, temos a seguinte distribuição:

Tabela 59. Análise de cenário 2: Maiores participações de mercado para ribociclibe que o do caso base.

Comparador	2022	2023	2024	2025	2026
Ribociclibe + NSAI	10,2% sobre a prevalência 15% (novos pacientes)	20,0%	30,0%	40,0%	50,0%
Hormonioterapia 1L	69,1%	61,6%	53,9%	46,2%	38,5%
Quimioterapia 1L	20,7%	18,4%	16,1%	13,8%	11,5%

Nesse cenário, os resultados são apresentados abaixo.

Tabela 60. Resultados do impacto orçamentário do de cenário 2 (custos tratamentos + tratamentos subsequentes, em R\$) – maior participação de mercado de ribociclibe.

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Acumulado
Referência	44.423.946	86.327.066	162.662.192	172.145.158	199.388.842	664.947.203
Projetado	115.603.131	205.056.776	322.569.616	474.741.701	589.590.610	1.707.561.835
Incremental	71.179.186	118.729.711	159.907.424	302.596.543	390.201.768	1.042.614.631

Os resultados da análise de impacto orçamentário no cenário alternativo 2 demonstram um impacto incremental médio anual de aproximadamente R\$ 208,5 e um total acumulado, em 5 anos, de aproximadamente R\$ 1,04 bilhão.

6.6.2 Análise de cenário possível (ribociclibe PMVG 0%):

A partir do total de pacientes elegíveis e dos custos totais de tratamento de cada comparador e tratamentos subsequentes, pode-se calcular o impacto orçamentário resultante da incorporação do tratamento com ribociclibe ao SUS, com base no preço definido por PMVG 0%, conforme a Tabela 61.

CONFIDENCIAL

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

Tabela 61. Análise de impacto orçamentário (custos tratamentos + tratamentos subsequentes e eventos adversos, em R\$).

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Acumulado
Referência	44.423.946	86.327.066	162.662.192	172.145.158	199.388.842	664.947.203
Projetado	100.477.149	180.821.641	279.639.500	370.491.888	445.948.886	1.377.379.064
Incremental	56.053.203	94.494.575	116.977.308	198.346.730	246.560.044	712.431.861

Os resultados da análise de impacto orçamentário demonstram a necessidade de um investimento incremental cumulativo em 5 anos de aproximadamente R\$ 712,4 milhões, representando uma média anual de R\$ 142,4 milhões

6.6.3 Resultado de cenários: variações de participação de mercado de ribociclibe + IA – cenário possível (ribociclibe PMVG 0%)

Na análise de cenário 1, todos os parâmetros utilizados no caso-base se mantiveram exatamente iguais, exceto as participações de mercado do cenário projetado.

No cenário mais otimista, as participações de mercado dos comparadores foram mantidas no cenário referência e foram reduzidas para ribociclibe, estimadas conforme a Tabela 62 abaixo.

Tabela 62. Análise de cenário 1: Menores participações de mercado para ribociclibe que o cenário possível

Comparador	2022	2023	2024	2025	2026
Ribociclibe + NSAI	7,6% sobre prevalência 10,0% nos novos pacientes	15,0%	20,0%	25,0%	30,0%
Hormonioterapia 1L	71,1%	65,5%	61,6%	57,8%	53,9%
Quimioterapia 1L	21,3%	19,6%	18,4%	17,3%	16,1%

Nesse cenário, os resultados são apresentados na Tabela 63 abaixo:

CONFIDENCIAL

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

Tabela 63. Resultados do impacto orçamentário do de cenário 1 (custos tratamentos + tratamentos subsequentes, em R\$) – menor participação de mercado de ribociclibe.

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Acumulado
Referência	44.423.946	86.327.066	162.662.192	172.145.158	199.388.842	664.947.203
Projetado	86.216.069	155.114.734	248.066.522	322.407.833	384.308.875	1.196.114.032
Incremental	41.792.123	68.787.669	85.404.330	150.262.674	184.920.033	531.166.829

Os resultados da análise de impacto orçamentário no cenário alternativo 1 demonstram um impacto incremental médio anual de R\$ 106,2 e um total acumulado, em 5 anos, de aproximadamente R\$ 531,1 milhões.

Em um segundo cenário, onde a participação de mercado de ribociclibe foi simulada como maior que a definida no base-case, temos a seguinte distribuição:

Tabela 64. Análise de cenário 2: Maiores participações de mercado para ribociclibe que o cenário possível.

Comparador	2022	2023	2024	2025	2026
Ribociclibe + NSAÍ	10,2% sobre a prevalência 15% (novos pacientes)	20,0%	30,0%	40,0%	50,0%
Hormonioterapia 1L	69,1%	61,6%	53,9%	46,2%	38,5%
Quimioterapia 1L	20,7%	18,4%	16,1%	13,8%	11,5%

Nesse cenário, os resultados são apresentados abaixo.

Tabela 65. Resultados do impacto orçamentário do de cenário 2 (custos tratamentos + tratamentos subsequentes, em R\$) – maior participação de mercado de ribociclibe.

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Acumulado
---------	------	------	------	------	------	-----------

CONFIDENCIAL

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

Referência	44.423.946	86.327.066	162.662.192	172.145.158	199.388.842	664.947.203
Projetado	100.477.149	178.287.207	285.163.813	412.565.437	507.588.897	1.484.082.503
Incremental	56.053.203	91.960.142	122.501.621	240.420.279	308.200.055	819.135.300

Os resultados da análise de impacto orçamentário no cenário alternativo 2 demonstram um impacto incremental médio anual de aproximadamente R\$ 163,8 e um total acumulado, em 5 anos, de aproximadamente R\$ 819,1 milhões

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 incorporação¹²⁰.

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 econômico¹²¹. 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 SUS¹²². 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\$1.783,01¹²³. 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^{117,124}. 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 implantado¹²⁵, 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.

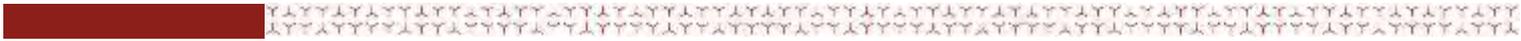
Conforme já mencionado, grande parte dos pacientes irá precisar reduzir dose para manejo dos eventos adversos. No estudo MONALEESA-2, esse percentual observado foi de 57,5%⁶⁰. Por causa disso e pela conveniência da posologia de ribociclibe, o aspecto mais importante de implementação da tecnologia ribociclibe 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, mensalmente¹²⁶.

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 finalizasse 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, 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 letrozol 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. 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. 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

CONFIDENCIAL

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

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.

Atualmente, a combinação de ribociclibe e IA já é recomendada para o tratamento de primeira linha pacientes com câncer de mama metastático ou localmente avançado RH positivo HER2 negativo em pós-menopausa por diretrizes nacionais^{37,38} e internacionais^{73,74}. 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, recomendado pela Agência Nacional de Saúde Suplementar, ciclo 2019-2020. 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) nessa perspectiva, 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 nos sistemas de saúde.

As evidências científicas avaliando a eficácia e segurança do ribociclibe no tratamento de primeira linha das mulheres em pós menopausa com 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 randomizados¹²⁷, também adotada pelo Ministério da Saúde⁸⁰. Após a condução do estudo, foram identificadas sete publicações em artigos completos, referentes ao ensaio clínico randomizados pivotal MONALEESA-2^{60,112}.

Como resultados, os estudos demonstraram que o uso de ribociclibe em associação com letrozol em primeira linha do tratamento da paciente em pós menopausa com CM

CONFIDENCIAL

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

RH+/HER2- avançado foi significativamente superior ao comparador em monoterapia associado ao placebo no desfecho SLP, com benefício consistente entre os subgrupos considerados, na taxa de resposta objetiva e taxa de benefício clínico. A SLP para associação de ribociclibe + letrozol foi de 25,3 meses versus 16,0 na monoterapia com letrozol, correspondente a uma redução de risco de progressão estimado em 43%⁶⁰. Em relação à qualidade de vida, a introdução de mais um tratamento ao tratamento padrão não prejudicou a qualidade de vida da paciente, promovendo sua manutenção. Especificamente no domínio dor do questionário de qualidade de vida, ribociclibe + letrozol foi capaz de reduzir a dor da paciente, com significância estatística, em relação à monoterapia com letrozol. Em relação ao desfecho sobrevida global, os dados permanecem imaturos e, portanto, inconclusivos, motivo pelo qual o estudo ainda se encontra em andamento. De acordo com o plano de análise estatística do estudo MONALEESA-2, o número de análises interinas está definido, com correção do valor de p para significância estatística para múltiplas testagens pelo método Lan-DeMets O'Briam Fleming, assim como o número de eventos necessários para se testar a hipótese alternativa de diferença entre os grupos em cada análise pré planejada. Dessa forma, até o presente momento, esse número de eventos não foi alcançado e a hipótese não pode ainda ser novamente testada.

Nos últimos anos, vários novos medicamentos foram propostos e recomendados para o CM metastático, especificamente por serem capazes de demonstrar superioridade em relação aos seus comparadores no desfecho SLP¹²⁸, tendo este sido cada vez mais aceito como desfecho substituto à SG. Muitas vezes, quando os estudos avaliam ambos os desfechos SLP e SG, eles são capazes de demonstrar sua superioridade clínica e estatística na SLP, mas não na SG¹²⁸. Outras vezes, a observação da significância estatística no desfecho SG é evidenciada, porém as limitações metodológicas do estudo não permite validar sua significância^{129,130}. Os inibidores de aromatase, por exemplo, que até o advento dos inibidores CDK 4/6 representavam o tratamento de escolha de primeira linha do CM HR+ avançado mais recomendados pelas diretrizes clínicas em nível mundial, não tem aumento significativo na SG demonstrados por estudos clínicos, apesar de sua superioridade clínica e estatística na SLP em relação às TE alternativas, demonstrada por diversos ensaios clínicos¹³¹. No ensaio clínico randomizado aberto SWOG 0226, que avaliou a associação de fulvestranto 500 mg e anastrozol comparado à monoterapia com anastrozol no tratamento das mulheres pós-menopáusicas em 1L, o HR para mortalidade foi estimado em 0,82 (IC 95%: 0,69-0,98), com significância estatística estimada por um valor de p de 0,03 proveniente de uma segunda análise

CONFIDENCIAL

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

interina dos dados, realizada sem nenhuma correção do valor de p para múltiplas testagens, o que compromete a validação de seus achados sobre a significância estatística.

Uma forma de lidar com as incertezas dos resultados para o desfecho SG é estimar a correlação entre a SLP e SG. Em um estudo com essa finalidade conduzido no contexto específico da indicação de uso do ribociclibe, do CM HR+/HER2- avançado⁷², Forsythe e cols. encontraram uma forte e significativa associação entre os desfechos SLP/TTP e SG, sendo que, na análise de regressão multivariada, evidenciaram que o ganho de um mês na SLP/TTP foi equivalente ao ganho de 0,78 meses na SG.

Além desses achados, há de se considerar que ribociclibe em associação à TE comprovou superioridade na SG em dois estudos independentes, com magnitudes de efeito consistentes entre os estudos, demonstrando benefícios nesse desfecho independentemente da associação (inibidores de aromatase e fulvestranto), independentemente do status de menopausa (pré, peri e pós menopausa) e independentemente da linha de tratamento (primeira e segunda). No caso do tratamento de primeira linha de pacientes pré-menopausa, onde ribociclibe em associação aos inibidores de aromatase foi o único representante de inibidores CDK 4/6 estudado, houve a redução de risco para morte de 29%⁶⁸, com uma mediana de SG de 57,8 meses⁶⁹, marco nunca antes alcançado por nenhum tratamento para esse tipo de CM. Na associação com fulvestranto, o estudo MONALEESA-3 avaliou o tratamento de primeira e segunda linha, com redução de risco de morte em 28%, em primeira e segunda linha, mediana de SG não alcançada em primeira linha e de 40,2 meses em segunda linha^{70,71}. Para o desfecho SLP, as magnitudes de efeito também foram consistentes, variando entre 41% e 45% os riscos de redução de progressão de doença^{60,68,70,71,132}.

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, ribociclibe tem efetividade comprovada por um grande estudo de mundo real, o estudo COMPLEMENT-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

CONFIDENCIAL

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

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 achados¹³³⁻¹³⁹.

A importância do desfecho sobrevida global (SG) para a consolidação da eficácia de um tratamento oncológico é altamente reconhecida, mas ainda assim permanece controverso se SG ou a SLP é o desfecho mais apropriado em ensaios clínicos em pacientes com câncer metastático, especialmente para tratamentos em primeira linha com doenças mais indolentes^{140,141}. O desfecho SG, definido como o tempo desde a randomização do paciente no estudo até a morte, é uma medida objetiva, sua interpretação é direta e ele representa uma medida que aborda a avaliação de eficácia e segurança da intervenção. Entretanto, ele é influenciado pela eficácia das terapias subsequentes pós-progressão (e consequentemente pela mediana de tempo de sobrevida pós-progressão) ou crossover de tratamentos^{141,142}. Já a SLP é um desfecho cujos dados maturam mais rápido e, consequentemente, menor tempo de seguimento do estudo é necessário; em adição, este desfecho é menos influenciado por causas concorrentes de morte, além de não ser influenciado por tratamentos administrados após a progressão. Desta forma, mais que a significância estatística, difícil de ser observada em condições clínicas que suportam grande períodos de sobrevida pós progressão, como no caso do CM metastático, os resultados de um tratamento devem ser interpretados em termos de relevância clínica (diferença absoluta na mediana de tempo de sobrevida global ou magnitude da redução de risco relativo para mortalidade).

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. Consequentemente, 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-2, a introdução de um novo medicamento, ribociclibe, ao tratamento com letrozol, promoveu a manutenção da qualidade de vida das pacientes, o que é um resultado considerado positivo dentro do

CONFIDENCIAL



contexto de adição de um tratamento que, ainda que altamente manejáveis, apresenta perfil distinto de eventos adversos. Além disso, a associação de ribociclibe e letrozol promoveu uma redução clinicamente significativa (> 5 pontos) na pontuação da dor já na semana 8 e foi mantida até o Ciclo 15 no braço do ribociclibe. Um aumento estatisticamente significativo na dor, observada por meio da área sobre a curva, também foi observado no braço do ribociclibe⁸⁵.

Reduzir a dor por causa de câncer é um achado altamente relevante para as pacientes. A dor, assim como a fadiga, é o sintoma mais frequente e persistente após o tratamento do câncer¹⁴³, afetando entre 16 e 73% dos pacientes¹⁴⁴⁻¹⁴⁶, com forte relação com a diminuição da qualidade de vida e maior auto-percepção de incapacidade^{145,147}. A prevalência cumulativa estimada em 3 anos é de 43% das mulheres¹⁴⁸. Apesar das altas incidências e prevalência relatadas de dor por câncer e seus tratamentos, a capacidade de avaliar esse sintoma no câncer continua sendo um desafio clínico, devido à complexidade da doença e à experiência subjetiva da dor¹⁴⁹. Por consequência, acaba não sendo adequadamente tratada, apesar das recomendações que o controle eficaz da dor seja incluído como parte do plano de tratamento¹⁵⁰. Evidências complementares demonstram que as pacientes com CM e metástases ósseas, sem doença visceral, têm maior probabilidade de ter dor não adequadamente controlada em comparação às mulheres que apresentavam metástases em outras localidades sistêmicas¹⁵¹. Tais achados poderiam ser explicados porque, diferentemente das mulheres com doença visceral, que são mais frequentemente monitoradas e acompanhadas regularmente por seus médicos assistentes, as pacientes que apresentam apenas metástases ósseas são comumente tratadas com terapias orais, sendo vistas com menor regularidade pela equipe clínica, não apresentando as devidas queixas e não buscando adequadamente o controle de sintomas¹⁵¹. Desta forma, a melhora da dor observada com o tratamento com ribociclibe introduz uma nova consideração para a seleção do tratamento nessa população de pacientes e atua como suporte adicional para o benefício do ribociclibe mais letrozol nesta população de pacientes.

O CM é uma experiência muito onerosa para a vida da paciente, marcada por desafios físicos, emocionais e psicológicos¹⁵². Além de ser uma experiência traumática, que muda a vida do paciente, está associado a altos níveis de ansiedade, dor física e sofrimento emocional, com prejuízo na autoimagem e autoestima, sexualidade e feminilidade da mulher^{114,153-157}. Recentemente, uma revisão sistemática e meta-síntese de estudos qualitativos sintetizou décadas de evidências científicas que focaram em como o CM é vivenciado e afeta a vida pessoal das pacientes em todos os estágios da

CONFIDENCIAL

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

doença, por meio de suas próprias narrativas⁶¹. Cento e oitenta estudos, de 30 países, foram incluídos na revisão, representando 4.066 histórias de pacientes com CM. Dentre os achados, o período do tratamento do CM esteve agudamente associado aos efeitos tóxicos dos tratamentos, fadiga grave e limitações funcionais. As mulheres também experimentaram dificuldades com a perda de cabelo durante a quimioterapia⁶¹. Limitações funcionais pós-tratamento e dor física resultante do tratamento também estiverem frequentemente relatadas em suas narrativas⁶¹. A experiência de ter doença avançada foi associada principalmente à necessidade de monitorar continuamente a condição (no caso das sobreviventes), evitando ou negando a condição como uma estratégia de enfrentamento. Nesta fase de progressão da doença, a morte se tornou uma realidade para as mulheres, assim como o desenvolvimento de resistência contra a doença⁶¹. O momento mais difícil, entretanto, foi a experiência de progressão da doença. Os sentimentos prevaletentes descritos incluíram a raiva, o estado de choque, descrença, tristeza, desapontamento, medo, ainda que presente também o sentimento de aceitação⁶¹. Dessa forma, fica evidente que a SLP é um desfecho duro e clinicamente relevante para as pacientes, onde ribociclibe, nesse contexto, demonstrou ofertar longos 25,3 meses de doença sem progressão¹⁵⁸.

Com a extensão do tempo livre de progressão, a paciente posterga de forma importante a necessidade de quimioterapia, que é uma opção terapêutica mais utilizada em linhas posteriores. Um estudo original Novartis, conduzido com dados do DATASUS no período de 2015 a 2019 (metodologia no ANEXO 6), demonstrou que, ainda a participação de mercado da quimioterapia em primeira e segunda linhas não represente 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^{117,124}. 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 sexual¹⁵⁹, além das toxicidades relacionadas, comumente experimentadas pelas pacientes (fadiga grave, vômitos constantes, neutropenia febril, estomatite, síndrome mão-pé, etc)¹¹⁸. Além dos eventos adversos graves, está associada a uma baixa SLP e SG quando comparada à TE¹⁶⁰ e a toxicidades relacionadas ao tratamento que levam a reduções substanciais na QVRS e alta carga de sintomas^{118,161}.

CONFIDENCIAL

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

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^{162,163}. Assim, o perfil de segurança do tratamento com ribociclibe no estudo MONALEESA-7 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, foi evidenciado. Os eventos adversos graus 3 ou 4 relatados em uma maior proporção de pacientes no grupo de ribociclibe foram neutropenia, leucopenia e aumento da alanina-amino-transferase. 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 1,5% do grupo ribociclibe.

Ainda em relação à segurança do ribociclibe, o evento prolongamento do intervalo QT foi observado nos 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 (<1%).

Câncer de mama em pacientes na pós-menopausa no SUS

Conforme mencionado, a Novartis conduziu um estudo original em CM RH+/HER2- utilizando dados do DATASUS, cuja metodologia está detalhada no ANEXO 6 do presente documento. Dentre muitas questões de pesquisa, algumas delas focaram em observar o perfil das pacientes que são usuárias o SUS.

Um primeiro aspecto que foi observado foi a realização de mamografias, considerando tanto a diagnóstica quanto a de rastreamento. Para mapear o número de mamografias realizadas, foi utilizado o campo de quantidade produzida, que representa o que, de

CONFIDENCIAL

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

fato, foi produzido, independentemente da quantidade que foi aprovada para reembolso. Em alguns casos, principalmente quando se aborda o share das mamografias, foi utilizado o número de APACs devido a um dos procedimentos considerados ser bilateral, enquanto que o outro não (ou seja, não é volume). Assim, no período de jan/2015 a jun/2020 foram aprovadas 20.350.950 APACs que correspondem a 21.138.510 procedimentos realizados (uma mesma APAC pode autorizar a realização de duas mamografias). Sendo 19.243.135 (94,6%) APACs de mamografia bilateral para rastreamento e 1.107.815 (5,4%) de mamografias diagnósticas. Esse número de APAC foi realizado em 13.124.903 pessoas que fizeram pelo menos uma mamografia, representando uma média de 1,6 procedimentos por pessoa ao longo do período. Ainda que a recomendação do Ministério da Saúde e do INCA seja realizar mamografias de rastreamento bianual dentro da faixa de 50 a 69 anos¹⁶⁴, e, considerando como proxy a idade de 50 anos para definir os casos em pré e pós menopausa, 61,57% das 13.124.903 pessoas que realizaram mamografia no período estão dentro da faixa etária (de 50 a 69 anos) recomendada pelo SUS para rastreamento; e 29,26% das pessoas estão entre 40 e 49 anos (pré menopausa). O resumo desses dados encontra-se na Figura 23 abaixo:

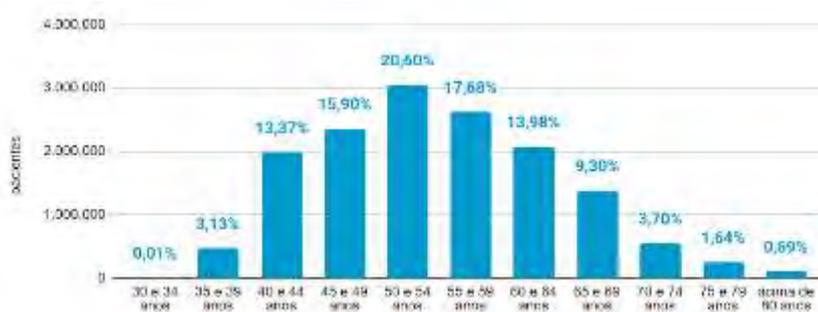


Figura 23. Pacientes do sexo feminino que realizaram mamografia de rastreamento agrupados por faixa etária.

Porém, quando se considera a população feminina brasileira (IBGE 2019) para a respectiva faixa etária, observa-se que a taxa média de cobertura das mamografias na população entre 50 e 59 anos foi de 22,87% ao longo do período, sendo uma taxa considerada baixa para essa faixa de população, dada as recomendações do INCA.

CONFIDENCIAL

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



Figura 24. Cobertura de mamografias para pacientes do sexo feminino entre 50 e 69 anos.

Quando a análise foi realizada por Unidade Federativa, a taxa de cobertura foi calculada por meio da seguinte fórmula:

Equação 4. Estimativas dos HRs para os comparadores

$$\frac{\text{quantidade média anual de pacientes que realizaram mamografia}}{(\text{população feminina da UF em 2019} \div 2)}$$

Obtendo os seguintes resultados sumarizados na Figura 25 abaixo:



Figura 25. Taxa de cobertura de mamografias da população feminina de 50 a 69 anos.

Ainda que os programas de rastreamento do CM variem muito entre os estados, observa-se uma taxa de cobertura muito aquém do ideal. Por meio desses dados, não é possível afirmar se as pacientes não realizem mamografia de rastreamento, podendo, ainda que usuárias do SUS, realizar tais exames em rede privada de saúde. De qualquer

CONFIDENCIAL

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

forma, é sabido que o rastreamento é o grande responsável pela detecção precoce do CM na população. CM em estágios precoces tem grande chance de cura.

Assim, o estudo original Novartis DATASUS também objetivou identificar em quais estágios as pacientes iniciam seus tratamentos no SUS. Devido a limitação das bases, não é possível determinar o estágio do CM no momento do diagnóstico, uma vez que nem o sistema SISCAN (Sistema de Informação do Câncer), nem o DATASUS disponibilizam informações sobre o estadiamento no momento do diagnóstico. Dessa forma, foi utilizado o estadiamento reportado na ocasião do primeiro atendimento (quimioterapia ou radioterapia) durante o período de interesse.

Foram selecionados os pacientes com CM RH+/HER2- e que iniciaram o tratamento (quimioterapia ou radioterapia) a partir de 2015 (novo pacientes). Por meio desses filtros foram identificados 146.804 pacientes (146.804 de 384.178), sendo que 139.842 (95,3%) iniciaram seus tratamentos com quimioterapia e 6.962 (4,7%) com radioterapia. Foi observado que pacientes que iniciam seus tratamentos com radioterapia o fazem em estágios iniciais (in situ, estadiamento I e II) mais do que pacientes que iniciam com quimioterapia, sendo 76,6% em radioterapia e 61,4% em quimioterapia. Em estágios avançados, esse padrão se inverte, sendo o paciente mais frequentemente tratado com quimioterapia (38,7% vs 23,5%, respectivamente).

Para analisar a distribuição dos novos pacientes usuários do SUS a partir de 2015 entre os estágios do CM, foi utilizado o estadiamento conforme procedimento realizado, independentemente do estágio reportado na APAC. Como não há radioterapia específica para estágio, as análises foram feitas apenas para quimioterapia. Foi observado que os pacientes em quimioterapia iniciam seus tratamentos em estágio mais avançado, conforme demonstra a Figura 26 abaixo:

CONFIDENCIAL

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



Figura 26. Variação do share de estágio de pacientes no início de tratamento quimioterápico ao longo do período.

Tais dados evidenciam que, infelizmente, há grandes proporções de pacientes diagnosticados em estágios avançados de doença, ainda que não representem a maioria e se observe uma tendência de queda nessas proporções.

Em relação à proporção dos casos que representam a mulher em pós-menopausa, adotando > 50 anos como proxy, o estudo original Novartis identificou estimativas de mesma magnitude que as disponíveis em literatura de epidemiologia nacional, estimados em 61%⁹. Porém, quando estratificado por UF, observa-se uma heterogeneidade dessas proporções entre as localidades, conforme mostra a Figura 27 abaixo.

CONFIDENCIAL

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

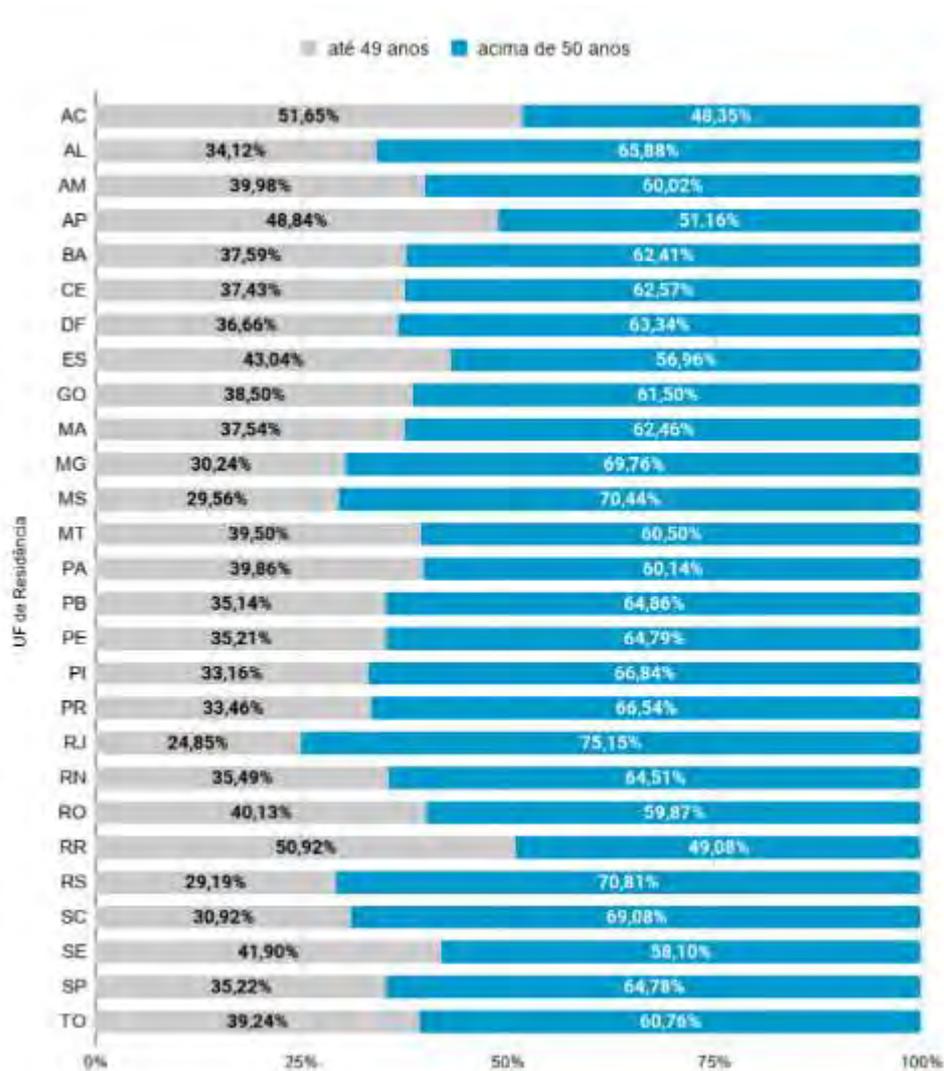


Figura 27. Pacientes divididos por UF de residência e agrupados por idade acima e abaixo de 50 anos.

Dessa forma, tais evidências reforçam ainda mais a necessidade médica não atendida no contexto do SUS, onde uma grande parcela da população vai experimentar as limitações e ter sua sobrevivência comprometida com os tratamentos atuais desse tipo de CM.

Aspectos econômicos

A avaliação da viabilidade econômica da incorporação do ribociclibe + IA no contexto do tratamento de primeira linha de mulheres em pós-menopausa com CM RH+/HER2-avançado no SUS foi realizada por meio de dois tipos de estudos de avaliações econômicas, representados por estudos de custo-efetividade e análise de impacto

CONFIDENCIAL

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

orçamentário. Na avaliação de custo-efetividade, um modelo de sobrevida particionado foi elaborado de acordo com as recomendações das Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde¹⁶⁵ e detalhadamente descrita no texto principal. No caso-base (ribociclibe PMVG 18%), a RCUI versus IA em monoterapia de R\$ 169.213,00 para cada Ano de Vida Ajustado pela Qualidade (AVAQ) e de R\$ 113.621,00 por cada ano de vida salvo. No cenário possível, com ribociclibe PMVG 0%, a RCUI versus IA em monoterapia de R\$ R\$ 136.814,00 para cada Ano de Vida Ajustado pela Qualidade (AVAQ) e de R\$ 91.865,00 por cada ano de vida salvo. 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 eficácia foram bastantes aceitáveis e não muito impactantes quando considerado o valor de 3 PIBs per capita 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.

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 OMS¹⁶⁶, 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 tecnologias¹⁶⁷. 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 pagar¹⁶⁸.

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.

Porém, 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 saúde¹⁶⁹. 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^{170,171}, 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 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. 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 década¹⁷². 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 incompletamente¹⁷³. 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 prazo¹⁷³. Desta forma, a utilização exclusiva do critério de RCEI para a tomada de decisão de uma incorporação de tecnologia pelos sistemas de saúde

CONFIDENCIAL

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

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 países¹⁷⁴, 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 para o caso base (ribociclibe PMVG 18%), conduzida na presente proposta de incorporação, detalhadamente descrita na seção correspondente, estimou a necessidade de um investimento cumulativo em 5 anos de aproximadamente R\$ 907,3 milhões (variação entre R\$ 676,4 milhões e R\$ 1,04 bilhão), representando uma média anual de aproximadamente R\$ 181,4 milhões (variação entre R\$ 135,2 e R\$ 208,5). No cenário possível, que considerou ribociclibe com preço PMVG 0%, a necessidade de investimento cumulativo em 5 anos foi estimada em aproximadamente R\$ 712,4 (variação entre R\$ 531,1 e R\$ 819,1 milhões), representando uma média anual de R\$ 142,4 (variação entre R\$106,2 e R\$ 163,8 milhões). 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 (demanda aferida). 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 no caso de os dados ainda não estarem publicados. Alimentar o modelo com dados reais e abordagens conservadoras são de extrema importância para ter confiança nos achados. Por exemplo, como literatura publicada, temos a evidência de que 50% das pacientes com CM avançado utilizam quimioterapia em 1L no sistema público de saúde¹⁸. Esse dado é acurado para aquele

CONFIDENCIAL

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

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 obtidos para as pacientes com CM RH+/HER2- avançado, essa participação de mercado da quimioterapia foi estimada em 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 + IA 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 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 saúde¹²³. 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

CONFIDENCIAL

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

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 (mediana de 25,3 meses). 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 28 abaixo ilustra esses achados:

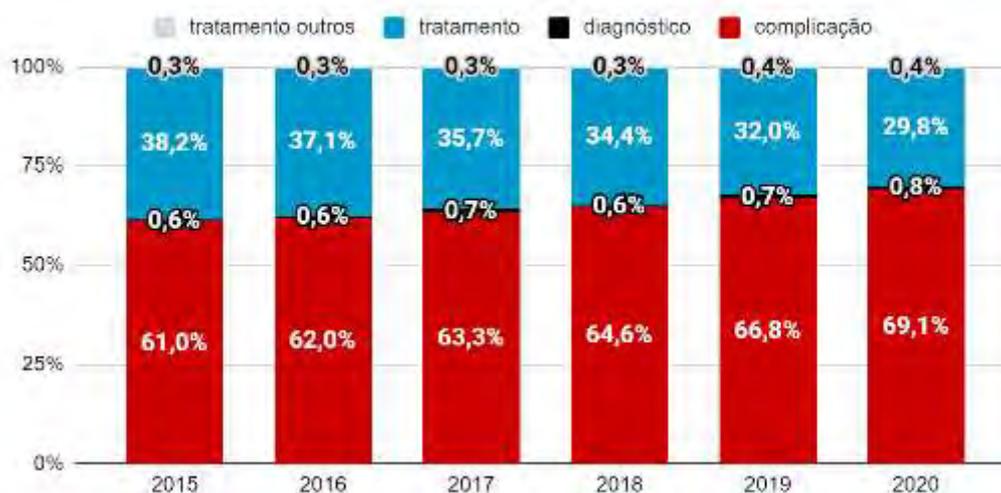


Figura 28. Share das internações pelo tipo de procedimento utilizado.

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 29 abaixo apresenta os resultados obtidos das internações, classificadas por tipo:

CONFIDENCIAL

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



Figura 29. 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 30 abaixo:



Figura 30. 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 31 abaixo:



Figura 31. Média e mediana de dias de permanência, com UTI

CONFIDENCIAL

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

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 32 abaixo apresenta as estimativas:



Figura 32. Média e mediana do valor total da internação, com UTI

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%.

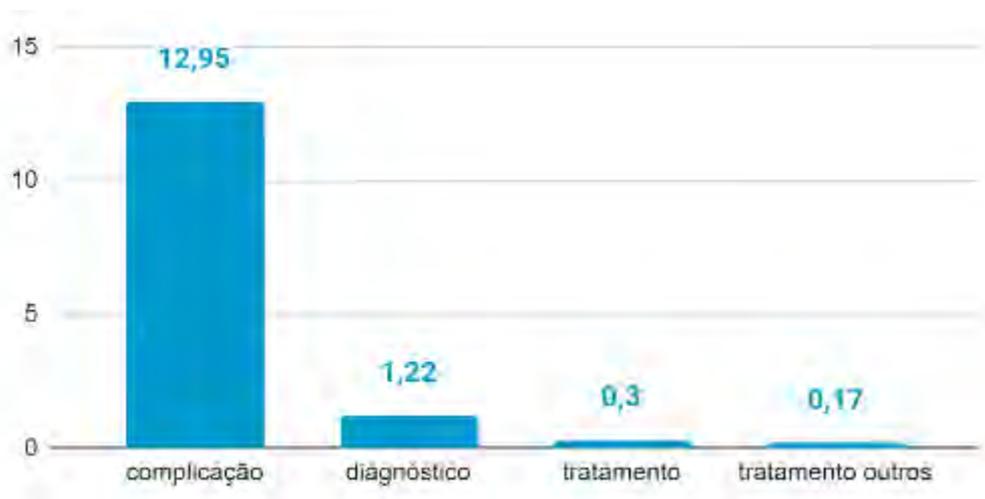


Figura 33. Taxa de mortalidade por tipo de internação

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

CONFIDENCIAL

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

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.

Na comparação com os demais inibidores CDK 4/6, que também têm indicação em associação aos IA para o tratamento de primeira linha das mulheres em pós-menopausa com CM RH+/HER2-, é importante enfatizar que existem diferenças entre eles na perspectiva da ATS. Dessa forma, ribociclibe apresenta vantagens nos aspectos clínicos, além de ser o único que não acarreta em desperdício de comprimido por causa de sua apresentação única de 200mg. 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 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.

Ainda por causa de sua posologia conveniente, um dos aspectos mais importantes de ribociclibe dentro do contexto do SUS é que ribociclibe é o único representante dos inibidores CDK 4/6 que não deixaria o paciente sem tratamento no decorrer do mês quando ele for 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 consegue consumir os comprimidos da apresentação de 600mg se houver a necessidade de reduzir dose para 400 mg ou 200mg, pois ele precisa apenas deixar 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 mensal¹²⁶, seja 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.

CONFIDENCIAL



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 letrozol 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+/HER. A presente ATS para a avaliação da tecnologia ribociclibe em associação aos inibidores de aromatase no tratamento de primeira linha de mulheres em pós-menopausa com 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, SG (evidência indireta) e QVRS. 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.

Essa 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. Ecanermedicalscience 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.

CONFIDENCIAL

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

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.
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>).

CONFIDENCIAL

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

26. Benson JR, Jatoi I. The global breast cancer burden. *Future Oncol* 2012;8(6):697-702. DOI: 10.2217/fon.12.61.
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. Dombornowsky 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. 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.

CONFIDENCIAL

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

61. 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.
62. Orlandini LF, Antonio M, Espreafico CR, Jr., et al. Epidemiological Analyses Reveal a High Incidence of Breast Cancer in Young Women in Brazil. *JCO Glob Oncol* 2021;7:81-88. DOI: 10.1200/GO.20.00440.
63. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 1994(16):35-42. (In eng).
64. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26(20):3324-30. (In eng). DOI: 10.1200/jco.2007.14.2471.
65. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Seminars in oncology* 2009;36(3):237-49. (In eng). DOI: 10.1053/j.seminoncol.2009.03.001.
66. de la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet (London, England)* 1993;341(8852):1039-43. (In eng).
67. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1994;12(5):888-94. (In eng). DOI: 10.1200/jco.1994.12.5.888.
68. 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.
69. Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) +/- ribociclib. Presented at: 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-11, 2020; Virtual. Abstract PD2-04. . (<https://bit.ly/33WH2ly>).
70. 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.
71. 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.
72. Forsythe A, Chandiwana D, Barth J, Thabane M, Baeck J, Tremblay G. Progression-free survival/time to progression as a potential surrogate for overall survival in HR+, HER2-

CONFIDENCIAL

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

- metastatic breast cancer. Breast Cancer (Dove Med Press) 2018;10:69-78. DOI: 10.2147/BCTT.S162841.
73. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK . NCCN GUIDELINES FOR TREATMENT OF CANCER - BREAST CANCER. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site).
74. 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.
75. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA - Registro ANVISA nº 1006811570015 - Kisqali. (<https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisald=1006811570015>).
76. 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>).
77. Femara: letrozol - Bula Novartis. (<https://portal.novartis.com.br/upload/imgconteudos/2869.pdf>).
78. Arimidex. Astrazeneca. Anastrozol - Bula. (https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/Arimidex_Paciente.pdf).
79. Aromasin. Pfizer - Bula examestano (https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/Aromasin_Profissional_de_Saude_16.pdf).
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Janni W, Alba E, Bachelot T, et al. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+ , HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction

CONFIDENCIAL

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

- in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;169(3):469-479. DOI: 10.1007/s10549-017-4658-x.
85. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, et al. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat* 2018;170(3):535-545. DOI: 10.1007/s10549-018-4769-z.
 86. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168(1):127-134. DOI: 10.1007/s10549-017-4518-8.
 87. Sonke GS, Hart LL, Campone M, et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167(3):659-669. DOI: 10.1007/s10549-017-4523-y.
 88. Yardley DA, Hart L, Favret A, et al. Efficacy and Safety of Ribociclib With Letrozole in US Patients Enrolled in the MONALEESA-2 Study. *Clinical breast cancer* 2019;19(4):268-277 e1. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.02.007.
 89. 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.
 90. Mistry R, May JR, Suri G, et al. Cost-Effectiveness of Ribociclib plus Letrozole Versus Palbociclib plus Letrozole and Letrozole Monotherapy in the First-Line Treatment of Postmenopausal Women with HR+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer: A U.S. Payer Perspective. *J Manag Care Spec Pharm* 2018;24(6):514-523. DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.6.514.
 91. Mistry R, Suri G, Young KC, et al. Budget Impact of Ribociclib Plus Letrozole For The Treatment of Post-Menopausal Women With Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2- Negative (HER2-) Advanced or Metastatic Breast Cancer From A US Private Third-Party Payer Perspective. Poster presented at ISPOR 20th Annual European Congress - November 2017. *Value in Health* 2017;20(9):A422-A423. DOI: 10.1016/j.jval.2017.08.145.
 92. Zhang B, Long EF. Cost-effectiveness analysis of palbociclib or ribociclib in the treatment of advanced hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2019;175(3):775-779. (In eng). DOI: 10.1007/s10549-019-05190-3.
 93. Wan X, Zhang Y, Ma J, Tan C, Zeng X, Peng L. Ribociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer: Establishing a value-based cost in China. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2019;43:1-6. (In eng). DOI: 10.1016/j.breast.2018.10.004.
 94. Basaran G, Demirci U, Yildiz F, et al. Retrospective analysis of ribociclib and letrozole as first-line therapy in patients with hormone receptor (HR) positive metastatic breast cancer (MBC) within a managed access program (MAP) in Turkey. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38(15_suppl):e13055-e13055. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e13055.

CONFIDENTIAL

95. 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.
96. O'Shaughnessy J, Campone M, Andre F, et al. First-line (1L) ribociclib (RIB) plus letrozole (LET) for postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-advanced breast cancer (ABC): MONALEESA-2 long-term safety results. Journal of Clinical Oncology 2019;37(15_suppl):1078-1078. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1078.
97. Tolaney S, Tan-Chiu E, Truica C, Volas-Redd G, Shtivelband M, Dalal A, et al. Abstract P1-13-12: Quality of life and patient-reported outcomes in US patients enrolled in the MONALEESA-2 study. Cancer Res. 2018;78(Suppl. 4):P1-13-12. .
98. Buehler A, Kim HSJ, Fahham L, Dionne PA, Castilho G. PCN160 Cost-effectiveness of ribociclib plus letrozole compared to palbociclib plus letrozole in the first-line treatment of postmenopausal women with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR+/HER2-) advanced or meta. Value Heal [Internet]. 2019 Nov;22(Suppl. 2):S466-7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301519327342>.
99. Avxentyev NA, Frolov MY, Pazukhina EM. PCN81 Budget impact analysis of CDK4/6 inhibitors for the first line therapy of hr-positive HER2-negative advanced breast cancer in the Russian Federation. Value Heal [Internet]. 2018 Oct;21(Suppl. 3):S28. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301518334636>.
100. Galve-Calvo E, Gonzalez-Haba E, Gostkorzewicz J, Martinez I, Perez-Mitru A. Cost-effectiveness analysis of ribociclib versus palbociclib in the first-line treatment of HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer in Spain. Clinicoecon Outcomes Res 2018;10:773-790. DOI: 10.2147/CEOR.S178934.
101. Møller AH, Oddershede L. PCN246 Budget impact of ribociclib plus letrozole for the treatment of post-menopausal women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2- negative (HER2-) advanced or metastatic breast cancer in Denmark. Value Heal. 2019;22(Suppl. 3):S483. .
102. Hettle R, Suri G, Mistry R, Chandiwana D, Lee A. Cost-Effectiveness of Ribociclib Plus Letrozole Versus Palbociclib Plus Letrozole for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2-) Advanced/Metastatic Breast Cancer from A UK National. Value Heal [Internet]. 2017 Oct;20(9):A433. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301517305363>.
103. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Approved Drugs - Ribociclib (Kisqali) [Internet]. Center for Drug Evaluation and Research. (<https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm546438.htm>).
104. European Society for Medical Oncology (ESMO). CDK4/6 Inhibitor LEE011 (Ribociclib) Receives FDA Breakthrough Therapy Designation [Internet]. (<https://www.esmo.org/Oncology-News/CDK4-6-Inhibitor-LEE011-Ribociclib-Receives-FDA-Breakthrough-Therapy-Designation>).

CONFIDENTIAL

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

105. Buyukkaramikli NC, de Groot S, Riemsma R, et al. Ribociclib with an Aromatase Inhibitor for Previously Untreated, HR-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 2018. DOI: 10.1007/s40273-018-0708-4.
106. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation: Ribociclib (Kisqali). (https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10194RibociclibMBC_FinalRec_Chair%20Approved_Post04Jun2020_final.pdf).
107. El Secretario del Consejo de Salubridad General (CSG) . DÉCIMO Primera Actualización de la Edición 2020 del Libro de Medicamentos del Compendio Nacional de Insumos para la Salud. 2021 (http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5611498&fecha=15/02/2021).
108. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO. Regime di rimborsabilita' e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano «Kisqali». 2020. (https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2020-05-21&atto.codiceRedazionale=20A02624).
109. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/ribociclib-fulvestrant-psd-nov-2020.pdf>; <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-11/positive-recommendations-11-2020.pdf>).
110. 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>).
111. 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).
112. Hortobagyi GNea. First-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Efficacy by baseline circulating tumor DNA alterations in MONALEESA-2. (<https://www.sabcs.org/Portals/SABCS2016/Documents/SABCS-2017-Abstracts.pdf>).
113. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 2° Edição 132 p. . (<https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>).
114. Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Seminars in oncology* 1996;23(1 Suppl 2):89-97. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8614852>).
115. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade. 2017 (<https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=downloads>).

CONFIDENCIAL

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

116. 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.
117. 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.
118. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer 2006;95(6):683-90. (In Eng). DOI: 10.1038/sj.bjc.6603326.
119. Ministério da Saúde. Brasil. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/publicados/consultar>.
120. 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.
121. 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.
122. EV M. As redes de atenção à saúde. Ciência & Saúde Coletiva, 15(5):2297-2305, 2010.
123. 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).
124. 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.
125. al. MEFNGTe. Complicações na rede venosa de mulheres com câncer de mama durante tratamento quimioterápico. Acta Paul Enferm 2010;23(4):552-6. 2010.
126. 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>).
127. Higgins JPT GS. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. 2011.
128. Reinert T, Barrios CH. Overall survival and progression-free survival with endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: review. Ther Adv Med Oncol 2017;9(11):693-709. DOI: 10.1177/1758834017728928.
129. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From

CONFIDENCIAL

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

- the Phase II FIRST Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015;33(32):3781-7. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.5831.
130. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2019;380(13):1226-1234. DOI: 10.1056/NEJMoa1811714.
 131. Riemsma R, Forbes CA, Kessels A, et al. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123(1):9-24. DOI: 10.1007/s10549-010-0974-0.
 132. 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
 133. 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.
 134. 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.
 135. 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.
 136. Tuthill M, Marwaha H, Hartmann CE. Abstract PS10-49: Phase 3b ComplEEment-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.
 137. Salvador J, Ciruelos EM, Jiménez-Rodríguez B, et al. 336P - Interim results from ComplEEment-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>.
 138. 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 ComplEEment-1 trial. *Cancer Research* 2021;81(4 Supplement):PS14-07-PS14-07. DOI: 10.1158/1538-7445.Sabcs20-ps14-07.
 139. 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

CONFIDENCIAL

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

- ComPLEEment-1 trial. *Cancer Research* 2021;81(4 Supplement):PS10-05-PS10-05. DOI: 10.1158/1538-7445.Sabcs20-ps10-05.
140. Cortes J, Calvo E, Gonzalez-Martin A, et al. Progress against solid tumors in danger: the metastatic breast cancer example. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012;30(28):3444-7. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.9580.
 141. Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(23):1642-9. DOI: 10.1093/jnci/djp369.
 142. Bonotto M, Gerratana L, Poletto E, et al. Measures of outcome in metastatic breast cancer: insights from a real-world scenario. *Oncologist* 2014;19(6):608-15. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0002.
 143. Nijs J, Leysen L, Pas R, et al. Treatment of pain following cancer: applying neuro-immunology in rehabilitation practice. *Disabil Rehabil* 2018;40(6):714-721. DOI: 10.1080/09638288.2016.1261418.
 144. Tasmuth T, von Smitten K, Hietanen P, Kataja M, Kalso E. Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. *Ann Oncol* 1995;6(5):453-9. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7669710>).
 145. Rietman JS, Dijkstra PU, Debreczeni R, Geertzen JH, Robinson DP, De Vries J. Impairments, disabilities and health related quality of life after treatment for breast cancer: a follow-up study 2.7 years after surgery. *Disabil Rehabil* 2004;26(2):78-84. DOI: 10.1080/09638280310001629642.
 146. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999;17(1):143-9. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.1.143.
 147. Satija A, Ahmed SM, Gupta R, et al. Breast cancer pain management - a review of current & novel therapies. *The Indian journal of medical research* 2014;139(2):216-25. (In eng).
 148. Macdonald L, Bruce J, Scott NW, Smith WC, Chambers WA. Long-term follow-up of breast cancer survivors with post-mastectomy pain syndrome. *British journal of cancer* 2005;92(2):225-30. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602304.
 149. Harrington S, Gilchrist L, Sander A. Breast Cancer EDGE Task Force Outcomes: Clinical Measures of Pain. *Rehabil Oncol* 2014;32(1):13-21. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25346950>).
 150. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017;28(12):3111. (Published Erratum) (In eng). DOI: 10.1093/annonc/mdx036.
 151. Reed E, Simmonds P, Haviland J, Corner J. Quality of life and experience of care in women with metastatic breast cancer: a cross-sectional survey. *Journal of pain and symptom management* 2011;43(4):747-58. (In eng). DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2011.05.005.

CONFIDENCIAL

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

152. Howard AF, Bottorff JL, Balneaves LG, Grewal SK. Punjabi immigrant women's breast cancer stories. *J Immigr Minor Health* 2007;9(4):269-79. DOI: 10.1007/s10903-007-9044-z.
153. Arman M, Rehnsfeldt A. The hidden suffering among breast cancer patients: a qualitative metasynthesis. *Qual Health Res* 2003;13(4):510-27. DOI: 10.1177/1049732302250721.
154. Tam Ashing K, Padilla G, Tejero J, Kagawa-Singer M. Understanding the breast cancer experience of Asian American women. *Psycho-oncology* 2003;12(1):38-58. DOI: 10.1002/pon.632.
155. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Psychosocial problems among younger women with breast cancer. *Psycho-oncology* 2004;13(5):295-308. DOI: 10.1002/pon.744.
156. Wilmoth MC, Sanders LD. Accept me for myself: African American women's issues after breast cancer. *Oncology nursing forum* 2001;28(5):875-9. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11421147>).
157. Levine EG, Eckhardt J, Targ E. Change in post-traumatic stress symptoms following psychosocial treatment for breast cancer. *Psycho-oncology* 2005;14(8):618-35. DOI: 10.1002/pon.882.
158. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2018;19(7):904-915. (In eng). DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
159. 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).
160. 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.
161. 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>).
162. 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.
163. 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.
164. Detecção precoce do câncer de mama - Instituto Nacional do Câncer (INCA) - (<https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/acoes-de-controlado/deteccao-precoce>).

CONFIDENCIAL

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

165. 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>).
166. 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>).
167. 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.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. Yagudina RI, Serpik VG, Ugrekhelidze DT. Methodological basis for budget impact analysis. Pharmacoeconomics 2015; 3:9–12.
175. Tanguy ML, Cabel L, Berger F, Pierga JY, Savignoni A, Bidard FC. Cdk4/6 inhibitors and overall survival: power of first-line trials in metastatic breast cancer. NPJ breast cancer 2018;4:14. (In eng). DOI: 10.1038/s41523-018-0068-4.
176. Rossi V, Berchiolla P, Giannarelli D, Nisticò C, Ferretti G, Gasparro S, et al. Should All Patients With HR-Positive HER2-Negative Metastatic Breast Cancer Receive CDK 4/6 Inhibitor As First-Line Based Therapy? A Network Meta-Analysis of Data from the

CONFIDENCIAL

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

PALOMA 2, MONALEESA 2, MONALEESA 7, MONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT Trials. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11):1661. .

177. Ayyagari R, Tang D, Patterson-Lomba O, et al. Progression-free Survival With First-line Endocrine-based Therapies Among Postmenopausal Women With HR+/HER2-Metastatic Breast Cancer:: A Network Meta-analysis. *Clin Ther* 2018;40(4):628-639 e3. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.03.004.
178. Latimer NR. NICE Decision Support Unit Technical Support Documents. Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-Level Data. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Copyright © 2013 National Institute for Health and Clinical Excellence, unless otherwise stated. All rights reserved.; 2013.

179. Jackson C. Package 'flexsurv'. Flexible Parametric Survival and Multi-State Models. March 2018. Available at: <https://cran.r-project.org/web/packages/flexsurv/flexsurv.pdf>. Accessed: September 26, 2019.

CONFIDENCIAL

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

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

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

A análise de risco de viés de ECRs utilizou a ferramenta RoB 2.0⁸¹, apresentando os resultados de forma mais direta, conforme template versão anterior da ferramenta⁸⁹, disponível no programa Review Manager. De acordo com a descrição no texto principal, o estudo MONALEESA-2 foi classificado como baixo risco de viés (Figura 34). A randomização e a garantia do sigilo de alocação são válidas e estão adequadamente reportadas, com as características de base dos pacientes similares entre os grupos. 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 34. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*. RoB2 Development Group, 2019.

A Tabela 66 abaixo representa o “Summary of Findings” de acordo com os critérios do GRADE⁸². 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 66. Graduação da qualidade da evidência.

Sumário de Resultados:

Ribociclibe em associação ao letrozol comparado ao letrozol no tratamento de primeira linha de mulheres em pós-menopausa com CM RH+/HER2- avançado

Paciente ou população: tratamento em primeira linha de pacientes em pós-menopausa com câncer de mama avançado HR+/HER2-

Contexto: Sistema Público de Saúde Brasileiro - SUS

Intervenção: ribociclibe + letrozol

Comparação: letrozol

Desfecho Nº de participantes (estudos)	Impacto	Certainty
<p>Sobrevida global (SG) seguimento:</p> <p>1º publicação: mediana 15,3 meses</p> <p>2º publicação: 26,4 meses</p> <p>Nº de participantes: 668</p>	<p>Estudo MONALEESA-2</p> <p>Seguimento de mediana de 15,6 meses: Os resultados de sobrevida geral não estavam maduros no momento da análise interina, com 43 mortes (23 no grupo ribociclibe e 20 no grupo placebo)</p> <p>Seguimento de 26,4 meses: 116 eventos (50 no grupo ribociclibe e 66 no grupo placebo); HR: 0,746 (IC 95% 0,517-1,078); mediana de SG não alcançada no grupo ribociclibe e de 33 meses no grupo letrozol + placebo</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERADA^a</p>
<p>Sobrevida livre de progressão (SLP)</p> <p>1º publicação: mediana 15,3 meses</p> <p>2º publicação: 26,4 meses</p> <p>Nº de participantes: 668</p>	<ul style="list-style-type: none"> MONALEESA-2 identificou uma SLP de 25,3 (IC 95% 23,0-30,3) meses para ribociclibe+letrozol vs 16,0 (IC 95% 13,4-18,2) meses para placebo+letrozol, resultando em um HR de 0,568 (IC 95% 0,457-0,704) favorecendo ribociclibe; 	<p>⊕⊕⊕⊕ ALTA</p>

a – Rebaixado por imprecisão, dado que o número de eventos não foi atingido e a hipótese de diferença ainda não foi novamente testada

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.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
Estudos de eficácia e segurança			
1. Tanguy <i>et al.</i>	2018	175	Apresenta resultados agrupados com outro estudo de ribociclibe que não atende a PICO (estudo que combina ribociclibe com outra terapia que não um IA).
2. Rossi <i>et al.</i>	2019	176	Apresenta resultados agrupados com outro estudo de ribociclibe que não atende a PICO (estudo que combina ribociclibe com outra terapia que não um IA).
3. Ayyagari <i>et al.</i>	2018	177	Apresenta resultados agrupados com outro estudo de ribociclibe que não atende a PICO (estudo que combina ribociclibe com outra terapia que não um IA).
4. Beck <i>et al.</i>	2019	95	Não atende critérios de elegibilidade (pôster)
5. O'Shaughnessy <i>et al.</i>	2019	96	Não atende critérios de elegibilidade (pôster)
6. Tolaney <i>et al.</i>	2018	97	Não atende critérios de elegibilidade (pôster)
7. Basaran <i>et al.</i>	2020	94	Não atende critérios de elegibilidade (pôster)
Estudos econômicos			
8. Hettle <i>et al.</i>	2017	102	Não atende critérios de elegibilidade (pôster)
9. Avxentyev <i>et al.</i>	2018	99	Não atende critérios de elegibilidade (pôster)
10. Galve-Calvo <i>et al.</i>	2018	100	Comparador (palbociclibe) não incluído na PICO.
11. Moller <i>et al.</i>	2018	101	Não atende critérios de elegibilidade (pôster)
12. Buehler <i>et al.</i>	2019	98	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. METODOLOGIA DE PARAMETRIZAÇÃO DAS CURVAS DE SOBREVIDA DO MODELO

4.1. Abordagem para a análise de sobrevida

O modelo econômico do ribociclibe usa uma abordagem de sobrevida particionada para estimar o número de pacientes ocupando cada um dos principais estados de livre de progressão (SLP), progressão de doença (PD) e morte. Este método envolve estimar diretamente a proporção de pacientes vivos usando a curva de sobrevida global (SG), a proporção de pacientes vivos e livres de progressão da curva de SLP e, em seguida, usar essas informações para estimar os números que ocupam o estado de PD por meio das seguintes equações.

Equação 5. Obtenção das estimativas do estado de progressão de doença

$$\underline{SLP = P_{SLP}(t)}$$

$$\underline{Morte = 1 - P_{SG}(t)}$$

$$\underline{PD = P_{SG}(t) - P_{SLP}(t)}$$

Onde $P_{SLP}(t)$ é a proporção com pacientes livre de doença no tempo t e $P_{SG}(t)$ é a proporção de pacientes vivos no tempo t . Por meio da extrapolação de SLP e SG, é possível estimar o número de pacientes nos estados de livre de progressão, com progressão de doença e mortes ao longo do tempo.

Além disso, o modelo inclui subestados para SLP com resposta (completa ou parcial) e com doença estável, que são modelados por meio das seguintes equações:

Equação 6. Estimativas de SLP com resposta e doença estável.

$$P_{CR}(t) = \begin{cases} P_{CR}(0) = 0, & t = 0 \\ \text{Min} \left(\frac{P_{CR}(t)}{12} + P_{CR}(t-1), P_{PF} \right), & t < 12 \\ P_{CR}(t-1) \times \frac{P_{PF}(t)}{P_{PF}(t-1)}, & t > 12 \end{cases}$$

$$\underline{P_{SD}(t) = P_{PF}(t) - P_{CR}(t)}$$

Onde CR é resposta completa, PF é livre de progressão e SD é doença estável. Min se refere à função Excel para um mínimo de dois valores. Isso é usado como uma restrição lógica para evitar que o número de pacientes ocupando o PF com estado de resposta

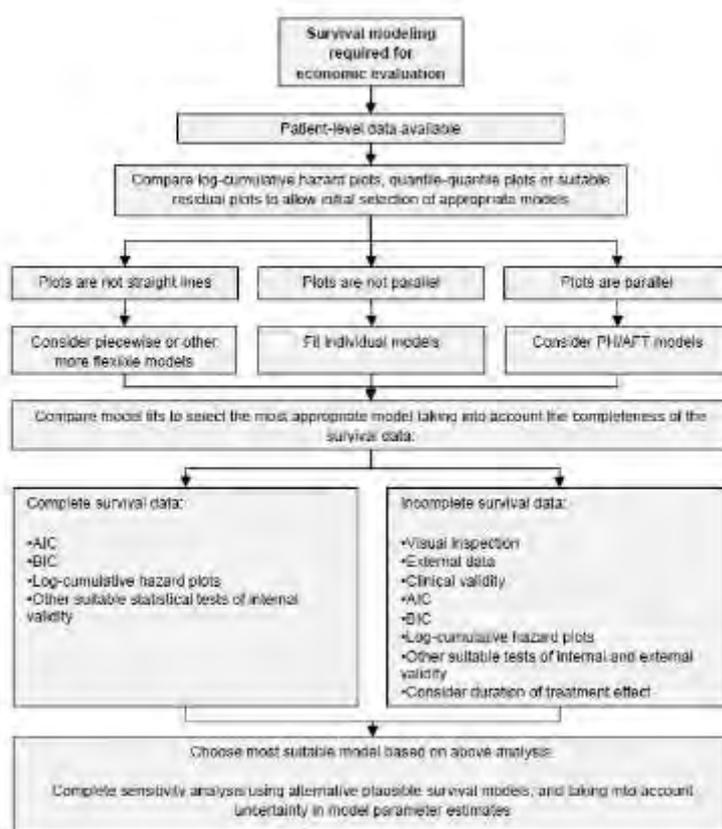
CONFIDENCIAL

exceda o número com doença de PF. Na estrutura existente, isso geraria um número negativo de pacientes livres de progressão com doença estável.

$P_{SD}(t)$ é a proporção com doença estável no tempo t , $P_{CR}(t)$ é a proporção com resposta completa no tempo t , e $P_{PF}(t)$ é a proporção com doença PF no tempo t .

No início da avaliação, todos os pacientes são atribuídos ao estado livre de progressão com doença estável. De acordo com os dados da MONALEESA-2, presume-se que o número de pacientes ocupando SLP com resposta aumente linearmente ao longo dos primeiros 12 meses. Após o mês 12, a probabilidade de progressão, estimada a partir da curva SLP, é aplicada aos números que ocupam o estado livre de progressão com resposta para contabilizar a progressão na população respondente. A ocupação de livre de progressão com estado de doença estável é estimada como a diferença nos números que ocupam o PF livre de progressão e o estado livre de progressão com resposta.

Foi necessário realizar a análise paramétrica de sobrevida de dados individuais de pacientes do estudo MONALEESA-2 para estimar a sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Essas análises foram realizadas seguindo as abordagens descritas em Latimer et al, 2013¹⁷⁸ e apresentadas na Figura 35.



CONFIDENCIAL

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

Figura 35. Gráfico do processo para modelagem de sobrevivência para avaliações econômicas.

A primeira etapa na análise de sobrevida é selecionar o tipo de modelo que poderia ser considerado para cada desfecho. Seguindo Latimer et al, os tipos de modelo relevantes incluem:

- Modelos de efeitos proporcionais (por exemplo, modelos de riscos proporcionais ajustados a dados contendo dois ou mais braços do estudo). Uma variável de grupo de tratamento é incluída na regressão para estimar o efeito proporcional do medicamento e pode ser usada para gerar estimativas de sobrevida em cada braço do estudo).
- Modelos de sobrevivência independentes (por exemplo, um modelo que é ajustado a um conjunto de dados contendo apenas um grupo de tratamento. Cada braço do estudo é, portanto, modelado usando uma curva de sobrevivência independente).

O tipo de modelo foi selecionado com base na avaliação visual do gráfico de log dos riscos cumulativos. Curvas paralelas no gráfico de log dos riscos cumulativos indicam que a suposição de riscos proporcionais é válida, o que significa que a sobrevida pode ser analisada usando um modelo de riscos proporcionais.

Alternativamente, curvas não paralelas indicariam que o efeito do tratamento muda ao longo do tempo e que a suposição de riscos proporcionais não é válida. Nessas condições, recomenda-se que modelos de sobrevida independentes sejam ajustados aos dados de cada braço do estudo. Isso permitiria a variação nos parâmetros de forma (localização) e escala (taxa) entre os braços de tratamento, o que levaria a diferenças de sobrevida que variam ao longo do tempo quando aplicadas no modelo econômico.

Depois de selecionar o tipo de modelo, uma série de funções paramétricas de sobrevida foram ajustadas aos dados do paciente. Isso incluiu os seguintes modelos de sobrevida paramétricos convencionais:

- Exponencial;
- Weibull (tempo de falha acelerado e riscos proporcionais);
- Log normal;

CONFIDENCIAL

- Log Logística;
- Gompertz;
- Gama;
- Gama generalizada.

Um resumo da parametrização dos modelos convencionais de sobrevivência em R é mostrado na Tabela 67. Modelos de spline cúbico flexível também podem ser usados nos casos em que as distribuições convencionais falham em prever com precisão as estimativas de Kaplan-Meier.

Tabela 67. Visão geral das funções paramétricas avaliadas na análise de sobrevivência, incluindo sua formulação matemática

Distribuição	Função de sobrevivência ou função de densidade de probabilidade	Características
Exponential	$s(t) = \exp(-\lambda x)$	Função de risco constante; modelo de riscos proporcionais
Weibull	$S(t) = \exp\left(-\left(\frac{x}{b}\right)^a\right)$	A função de risco pode aumentar ou diminuir monotonicamente com o tempo; riscos proporcionais (ou tempo de falha acelerado)
Gama	$f(t) = \frac{1}{(b^a \Gamma(a) t^{(a-1)} e^{-\frac{t}{b}})}$	A função de risco pode aumentar ou diminuir monotonicamente com o tempo; (tempo de falha acelerado)
Gompertz	$s(t) = \exp\left(-\frac{b}{a}(\exp(ax) - 1)\right)$	A função de risco pode aumentar ou diminuir monotonicamente com o tempo; riscos proporcionais
Log-normal	$s(t) = 1 - \Phi\left(\frac{\log(x) - \mu}{\sigma}\right)$	A função de risco aumenta inicialmente para um máximo, antes de diminuir com o tempo.

CONFIDENCIAL

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

Log-logística	$s(t) = 1 - \frac{1}{1 + \left(\frac{x}{\alpha}\right)^{-\beta}}$	A função de risco pode ser não monotônica em relação ao tempo; tempo de falha acelerado. Modelos log-logísticos frequentemente resultam em caudas longas na função de sobrevida
Gama generalizada	$f(x) = Q (Q^{-2})^{Q-2} \frac{1}{\sigma x \Gamma(Q-2)} \exp\left(Q^{-2}(Q\omega - e^{Q\omega})\right)$ $x = \exp(\mu + \sigma\omega)$	Modelo flexível de três parâmetros e pode ser generalizado para as distribuições Weibull, Exponencial e Lognormal.
Modelo de spline de riscos proporcionais	$\ln H(x) = s(x, \gamma) + \beta$ $S(x, \gamma) = \gamma_0 + \gamma_1 x + \gamma_2 V_1(x) + \dots + \gamma_{m+1} V_m(x)$ $V(x) = (x - k_j)_+^3 - \lambda_j (x - k_{min})_+^3 - (1 - \lambda_j)(x - k_{max})_+^3$ $\lambda_j = \frac{k_{max} - k_j}{k_{max} - k_{min}}$ $(x - a)_+ = \max(0, x - a)$	Até modelos de 5 nós foram ajustados aos dados do ensaio - para o caso base, os nós foram uniformemente distribuídos ao longo do horizonte de tempo do acompanhamento do estudo, com base nas configurações padrão do pacote FlexSurv.

A análise de sobrevivência foi realizada usando o pacote FlexSurv (1) em R.

Os modelos de spline foram baseados nos splines cúbicos de riscos proporcionais desenvolvidos por Royston e Parmar e foram modelados usando a função FlexSurvSpline no FlexSurv¹⁷⁹. O posicionamento dos nós nos modelos spline foi baseado nas configurações padrão do FlexSurvSpline, que distribui uniformemente os nós sobre o logaritmo do tempo de acompanhamento. Estudos de simulação mostraram que o ajuste de modelos de spline cúbico aos dados são robustos para o posicionamento de nós.

Nenhum dos modelos considerados incluiu covariáveis para as características basais do paciente (por exemplo, análises estratificadas), pois dois braços do MONALEESA-2 foram randomizados para tratamento.

Seguindo Latimer et al, os modelos de "melhor ajuste" foram selecionados com base na avaliação goodness of fit usando o *Akaike Information Criterion* (AIC), inspeção visual

CONFIDENCIAL

do ajuste do modelo às curvas de Kaplan-Meier e com base em uma avaliação de a plausibilidade clínica das projeções de sobrevida em longo prazo.

Conforme observado em Latimer et al¹⁷⁸, quando os modelos paramétricos são ajustados separadamente para braços de tratamento individuais é adequado usar o mesmo "tipo" de modelo, isto é, se um modelo Weibull é ajustado para um braço de tratamento, ele também deve ser ajustado para outro braço de tratamento. Isso garante que a extrapolação da sobrevida modelada não siga distribuições drasticamente diferentes.

4.1.1 Sobrevida livre de progressão – dados de entrada

No modelo, a sobrevida livre de progressão foi definida em termos de eventos de progressão que foram avaliados pelo investigador do estudo, que foi o desfecho primário de MONALEESA-2, ou por meio de um comitê de revisão independente cego, que foi considerado uma análise exploratória no estudo.

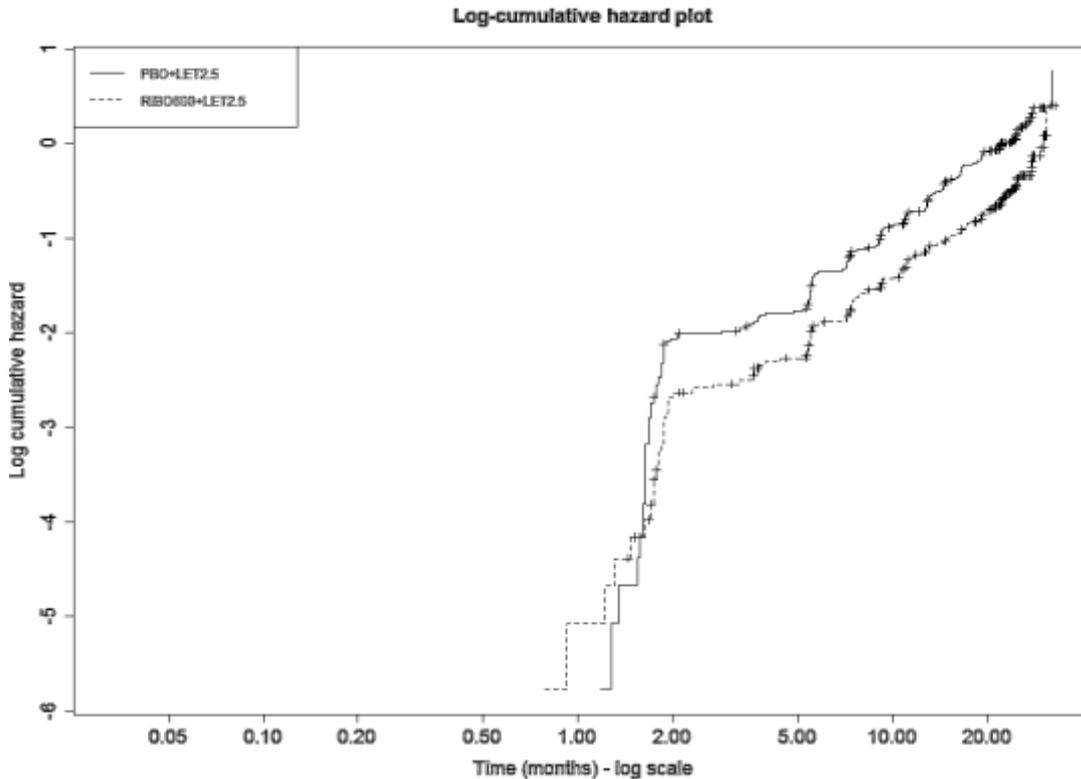
A seção a seguir fornece um passo a passo para a modelagem dos dados individuais mais recentes de pacientes para SLP no estudo MONALEESA-2 (DCO janeiro de 2017). Isso segue as recomendações estabelecidas pela unidade de apoio à decisão do NICE, e publicadas por Latimer et al¹⁷⁸.

Etapa 1: Avaliação da função de riscos log-cumulativos

Um gráfico mostrando o log do hazard cumulativo versus log-tempo para SLP avaliado pelos investigadores do estudo é mostrado na Figura 36.

CONFIDENCIAL

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



Let: Letrozol; PBO: Placebo; PFS: Sobrevida livre de progressão; Ribo: Ribociclibe

Figura 36. Gráfico do log de hazard cumulativo para o investigador do estudo SLP em MONALEESA-2 (DCO janeiro de 2017).

O gráfico de riscos mostra o cruzamento das curvas durante os primeiros dois meses. Do mês 2 ao final do acompanhamento do estudo, as curvas de risco são paralelas, indicando que os riscos proporcionais se mantêm para este período. O cruzamento inicial das curvas e a falta de proporcionalidade ao longo de todo o período indicam que um modelo de risco proporcional ajustado a ambos os braços do estudo não seria apropriado. Seguindo Latimer et al, uma série de modelos independentes foram posteriormente ajustados aos dados de cada braço do MONALEESA-2 e usados para modelar a SLP de longo prazo.

O gráfico de log do risco cumulativo também mostra que a função de risco subjacente não é monotônica, conforme indicado pela curvatura no gráfico. Portanto, uma função única não pode prever com precisão o risco da SLP ao longo de todo o período, como é evidente pela mudança no risco observada entre os primeiros dois meses e os períodos subsequentes. Isso sugere que modelos paramétricos flexíveis, como o modelo spline cúbico de Royston-Parmar podem ser necessários para prever com precisão a SLP neste estudo.

CONFIDENCIAL

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

Etapa 2 e 3: Modelos independentes foram ajustados aos dados de SLP em nível de paciente do MONALEESA-2.

Uma série de modelos independentes foi ajustada aos dados em nível de paciente de cada braço do MONALEESA-2. Isso incluiu modelos convencionais de sobrevivência e o modelo de spline cúbico Royston Parmar (configuração de riscos proporcionais). (3)

Um resumo das estatísticas de qualidade de ajuste do AIC para cada modelo por grupo é mostrado na Tabela 68.

Tabela 68. Qualidade estatística dos valores de ajuste para análise da SLP para os grupos de placebo + letrozol e ribociclib e letrozol dos dados mais recentes do MONALEESA-2 (DCO janeiro 2017).

Classificação	Distribuição	Placebo + letrozol		Distribuição	Ribociclibe + letrozol	
		AIC	BIC		AIC	BIC
1	Spline 5 nós	1646,08	1672,76	Spline 5 nós	1316,99	1343,67
2	Spline 4 nós	1679,62	1702,48	Spline 4 nós	1319,51	1342,38
3	Spline 2 nós	1688,2	1703,44	Spline 2 nós	1323,63	1338,87
4	Spline 3 nós	1688,37	1707,43	Spline 3 nós	1323,75	1342,8
5	Log-normal	1688,6	1696,22	Gompertz	1325,65	1333,27
6	Gama generalizada	1689,1	1700,53	Weibull	1325,9	1333,52
7	Gama	1689,11	1696,73	Gamma	1325,91	1333,53
8	Weibull	1689,87	1697,49	Generalised gamma	1326,7	1338,14
9	Spline 1 nó	1690,52	1701,95	Spline 1 nó	1327,6	1339,03
10	Gompertz	1692,06	1699,68	Exponential	1327,64	1331,45
11	Log-logística	1692,66	1700,29	Log-normal	1328,66	1336,28
12	Exponential	1693,3	1697,11	Log-logística	1328,77	1336,4

AIC: Akaike information criteria, BIC: Bayesian information criteria

De acordo com a AIC, os modelos de melhor ajuste para letrozol foram os modelos spline de 5 e 4 nós. As distribuições convencionais foram log-normal, gama generalizada, gamma e weibull. Ainda que a gompertz, spline de 1 nó, log-logística e

CONFIDENCIAL

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

exponencial foram as distribuições de ajuste mais baixas com base no AIC, os AIC para esses modelos (AIC variando de 1692,06 a 1693,3) são, no entanto, semelhantes aos valores de outras distribuições (AIC variando de 1688,6 a 1689,87) e, portanto, não podem ser totalmente descontados.

No grupo do ribociclibe, as distribuições de melhor ajuste de acordo com a AIC foram os splines de 5 nós e 4 nós. A distribuição convencional de melhor ajuste foi o Gompertz, seguido de perto pelo Gama e Gama generalizado. Em contraste com o grupo letrozol, a distribuição log-normal foi um dos modelos de pior ajuste para ribociclibe com um AIC de 1328,66 (contra 1316,99 para o spline de 5 nós). Nenhum dos modelos apresentados pode ser totalmente descartado com base no AIC.

Um gráfico mostrando o ajuste das distribuições convencionais para o placebo e letrozol, e braços de ribociclibe e letrozol do MONALEESA-2 para a curva de Kaplan-Meier é mostrado na Figura 37.

CONFIDENCIAL

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

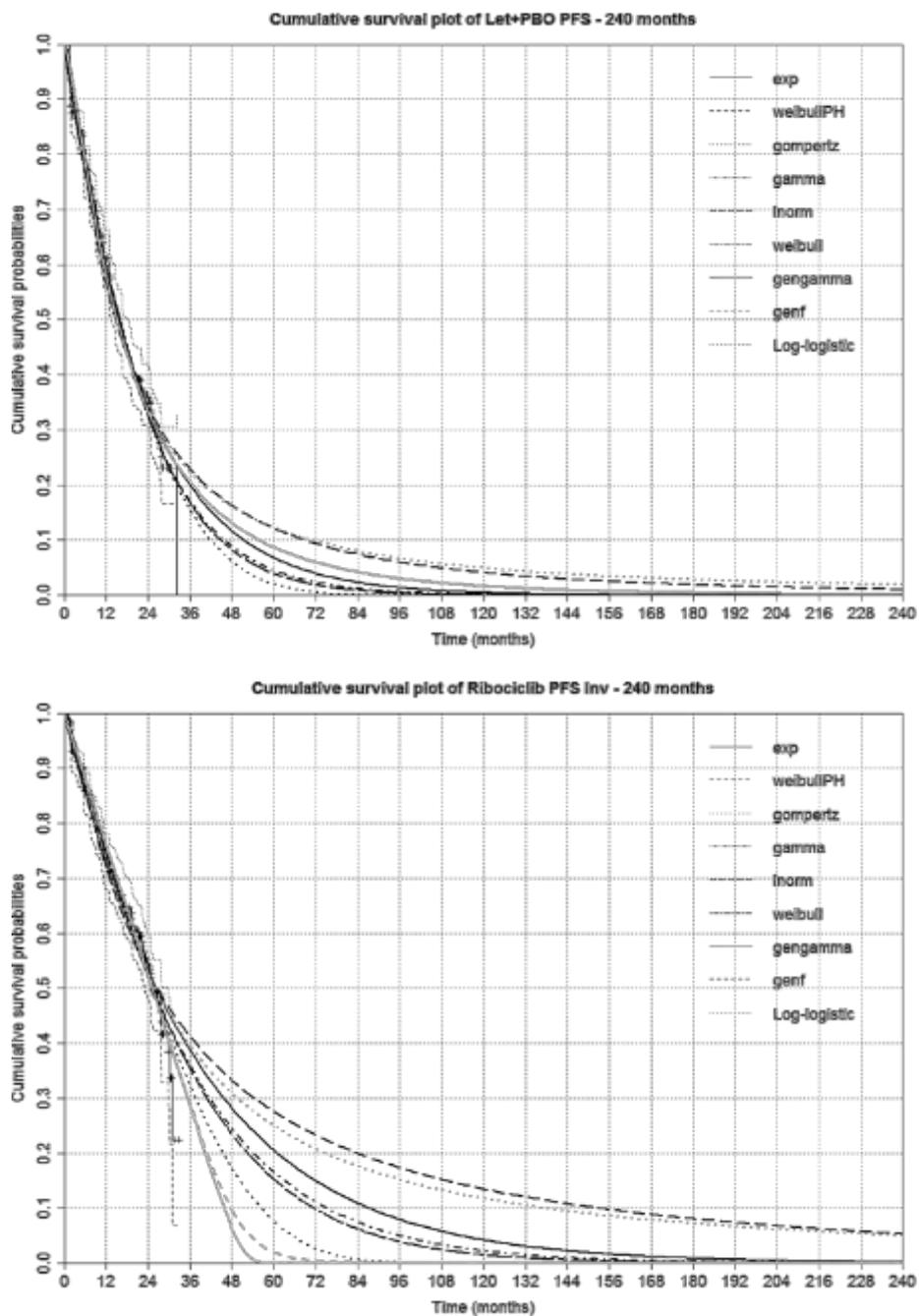


Figura 37. Ajuste das distribuições convencionais para os últimos gráficos de Kaplan-Meier para SLP em MONALEESA-2 (DCO janeiro de 2017) com extrapolação do modelo ao longo de um horizonte de tempo de 20 anos (240 meses).

No período de ensaio (até o mês 21), todas as curvas convencionais renderam um excelente ajuste para Kaplan-Meier do MONALEESA-2. No período extrapolado após o

CONFIDENCIAL

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

final do estudo MONALEESA-2, os modelos geraram extrapolações muito diferentes para SLP.

A extrapolação da SLP (do corte de dados anterior DCO de janeiro de 2016) foi validada por meio de consulta com um especialista clínico. O especialista sentiu que o perfil geral da SLP provavelmente seguiria uma distribuição do tipo log-normal ou logística, onde a taxa de progressão aumentou para um máximo inicial antes de diminuir ao longo do tempo. Isso se deve à presença de cânceres de crescimento rápido que progridem rapidamente durante o tratamento, deixando aqueles com cânceres de crescimento mais lento como os eventuais sobreviventes a longo prazo. O especialista clínico sugeriu que seria plausível observar taxas de SLP de 8-10% em 5 anos e apenas 1-2% de livre de progressão em 10 anos para aqueles tratados somente com letrozol. Espera-se que a adição de um inibidor de CDK 4/6 ao letrozol duplique a taxa de SLP nos mesmos pontos de referência com 16-20% e 2-4% vivo e livre de progressão em 5 e 10 anos, respectivamente.

As probabilidades de referência preditas de SLP nos anos 5 e 10 foram geradas para cada distribuição no modelo e comparadas com os valores eliciados por meio da consulta a um especialista (

Tabela 69).

Tabela 69. Probabilidade de pacientes vivos e livres de progressão em diferentes pontos de referência em diferentes distribuições com base nos dados mais recentes (DCO 2017) do estudo MONALEESA-2.

Distribuição	Ribociclibe + letrozol		Letrozol	
	5 anos	10 anos	5 anos	10 anos
Exponencial	20,54%	4,22%	6,79%	0,46%
Weibull	15,26%	1,50%	3,93%	0,07%
Gama	16,55%	2,22%	4,53%	0,15%
Gompertz	7,64%	0,00%	1,97%	0,00%
Log-normal	27,56%	13,48%	12,16%	4,07%
Log-logística	24,95%	11,73%	12,19%	4,90%
Spline 1-nó	16,78%	2,15%	5,37%	0,23%
Spline 2-nós	8,78%	0,12%	2,77%	0,02%

CONFIDENCIAL

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

Spline 3-nós	5,49%	0,01%	4,23%	0,10%
Spline 4-nós	2,27%	0,00%	3,42%	0,04%
Spline 5-nós	1,38%	0,00%	3,38%	0,04%

No grupo do ribociclibe, as distribuições que produziram previsões de sobrevida marcantes de 5 e 10 anos que estavam dentro ou muito próximas da faixa plausível do especialista clínico para SLP foram os modelos Weibull, gama, exponencial e spline de 1 nó. No braço letrozol, nenhuma das distribuições previu probabilidades de referência que caíram dentro da faixa recomendada pelo especialista.

Assim, novamente, as curvas foram discutidas e a distribuição Gama foi a opção preferida para a análise de caso base proposta em ambos os braços porque a validação clínica e a qualidade estatística do ajuste foram consideradas igualmente importantes. O modelo Weibull também era uma alternativa plausível.

4.1.1.1 Estimativas de SLP para quimioterapia – HR de comparações indiretas

O efeito da taxa de risco para SLP para a comparação com quimioterapia foi obtido a partir de uma revisão sistemática e meta-análise de rede Bayesiana no último corte de dados (DCO, janeiro de 2017), e contou com uma rede que continha outros comparadores de interesse. Os resultados são apresentados abaixo.

Tabela 70. Resultados da meta-análise de rede comparando o tratamento com o letrozol

Comparador (versus letrozol)	Tamanho médio do efeito do Hazard Ratio	Intervalo de credibilidade < 95%	Intervalo de credibilidade > 95%
Ribociclibe + letrozol	0,56	0,43	0,72
Fulvestranto 250mg + anastrozol	0,81	0,67	0,98
Fulvestranto 500mg	0,80	0,64	1,00
Capecitabine monoterapia (igual a doxorubicina)	1.88	0.48	7.38

4.1.2. Sobrevida Global – dados de entrada

CONFIDENCIAL

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

Para as estimativas para SG, a metodologia utilizada para parametrização foi a mesma utilizada para SLP, conforme descrição detalhada abaixo:

Etapa 1: Avaliação da função de risco cumulativo em escala logarítmica

A

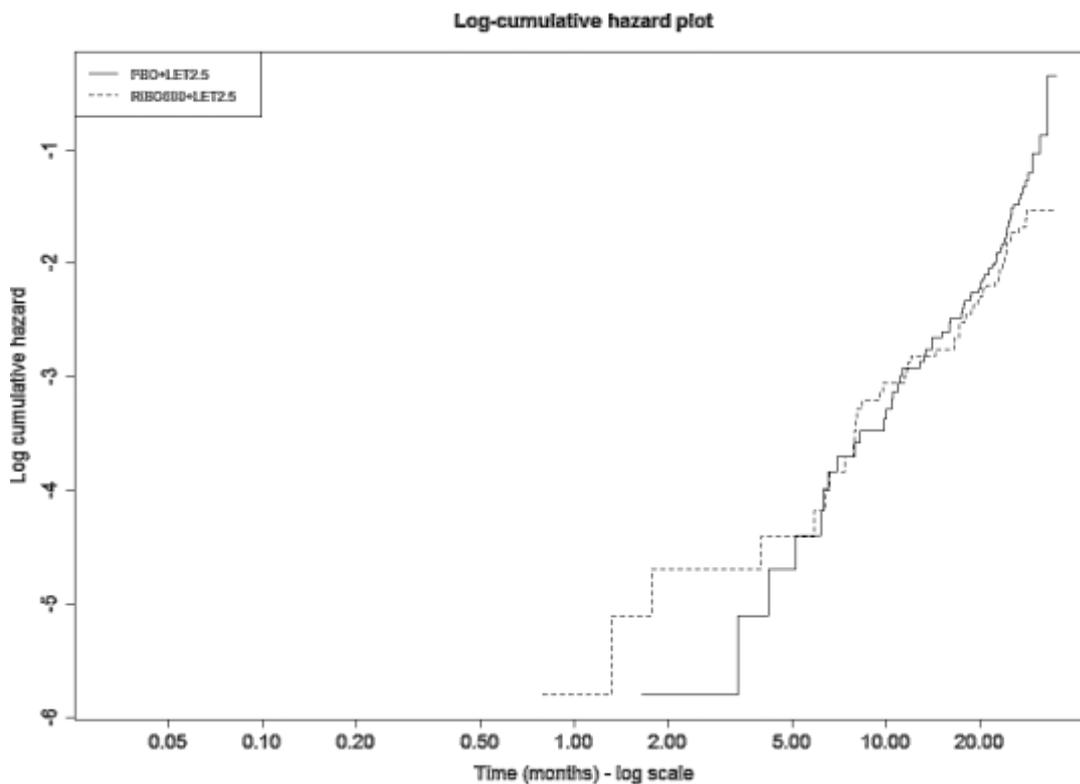
Figura **38** apresenta o gráfico que mostra o risco cumulativo em relação ao tempo em escala logarítmica.

O gráfico de riscos mostra o cruzamento das curvas dos diferentes tratamentos aproximadamente no mês 5 e no mês 10. Após o mês 10, nenhum cruzamento das curvas é observado e as curvas tornam-se paralelas. A falta de proporcionalidade nesse período indica que um modelo de risco proporcional ajustado a ambos os braços do estudo e contendo uma variável para o grupo de tratamento não seria apropriado. Seguindo Latimer et al¹⁷⁸, uma série de modelos independentes foram posteriormente ajustados aos dados de cada braço do MONALEESA-2, e usados para modelar a SG em longo prazo.

O gráfico de risco cumulativo logarítmico também mostra que a função de risco subjacente é monotônica, conforme mostrado pelas linhas retas no gráfico. Isso também indica que as funções monotônicas ou sigmóides, como a distribuição Weibull ou Gompertz, podem prever com precisão o risco da SG durante o acompanhamento do estudo. Para consistência com a análise feita para SLP apresentada anteriormente, os modelos flexíveis com splines cúbicas de Royston-Parmar também foram considerados na análise de SG juntamente com as distribuições convencionais.

CONFIDENCIAL

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



LET: Letrozol; PBO: Placebo; Ribo: Ribociclib

Fonte: dados em arquivo

Figura 38. Gráfico de risco cumulativo logarítmico para SG - MONALEESA-2 (DCO Jan 2017).

Etapas 2 e 3: modelos independentes foram ajustados aos dados de SG do MONALEESA-2 em nível de paciente.

Uma série de modelos independentes foi ajustada aos dados em nível de paciente de cada um dos braços do MONALEESA-2. Isso incluiu modelos de sobrevivência convencionais e o modelo de spline cúbico de Royston-Parmar (configuração de riscos proporcionais).

Um resumo das qualidades estatísticas de ajuste do AIC para cada modelo por grupo é mostrado na Tabela 71.

CONFIDENCIAL

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

Tabela 71. Qualidade estatística dos valores de ajuste para análise de SG para os grupos de placebo + letrozol e ribociclibe + letrozol dos dados mais recentes do MONALEESA-2 (DCO janeiro de 2017)

Classificação	Distribuição	Placebo + letrozol		Distribuição	Ribociclibe + Letrozol	
		AIC	BIC		AIC	BIC
1	Spline 2 nós	729,61	744,86	Gompertz	600,60	608,22
2	Gompertz	729,74	737,36	Weibull	601,99	609,61
3	Spline 3 nós	731,80	750,86	Gamma	602,49	610,12
4	Spline 1 nó	733,47	744,90	Log-logístico	602,52	610,15
5	Weibull	733,69	741,31	Spline 1 nó	602,83	614,27
6	Gamma generalizado	733,92	745,35	Spline 2 nós	603,16	618,41
7	Spline 4 nós	734,01	756,88	Spline 3 nós	605,70	624,76
8	Spline 5 nós	735,51	762,18	Spline 5 nós	606,28	632,96
9	Log-logístico	735,52	743,14	Log-normal	606,55	614,17
10	Gamma	735,99	743,61	Spline 4 nós	607,20	630,06
11	Log-normal	741,89	749,51	Exponencial	608,08	611,89
12	Exponencial	763,63	767,44	Gamma generalizado*	-	-

AIC: Akaike information criteria, BIC: Bayesian information criteria, *: Essas distribuições não convergiram e, portanto, não produziram nenhuma importância estatística dos valores do indicador de ajuste

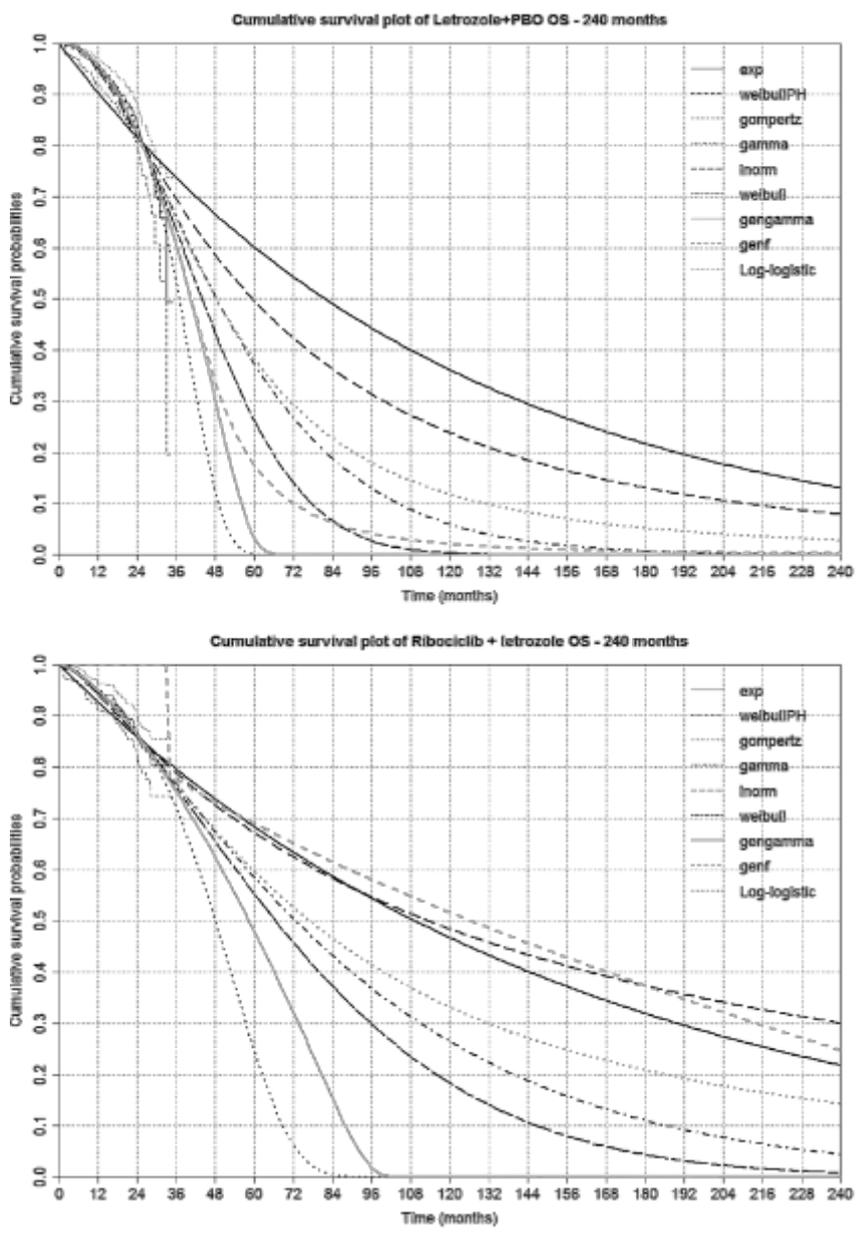
De acordo com a AIC, a distribuição de melhor ajuste no grupo do letrozol foi o spline de 2 nós seguido pelo Gompertz. A melhor distribuição no grupo do ribociclibe foi o Gompertz, seguido pelo Weibull e Gamma. Para ribociclibe, nenhuma das distribuições consideradas produziu valores de AIC que foram considerados suficientemente diferentes do AIC mínimo (ou seja, modelo de melhor ajuste), para garantir a exclusão do modelo. O AIC para as distribuições log-normal e exponencial no grupo do letrozol indica que esses modelos fornecem um ajuste inferior aos dados, quando comparados às distribuições de melhor ajuste. Para completar, todas as distribuições foram incluídas no modelo.

CONFIDENCIAL

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

Dada a falta de diferenciação na qualidade interna do ajuste para as distribuições convencionais e a imaturidade do OS em MONALEESA-2, a escolha da opção preferida para a análise do caso base centrou-se na plausibilidade clínica das projeções de OS de longo prazo.

O ajuste das distribuições convencionais ao gráfico OS Kaplan-Meier para os braços de placebo mais letrozol e ribociclib mais letrozol de MONALEESA-2 é mostrado na Figura 39.



CONFIDENCIAL

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

Figura 39. Ajuste das distribuições convencionais para os gráficos Kaplan-Meier mais recentes de SG do MONALEESA-2 (DCO janeiro 2017) com extrapolação do modelo ao longo de um horizonte de tempo de 20 anos (240 meses).

No período de ensaio (até o mês 21), todas as curvas convencionais produziram um ajuste plausível para os dados de SG do Kaplan-Meier do MONALEESA-2 (Figura 39). No período extrapolado, após o final do seguimento do estudo MONALEESA-2, os modelos geraram extrapolações muito diferentes para SG.

Tal como acontece com os dados de SLP, a extrapolação da SG (do corte de dados anterior ao DCO de janeiro de 2016) foi validada por meio de consulta com um especialista clínico. A distribuição do tipo log-normal ou logístico também fez sentido clínico, com a taxa de mortalidade aumentando para um máximo inicial antes de diminuir para uma taxa constante ao longo prazo. Como anteriormente, isso se deve à presença de cânceres de crescimento rápido que são potencialmente resistentes à terapia endócrina e evoluem para mortalidade precoce em alguns pacientes, deixando aqueles com cânceres de crescimento mais lento e mais tratáveis como os sobreviventes de longo prazo. O especialista clínico sugeriu que seria plausível observar taxas de SG de 20-30% em 5 anos e poucos vivos em 20 anos para aqueles tratados com monoterapia de letrozol. Essas previsões de especialistas são apoiadas por dados publicados em literatura (Tabela 72), que relatam probabilidades de referência para SG de 92-96% em 12 meses, 78-85% em 2 anos, 16,3% -44% em 5 anos e 6,4% - 12% em 10 anos.

Tabela 72. Projeções de longo prazo para SG relatadas em estudos publicados fornecidos pela Novartis

Estudo	País	N	Pós-menopausa	HR+	HER2-	Projeções de sobrevivência de longo prazo
(Weide 2014)	Alemanha	716	80%	79%	52%	Sobrevivência em 5 anos:34% Sobrevivência em 10 anos:12% Sobrevivência em 15 anos:6%
(Giordano 2003)	EUA	105	52%	49†%	NR	Sobrevivência em 5 anos:44%
(Tevaarwerk 2013)	EUA	1126	8.2%	NR	NR	Sobrevivência em 5 anos: 16,3% Sobrevivência em 10 anos: 6,4%
(Tai 2004)	EUA	1362	NR	NR	NR	Coorte - Oakland,1991-1995

CONFIDENCIAL

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

						Sobrevivência em 10 anos:8,8%
(Dickler 2016)	EUA	170	100%	100%	89%	Coorte Letrozol Sobrevivência em 1 ano: 92% Sobrevivência em 2 anos:78% Sobrevivência em 3 anos:60% Sobrevivência em 4 anos:44% Sobrevivência em 5 anos: 29%
(Martin 2015)	Espanha e Alemanha	184	100%	100%	100%	Coorte ET (Letrozol/Fulvestranto) Sobrevivência em 1 ano: 96% Sobrevivência em 2 anos: 85% Sobrevivência em 3 anos: 74% Sobrevivência em 4 anos: 51%

†: Indivíduos com status ER +, ‡: O número total de pacientes HR + / HER2- em ambas as coortes foi de 205. NR: Não Reportado

O especialista destacou que não dá para dizer até que ponto a adição de um inibidor de CDK 4/6 ao letrozol aumentaria significativamente a SG. No entanto, foi considerado razoável que o tratamento produzisse uma pequena melhora absoluta de 3-4% na probabilidade de SG quando comparado a monoterapia de letrozol.

As probabilidades de referência preditas de SG em 5 e 20 anos foram geradas para cada distribuição no modelo e comparadas aos valores eliciados por meio de consulta a especialistas (Tabela 73).

Tabela 73. Probabilidade de SG em diferentes pontos de referência em diferentes distribuições com base nos dados mais recentes do estudo MONALEESA-2 (DCO 2017)

Distribuição	Ribociclibe + letrozol		Letrozol (monoterapia)	
	5 anos	20 anos	5 anos	20 anos
Exponencial	68,1%	21,8%	59,9%	1-5%
Weibull	54,8%	0,8%	25,6%	13,0%
Gamma	58,1%	4,4%	36,8%	0,0%
Gompertz	23,8%	0,0%	3,8%	0,1%

CONFIDENCIAL

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

Log-normal	59,3%	30,0%	37,8%	0,0%
Log-logístico	67,0%	14,3%	49,3%	7,8%
Spline 1 nó	48,8%	0,0%	15,2%	2,8%
Spline 2 nós	36,0%	0,0%	3,8%	0,0%
Spline 3 nós	37,8%	0,0%	3,8%	0,0%
Spline 4 nós	43,4%	0,0%	4,5%	0,0%
Spline 5 nós	35,5%	0,0%	3,8%	0,0%

As quatro distribuições (Weibull, Gamma, Gompertz e Log logística) prevêem um ganho de sobrevida pós-progressão (SPP) de -3,4 a 39,8 meses para o ribociclibe, respectivamente. O log normal prediz SPP que é alto e provavelmente implausível, a Exponencial e Gamma predizem SPP que é comparável à de Weibull. Os modelos spline prevêem baixa SPP e são apenas melhores do que a distribuição Gompertz. Embora o Gompertz tenha a melhor estática do AIC dentre as quatro distribuições, geralmente a estatística AIC era comparável dentro de cada grupo da MONALEESA-2, sugerindo que há pouca diferença no *goodness of fit* do ajuste entre essas opções.

A comparação dos resultados das curvas parametrizadas com dados de mortalidade de longo prazo concluiu que as curvas log-normal, log-logística, gamma generalizada e exponencial superestimaram a sobrevida das pacientes. Dos modelos restantes, Weibull, Gamma e Gompertz, todos apresentaram ajustes razoáveis ao que seria esperado em mundo real. Dessa forma, validou-se a função Gamma como a mais adequada para parametrizar a SG de letrozol. De acordo com as boas práticas de análise de sobrevivência, a curva de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) deve seguir a mesma distribuição.

4.1.2.1. Estimativas de SG para quimioterapia

Não foi possível realizar uma meta-análise de comparação indireta para o comparador quimioterapia para o desfecho SG. Dessa forma, de maneira conservadora, adotou-se o HR de 1,00, equivalendo a eficácia da quimioterapia à eficácia de letrozol.

CONFIDENCIAL

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

Tabela 74. Resultados da meta-análise de rede para SG comparando o tratamento com letrozol.

Comparador (versus monoterapia de letrozol)	Tamanho médio do efeito do Hazard Ratio	Intervalo de credibilidade < 95%	Intervalo de credibilidade > 95%
Ribociclibe + letrozole †	0,746	0,52	1,08
Quimioterapia	1,00	NA	NA

†: O Hazard ratio do ribociclibe é derivado da última análise de dados (DCO janeiro 2017)

4.1.3. Taxa de Resposta

Para cada estratégia de tratamento no modelo, a proporção de respondentes é estimada combinando a probabilidade de resposta no grupo letrozol e placebo do estudo MONALEESA-2 com as razões de chance (odds ratio) do evento comparando o tratamento com o letrozol.

As etapas de cálculo para modelar a resposta por meio de odds ratios são descritas nas seções a seguir.

Passo 1: Converter a probabilidade (\hat{P}_{let}) para a chance de um evento (O_{let}) no braço letrozol e placebo do MONALEESA-2:

Equação 7. Conversão em chance.

$$O_{let} = \frac{\hat{P}_{let}}{1 - \hat{P}_{let}}$$

Passo 2: Aplicar a odds ratio OR para o evento comparando o tratamento com o letrozol, para a chance de um evento da etapa um (O_{Let})

Equação 8. Obtenção das estimativas de chance para a intervenção

$$O_{treatment} = O_{Let} \times OR$$

Passo 3: Converta a probabilidade de evento com o tratamento em uma probabilidade ($\hat{P}_{treatment}$), com base na seguinte equação:

CONFIDENCIAL

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

Equação 9. Conversão e chance para probabilidade.

$$\hat{P}_{treatment} = \frac{O_{treatment}}{1 + O_{treatment}}$$

Os odds ratios de eventos foram obtidos a partir da meta-análise de rede realizada por um terceiro. Os resultados da análise são mostrados na Tabela 75.

Tabela 75. Resultados da meta-análise de rede para resposta objetiva.

Treatment	Odds ratios (vs letrozol)	Intervalo de credibilidade < 95%	Intervalo de credibilidade > 95%
Ribociclibe + letrozol†	1,42	1,20	1,66
Quimioterapia	1,050	0,790	1,310

4.1.4 Duração do tratamento para ribociclibe

A duração do tratamento para o ribociclibe foi modelada usando dados do paciente do estudo MONALEESA-2. Como a duração do uso do placebo não foi exigida para o modelo, as análises foram realizadas apenas no grupo do ribociclibe.

Uma série de modelos independentes foram ajustados aos dados de nível de paciente (DCO janeiro de 2017) do grupo de ribociclibe de MONALEESA-2. Em linha com as análises anteriores de SLP e SG, foram considerados os modelos convencionais e de ranhura cúbica de Royston-Parmar (configuração de risco proporcional).

Um resumo das estatísticas de qualidade de ajuste do AIC para cada modelo é mostrado na Tabela 76.

Tabela 76. Qualidade estatística dos valores de ajuste para análise no tempo de dados de descontinuação do tratamento para braço de ribociclib + letrozol da MONALEESA-2.

Distribution	AIC
Weibull	1833,47
Spline 1 knot	1833,83
Gamma	1834,13
Spline 2 knot	1834,23

CONFIDENCIAL

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

Generalised gamma	1834,31
Gompertz	1834,84
Log-logistic	1835,58
Spline 3 knot	1835,86
Spline 4 knot	1837,41
Exponential	1837,62
Spline 5 knot	1838,26
Log-normal	1839,32

A diferença nos valores de AIC entre esses modelos foi mínima, sugerindo que todos eles fornecem previsões razoáveis dos dados do ensaio.

Dada a falta de diferenciação na qualidade interna de ajuste para as distribuições convencionais, a escolha da opção preferida para a análise do caso base foi baseada na plausibilidade clínica das projeções de descontinuação do tratamento a longo prazo. A extrapolação do tempo de descontinuação de tratamento (TTD) de Weibull, embora tenha as estatísticas AIC mais baixas, cruza a curva de SLP no longo prazo. Assim, o Exponencial foi escolhido para o caso base, uma vez que não cruza a curva SLP no longo prazo.

Um gráfico mostrando o ajuste das distribuições convencionais para o grupo ribociclibe e letrozol de MONALEESA-2 para a curva de Kaplan-Meier para o tempo de descontinuação do tratamento é mostrado na Figura 40.

CONFIDENCIAL

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

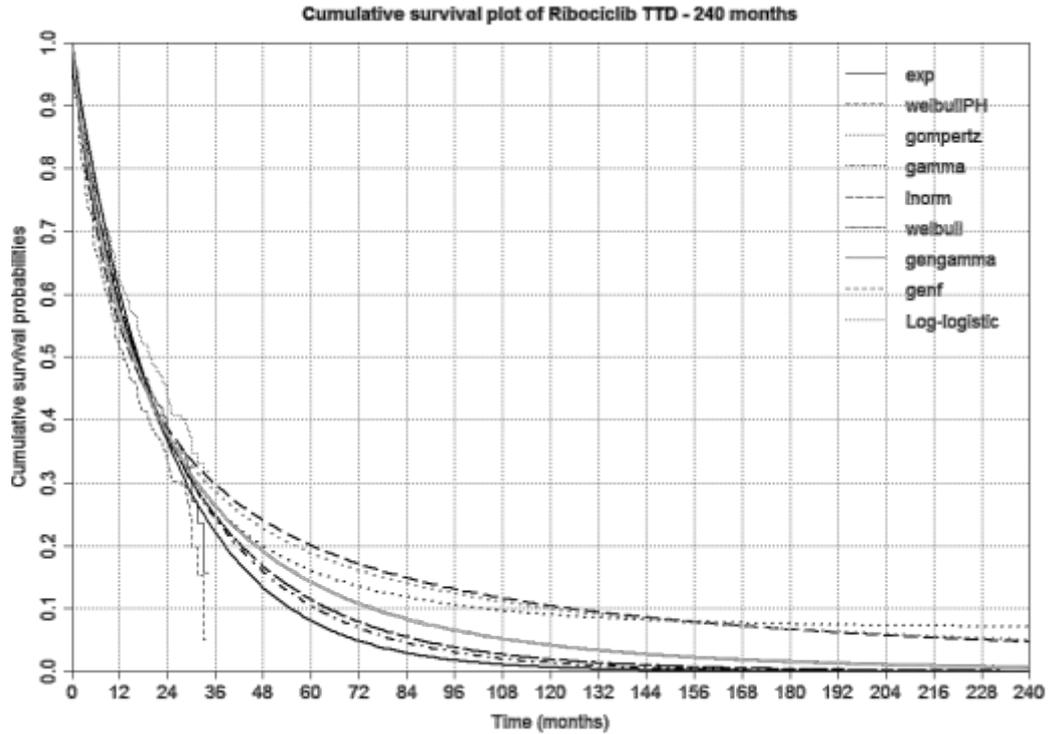


Figura 40. Ajuste das distribuições convencionais para os gráficos de Kaplan-Meier para o tempo de descontinuação do tratamento em MONALEESA-2 (DCO janeiro de 2017) com extrapolação do modelo ao longo de um horizonte de tempo de 20 anos (240 meses).

CONFIDENCIAL

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

ANEXO 5. COMPOSIÇÃO DE CUSTOS UTILIZADOS NO MODELO

Hemograma completo	100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038-0
---------------------------	-------------	----------	-----------------	-----------------	-----------------------	-----------------------

ECG	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP 10/2020	02.11.02.003-6
------------	-------------	----------	-----------------	-----------------	-----------------------	-----------------------

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
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
Triglicerídeos	100%	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51	SIGTAP 10/2020	02.02.01.067-8

CONFIDENCIAL

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

Custo total	R\$ 19,78
--------------------	----------------------------

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\$ 1.1735,68		

Custo da transfusão de concentrado de hemácia						
	% 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

CONFIDENCIAL

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

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
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		

CONFIDENCIAL

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

Náusea						
	% 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		

CONFIDENCIAL

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

Vômitos						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
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
-------	------	---	----------	----------	-------------------	--------------------

CONFIDENCIAL

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

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		

Neutropenia/Leucopenia						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Tratamento Hospitalar						
Hospitalização	100%	1	R\$ 745,73	R\$ 745,73	Tabnet, 2019	03.03.02.008- 3
Custo total – tratamento hospitalar				R\$ 745,73		

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

CONFIDENCIAL

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

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
Aciclovir 400mg	100%	60	R\$ 3,51	R\$ 210,31	BPS, 10/2020	BR0268372
Nistatina suspensão oral 120 ml	100%	60	R\$ 12,14	R\$ 728,38	BPS, 10/2020	BR0267378
Total – Tratamento Ambulatorial				R\$ 1.238,80		
Custo total				R\$ 1.984,53		

CONFIDENCIAL

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

Neutropenia febril						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	100%	1	R\$ 745,73	R\$ 745,73	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
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

CONFIDENCIAL

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

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
Aciclovir 400mg		100%	60	R\$ 3,51	R\$ 210,31	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\$ 2.162,49		

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

CONFIDENCIAL

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

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
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\$ 20,00	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	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
Proteína C reativa	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
Ecocardiogra ma	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		

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						

CONFIDENCIAL

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

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\$ 4,11	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
Radiografia tórax	de	50%	1	R\$ 9,50	R\$ 4,75	SIGTAP 10/2020	02.04.03.015- 3
Total – Tratamento Ambulatorial					R\$ 78,68		
Custo total					R\$ 359,44		

CONFIDENCIAL

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

ANEXO 6. METODOLOGIA ESTIMATIVA PACIENTES COM 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 do DATASUS em um horizonte temporal de 5 anos, definido entre os anos de 2015 a 2019 (**UF1501.dbc e **UF1912.dbc). Na Tabela 77 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 77. 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 78. 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 79 é apresentada cada uma das bases, bem como os campos e os valores filtrados para a extração dos dados.

Tabela 79. 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 80 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 80. 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 41) 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.

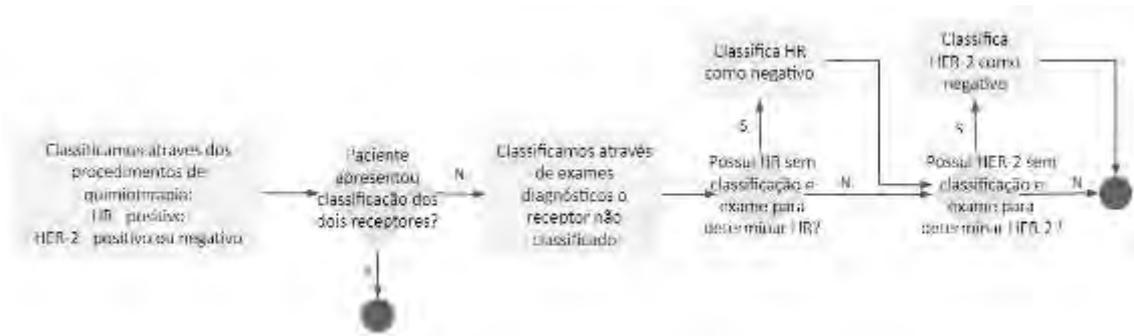


Figura 41. Fluxo para executar a segunda etapa da classificação dos receptores.

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_CNСПCN). Pelo campo AP_CNСПCN foram comparadas quais pacientes iniciaram seus tratamentos antes do período de interesse. A Figura 42 exemplifica o mapeamento realizado nessa etapa. Todos os processos aqui reportados utilizaram da linguagem Python para sua execução.

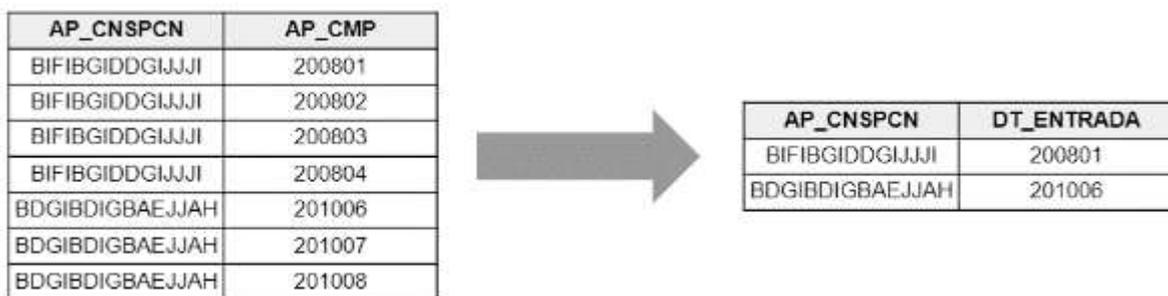


Figura 42. Exemplo do mapeamento para identificar a data de entrada do paciente. O tratamento sistêmico paliativo foi classificado em hormonioterapia e quimioterapia (ambos em 1L e 2L), conforme descrição do procedimento no SIGTAP.

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 comporiria as estimativas de 3L e assim por diante. 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);
- Pacientes que apresentaram tanto quimioterapia quanto hormonioterapia simultaneamente em uma mesma linha de tratamento;
- Linhas de tratamento que apresentaram mais de um esquema terapêutico.

CONFIDENCIAL

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 contado mais de uma vez se ele progrediu no mesmo ano). 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 81. 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

Para compor o quantitativo de 1L, somou-se os quantitativos de hormonioterapia e quimioterapia, já que quimioterapia é uma opção disponível no SUS e, se não considerado, o quantitativo de pacientes estaria subestimado. 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 82. Estimativa da quantidade de pacientes em tratamento de 1L no SUS.

	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Hormonioterapia						
1L	8591	2221	2615	3042	3331	19800
Quimioterapia 1L	1495	1091	1162	1097	1084	5929
Total	10086	3312	3777	4139	4415	25729

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. Os dados referentes aos pacientes em 1L 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 83. Prevalência de pacientes em tratamento de 1L estratificado por ano.

Tipo	Linha	2015	2016	2017	2018	2019
Hormonioterapia	1L	8591	7529	7680	8265	9022
Quimioterapia	1L	1495	1604	1691	1620	1593
Total	1L	10086	9133	9371	9885	10615

Para a projeção dos dados, utilizou-se a função “projeção linear” do excel. 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 10.723 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-2 cuja estimativa é de 61%⁹, que, quando aplicada ao total de primeira linha, temos que a população elegível no ano de 2022 (Ano 1 do modelo) é representada por **6.541 pacientes**.

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

Os dados de novos pacientes em tratamento de 1L no SUS, com base no estudo original Novartis, retirados da Tabela 84, são resumidos abaixo:

Tabela 84. Estimativa da quantidade de pacientes que iniciaram interação no DATASUS pela primeira vez no ano.

Tipo	Linha	2016	2017	2018	2019
Hormonioterapia	1L	2221	2615	3042	3331
Quimioterapia	1L	1091	1162	1097	1084
Total	1L	3312	3777	4139	4415

CONFIDENCIAL

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

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

Tabela 85. Dados projetados de novos pacientes em 1L nos anos

Tratamento	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Hormonioterapia 1L							
+	4829	5196	5563	5930	6297	6664	7031
Quimioterapia 1L							

Assim, considerando os dados do período de 2023 a 2026 e aplicando 61% dos casos em pós-menopausa, temos que a população elegível para os anos seguintes do modelo foi estimada em:

Tabela 86. Novos pacientes elegíveis tratados no SUS, por ano

Tratamento	2023	2024	2025	2026
Hormonioterapia 1L +				
Quimioterapia 1L	3617	3841	4065	4289

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 87. População elegível ao tratamento.

População	2022	2023	2024	2025	2026
Total	6541	3617	3841	4065	4289

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 segunda linha (Figura 43), 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.

CONFIDENCIAL

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

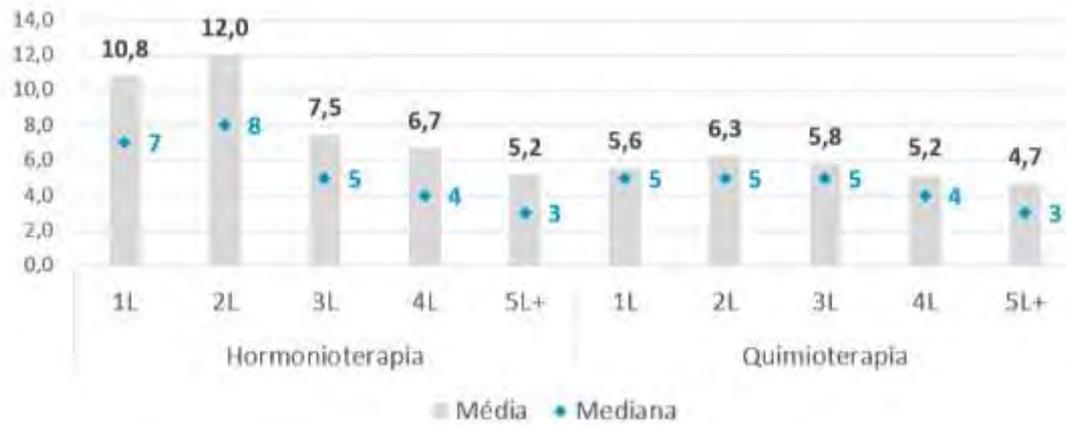


Figura 43. Média e mediana da SLP por tipo de procedimento e por linha.

CONFIDENCIAL

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

CT AMUCC – 032-2021 - 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;
- 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.

CERTIFICAÇÕES



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 à terapia endócrina (inibidores de aromatase) em pacientes com câncer de mama avançado na HR+/HER2-, na pós menopausa em primeira linha de tratamento, considerando os benefícios às pacientes como demonstrado no **Estudo Monaleesa-2**:

- 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;
- Sobrevida livre de progressão com significância estatística;
- Diminuição da dor na avaliação de qualidade de vida.

Atenciosamente



Leoni Margarida Simm
Presidente Voluntária da AMUCC
margaridasimm@amucc.com.br
Fones: 48 3025-7185 48 999633055

CERTIFICAÇÕES



À Novartis

Assunto: Endosso à inclusão do ribociclibe em combinação com inibidor de aromatase em pacientes com câncer de mama avançado HR+/HER2- na pós menopausa em primeira 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 do ribociclibe, inibidor de CDK4 e CDK6, para o tratamento em primeira linha de mulheres na pós menopausa pacientes 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 um inibidor de aromatase, no Sistema Único de Saúde (SUS).

O estudo **MONALEESA-2**¹ evidencia que a adição do ribociclibe ao tratamento padrão, letrozol, em pacientes com câncer de mama avançado na HR+/HER2- na pós menopausa em primeira linha de tratamento ampliou a sobrevida livre de progressão da doença mediana para 25,3 meses, em comparação com 16 meses para a monoterapia. O risco de progressão da doença reduzido em 43,2% e a terapia combinada supracitada demonstrou manter a qualidade de vida das pacientes.

O mesmo estudo demonstrou taxa de resposta global de 53% e benefício clínico de 80%, com resposta superior em todos os subgrupos de pacientes, independentemente do tipo de metástase ou localização do tumor. A redução no tamanho do tumor com o uso da terapia combinada ocorreu para 76% das pacientes em 8 semanas, o que leva a possibilidade de postergar o uso de quimioterapia em linhas

¹ 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;29:1541-7.

de tratamento posteriores, permitindo que essas pacientes evitem a perda de 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).

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 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 em combinação com inibidor de aromatase em pacientes com câncer de mama avançado HR+/HER2- na pós menopausa em primeira 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