

KISQALI™ (SUCCINATO DE RIBOCICLIBE) EM ASSOCIAÇÃO AOS INIBIDORES DE AROMATASE NO TRATAMENTO EM PRIMEIRA LINHA DO CÂNCER DE MAMA RH POSITIVO HER2 NEGATIVO LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO EM MULHERES NA PERI/PRÉ-MENOPAUSA

Dossiê Técnico- Científico: Revisão sistemática de eficácia e segurança, estudo de custo-efetividade e custo-utilidade e análise de impacto orçamentário

MARÇO 2021

RESUMO EXECUTIVO

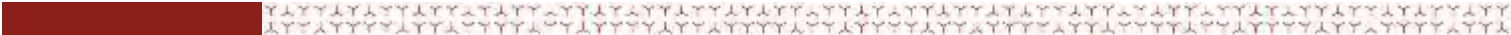
Tecnologia: Succinato de ribociclibe (Kisqali) em associação aos inibidores de aromatase não esteroidais (letrozol ou anastrozol).

Indicação: Tratamento de primeira linha de mulheres em peri ou pré-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 por causa da resistência, onde grande parte das pacientes não vai responder ao tratamento (resistência primária) ou vai falhar ao tratamento (resistência secundária). Além disso, temos como agravante o fato das 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.



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 na 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 também 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 eficácia, perfil de segurança, aspectos econômicos relacionados ao desperdício de comprimidos e aspectos de implementação da 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) de fase 3 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). Abemaciclibe demonstrou ganho de SG em associação ao fulvestranto em segunda linha de tratamento e palbociclibe tem a evidência de que não foi capaz de demonstrar ganho estatisticamente significativo na SG.

Além disso, ribociclibe é o único que apresentou um ECR fase 3 conduzido em associação aos IA em primeira linha de tratamento de população exclusiva de mulheres em pré e peri menopausa (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, e porque um alto percentual de pacientes irá reduzir dose para manejo dos eventos adversos (estimados entre 34% e 57,5% nos estudos pivotais), é o único que não acarreta em desperdício de comprimidos, por causa da sua apresentação única em comprimidos de 200mg. Além disso, por causa do seu esquema de precificação, que tem redução de preço linear à redução de dose, o custo médio mensal do tratamento com ribociclibe cai de forma importante, reduzindo o investimento

necessário para prover acesso ao tratamento (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 pré ou peri menopausa com CM RH+/HER2- localmente avançado ou metastático. Nessa população, estudada exclusivamente por ribociclibe, o estudo MONALEESA-7 demonstrou que ribociclibe em associação aos inibidores de aromatase reduziram o risco para mortalidade em 29%. Em sua última atualização dos dados de longo prazo, em 2020, a mediana de sobrevida global foi de 58,7 meses, marco nunca antes visto por nenhum dos tratamentos existentes. Além disso, demonstraram melhorar de forma significativa a sobrevida livre de progressão, obtendo mediana de 27,5 meses, além de melhora significativa na qualidade de vida da paciente, postergando o tempo para recebimento de quimioterapia nessas pacientes jovens. Dessa forma, ribociclibe demonstra cumprir 100% dos objetivos de uma terapia paliativa, diferencial clínico este que foi reconhecido pela Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO), que atribuiu exclusivamente à ribociclibe a pontuação máxima em sua ferramenta de mensuração de magnitude de benefício clínico (5 pontos de 5) para essa indicação.

A maioria dos casos de câncer de mama ocorre em população de idade mais avançada, porém 39% dos casos no Brasil incidem em mulheres jovens, em pré e peri menopausa. Nessa população, a manifestação clínica da doença difere das mulheres em idade mais avançada, apresentando características prognósticas piores e representando cânceres mais agressivos, com taxas de sobrevida mais baixas. Assim, a pouca idade é um preditor independente para desfechos adversos. Além do pior prognóstico, mulheres jovens experimentam questões que são específicas da idade, que prejudicam de forma significativa sua qualidade de vida. Preocupações específicas das mulheres mais jovens incluem anseios sobre maternidade e as relações com o futuro e criação de seus filhos, preocupações com imagem corporal e sexualidade, e preocupações com carreira e sucesso profissional, sugerindo que o impacto humanístico é potencializado nesse grupo de mulheres. A carga econômica do CM também é significativamente maior nas mulheres mais jovens. Assim, a perda de produtividade e a retirada precoce do trabalho são mais comuns nesse grupo de mulheres, o que também impacta de forma importante a geração de riquezas do país, pois o CM é uma doença bastante prevalente. Devido à maior gravidade do CM em mulheres mais jovens, elas tendem a se submeter a tratamentos mais agressivos, que apresentam eventos adversos mais graves e frequentes, aumentando a necessidade de internação e os custos médios por

hospitalização. Dessa forma, a necessidade médica não atendida para esse tipo de CM nesse grupo de pacientes é ainda maior.

Ribociclib 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 e, mais recentemente, foi incorporada para o sistema privado de saúde brasileiro, recomendado pela Agência Nacional de Saúde Suplementar. 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 de primeira linha de mulheres na peri/pré-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 a sensibilidade, utilizando termos apenas para a condição clínica e intervenção, sem limitação por 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. Uma meta-análise em rede foi originalmente conduzida para alimentar os parâmetros de eficácia no modelo de custo-efetividade para os demais comparadores, conforme será descrito adiante. A avaliação da elegibilidade foi feita em duas etapas, por dois revisores, de forma independente: uma primeira pela leitura dos títulos e resumo e uma segunda composta pela leitura dos artigos completos. Para essa

etapa, as razões da exclusão foram registradas e a lista dos estudos excluídos apresentada em anexo. As inconsistências entre as avaliações nas etapas foram resolvidas por um terceiro revisor. Os estudos foram avaliados em relação ao risco de viés, utilizando a ferramenta Rob 2.0 da Cochrane e os resultados apresentados no template da versão anterior da ferramenta, disponível no programa RevMan. A qualidade da evidência para os desfechos clínicos mais relevantes, sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP), foi avaliada pelo método GRADE.

As buscas recuperaram 1.683 citações, das quais 310 estavam em duplicata. Após o processo de avaliação da elegibilidade, nove artigos foram avaliados pela leitura completa, sendo elegíveis três publicações referentes a um único estudo, o estudo MONALEESA-7. 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 poderia estar associado aos inibidores de aromatase (IA) ou tamoxifeno, porém a associação com tamoxifeno não foi registrada, porque aumentou a incidência do evento adverso aumento do intervalo QT. Dessa forma, são de interesse os dados de eficácia do corte de pacientes que associaram ribociclibe com inibidores de aromatase, que mantiveram a mesma magnitude de benefício das análises considerando toda a população (análise ITT). Na primeira publicação do estudo, os dados do desfecho primário SLP foram apresentados. Ribociclibe + IA reduziu significativamente o risco para progressão em 43% (HR 0,569; IC 95% 0,463-0,743), com uma mediana de SLP estimada em 27,5 versus 13,8 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. O tempo até deterioração da qualidade de vida das pacientes foi significativamente retardado com ribociclibe + IA e outros domínios de qualidade de vida, tais como dor e fadiga, também foram reduzidos no grupo ribociclibe. Os principais eventos adversos foram os hematológicos, representado principalmente pela neutropenia assintomática (61% no grupo ribociclibe versus placebo + IA). Na ocasião dessa publicação, os dados de sobrevida global (SG) não estavam maduros, motivo pelo qual o estudo continuou em andamento.

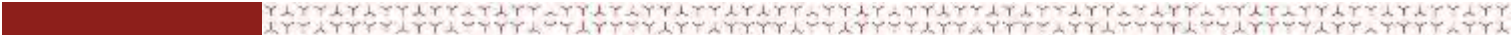
Em uma segunda publicação, com mediana de seguimento de 34,6 meses, de 2019, os dados de SG foram atualizados. De acordo com o plano de análise estatística, disponível no endereço eletrônico do periódico científico, o estudo tem poder estatístico adequado e cálculo formal de tamanho de amostra para testar a hipótese alternativa de diferença na SG entre os grupos (desfecho secundário-chave), com todas as análises

interinas pré-especificadas e valor para significância estatística corrigido para múltiplas testagens pelo método Lan-DeMets O'Brien-Fleming. Nessa atualização, para a população ITT, a associação de ribociclib + TE reduziu o risco de mortalidade em 29% (HR 0,71; IC 95% 0,535-0,948) e o valor de p de 0,00973 foi inferior ao definido pela correção para essa análise interina, atingindo, portanto, diferenças estatisticamente significativas. A mediana de SG foi não atingida para a associação versus 40,9 para a monoterapia com TE. No corte da associação com IA, a magnitude do benefício se manteve, estimando a redução de risco em 30% com mediana de SG também não alcançada versus 40,7 no grupo da monoterapia com IA. Os achados de eventos adversos foram consistentes com os evidenciados na primeira publicação. Em uma apresentação de congresso recente, de dezembro de 2020, foram apresentados os dados de seguimento de longo prazo do estudo MONALEESA-7, evidenciando uma mediana de SG de 58,7 meses, representando um HR de 0,76 (IC 95% 0,6-0,96).

A última citação incluída detalhou os achados de ganhos significativos de ribociclib em associação à TE na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) das pacientes, avaliados por meio dos questionários EORTC QLQ-C30, módulo de câncer de mama (QLQ-BR23) e o *EuroQol 5-domain 5 level* (EQ-5D-5L). Os dados significativos do retardo no tempo até deterioração da QVRS foram novamente apresentados, mas também houve os relatos de benefícios significativos na dor e estado de saúde global, com tendência de melhora na fadiga, capacidade social, físico e emocional.

O estudo MONALEESA-7 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. As características dos pacientes estavam bem balanceadas entre os grupos. Houve esquema de cegamento nos três níveis (investigador, paciente e avaliador de desfecho), não houve relato seletivo de desfechos e as análises foram por intenção de tratar. A qualidade da evidência para o desfecho SLP e SG, os desfechos mais clinicamente relevantes, foi graduada como alta. Nesse sentido, não houve o comprometimento de nenhum dos domínios para rebaixamento: estudo de baixo risco de viés, evidência direta de pacientes, intervenções e desfechos, precisão nos achados e consistência dos resultados entre as análises principais e no corte específico de IA. O viés de publicação não pôde ser avaliado por causa do número de estudos.

Estudo de custo-efetividade: Um modelo semi-Markoviano não homogêneo foi elaborado de acordo com as recomendações das Diretrizes de Avaliação Econômica do



Ministério da Saúde, para avaliar as relações de custo-efetividade entre ribociclibe + 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, tamoxifeno e quimioterapia. O 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 30,44 dias e correção de meio ciclo foi aplicada. Taxa de desconto foi de 5%, aplicada para os custos e efetividade.

Os parâmetros de custos foram estimados com base nos valores reembolsados pelo SUS. O preço de ribociclibe no modelo representa o valor do Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com 18% de ICMS (lista CMED atualização em 03/03/2021), somado ao valor de APAC de primeira linha de hormonioterapia, já que ribociclibe é necessariamente utilizado em associação. Entretanto, uma análise de um cenário possível, com o preço de ribociclibe definido em PMVG 0%, também foi calculado. Para os comparadores, em ambos os cenários, 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 de vida foram considerados, tendo os itens que compõem esses custos detalhados no documento principal e anexos.

O modelo foi desenvolvido no Microsoft Excel. Os estados do modelo incluem sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida pós progressão (SPP) e morte. Os pacientes no estado SLP podem permanecer nesse estado ou passar para o estado SPP ou morte. Os pacientes na SPP podem permanecer nesse estado ou transitar para o estado de morte. Os pacientes que entram no estado morte permanecem lá pela duração do horizonte de tempo de modelagem (estado absorvivo). O estado SPP inclui um total de 66 estados de túnel. As probabilidades de transição de estados de saúde, valores de *utility*, duração e intensidade do tratamento, e as probabilidades de eventos adversos foram baseados nos dados do estudo MONALEESA-7 e outras fontes publicadas e referenciadas, com todos os valores detalhados no documento principal. Os valores de *utility* foram estimados com dados do estudo MONALEESA-7 para cada estado de saúde em tratamento e sem tratamento, por alternativa para o estado livre de progressão e assumido o mesmo para o estado pós progressão, onde as diferenças entre as alternativas se dão pelo tempo em que permanecem no estado, com base na eficácia.

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

O desfecho de efetividade primário da análise foi o de AVAQ (anos de vida ajustados pela qualidade), caracterizando, assim, uma análise de custo-utilidade. Também foi considerado o desfecho anos de vida (AV) ganhos. As estratégias de tratamento foram comparadas, respectivamente, 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 + IA) e do comparador, dividida pela diferença de efetividade entre as respectivas estratégias de tratamento.

Como resultados do caso-base (ribociclibe com preço PMVG 18%), a RCUI de ribociclibe + IA versus IA foi de R\$ 241.284,00/AVAQ. Quando o comparador foi tamoxifeno, a RCUI foi de R\$ 158.988,00/ AVAQ e, comparado à quimioterapia, foi de R\$ 145.118,00/ AVAQ. As RCEI foram de R\$ 197.155,00 para cada ano de vida ganho quando o comparador foi IA, de R\$ 129.168,00 por ano de vida ganho quando o comparador foi tamoxifeno e de R\$ R\$ 117.812,00 para cada ano de vida ganho quando o comparador foi a quimioterapia.

Na análise de cenário, onde o valor do preço do ribociclibe foi alimentado com PMVG 0%, a RCUI de ribociclibe + IA versus IA foi de R\$ 194.857,00/AVAQ. Quando o comparador foi tamoxifeno, a RCUI foi de R\$ 129.113,00/ AVAQ e, comparado à quimioterapia, foi de R\$ 116.862,00/ AVAQ. As RCEI foram de R\$ 159.219,00 para cada ano de vida ganho quando o comparador foi IA, de R\$ 104.89700 por ano de vida ganho quando o comparador foi tamoxifeno e de R\$ R\$ 94.872,00 para cada ano de vida ganho quando o comparador foi a quimioterapia.

A análise de sensibilidade determinística indicou que as variações nos HR para as estimativas de eficácia foram as que mais impactaram no resultado do modelo, seguida

da taxa de desconto nos custos e efetividade. A análise probabilística demonstrou a robustez do modelo por conta da precisão das simulações, 100% delas 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 às pacientes em pré e peri menopausa com CM avançado RH+/HER2- do SUS ao medicamento ribociclibe em associação aos inibidores de aromatase em primeira linha em um horizonte temporal de 5 anos. Além dos custos dos tratamentos, os custos com eventos adversos foram também considerados, estimados conforme composição e valores utilizados no modelo de custo-efetividade, detalhados no texto principal e anexos 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 para menos em relação às definidas no caso-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, por meio de um estudo original Novartis, que considerou a análise dentro do período de 2015 a 2019 (demanda aferida). 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 de cada linha em cada um dos anos da análise, mas também os novos pacientes que entram para o sistema em cada ano, com base em uma análise que antecedeu o período do estudo (datando desde 2008). Isso foi feito porque o modelo considera a prevalência no ano 1 a os novos casos para os próximos 4 anos do modelo. Assim, os dados obtidos pelo estudo no DATASUS foram linearmente projetados para compor os quantitativos esperado para o modelo que considera o ano 1 como 2022 e o ano 5 como 2026. Após essa projeção, considerou-se o percentual de casos que representam os casos em mulheres na pré e peri menopausa, de 39%, adequadamente referenciado no texto principal, para compor os quantitativos. Todo o racional e método do estudo original Novartis encontram-se no texto principal do dossiê e anexos. A Tabela abaixo resume o quantitativo que foi utilizado no modelo:

População	2022	2023	2024	2025	2026
Total	4182	2313	2456	2599	2742

As participações de mercado do cenário referência foram definidas com base nos resultados do estudo original Novartis e as participações de ribociclibe foram baseadas em estimativas internas da Novartis, e dividiram proporcionalmente as participações dos comparadores. O preço de ribociclibe adotado foi o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% de ICMS e o valor da Autorizações de Procedimentos Ambulatoriais (APAC) de hormonioterapia foi somada ao valor de ribociclibe. Uma análise de cenário possível, estimando o impacto orçamentário com o preço de ribociclibe como PMVG 0% também foi calculado. 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-7 foram consideradas. Para os comparadores, os valores das 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, 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 pré e peri-menopausa com CM RH+/HER2- avançado no Sistema único de Saúde. Os resultados da análise de impacto orçamentário demonstram a necessidade de um investimento cumulativo em 5 anos de R\$ 708.835.333 (variação entre R\$ 528.127.996 e R\$ 811.644.927), representando uma média anual de aproximadamente R\$ 141,7 milhões (variação entre R\$ 105,6 e R\$ 162,3 milhões), para que todas as pacientes com CM RH+/HER2- avançado tratadas com ribociclibe possam ter suas vidas significativamente prolongadas, com melhor qualidade de vida.

Na análise de cenário, onde o preço de ribociclibe utilizado foi o referente ao PMVG 0%, os resultados da análise de impacto orçamentário demonstram a necessidade de um investimento cumulativo em 5 anos de R\$ 549.862.074 (variação entre R\$ 409.686.007

e R\$ 629.331.313, conforme análises de cenários), representando uma média anual de aproximadamente R\$ 109,9 milhões (variação entre R\$ 81,9 e R\$ 125,8 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 não só para o CM como um todo, mas de forma potencializada nas mulheres jovens e no contexto do SUS. Para isso, apresenta dados originais de um estudo Novartis em CM, que utilizou dados do DATASUS, que demonstram a alta prevalência dos casos nessa população e as diferenças regionais desses casos entre as Unidades Federativas, além de evidenciar que as mulheres jovens com esse tipo de CM chegam ao sistema com idade mais avançada quando comparadas às mulheres jovens com outros tipos de CM.

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. Sobre o desfecho mais importante e clinicamente relevante de se considerar em ATS, a SG, é apresentado um estudo que estimou as mortes prematuras que poderiam ser evitadas caso ribociclibe estivesse acessível para toda a incidência em um de CM RH+/HER2- avançado em população jovem, estimadas em 538 por ano. Os aspectos de segurança de ribociclibe também são discutidos. O impacto negativo na QVRS das pacientes com CM é bastante explorado, justificando a importância dos achados de melhora significativa na QVRS com ribociclibe, com destaque para a carga humanística, ainda mais carregada nas mulheres jovens, a relevância da dor oncológica e carga de sintomas decorrentes dos eventos adversos com as demais opções terapêuticas, especialmente a quimioterapia. A carga econômica da doença também é explorada, e dados de um estudo inédito, ainda não publicado, de contexto brasileiro, que quantifica o custo social decorrente de perda de produtividade por causa do CM são adicionalmente apresentados. A viabilidade econômica de ribociclibe é discutida, por meio dos achados dos estudos conduzidos com premissas conservadoras e as discussões da importância e limitações dos estudos de farmacoeconomia, ampliando a discussão para a consideração de outros aspectos necessários para a tomada de decisão. Dentro de uma seção específica de aspectos logísticos de implementação da tecnologia, complementados na seção de discussão, demonstra-se 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 pela redução de recursos em 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. Ainda que ribociclibe não tenha competidor para essa indicação, já que somente ele foi estudado em primeira linha em associação com IA em mulheres pre e peri menopausa, o perfil favorável de ribociclibe na perspectiva da ATS é justificado considerando aspectos clínicos, econômicos e de implementação de tecnologia. Assim, ribociclibe apresenta o maior corpo das evidências científicas, único com dois estudos independentes demonstrando ganho em SG. Em relação aos aspectos econômicos, por causa de sua apresentação e posologia, é o único que não acarreta em desperdício de comprimido na ocasião de redução de dose para manejo de eventos adversos. Pelo mesmo motivo, também é o único que não deixaria o paciente desassistido no mês da redução de dose, até nova autorização de APAC. As demais opções de inibidores de CDK 4/6, por apresentarem comprimidos de miligramagem distintos a cada redução de dose, deixariam o paciente sem tratamento no mês em que houve a necessidade de redução de dose, por não ser possível emitir uma segunda APAC no mesmo mês do tratamento.

Vale ressaltar que ribociclibe é um tratamento combinado à terapia endócrina (TE). Nesse sentido, a Novartis, indústria farmacêutica que fabrica representantes do arsenal terapêutico de TE, pode oferecer a incorporação da associação ribociclibe e 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.

Diante do discutido, 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 pre e peri 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.

SUMÁRIO

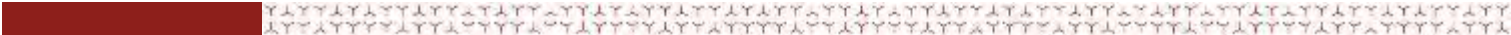
LISTA DE TABELAS.....	19
LISTA DE FIGURAS	23
1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	28
1.1 Visão geral da doença.....	28
1.2 Epidemiologia	29
1.3 CM em mulheres jovens.....	30
1.4 Manifestações clínicas e prognóstico do CM.....	34
1.5 Impacto da doença	36
1.6 Diagnóstico.....	38
1.7 Classificação.....	39
1.7.1 Câncer de mama RH positivo HER2 negativo	40
1.8 Tratamento.....	41
1.8.1 Ministério da Saúde (DDTs de Carcinoma de Mama) - 2019	41
1.8.2 Manual de Oncologia Clínica (MOC) - 2020	42
1.8.3 Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) - 2020.....	42
1.9 Justificativa da proposta de incorporação:.....	43
2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	48
2.1 Posologia e modo de administração.....	48
2.2 Mecanismo de ação.....	48
2.3 Posicionamento do medicamento no mercado atual.....	49
3 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	50
4 REVISÃO SISTEMÁTICA DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	54
4.1 Questão do Estudo.....	54
4.1.1 Intervenção	54
4.1.2 População	54
4.1.3 Comparação.....	55
4.1.4 Desfechos	55
4.2 Estratégia de busca.....	55
4.2.1 Fontes de dados	55
4.2.2 Estratégias de busca.....	55
4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	62
4.4 Avaliação da Elegibilidade.....	63
4.5 Avaliação de risco de viés	63
4.6 Qualidade da evidência.....	63
4.7 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	64
4.7.1 Descrição dos estudos selecionados	65
4.7.2 Avaliação da qualidade da evidência:.....	75
4.7.3 Resumo das principais características dos estudos incluídos.....	77
4.8 Estudos de avaliação econômica: resultados das buscas.....	80
4.9 Outras evidências científicas.....	80
RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE REGULAÇÃO E AGÊNCIAS DE ATS.....	85
5. ESTUDOS DE FARMACOECONOMIA	87
5.1. População alvo	87

5.2.	Horizonte temporal da análise	87
5.3	Perspectiva	87
5.4	Intervenção	87
5.5	Comparadores	88
5.6	Duração do ciclo.....	88
5.7	Taxa de desconto	88
5.8	Desfechos considerados	88
5.9	Modelo econômico	89
5.10	Dados de eficácia	90
5.10.1	Probabilidade SLP no estudo	91
5.10.1.1	Probabilidade de transição para SLP para os comparadores.....	93
5.10.2	Sobrevida Pós Progressão	94
5.10.2.1	SG para os comparadores	95
5.10.3	Descontinuação do tratamento	95
5.11	Mortalidade na população geral	96
5.12	Incidência de eventos adversos	96
5.13	Utility	97
5.14	Uso de recursos e custos	99
5.14.1	Custos dos tratamentos.....	99
5.14.2	Custo das terapias subsequentes.....	100
5.14.3	Custo de acompanhamento.....	101
5.14.4	Custos com os eventos adversos	102
5.14.5	Custo de fim de vida.....	103
5.15	Análises de Sensibilidade.....	103
5.15.1	Análise de sensibilidade determinística.....	103
5.15.2	Análise de sensibilidade Probabilística.....	103
5.16	Resultados do caso-base (Ribociclibe PMVG 18%):.....	104
5.17	Resultados da análise de cenário (Ribociclibe PMVG 0%):.....	106
5.18	Análise de sensibilidade do caso-base.....	107
5.18.1	Análise de sensibilidade probabilística	107
5.18.2	Análise de sensibilidade determinística univariada.....	108
6	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	112
6.1	População elegível	112
6.2	Estimativas de tempo em tratamento das alternativas:.....	116
6.3	Participação do mercado	117
6.4	Custos de tratamento	119
6.5	Custos com eventos adversos	120
6.6	Resultados do caso-base (ribociclibe PMVG 18%)	121
6.6.1	Resultado dos cenários para caso base (ribociclibe PMVG 18%)	122
6.7	Resultados do cenário possível (ribociclibe PMVG 0%) – participação de mercado igual ao caso-base	124
6.7.1	Resultado dos cenários para o cenário possível (ribociclibe PMVG 0%) – Variações a menor e a maior nas participações de mercado de ribociclibe	124
7	ASPECTOS LOGÍSTICOS E DE IMPLEMENTAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	127
8	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	130
9	CONCLUSÕES.....	153
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	154

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	171
ANEXO 2. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	172
ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS	174
ANEXO 4. METODOLOGIA DE PARAMETRIZAÇÃO	175
ANEXO 5. ESTIMATIVAS DOS CUSTOS DOS PARÂMETROS UTILIZADOS NOS MODELOS	226
ANEXO 6. METODOLOGIA ESTIMATIVA PACIENTES COM CM AVANÇADO RH+/HER2- TRATADOS NO SUS ENTRE OS ANOS 2015 A 2019	246
ANEXO 7. CARTA DE ENDOSSO DA ASSOCIAÇÃO AMOR E UNIÃO CONTRA O CÂNCER (AMUCC)/ ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PORTADORES DE CÂNCER:.....	255
ANEXO 8. CARTA DE ENDOSSO DA FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE INSTITUIÇÕES FILANTRÓPICAS DE APOIO À SAÚDE DA MAMA (FEMAMA):.....	257
ANEXO 9. CARTA DE ENDOSSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA	259

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
BRL	Real brasileiro
CAN	Dólar canadense
CDK	Quinase dependente de ciclina
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DALYs	anos de vida ajustados pela incapacidade
DDT	Diretrizes diagnósticas e terapêuticas
DP	Desvio padrão
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>
EQ-5D-5L	<i>EuroQol 5-domain 5 level</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GH	<i>Global Health</i>
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HER2	Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano
HR	<i>Hazard ratio</i>
IA	Inibidor de aromatase
IANE	inibidor de aromatase não esteroide
IC	Intervalo de confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
ITT	<i>intention-to-treat</i>
LHRH	Hormônio liberador de hormônio luteinizante
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MOC	Manual de Oncologia Clínica
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
QALY	Custos incrementais por ano de vida ajustado pela qualidade
QTcF	fórmula de Fridericia
QVRS	Qualidade de vida relacionada a saúde



RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RE	Receptor de estrogênio
RH	Receptor hormonal
RP	Receptor de progesterona
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SUS	Sistema Único de Saúde
TE	Terapia endócrina
USD	Dólar estadunidense
WPAI	<i>Work Productivity and Activity Impairment</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Taxa de mortalidade por CM por regiões.	32
Tabela 2. Sobrevida com base nos sítios de metástases.....	35
Tabela 3. Números e proporções de pacientes com CM com metástase de sítio único ou múltiplo.	36
Tabela 4. Estadiamento do câncer de mama. Ministério da Saúde, 2019 ¹	39
Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.	54
Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.....	57
Tabela 7. Estratégias de busca.....	60
Tabela 8. Estudo incluído para análise.	65
Tabela 9. Respostas segundo avaliação local. Tripathy, 2018 ¹⁰³	68
Tabela 10. Eventos adversos de interesse especial. Im, 2019 ⁷⁶	73
Tabela 11. Estudos incluídos para análise.....	77
Tabela 12. Resultados. Yardley, 2020. ¹⁰⁴	81
Tabela 13. Resumo do processo de definição do modelo de parametrização para SLP.	92
Tabela 14. Estimativas para os comparadores do modelo.....	94
Tabela 15. Resumo do processo de definição do modelo de parametrização para SLP.	95
Tabela 16. HR da SG para os comparadores do modelo.....	95
Tabela 17. Resumo das distribuições paramétricas ajustadas a TTD, estratégia de tratamento e medicamento.	96
Tabela 18. Incidência de eventos adversos.	97
Tabela 19. Dados de utility utilizados no modelo.	98
Tabela 20. Custo com tratamento.....	100

Tabela 21. Custo de acompanhamento dos pacientes em SLP.	101
Tabela 22. Custo de acompanhamento dos pacientes pós progressão.	102
Tabela 23. Custos estimados dos eventos adversos	102
Tabela 24. Parâmetros e distribuições adotados para análise de sensibilidade.	104
Tabela 25. Resultados da análise de custo-efetividade/utilidade.	105
Tabela 26. Resultados da análise de custo-efetividade/utilidade.	107
Tabela 27. Distribuição dos pacientes e acordo com as linhas de tratamento.....	113
Tabela 28. Estimativa de pacientes em 1L atendidos pelo SUS.	114
Tabela 29. Prevalência de pacientes em tratamento de 1L estratificado por ano.....	114
Tabela 30. Dados de novos pacientes tratados em 1L pelo SUS.....	115
Tabela 31. Dados projetados de novos pacientes tratados em 1L pelo SUS.	115
Tabela 32. Estimativa projetada de quantidade de novos pacientes em pré-menopausa tratados no SUS	116
Tabela 33. População elegível ao tratamento.	116
Tabela 34. Estimativas de eficácia consideradas no impacto orçamentário.	117
Tabela 35. Total de pacientes (n = 64.835) que interagiram com o sistema por linha de tratamento e tipo de tratamento recebido.....	118
Tabela 36. Cenário referência (atual).....	118
Tabela 37. Cenário projetado (com a incorporação de ribociclibe).....	119
Tabela 38. Custos dos tratamentos.	120
Tabela 39. Frequência dos eventos adversos assumidos no modelo.	121
Tabela 40. Custos dos eventos adversos assumidos no modelo.	121
Tabela 41. Análise de impacto orçamentário (em R\$).....	122
Tabela 42. Análise de cenário 1: Menores participações de mercado para ribociclibe que o do caso base	122

Tabela 43. Resultados do impacto orçamentário do de cenário 1 – menor participação de mercado de ribociclibe	123
Tabela 44. Análise de cenário 2: Maiores participações de mercado para ribociclibe que o do caso base	123
Tabela 45. Resultados do impacto orçamentário do de cenário 2 – maior participação de mercado de ribociclibe	123
Tabela 46. Análise de impacto orçamentário (em R\$).....	124
Tabela 47. Análise de cenário 1: Menores participações de mercado para ribociclibe que o do caso base	125
Tabela 48. Resultados do impacto orçamentário do de cenário 1 – menor participação de mercado de ribociclibe	125
Tabela 49. Análise de cenário 2: Maiores participações de mercado para ribociclibe que o do caso base	125
Tabela 50. Resultados do impacto orçamentário do de cenário 2 – maior participação de mercado de ribociclibe	126
Tabela 51. Graduação da qualidade da evidência.	173
Tabela 52. Estudos excluídos na elegibilidade e razões	174
Tabela 53. Distribuição paramétrica usada para a SLP.	179
Tabela 54. TMRS para SLP a 45 meses e 15 anos entre o grupo parceiro endócrino IA no MONALEESA-7, por braço de tratamento.....	186
Tabela 55. Resumo da distribuição paramétrica usada para a SPP.....	189
Tabela 56. Resultados da regressão multivariada de Cox ajustada na SLP do ribociclibe em associação com um AI vs. placebo em associação com tamoxifeno no MONALEESA-7.	195
Tabela 57. Estudos para formação da rede de evidências.....	198
Tabela 58. HR para SLP dos comparadores.....	202
Tabela 59. HR para SG dos comparadores.	202

Tabela 60. Distribuições paramétricas utilizadas para o tempo para descontinuação do tratamento	203
Tabela 61. HRs para TTD vs. PFS de MONALEESA-7.....	225
Tabela 62. HRs para TTD de ensaios de pacientes com CM avançado HR + / HER2- vs. SLP IA e Ribociclibe + IA.	225
Tabela 63. Descrição dos componentes – Acompanhamento.....	226
Tabela 64. Descrição da composição dos custos atribuídos à progressão.	227
Tabela 65. Composição dos custos de fim da vida.	230
Tabela 66. Composição dos custos dos Eventos adversos	230
Tabela 67. Bases de dados utilizadas.....	246
Tabela 68. Comparação entre os dados obtidos via tabnet e tabwin - ambiente ambulatorial.....	247
Tabela 69. Bases de dados, campos e filtros utilizados para atendimentos de câncer de mama.	247
Tabela 70. Bases de dados, campos e filtros utilizados para exames de diagnósticos de receptores.....	248
Tabela 71. Distribuição dos pacientes de acordo com as linhas de tratamento.....	251
Tabela 72. Estimativa da quantidade de pacientes em tratamento de 1L no SUS	251
Tabela 73. Prevalência de pacientes em tratamento de 1L estratificado por ano.....	252
Tabela 74. Estimativa da quantidade de pacientes que iniciaram interação no DATASUS pela primeira vez no ano.....	252
Tabela 75. Dados projetados de novos pacientes em 1L nos anos.....	253
Tabela 76. Pacientes em pré-menopausa tratados no SUS, por ano.....	253
Tabela 77. População elegível ao tratamento.	253

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. ¹⁷	30
Figura 2. Mortalidade por CM em mulheres jovens <60 anos em 2012.....	32
Figura 3. Sobrevida de 5 anos de mulheres diagnosticadas com CM nos EUA, entre os anos de 2000-2005.....	34
Figura 4. Algoritmo de tratamento de pacientes com tumores RH positivo e HER2 negativo sem hormonioterapia prévia. Manual de Oncologia Clínica, 2020.	42
Figura 5. Algoritmo da primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de mama metastático RH positivo e HER2 negativo. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 2020 ⁵³	43
Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	64
Figura 7. Análise Kaplan-Meier para a sobrevida livre de progressão. Tripathy, 2018 ⁷⁸	67
Figura 8. Sobrevida global da população total do estudo. Im, 2019 ⁷⁶	71
Figura 9. Sobrevida global de pacientes administrados com inibidores de aromatase. Im, 2019 ⁷⁶	72
Figura 10. Sobrevida global de pacientes administrados com tamoxifeno. Im, 2019 ⁷⁶	72
Figura 11. TDD \geq 10% na QVRS global em pacientes tratados com ribociclibe <i>versus</i> placebo. Harbeck, 2020 ⁸⁰	75
Figura 12. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.....	80
Figura 13. Representação esquemática do modelo.	90
Figura 14. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade.	108
Figura 15. Resultados da análise de sensibilidade determinística de ribociclibe + IA <i>versus</i> IA em monoterapia.	109

Figura 16. Médias e medianas dos tempos em tratamento no SUS, por tipo de tratamento.	116
Figura 17. Pacientes do sexo feminino que realizaram mamografia de rastreamento agrupados por faixa etária.	141
Figura 18. Pirâmide etária dos pacientes (n=575.926).	141
Figura 19. Pacientes divididos por UF de residência e agrupados por categoria de idade.	142
Figura 20. Diferença da distribuição por faixa etária dos pacientes alvos vs pacientes com outras classificações do câncer de mama segundo os receptores.	143
Figura 21. Share das internações pelo tipo de procedimento utilizado.	148
Figura 22. Média e mediana de dias de permanência, sem UTI	149
Figura 23. Média e mediana do valor total da internação, sem UTI.	149
Figura 24. Média e mediana de dias de permanência, com UTI	150
Figura 25. Média e mediana do valor total da internação, com UTI.	150
Figura 26. Taxa de mortalidade por tipo de internação	151
Figura 27. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> . RoB2 <i>Development Group</i> , 2019. (56)	172
Figura 28. SLP para o grupo parceiro endócrino de IA no MONALEESA-7, por tratamento randomizado.	180
Figura 29. Gráficos de diagnóstico de efeito de tratamento e transformação para sobrevida livre de progressão para o grupo parceiro endócrino IA no MONALEESA-7, por tratamento randomizado.	181
Figura 30. Gráfico da curva suavizada ajustada aos resíduos de Schoenfeld para PFS para o NSAI Endocrine Partner Group em MONALEESA-7.	182
Figura 31. Ajuste de estatísticas para distribuições paramétricas ajustadas para SLP para o grupo parceiro endócrino IA no MONALEESA-7.	183
Figura 32. Distribuições paramétricas de sobrevida ajustadas à SLP para o grupo parceiro endócrino IA no MONALEESA-7, por tratamento randomizado.	184

Figura 33. Taxas de risco para distribuições de sobrevivência paramétrica ajustadas ao PFS para o grupo parceiro NSAI da MONALEESA-7, por tratamento randomizado.	185
Figura 34. Projeções de longo prazo de PFS com base em distribuições de sobrevivência paramétrica ajustadas a PFS para o NSAI Endocrine Partner Group em MONALEESA-7, por tratamento randomizado.	186
Figura 35. Diferença no RMST projetado para Ribociclibe mais um NSAI versus NSAI aos 15 anos para Distribuição Paramétrica de Sobrevivência Ajustada ao PFS entre o Grupo de Parceiro Endócrino de NSAI em MONALEESA-7.	188
Figura 36. Sobrevivência pós-progressão para grupo parceiro endócrino NSAI em MONALEESA-7.	190
Figura 37. Estatísticas de ajuste para as distribuições paramétricas ajustadas a SPP para o grupo de parceiro endócrino no MONALEESA-7.	191
Figura 38. Distribuições de sobrevida paramétricas ajustadas a SPP para para o grupo de parceiro endócrino no MONALEESA-7.	192
Figura 39. Taxas de risco para distribuições de sobrevida paramétrica ajustadas a SPP para o grupo de parceiros endócrinos IA no MONALEESA-7.	193
Figura 40. Projeções de longo prazo de SPP com base em distribuições de sobrevida paramétrica ajustadas a SPP para o grupo de parceiros endócrinos IA no MONALEESA-7.	194
Figura 41. Rede de evidências científicas para as estimativas de SLP e SG dos comparadores.	201
Figura 42. Comparação de SLP e TTD de Ribociclibe para o grupo do parceiro endócrino no MONALEESA-7, por braço randomizado.	204
Figura 43. TTD de Ribociclibe ou Placebo Cego para a População Completa de MONALEESA-7, por Tratamento Randomizado.	205
Figura 44. Gráficos de diagnóstico de efeito de tratamento e transformação para TTD de Ribociclibe + IA para o grupo do parceiro endócrino no MONALEESA-7, por braço randomizado.	206
Figura 45. BIC para Distribuições Paramétricas ajustadas ao TTD para Ribociclibe ou Placebo Cego para a População Completa da MONALEESA-7.	207

Figura 46. Distribuições paramétricas de sobrevivência ajustadas ao TTD de Ribociclibe para Pacientes Recebendo Ribociclibe + IA no MONALEESA-7.	208
Figura 47. Taxas de risco para distribuições paramétricas ajustadas ao TTD de Ribociclibe para Pacientes que Recebem Ribociclibe + IA no MONALEESA-7.	209
Figura 48. Projeções de Longo Prazo de TTD de Ribociclibe para Pacientes que Recebem Ribociclibe mais um NSAI em MONALEESA-7.....	210
Figura 49. Comparação de SLP e TTD de IA para o Grupo de Parceiro Endócrino de IA no MONALEESA-7, por braço randomizado.	211
Figura 50. TTD de NSAI para o grupo parceiro endócrino IA em MONALEESA-7, por Tratamento Randomizado.....	212
Figura 51. Gráficos de diagnóstico de efeito de transformação e tratamento para TTD de IA para o grupo parceiro endócrino no MONALEESA-7, por braço randomizado.	213
Figura 52. Critérios de informação bayesiana para distribuições paramétricas ajustadas ao TTD de NSAI para o NSAI Endocrine Partner Group em MONALEESA-7.	214
Figura 53. Distribuições paramétricas de sobrevida ajustadas ao TTD de IA para o grupo parceiro endócrino IA no MONALEESA-7, por braço randomizado.....	215
Figura 54. Taxas de risco para distribuições de sobrevida paramétrica ajustadas ao TTD de IA para o grupo parceiro endócrino de IA em MONALEESA-7, por braço randomizado.....	216
Figura 55. Projeções de longo prazo de TTD de NSAI para o grupo parceiro endócrino de NSAI na MONALEESA-7, por tratamento randomizado.....	217
Figura 56. Comparação de PFS e TTD de goserrelina para o grupo parceiro endócrino IA de MONALEESA-7, por braço randomizado.....	218
Figura 57. TTD de goserrelina para o grupo parceiro endócrino IA em MONALEESA-7, por braço randomizado.....	219
Figura 58. Gráficos de diagnóstico de transformação e de efeito tratamento para TTD de goserrelina para o parceiro endócrino IA de MONALEESA-7, por braço randomizado.....	220

Figura 59. Critérios de informação bayesiana para distribuições paramétricas ajustadas ao TTD de Goserelina para o NSAI Endocrine Partner Group em MONALEESA-7. .	221
Figura 60. Distribuições paramétricas de sobrevivência ajustadas ao TTD de goserrelina para o grupo parceiro endócrino IA no MONALEESA-7, por braço randomizado.....	222
Figura 61. Taxas de risco para distribuições de sobrevivência paramétrica ajustadas para TTD de goserrelina para o grupo parceiro endócrino IA no MONALEESA-7, por braço randomizado.	223
Figura 62. Projeções de longo prazo de TTD de goserelina para o grupo parceiro endócrino NSAI em MONALEESA-7, por tratamento randomizado.	224
Figura 63. Fluxo para executar a segunda etapa da classificação dos receptores.	249
Figura 64. 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.	249
Figura 65. Média e mediana da SLP por tipo de procedimento e por linha.	254

1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Visão geral da doença

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

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

Estima-se que, no mundo, entre 6 e 10% das pacientes com câncer de mama sejam diagnosticadas com doença metastática como primeiro diagnóstico (diagnóstico de novo)⁷. No Brasil, a prevalência do CM no estágio metastático em mulheres para o ano de 2018 foi estimada em 44,6 mil mulheres, sendo 48 mil projetadas para 2020⁸. Essa estimativa do número de casos em estágio avançado representa 39,3% de todos os casos, e inclui as pacientes com diagnóstico de novo mais as que progrediram de estágios mais precoces⁸. Além disso, de todos os casos de CM, 39% deles ocorrem em mulheres jovens, classificadas como peri ou pré-menoapáusicas, de idade inferior a 50 anos⁹.

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 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.

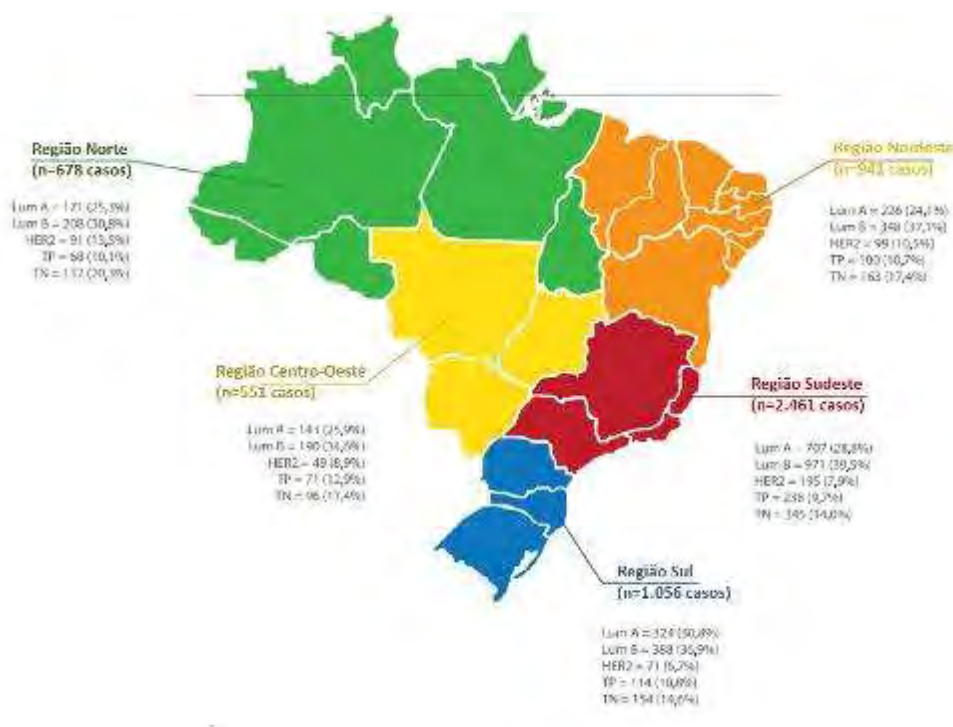
A neoplasia em questão é a primeira causa de morte por câncer entre as mulheres, de forma que foram estimadas 522 mil mortes para 2012, o que representa 14,7% de todos os óbitos. É considerada, ainda, a segunda causa de morte por câncer em países de alta renda, apresentando estimativa de 324 mil mortes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



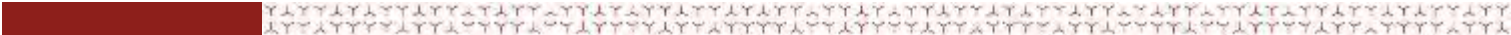
Lum A: luminal A (*status* RE e/ou RP positivo, HER2 negativo, Ki-67 <14%); Lum B: luminal B (*status* RE e/ou RP positivo, HER2 negativo, Ki-67 >14%); HER2: Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; TP: triplo-positivo (RE/RP/HER2 positivo); TN: triplo negativo (RE/RP/HER2 negativo); RE: 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. ¹⁷

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.

1.3 CM em mulheres jovens

Diversos estudos mostraram que ser diagnosticado com CM em uma idade jovem é um preditor independente para desfechos adversos¹⁹⁻²³. Um estudo retrospectivo, avaliando dados de mais de 200.000 mulheres da base de dados *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) que foram diagnosticadas com CM entre os anos de 1988 e 2003,



revelou que aquelas com idade <40 anos tinham 39% mais probabilidade de morrer em comparação com aquelas com idade ≥ 40 anos²⁴. Além disso, a maior disparidade de mortalidade entre mulheres mais jovens (com menos de 40 anos de idade) e mulheres mais velhas (com idade ≥ 40 anos) estava presente na fase inicial, mais que na fase tardia da doença. Especificamente, mulheres com idade <40 anos eram 44% e 9% mais propensas a morrer de estágio I e estágio II de CM, respectivamente^{24,25}. Embora as disparidades nos desfechos entre mulheres jovens e mais velhas diagnosticadas com CM tenham sido atribuídas tradicionalmente às características prognósticas adversas e estágios tardios de diagnóstico, há evidências que mulheres mais jovens apresentam uma biologia única de CM, que torna os casos de CM mais agressivos²¹.

No mundo, aproximadamente 48% das mortes por CM ocorreram em mulheres com menos de 60 anos de idade em 2012²⁶. No entanto, a mortalidade por CM entre mulheres com idade <60 anos varia muito entre as regiões geográficas, com uma diferença de aproximadamente três vezes entre regiões de mais alta renda (28%) e regiões menos desenvolvidas (60%)²⁶. A taxa de mortalidade por CM mais elevada em mulheres com idade <60 anos foi estimada em 66%, na África, e em 60% na Ásia (Figura 2**Error! Reference source not found.**)²⁶.

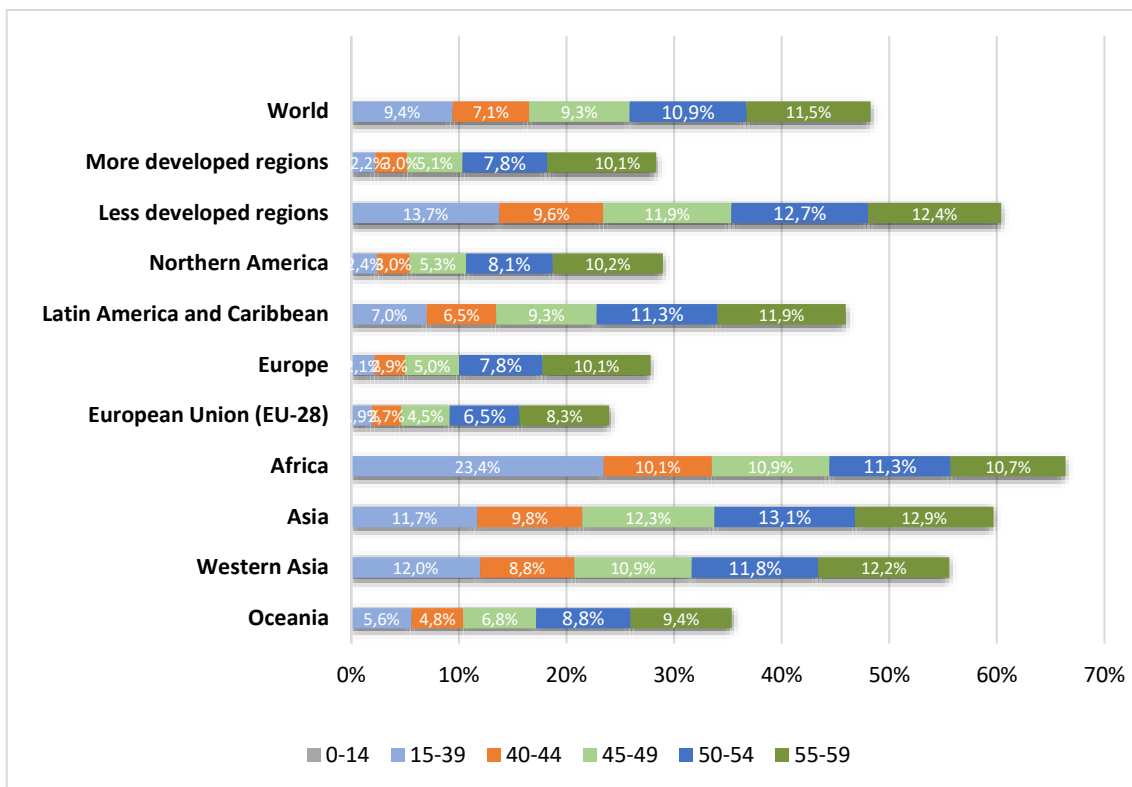


Figura 2. Mortalidade por CM em mulheres jovens <60 anos em 2012.

Fonte: Adaptado de GLOBOCAN 2012 ²⁶

As taxas de mortalidade padronizada por idade (TMPI) previstas para mulheres com idade <60 anos são semelhantes em todas as regiões do mundo; no entanto, a África apresenta a maior taxa de mortalidade nas faixas etárias de 15 a 54 anos de idade, com um TMPI de 6,8 anos na faixa etária de 15 a 39 anos, 26,5 na faixa etária de 40 a 44 anos, 34,4 na faixa etária de 45 a 49 anos e 41,7 na faixa etária de 55 a 59 anos ²⁶. A TMPI para mortalidade por CM em regiões selecionadas, estratificada por faixa etária, é apresentada na **Error! Reference source not found.**

Tabela 1. Taxa de mortalidade por CM por regiões.

Região	Mortes (Todos os grupos de idade)	Mortes 0-59 anos	Taxa de mortalidade padronizada prevista						TMPI todas as idades
			0-14 anos	15-39 anos	40-44 Anos	45-49 Anos	50-54 Anos	55-59 Anos	
Mundo	521.907	251.892	0	3,6	15,9	23,2	30,9	37	12,9
Regiões mais desenvolvidas	197.618	55.967	0	2,2	13,5	22,5	34,1	46,9	14,9

Regiões menos desenvolvidas	324.289	195.925	0	3,8	16,5	23,4	29,8	33,5	11,5
América do Norte	48.850	14.152	0	2	12,9	20,7	30,4	42,7	14,8
América Latina e Caribe	43.208	19.848	0	2,4	14,1	22,1	30,7	38,9	13,0
Europa	131.347	36.570	0	2,3	14,2	23,9	36,7	50,6	16,1
União Europeia (EU-28)	91.585	21.951	0	2,2	13,3	22	32,9	45,1	15,5
África	63.160	41.927	0	6,8	26,5	34,4	41,7	47,7	17,3
Ásia	231.013	137.864	0	3,2	15	21,7	27,7	30,8	10,2
Ásia Ocidental	14.810	8.233	0	3,6	19,4	27,9	35,6	44,3	15,1
Oceania	4.329	1.531	0	3,6	16,6	24,5	33,8	41,5	15,6

Nota: Taxa idade-específica por 100,000 mulheres

Source: GLOBOCAN 2012e ²⁶

Em todos os subtipos e estágios histológicos, as taxas de sobrevida de CM foram comparativamente mais baixas para mulheres com idade <40 anos do que para mulheres mais velhas²¹. Entre 2000 e 2005, a menor taxa de sobrevida global (SG) para mulheres com diagnóstico de CM foi relatada entre 25 e 29 anos (72%), seguida por mulheres com idade entre 20 e 24 anos (75%), respectivamente (Figura 3)²¹.

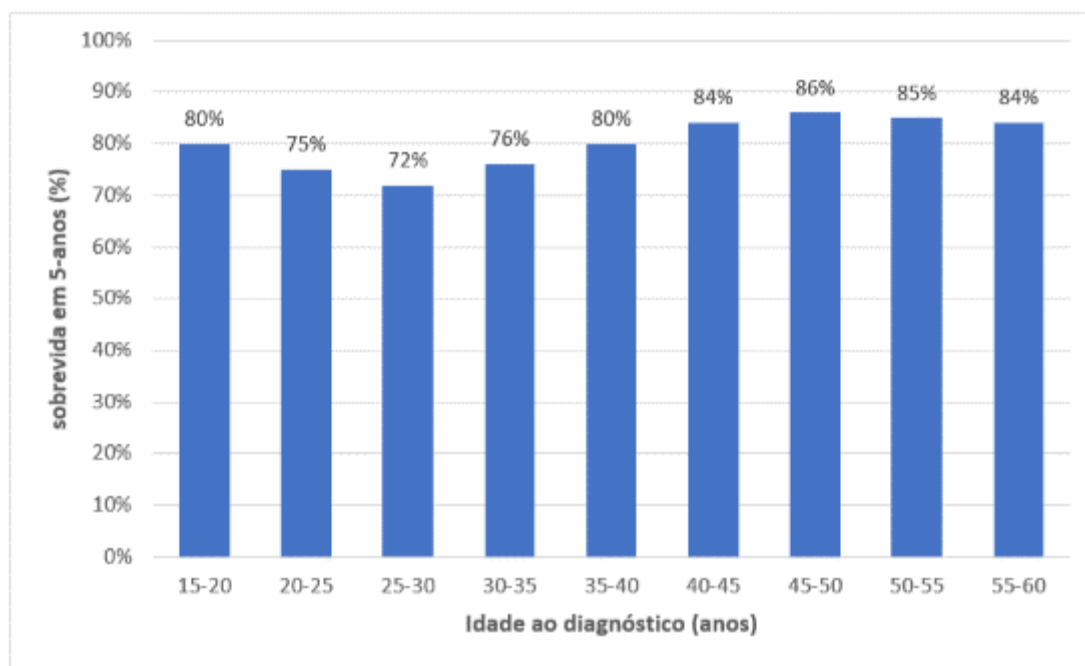


Figura 3. Sobrevida de 5 anos de mulheres diagnosticadas com CM nos EUA, entre os anos de 2000-2005.

Fonte: adaptado de Anders e cols., 2009 ²¹

As mulheres jovens, diagnosticadas com ≤ 35 anos de idade, tendem a apresentar-se em estágio mais avançado e têm uma sobrevivida menor em 5 anos do que aquelas com idade > 35 anos^{19,27-29}. Um estudo retrospectivo realizado na China, entre 2000 e 2009, sugeriu que as mulheres jovens com CM (com idade <35 anos) estão particularmente em risco de metástases cerebrais, independentemente do subtipo biológico³⁰.

1.4 Manifestações clínicas e prognóstico do CM

O principal sintoma relacionado ao câncer de mama é a presença de nódulos mamários palpáveis. Outros sintomas frequentemente reportados são: presença de anormalidades no mamilo, dor mamária, presença de anormalidades cutâneas na mama, nódulo axilar, ulceração mamária, dor nas costas e anormalidades do contorno da mama³¹.

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 sobrevivida média em cinco anos dos casos em estágios mais iniciais é de aproximadamente 85%, enquanto no Brasil, a sobrevivida 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 sobrevivida em cinco anos em pacientes com câncer de

mama localmente avançado diminui de 55% para 18% em pacientes com câncer de mama metastático³².

No caso da doença metastática, o local e número de metástases à distância são fatores prognósticos conhecidos para pacientes com CM³³⁻³⁵. 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 metástases³⁶. 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 órgãos³⁶. Enquanto os pacientes com metástases ósseas apresentaram a mediana mais longa de SG (31 meses; Tabela 2), 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%³⁶.

Tabela 2. Sobrevida com base nos sítios de metástases.

	Mediana de Sobrevida	SG 2-anos	SG 5-anos
Óssea	31 meses	57%	24%
Cérebro	7 meses	12%	0%
Fígado	13 meses	30%	12%
Pulmão	25 meses	51%	12%
Recorrência locoregional	32 meses	63%	22%

SG: sobrevida global

Fonte :Yucel e cols., 2014³⁶

As metástases de câncer representam uma carga enorme de doença em mulheres jovens com CM, mas poucos estudos focaram no efeito da idade em pacientes metastáticas³⁷. Um estudo retrospectivo recente comparou padrões metastáticos e prognóstico entre pacientes com mCM, por grupos etários, usando dados populacionais do SEER. O estudo identificou 4.932 pacientes com CM diagnosticadas entre 2010 e 2013, incluindo 850 pacientes com idade <50 anos, 2.540 pacientes com idades entre 50 e 69 anos e 1.542 pacientes com idade > 69 anos. Uma proporção maior de pacientes com idade <50 anos (34,9%) apresentou múltiplos locais metastáticos quando comparada à proporção de pacientes com idade ≥ 50 anos (28,3%) (p<0,001). Além disso, os pacientes com mCM com idade <50 anos foram mais propensos a ter

metástases múltiplas e linfonodais distantes, mas menos propensos a terem metástases pulmonares em comparação com pacientes com idade ≥ 50 anos (Tabela 3)³⁷.

Tabela 3. Números e proporções de pacientes com CM com metástase de sítio único ou múltiplo.

	<50 anos		50-69 anos		>69 anos		Total		Valor de p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Óssea	307	36,1%	868	34,2%	581	37,7%	1.756	35,6%	0,072
Pulmão	50	5,9%	192	7,6%	219	14,2%	461	9,3%	<0,001
Fígado	69	8,1%	160	6,3%	88	5,7%	317	6,4%	0,066
Cérebro	16	1,9%	46	1,8%	24	1,6%	86	1,7%	0,787
Linfonodos distantes	62	7,3%	136	5,4%	63	4,0%	261	5,3%	0,004
Múltiplos sítios	297	34,9%	920	36,2%	436	28,3%	1,653	33,5%	<0,001

Nota: os valores de p avaliam se qualquer um dos grupos etários está associado a uma proporção diferente de metástases versus a hipótese nula de que não há diferença entre os três grupos etários.

Fonte: Chen e cols., 2017³⁷

1.5 Impacto da doença

Embora já seja bem documentada a redução da mortalidade por CM durante as duas últimas décadas em países de mais alta renda, as taxas de incidência continuam a aumentar, ocorrendo aumento ainda mais rápido em países cujas taxas eram consideradas historicamente baixas³⁸.

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 câncer³⁹.

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 vida⁴⁰. 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 vida⁴⁰.

Quando se consideram as mulheres mais jovens, estas enfrentam questões específicas da idade que prejudicam ainda mais sua QVRS²⁷. Mulheres mais jovens com CM expressam preocupações em relação à fertilidade e a menopausa induzida pelo tratamento. Embora 25% das mulheres diagnosticadas com CM estejam na pré-menopausa, seu estado menstrual frequentemente muda depois de receber tratamento com quimioterapia^{27,41}. O risco relatado de menopausa prematura com quimioterapia poliagente adjuvante varia de 53% a 89%^{27,42}. Mulheres jovens com CM sofrem comprometimento da QVRS devido ao impacto negativo que a doença tem sobre sua saúde física e mental⁴³. A autoimagem e a sexualidade podem ser prejudicadas, e atenção deve ser dada a essas questões²⁷.

Escores de QVRS em mulheres com CM avançado, além de influenciados pela idade, são também influenciadas pela questão da maternidade⁴⁴. A idade jovem tem sido associada a um baixo bem-estar social e ter filhos em idade jovem tem sido associado a um baixo bem-estar funcional⁴⁴. Embora a associação entre essas duas variáveis não tenha sido determinada, pode-se considerar que as mulheres mais jovens têm maior probabilidade de ter doenças agressivas e tratamentos sequenciais, e podem ter dificuldades em manter seus papéis sociais, particularmente no cuidado de crianças. Portanto, representam um subgrupo de pacientes com CM que precisa de atenção especial⁴⁴.

Um estudo comparando valores de *utility* entre mulheres com CM e com outros cânceres identificou que em mulheres com CM e idades entre 18 a 44 anos de idade o valor de *utility* foi 75% menor do que em mulheres em idade mais avançada. O valor de *utility* entre as mulheres mais jovens com CM foi menor do que entre as mulheres da mesma idade com outros tipos de câncer⁴³.

Adicionalmente, o câncer de mama também apresenta um impacto econômico significativo. 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 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])⁴⁵.

Outro estudo evidenciou que, em mulheres jovens (idade entre 18 e 44 anos) com câncer de mama metastático, o valor perdido por mulher em dias produtivos (trabalho e casa) por conta da doença é de 5.169 USD, segundo estudo conduzido nos Estados Unidos considerando dados de 2000 a 2016. No ano de 2015, o valor estimado da perda de dias produtivos tanto em casa quanto no trabalho por câncer de mama metastático em pacientes jovens no cenário nacional foi de 67 milhões USD. Ainda, estas pacientes apresentaram uma estimativa de anos de vida potencialmente perdidos de 95.943 anos de vida⁴⁶.

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 período⁴⁷.

1.6 Diagnóstico

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

focada na história familiar, comorbidades, fatores de risco e evolução cronológica da doença¹.

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 mama¹.

1.7 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 4), também chamada de TNM, uma vez que utiliza três categorias:

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

Tabela 4. Estadiamento do câncer de mama. Ministério da Saúde, 2019¹.

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

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

mesma mama, T4c associação do T4a e T4b, T4d carcinoma inflamatório ; Tx: o tumor não pode ser avaliado; N0: Ausência de metástase; N1: Linfonodo(s) homolateral(is) móvel(is) comprometido(s); N2: Metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), fixos uns aos outros ou fixos a estruturas vizinhas ou metástase clinicamente aparente somente para linfonodo(s) da cadeia mamária interna homolateral, incluindo N2a Metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is) fixo(s) uns aos outros ou fixos a estruturas vizinhas e N2b Metástase clinicamente aparente somente para linfonodo(s) da cadeia mamária interna homolateral, sem evidência clínica de metástase axilar; N3: Metástase para linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem comprometimento do(s) linfonodo(s) axilar(es), ou para linfonodo(s) da mamária interna homolateral clinicamente aparente na presença de evidência clínica de metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), ou metástase para linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem comprometimento do(s) linfonodo(s) axilar(es) ou da mamária interna, incluindo N3a Metástase para linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(is), N3b Metástase para linfonodo(s) da mamária interna homolateral e para linfonodo(s) axilar(es) e N3c Metástase para linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is); M0: sem metástase a distância; M1: com metástase a distância; Mx: Metástase à distância não pode ser avaliada

1.7.1 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 +])⁴⁸. A definição do tipo de câncer (RH+, HER2+ ou triplo negativo RH-/HER2-) define o prognóstico e orienta o tratamento³⁻⁵.

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 HER2⁴⁹.

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)⁵⁰.

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-símile¹.

1.8 Tratamento

1.8.1 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 cumulativas^{1,51}.

Os medicamentos mais frequentemente utilizados no tratamento de câncer de mama avançado 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-menopausa.

No caso de pacientes na pré-menopausa, que apresentam câncer de mama metastático e que nunca foram submetidas ao tratamento com tamoxifeno podem apresentar benefício com o uso deste medicamento em monoterapia. A realização da ablação ovariana com o uso de análogos de LHRH (como goserrelina) em associação com o tamoxifeno está relacionada com um aumento da SG, quando comparado ao tamoxifeno em monoterapia. Em pacientes que receberam tamoxifeno como tratamento adjuvante ou que apresentaram falhas ao seu uso em primeira linha, recomenda-se a administração de um IA associado à goserrelina^{1,51}.

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.

1.8.2 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 (palbociclíbe, ribociclíbe ou abemaciclíbe). 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 4)⁵².



RH: receptor hormonal; IA: inibidor de aromatase.

Figura 4. Algoritmo de tratamento de pacientes com tumores RH positivo e HER2 negativo sem hormonioterapia prévia. Manual de Oncologia Clínica, 2020.

1.8.3 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 que agem no receptor de estrogênio como fulvestranto ou tamoxifeno com inibidor de CDK 4/6 (ribociclíbe, palbociclíbe e abemaciclíbe), 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 5)⁵³.

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 tamoxifeno⁵³.

Esta diretriz, apesar de citar o *status* menopausal como um dos fatores que influenciam no tratamento, não divide suas recomendações por esta característica.



*Opções a serem consideradas principalmente em pacientes com doença metastática não-visceral virgem de tratamento hormonal.

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

Figura 5. Algoritmo da primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de mama metastático RH positivo e HER2 negativo. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 2020⁵³.

1.9 Justificativa da proposta de incorporação:

A carga epidemiológica, econômica e humanística do CM é inquestionável. O CM apresenta altas taxas de incidência e prevalência^{1,2}, com altas taxas de mortalidade. As taxas de mortalidade são ainda maiores especialmente em países de média e baixa renda¹⁶ e no cenário em que se encontra em estágio avançado³², 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 quimioterapia⁵⁴.

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 +])⁴⁸. A definição do tipo de câncer (RH+, HER2+ ou triplo negativo RH-/HER2-) define o prognóstico e orienta o tratamento³⁻⁵.

O CM RH+/HER2- é o subtipo mais comum, representando 72,7% dos casos do CM, em todos os estágios⁵⁵, 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 visceral⁵⁶⁻⁵⁸.

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^{59,60} e linhas subsequentes de TE tem efetividade significativamente reduzida⁶¹⁻⁶⁸. 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 adversos⁶⁰. 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 2002⁶⁹, onde não houve melhoras significativas na sobrevida e qualidade de vida das pacientes⁶⁰.

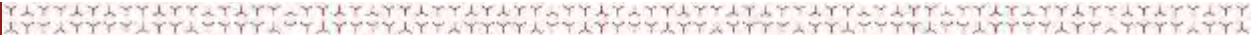
Em contraste a essa situação, quando falamos do CM HER2 positivo, que representa por volta de 25% dos casos⁴⁸, esse cenário não é observado. O CM que superexpressa a proteína HER2 era historicamente conhecido por ser agressivo e associado a mau prognóstico⁷⁰ até o aparecimento do anticorpo monoclonal anti-HER2 trastuzumabe, que melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global quando adicionado à quimioterapia, em comparação com a quimioterapia isolada⁷¹. 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^{72,73}, mudando de forma definitiva a história natural desse tipo de câncer.

Essas terapias foram tão disruptivas no tratamento desse tipo de câncer que pouco tempo após seus lançamentos a CONITEC recomendara a incorporação de trastuzumabe e pertuzumabe no tratamento de primeira linha do CM HER2+ avançado, reconhecendo a importância dos benefícios clínicos, o impacto positivo na vida das pacientes. 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 celular⁷⁴. 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. Entretanto, apenas ribociclibe foi estudado em população em pré e peri menopausa em associação aos inibidores de aromatase em primeira linha de tratamento (objeto da proposta) e, desta forma, não há outro competidor para essa indicação com base nas evidências científicas. No caso de palbociclibe, por exemplo, há até restrição em bula no tratamento dessa população de peri e pré menopausa⁷⁵.

Conforme será detalhado nas seções subsequentes, a associação de ribociclibe mais os inibidores de aromatase foi capaz de prolongar de forma clínico e estatisticamente significativos a sobrevida global (SG) das pacientes, com uma mediana de SG não alcançada e uma redução de risco para morte de 29% na publicação principal da análise do estudo MONALEESA-7⁷⁶. Em uma nova análise, representando um seguimento de longo prazo do estudo, apresentada no final de 2020, a mediana de SG alcançou o importante valor de 58,7 meses de SG, a mais longa mediana de SG que já se viu em um ensaio clínico randomizado de fase 3 para CM avançado RH+/HER2-⁷⁷. Além disso, a mediana de sobrevida livre de progressão observada foi de 27,5 meses, correspondente a uma redução de risco de progressão estimado em 43%⁷⁸. Esse benefício não é menos significativo que o ganho na SG, especialmente quando se considera a perspectiva das próprias pacientes, uma vez que a progressão de doença foi relatada por elas como sendo o pior momento de sua jornada, desde o diagnóstico até a morte⁷⁹. Por fim, a mediana de tempo até a primeira quimioterapia foi de 50,9 meses⁷⁷ e o tempo até a deterioração da qualidade de vida foi significativamente postergado com o uso de ribociclibe + IA⁸⁰, demonstrando o impacto positivo na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) das pacientes, com reduções significativas de pontuação geral e dor. Desta forma, ribociclibe cumpre 100% dos objetivos de uma terapia paliativa, sendo reconhecido como o único representante da classe dos inibidores de CDK 4/6 a receber pontuação máxima (5/5) na escala de magnitude de benefício clínico da ESMO, em sua última diretriz clínica⁸¹. Cabe ressaltar

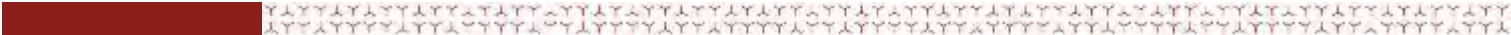


que, atualmente, a combinação de ribociclibe e IA já é recomendada para o tratamento de primeira linha pacientes com câncer de mama metastático ou localmente avançado RH positivo HER2 negativo em pré-menopausa por diretrizes nacionais^{52,53} e internacionais^{81,82} e está incorporado no sistema privado de saúde brasileiro.

Esses benefícios são ainda mais potencializados quando se considera o perfil jovem das mulheres que podem se beneficiar com a tecnologia. No Brasil, estimam-se que 39% de todos os casos de CM ocorram em mulheres na pré-menopausa⁹. Nessa população, a manifestação clínica da doença difere das mulheres em idade mais avançada, apresentando características prognósticas piores e representando cânceres mais agressivos¹⁹⁻²³. Em análises multivariadas, evidencia-se que a idade mais jovem é um preditor independente de resultados adversos²¹. Além disso, as taxas de sobrevida do câncer de mama são comparativamente mais baixas para mulheres <40 anos de idade do que para mulheres mais velhas²¹, sendo a menor no estrato de idade de 25 a 29 (taxa de SG em 5 anos de 72% versus 86% em mulheres com idades entre 65 e 80 anos)²¹.

Além do pior prognóstico, mulheres jovens experimentam questões que são específicas da idade, que prejudicam de forma significativa sua QVRS²⁷. Preocupações específicas das mulheres mais jovens incluem anseios sobre maternidade e as relações com o futuro e criação de seus filhos, por serem confrontadas com uma doença que ameaça à vida⁸³. Além disso, preocupações sobre como a gravidez alteraria seu risco de recorrência, bem como preocupações com imagem corporal e sexualidade, também são comumente reportadas^{84,85}. Como as mulheres jovens estão no mercado de trabalho, a condição clínica ou o tratamento podem interromper a carreira e ter um impacto negativo duradouro em sua renda familiar. Preocupações sobre carreira e trabalho, sentir-se incapaz de mudar de emprego ou temer a perda do emprego por causa de insegurança e da incerteza da recidiva da doença são também peculiaridades evidenciadas em mulheres mais jovens com CM^{86,87}. Estes fatores sugerem que o CM nas mulheres mais jovens também apresenta maior carga humanística que nas mulheres mais velhas com CM⁸⁸.

A carga econômica do CM também é significativamente maior nas mulheres mais jovens. Assim, a perda de produtividade é maior nessas mulheres quando comparada às de idade mais avançada⁸⁹, especialmente porque, via de regra, são mulheres economicamente ativas, com maior probabilidade de estarem empregadas. Além disso, as perdas de produtividade doméstica também podem ser maiores para as mulheres



mais jovens, porque muitas delas são mães de filhos pequenos que requerem grandes quantidades de produção não comercial⁹⁰. Devido à maior gravidade do câncer de mama em mulheres mais jovens, elas tendem a se submeter a tratamentos mais agressivos, com custos médios por hospitalização mais elevados do que as mulheres mais em idade mais avançada⁹¹. Como consequência, precipita uma série de efeitos físicos, funcionais e psicossociais de longo prazo, que levam a um absenteísmo mais frequente e prolongado²¹, além de taxas de desemprego mais altas, culminando com perdas econômicas substanciais associadas à perda de rendimentos⁹¹.

Dessa forma, diante do discutido, há uma clara necessidade médica não atendida, tanto para o CM RH+/HER2- avançado, quanto para esse tipo de câncer em mulheres mais jovens, onde ribociclibe endereça de forma precisa às limitações atualmente existentes com essa condição clínica e tratamentos atuais, motivo pelo qual ele deve ser considerado para incorporação e disponibilizado no SUS, para que todas as pacientes possam ter acesso a essa terapia disruptiva, capaz de prolongar suas vidas de forma significativa com maior qualidade.

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 2018⁹².

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^{74,93}.

Em mulheres na pré ou perimenopausa, a terapia endócrina deve ser combinada com um agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH)^{74,93}.

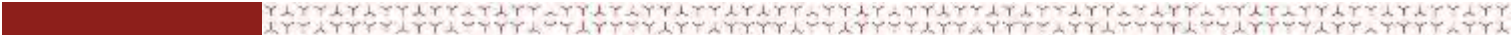
No ano de 2017, o *Food and Drug Administration* (FDA) e o *European Medicines Agency* (EMA) aprovaram Kisqali™ (succinato de ribociclibe) para o tratamento de câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH positivo e HER2 negativo, em peri/pré-menopausa em combinação com em combinação com TE e inibidor da LHRH como terapia inicial^{94,95}.

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^{74,93}.

2.2 Mecanismo de ação

Kisqali™ (succinato de ribociclibe) atua como inibidor seletivo das CDKs 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^{74,93}.

2.3 Posicionamento do medicamento no mercado atual

A combinação de ribociclibe e IA é recomendada para o tratamento de primeira linha pacientes com câncer de mama metastático ou localmente avançado RH positivo HER2 negativo em pré-menopausa pelas diretrizes do MOC e da SBOC, ambos publicadas em 2020^{52,53}. No cenário internacional, o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda a combinação de ribociclibe + IA enquanto a *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomenda ribociclibe + IA ou ribociclibe + TE para primeira linha de tratamento de pacientes câncer de mama metastático ou localmente avançado RH positivo HER2 negativo em pré-menopausa. Em ambos os casos, esta combinação é acompanhada de um agonista de LHRH^{81,82}.

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 pré/perimenopausa com câncer de mama metastático ou localmente avançado RH positivo HER2 negativo em primeira linha. Neste documento, para as mulheres pré-menopausa com câncer de mama metastático não há recomendação específica, onde recomenda-se TE, especificamente tamoxifeno ou IA, associados a goserrelina.

Tamoxifeno

O citrato de tamoxifeno é um trifeniletileno não esteroide indicado para o tratamento do câncer de mama. Este fármaco atua tanto como antagonista quanto agonista do estrógeno, nos diferentes tecidos. Em pacientes com câncer de mama, o tamoxifeno age primariamente como um antiestrogênico, em nível tumoral, prevenindo a ligação do estrógeno ao seu receptor⁹⁶.

Sua dose diária recomendada é de 20 mg, que pode ser administrada em uma dose única ou fracionada em duas doses de 10 mg, cada, por via oral. Este medicamento é contraindicado para mulheres grávidas e pacientes com hipersensibilidade a algum dos componentes da fórmula⁹⁶.

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 padrão⁹⁷.

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 lactação⁹⁷.

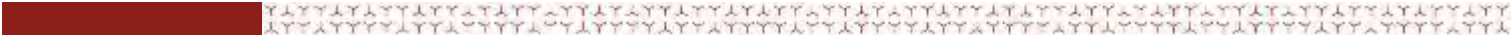
Anastrozol

Anastrozol é um potente inibidor não-hormonal da aromatase altamente seletivo indicado para tratamento de câncer de mama inicial e avançado em mulheres na pós-menopausa. Em mulheres na pós-menopausa, o estradiol é produzido primariamente a partir da conversão da androstenediona em estrona pelo complexo enzimático aromatase nos tecidos periféricos. Subsequentemente, a estrona é convertida em estradiol. Foi demonstrado que a redução dos níveis de estradiol circulante produz um efeito benéfico em mulheres com câncer de mama⁹⁸.

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 fórmula⁹⁸.

Exemestano

Exemestano é um inibidor de aromatase esteroideal é 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 esteroideal, 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 lactantes⁹⁹.



**REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA:
EFICÁCIA E SEGURANÇA DE RIBOCICLIBE EM
ASSOCIAÇÃO AOS INIBIDORES DE AROMATASE
NO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA DE
MULHERES EM PRÉ E PERI MENOPÁUSA COM CM
AVANÇADO RH+/HER2-**

4 REVISÃO SISTEMÁTICA DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

4.1 Questão do Estudo

Para a condução da revisão sistemática da literatura, a seguinte questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 5).

Tabela 5. Questão estruturada no formato PICO.

P – População	Mulheres na peri/pré-menopausa com câncer de mama RH positivo HER2 negativo localmente avançado ou metastático.
I – Intervenção	Kisqali™ (succinato de ribociclibe) em associação com Terapia Endócrina (TE) (inibidores de aromatase – letrozol, anastrozol ou examestano- , tamoxifeno ou fulvestranto) em primeira linha de tratamento.
C – Comparação	Inibidores de aromatase (letrozol ou anastrozol).
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; TE: terapia endócrina.

Pergunta: O uso de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) em associação aos inibidores de aromatase letrozol ou anastrozol no tratamento em primeira linha de mulheres na peri/pré-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)?

4.1.1 Intervenção

Kisqali™ (succinato de ribociclibe) em associação aos inibidores de aromatase no tratamento em primeira linha.

4.1.2 População

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

4.1.3 Comparação

As DDTs indicam para o tratamento de mulheres na pré-menopausa com câncer de mama metastático o uso de TE (tamoxifeno ou IA).

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

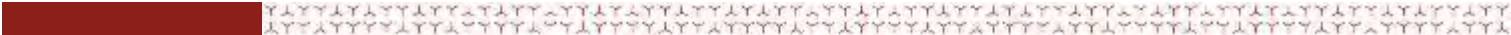
4.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos econômicos, estes somente como evidências complementares, que avaliaram Kisqali™ (succinato de ribociclibe) em combinação com TE no tratamento em primeira linha de mulheres na peri/pré-menopausa 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, EMBASE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (ANEXO 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (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 6).

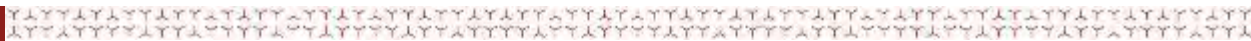


Não foram inseridos termos para comparadores, status de pre-menopausa ou desfechos na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores selecionados seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 7.

Tabela 6. Termos utilizados nas estratégias de busca.

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

Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases"
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 -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")
CRD	(Breast Neoplasms)		(ribociclib OR kisqali)	-
BIBLIOTECA COCHRANE	(Breast Neoplasms)		(ribociclib OR kisqali)	-
EMBASE	('breast cancer'/exp OR 'breast cancer') AND [embase]/lim		('ribociclib'/mj/exp OR 'ribociclib') AND [embase]/lim	(health AND economics OR (exp AND economic AND evaluation) OR (health AND care AND cost) OR pharmacoeconomics OR econom* OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic* OR (expenditure* NOT energy) OR (value AND adj2 AND money) OR budget*) AND [embase]/lim

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

Tabela 7. 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

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

LILAS

▪ **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-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 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 Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR

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

Data da busca: 07/10/2020

Resultado: 0 títulos.

CRD

▪ BUSCA SIMPLES

(Breast Neoplasms) AND (ribociclib OR kisqali)

Data da busca: 07/10/2020

Resultados: 5 títulos.

COCHRANE

▪ BUSCA SIMPLES

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

#2 (ribociclib OR Kisqali OR LEE011)

#3 #1 AND #2

Data da busca: 07/10/2020

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

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

4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos estudos completos que atenderam aos seguintes critérios:

- Ensaios clínicos randomizados de fase 3 e avaliações econômicas;
- Estudos que incluíram mulheres na peri/pré-menopausa com câncer de mama RH positivo HER2 negativo localmente avançado ou metastático em uso de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) em combinação com TE como primeira linha de tratamento;
- Comparação direta TE, incluindo avaliações de eficácia e segurança e avaliações econômicas.

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

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

A justificativa para excluir as revisões sistemáticas *pair wise* e de comparações indiretas é que o comparador principal, inibidores de aromatase, foi diretamente comparado com a tecnologia. Uma meta-análise de comparação indireta (meta-análise em rede) original foi conduzida para alimentar as estimativas do modelo de custo-efetividade para os demais comparadores tamoxifeno e quimioterapia, 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 de risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Revisão Sistemática e Meta-análise de ensaios clínicos randomizados¹⁰⁰, 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*)¹⁰¹.

A avaliação encontra-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)*¹⁰².

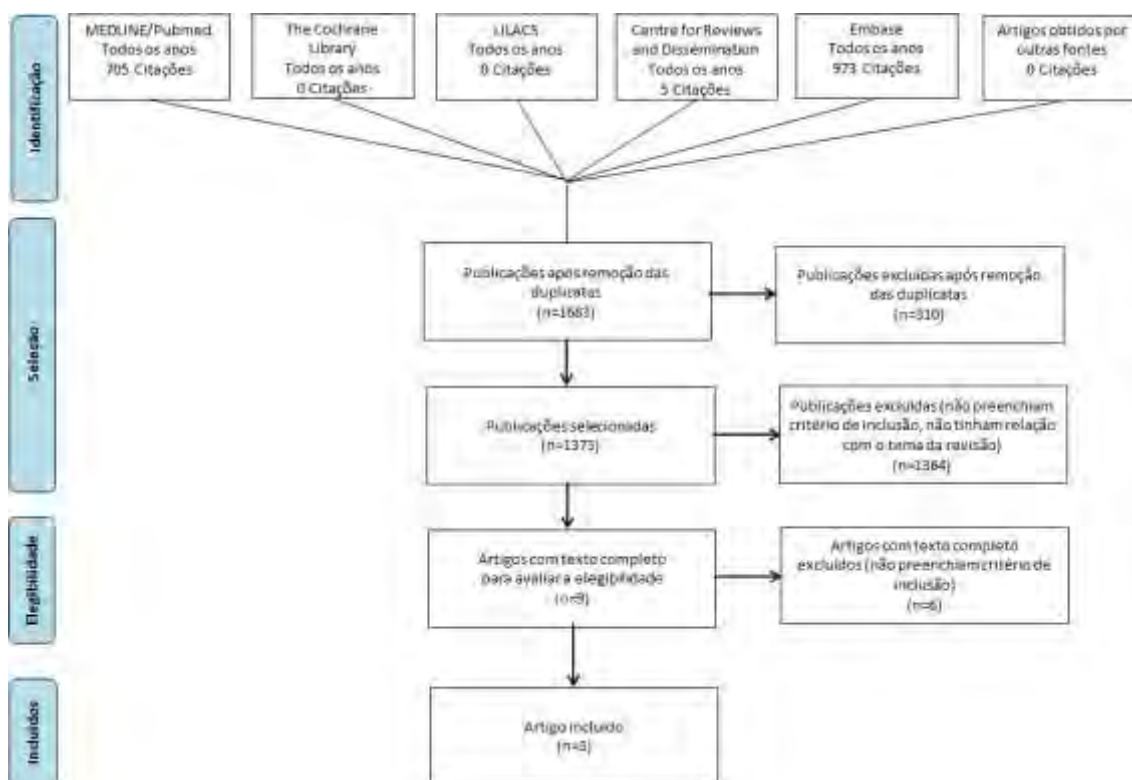
A tabela Summary of Findings preenchida para os principais desfechos SLP e SG encontra-se no ANEXO 2.

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 e aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram nove citações para leitura na íntegra. Destas, três citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 6; Tabela 8), todas elas derivadas de um único ensaio clínico randomizado de fase 3, o estudo MONALEESA-7.

O resumo das principais características e resultados estão demonstrados na Tabela 11 **Error! Reference source not found.**

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

Tabela 8. Estudo incluído para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
1. Tripathy <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2018	78
2. Im <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2019	76
3. Harbeck <i>et al.</i>	<i>Therapeutic Advances in Medical Oncology</i>	2020	80

4.7.1 Descrição dos estudos selecionados

Estudo MONALEESA-7

Tripathy 2018

Tripathy *et al.*, 2018⁷⁸, conduziram um estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego e placebo controlado (MONALEESA-7), que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de ribociclibe combinado à TE + supressão ovariana com goserrelina em mulheres na pré-menopausa com câncer de mama avançado, RH positivo HER-2 negativo. Tripathy *et al.*, 2018¹⁰³, conduziram um estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego e placebo controlado (MONALEESA-7), que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de ribociclibe combinado à TE (letrozol, anastrozol ou tamoxifeno) + supressão ovariana com goserrelina em mulheres na pré-menopausa com CM avançado, RH+/ HER-2-.

Foram consideradas elegíveis mulheres entre 18 e 59 anos, na pré ou peri-menopausa no momento de entrada no estudo, que apresentavam câncer de mama RH positivo e HER2 negativo, com *performance status* do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1 e doença mensurável ou pelo menos uma lesão óssea predominantemente lítica. Pacientes previamente tratadas com TE em cenário adjuvante ou neoadjuvante foram incluídas. Foram incluídas as pacientes com diagnóstico *de novo* de mCM, que recidivaram em períodos > 12 meses ou ≤ 12 após o término da (neo) adjuvância e um pequeno percentual de pacientes (14% em cada grupo de tratamento) que falharam ao tratamento prévio com quimioterapia.

Como critérios de exclusão foram considerados: câncer de mama inflamatório, metástases no sistema nervoso central (SNC), doença visceral sintomática ou doença cardíaca não controlada, clinicamente significante ou repolarização cardíaca anormal, tratamento prévio com inibidor de CDK 4/6 e TE prévia no contexto de doença avançada.

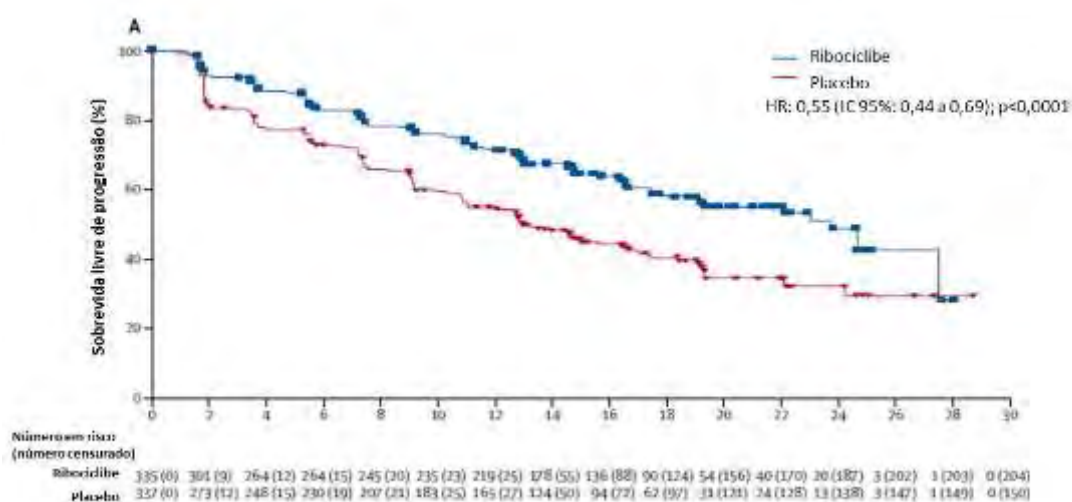
Ribociclib oral (600 mg/dia) foi administrado em um esquema de 3 semanas *on* – 1 semana *off*, sendo o placebo administrado no mesmo regime. Tamoxifeno oral em dose de 20 mg ou um inibidor de aromatase não esteroideal (IANE) – anastrozol 1 mg e letrozol 2,5 mg – foi administrado uma vez ao dia de forma contínua. A escolha da TE utilizada variou conforme escolha do investigador, do paciente ou do tratamento adjuvante ou neoadjuvante prévio. Ainda, tanto o grupo placebo quanto o grupo ribociclibe recebeu além da TE, goserrelina na dose de 3,6 mg administrada por via subcutânea durante três semanas seguida de uma pausa de uma semana. O tratamento foi administrado até progressão da doença, toxicidade inaceitável, morte ou descontinuação por qualquer causa. Pacientes que descontinuaram ribociclibe ou goserrelina poderiam permanecer no estudo, porém a descontinuação da TE (tamoxifeno ou IANE) levou ao fim do tratamento.

O método de randomização foi por blocos e o sigilo da alocação adequadamente garantido por meio da randomização por sistema de tecnologia de resposta interativa, descrito adequadamente. A randomização foi realizada na proporção de 1:1 e estratificada pela presença de metástases hepáticas ou pulmonares (sim ou não), quimioterapia prévia para doença avançada (sim ou não) e pela combinação endócrina (tamoxifeno ou IANE).

O desfecho primário de eficácia foi a SLP avaliada pelo investigador. A avaliação da SLP por um comitê independente cego foi utilizada para evidência de suporte do desfecho primário. A SG foi considerada como desfecho secundário chave. Outros desfechos secundários incluíram a proporção de pacientes que alcançaram resposta objetiva, benefício clínico, tempo para resposta e duração da resposta, tempo até a deterioração definitiva (TDD) de 10% do estado de saúde global do *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life questionnaire C30* (EORTC QLQ-C30) versão 3.0 e segurança.

De acordo com os resultados, entre dezembro de 2014 e agosto de 2016, 672 pacientes foram randomizadas, sendo 335 para o grupo ribociclibe e 337 para o grupo placebo. No momento do corte dos dados, 52% das pacientes do grupo ribociclibe e 36% do grupo placebo ainda estavam recebendo o medicamento de estudo. A mediana de seguimento desde a randomização até o corte dos dados foi de 19,2 meses (amplitude interquartil: 16,2 a 23,2), e 318 eventos de progressão da doença ou morte foram observados (131 no grupo ribociclibe e 187 no grupo placebo).

O estudo alcançou o desfecho primário, sendo a mediana da SLP avaliada pelo investigador de 23,8 meses (IC [intervalo de confiança] 95%: 19,2 a não alcançado) no grupo ribociclibe *versus* 13 meses (11 a 16,4) no grupo placebo (HR [hazard ratio]: 0,55 [IC 95%: 0,44 a 0,69]; p-valor<0,0001) (Figura 7).



HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

Figura 7. Análise Kaplan-Meier para a sobrevida livre de progressão. Tripathy, 2018⁷⁸.

A mediana da SLP no subgrupo de pacientes que receberam tamoxifeno como combinação (n=177) foi de 22,1 meses (IC 95%: 16,6 a 24,7) no grupo ribociclibe e de 11 meses (IC 95%: 9,1 a 16,4) no grupo placebo (HR: 0,59 [IC 95%: 0,39 a 0,88]). Para pacientes que receberam um IANE (n=495) as medianas da SLP foram de 27,5 meses (IC 95%: 19,1 a não alcançável) e 13,8 meses (12,6 a 17,4) (HR: 0,57 [IC 95%: 0,44 a 0,74]), respectivamente.

Na avaliação da SLP por um comitê central independente (n=267), a mediana de SLP não foi alcançada (IC 95%: 19,9 meses a não alcançado) entre os 133 pacientes do grupo ribociclibe *versus* 11,1 meses (7,4 a 16,9) nos 134 pacientes do grupo placebo (HR: 0,43; IC 95%: 0,29 a 0,63).

Os benefícios de SLP observados no grupo ribociclibe em relação ao placebo foram observados na maioria das análises em subgrupos pré-definidos, incluindo presença ou não de metástase no fígado ou pulmão, realização ou não de quimioterapia prévia para doença avançada, quimioterapia prévia adjuvante ou neoadjuvante e TE prévia

adjuvante ou neoadjuvante. Alguns poucos estratos não alcançaram significância estatística por conta do baixo número de eventos/participantes no estrato, apresentando imprecisão nos achados.

Os resultados de SG não estavam maduros no momento da análise, com 89 óbitos ocorridos no corte dos dados (13% no grupo ribociclibe e 14% no grupo placebo).

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

A proporção de pacientes que alcançaram uma resposta global e um benefício clínico foi maior no grupo ribociclibe em relação ao placebo entre as pacientes da população *intention-to-treat* (ITT) e aquelas com doença mensurável no *baseline* (Tabela 9). A probabilidade de resposta aos seis meses foi de 35,1% (IC 95%: 30,1 a 40,6) no grupo ribociclibe e 24,6% (20,2 a 29,6) no grupo placebo. A mediana de tempo para resposta não foi alcançada em nenhum dos grupos, enquanto a mediana de duração da resposta foi de 21,3 meses (IC 95%: 18,3 a não alcançada) no grupo ribociclibe *versus* 17,5 meses (12 a não alcançada) no grupo placebo.

Tabela 9. Respostas segundo avaliação local. Tripathy, 2018¹⁰³.

	Ribociclibe (n=335)	Placebo (n=337)	p-valor
Todas as pacientes			
Resposta completa	8 (2%)	7 (2%)	-
Resposta parcial	129 (39%)	93 (28%)	-
Doença estável	106 (32%)	120 (36%)	-
Sem resposta completa nem doença progressiva*	60 (18%)	53 (16%)	-
Doença progressiva	24 (7%)	52 (15%)	-
Desconhecido	8 (2%)	12 (4%)	-
Resposta global[†]	137 (41%; 36 a 46)	100 (30%; 25 a 35)	0,00098

Benefício clínico²	265 (79%; 75 a 84)	235 (70%; 65 a 75)	0,0020
Pacientes com doença mensurável no <i>baseline</i>³			
Resposta completa	8 (3%)	7 (3%)	-
Resposta parcial	129 (48%)	93 (34%)	-
Doença estável	106 (39%)	120 (44%)	-
Doença progressiva	20 (7%)	44 (16%)	-
Desconhecido	6 (2%)	11 (4%)	-
Resposta global¹	137 (51%; 45 a 57)	100 (36%; 31 a 42)	0,00032
Benefício clínico⁴	215 (80%; 75 a 85)	185 (67%; 62 a 73)	0,00034

Os dados são números (%) ou números (%; IC 95%); *Nessa categoria, a melhor resposta global foi avaliada apenas entre pacientes que não apresentaram doença mensurável no *baseline*, de acordo com o Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, versão 1.1. 1: incluindo resposta completa ou parcial; 2: definida como resposta completa ou parcial, doença estável com duração de 24 semanas ou mais, ou sem resposta completa nem doença progressiva com duração de 24 semanas ou mais; 3: 269 pacientes no grupo ribociclibe e 275 no grupo placebo; 4: definida como resposta completa ou parcial ou doença estável com duração de 24 semanas ou mais.

A mediana do tempo para deterioração definitiva (TDD) $\geq 10\%$ na pontuação da escala de QV em relação ao valor de base, segundo o EORTC QLQ-C30, não foi alcançada (IC 95%: 22,2 meses a não alcançada) no grupo ribociclibe comparado com 21,2 meses (IC 95%: 15,4 a 23 meses) no grupo placebo (HR: 0,70 [IC 95%: 0,53 a 0,92]; p-valor=0,004).

Com relação à segurança, os eventos adversos (EAs) mais comuns de grau 3 ou 4 foram neutropenia (61% grupo ribociclibe *versus* 4% grupo placebo), leucopenia (14% *versus* 1%) e aumento da alanina aminotransferase (5% *versus* 1%). Neutropenia febril foi observada em 2% das pacientes do grupo ribociclibe e em 1% das pacientes do grupo placebo (diferença absoluta de 1%).

Infecções de qualquer grau foram reportadas em 47% das pacientes do grupo ribociclibe *versus* 37% do grupo placebo, sendo as do trato respiratório superior (11% e 9%, respectivamente) e do trato urinário (9% e 8%, respectivamente) as mais comuns (predominantemente grau 1 ou 2). Infecções de grau 3 foram reportadas em 4% e 1% das pacientes, respectivamente. Não foram observadas infecções de grau 4.

Com base em avaliação por eletrocardiografia, um intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca, de acordo com a fórmula de Fridericia (QTcF), pós-*baseline* maior que 480 ms foi observado em 7% das pacientes do grupo ribociclibe e em 1% das pacientes do grupo placebo. Adicionalmente, 4% e 1% das pacientes, respectivamente, necessitaram de interrupção ou redução da dose devido a EA relacionado ao prolongamento do intervalo QTcF.

EAs graves ocorreram em 18% das pacientes do grupo ribociclibe e em 12% das pacientes do grupo placebo. Destes, 4% e 2%, respectivamente, foram relacionados ao medicamento em estudo. No total, 11 óbitos foram observados durante ou 30 dias após o tratamento, sendo cinco no grupo ribociclibe e seis no grupo placebo.

Entre todas as pacientes, a mediana de duração da exposição ao tratamento foi de 15,2 meses para ribociclibe e 12 meses para placebo. As principais razões para descontinuação foram progressão da doença (36% e 52%, respectivamente), decisão do paciente/médico (7% e 8%, respectivamente) e EAs (4% e 3%, respectivamente).

O ensaio clínico randomizado é robusto e adequadamente desenhado. Nesse sentido, apresenta baixo risco de viés de acordo com os critérios da ferramenta Cochrane de análise do risco de viés de ensaios clínicos randomizados Rob 2.0. De forma sintetizada, a randomização e a garantia do sigilo de alocação são válidas e estão adequadamente reportadas. Não há desbalanço nas características de base, indicando que a randomização foi adequada. O esquema de cegamento foi realizado em todos os níveis (investigador, paciente e avaliadores de desfecho); as análises foram realizadas por intenção de tratar; não há relato seletivo de desfecho ou desvio da intervenção 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 dos pacientes, corroboraram com os achados principais do estudo.

O estudo conclui que ribociclibe associado à TE foi capaz de aumentar a SLP e levar a maiores proporções de pacientes com respostas globais em mulheres na pré e perimenopausa com câncer de mama avançado, RH positivo HER-2 negativo, quando comparado ao uso apenas da TE.

Im 2019

Im *et al.*, 2019⁷⁶, realizaram a segunda análise interina do estudo MONALEESA-7, de acordo com o plano de análise estatística descrito em detalhes no protocolo do estudo, com mediana de seguimento de 34,6 meses, a fim de apresentar os resultados de SG.

A estimativa Kaplan-Meier da SG em 42 meses foi de 70,2% (IC 95%: 63,5 a 76,0) no grupo ribociclibe e de 46,0% (IC 95%: 32,0 a 58,9) no grupo placebo, sendo significativamente mais longa no grupo ribociclibe, com redução relativa do risco de morte de 29% frente ao grupo placebo (HR: 0,71 [IC 95%: 0,54 a 0,95]; p-valor = 0,00973) (Figura 8). Esse valor de p cruzou o limiar pré-especificado de significância estatística definido pelo método Lan-DeMets O'Brien-Fleming para esta análise intermediária (valor de p para significância = 0,01018), evidenciando que essa diferença foi estatisticamente significativa. A SG mediana foi não alcançada para o grupo ribociclibe, enquanto no grupo placebo foi de 40,9 meses (IC 95%: 37,8 a 40,9).

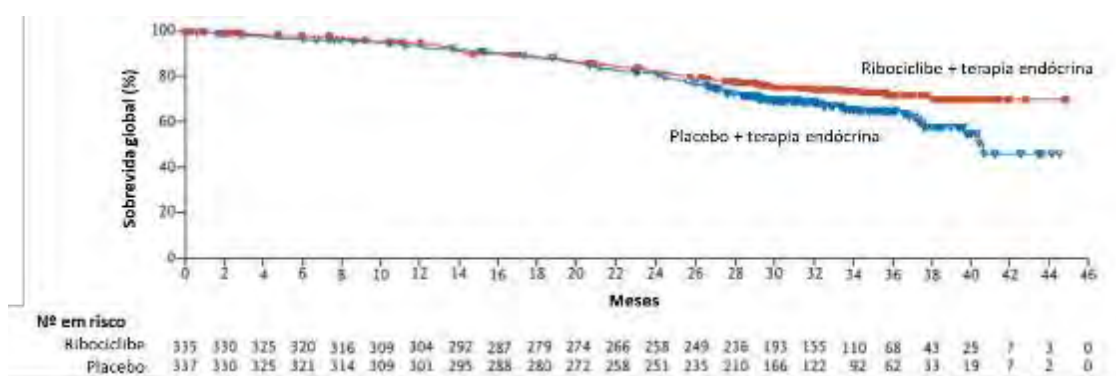


Figura 8. Sobrevida global da população total do estudo. Im, 2019⁷⁶.

No subgrupo de pacientes que foram tratadas com IA a taxa de SG em 42 meses foi de 69,7% (IC 95%: 61,3 a 76,7) no grupo ribociclibe e de 43,0% (IC 95%: 25,9 a 59,0) no grupo placebo. A magnitude do benefício clínico foi consistente nesse subgrupo de pacientes (HR: 0,70 [IC 95%: 0,50 a 0,98]) (Figura 9).

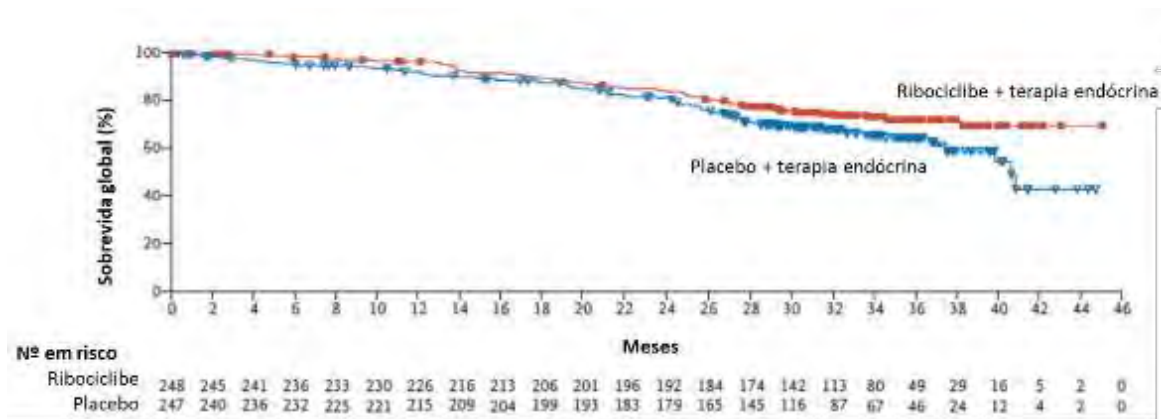


Figura 9. Sobrevida global de pacientes administrados com inibidores de aromatase. Im, 2019⁷⁶.

No subgrupo de pacientes que foram tratadas com tamoxifeno, a taxa de SG em 42 meses no grupo ribociclibe foi de 71,2% (IC 95%: 58,0 a 80,9) enquanto que no grupo placebo esta SG foi de 54,5% (IC 95%: 36,0 a 69,7) (HR: 0,79 [IC 95%: 0,45 a 1,38]) (Figura 10).

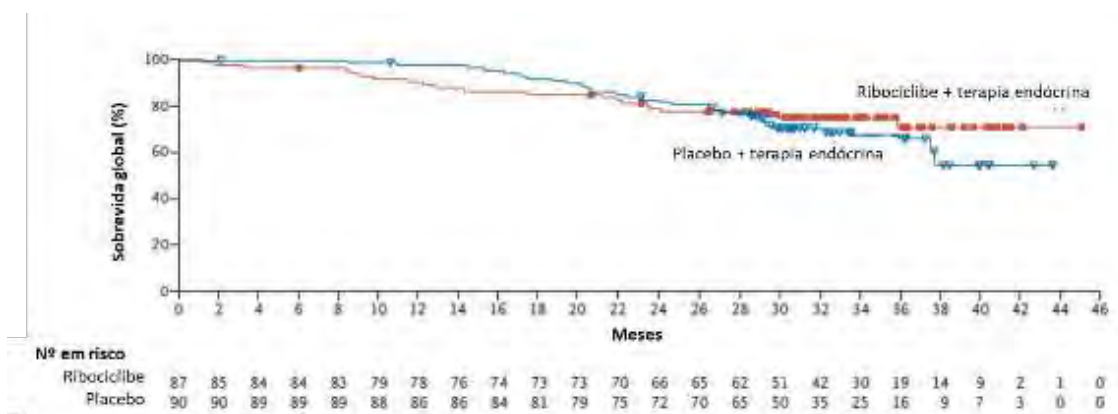


Figura 10. Sobrevida global de pacientes administrados com tamoxifeno. Im, 2019⁷⁶.

Um total de 219 pacientes no grupo ribociclibe e de 280 no grupo placebo descontinuaram o tratamento do estudo. A proporção dessas pacientes que foram tratadas com terapias subsequentes foi 68,9% no grupo ribociclibe e 73,2% no grupo placebo.

Os EAs reportados neste estudo foram consistentes com os resultados obtidos na análise primária, sendo os EAs de grau 3 ou 4 de interesse neutropenia (ribociclibe: 63,5%; placebo: 4,5%), efeitos tóxicos hepatobiliares (ribociclibe: 11%; placebo: 4,5%) e intervalo QT prolongado (ribociclibe: 1,8%; placebo: 1,2%) (Tabela 10).

Tabela 10. Eventos adversos de interesse especial. Im, 2019⁷⁶.

EAs de interesse especial	Ribociclibe + TE (n=335)			Placebo + TE (n=337)		
	Todos os graus	Grau 3	Grau 4	Todos os graus	Grau 3	Grau 4
EAs hematológicos – no (%)						
Neutropenia	259 (77,3)	174 (51,9)	39 (11,6)	29 (8,6)	12 (3,6)	3 (0,9)
Leucopenia	117 (34,9)	50 (14,9)	4 (1,2)	20 (5,9)	5 (1,5)	1 (0,3)
Anemia	75 (22,4)	12 (3,6)	0	37 (11,0)	8 (2,4)	0
Trombocitopenia	31 (9,3)	2 (0,6)	1 (0,3)	8 (2,4)	1 (0,3)	1 (0,3)
Outros	1 (0,3)	0	1 (0,3)	0	0	0
EAs não hematológicos – n (%)						
Infecções	180 (53,7)	16 (4,8)	0	140 (41,5)	8 (2,4)	0
Toxicidade hepatobiliar	92 (27,5)	35 (10,4)	2 (0,6)	77 (22,8)	21 (6,2)	2 (0,6)
Toxicidade pulmonar	85 (25,4)	4 (1,2)	1 (0,3)	65 (19,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
Prolongamento do intervalo QT	42 (12,5)	6 (1,8)	0	21 (6,2)	3 (0,9)	1 (0,3)
Toxicidade renal	12 (3,6)	1 (0,3)	0	5 (1,5)	1 (0,3)	1 (0,3)
Embolia pulmonar	9 (2,7)	4 (1,2)	1 (0,3)	3 (0,9)	2 (0,6)	0
Toxicidade pulmonar	1 (0,3)	0	0	0	0	0
Toxicidade reprodutiva	0	0	0	0	0	0

EA: evento adverso; TE: terapia endócrina.

Por se tratar do mesmo estudo que a descrição anterior, o risco de viés é o mesmo, classificado como baixo, de acordo com os critérios da ferramenta Rob 2.0 da Cochrane.

Conclui-se que, o tratamento com ribociclibe + TE, quando comparado à TE em monoterapia, apresenta uma SG significativamente maior em pacientes na pré/perimenopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo. Não foram registrados novos achados a respeito à segurança do tratamento.

Subanálises do estudo MONALEESA-7

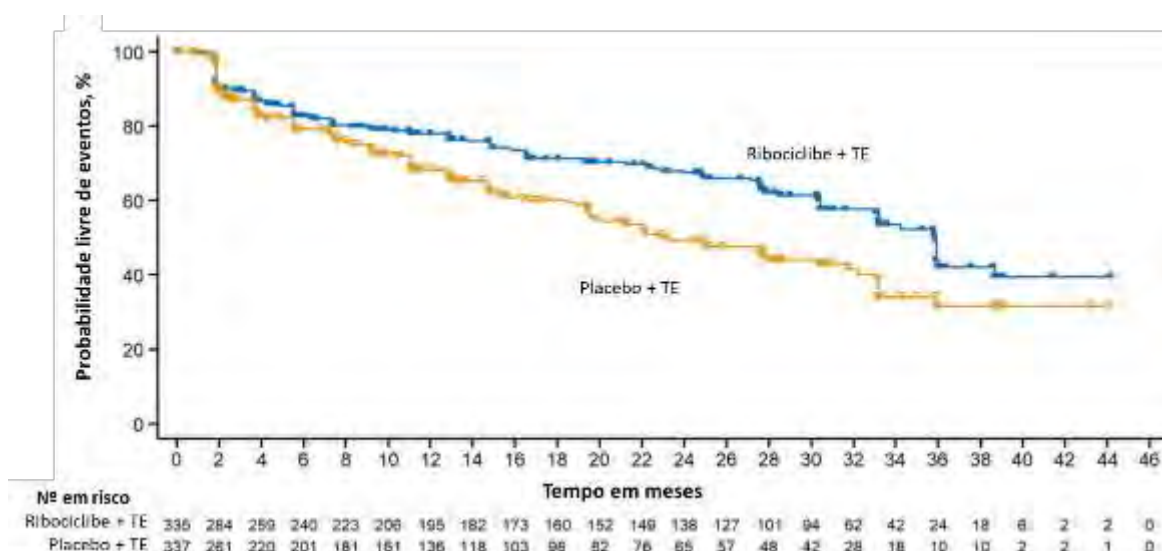
Harbeck 2020

Harbeck *et al.*, 2020⁸⁰, realizaram uma subanálise do estudo MONALEESA-7, com o objetivo de apresentar os resultados dos desfechos reportados pelas pacientes para a QVRS, cujos dados foram analisados a partir do estudo Im *et al.*, 2019⁷⁶.

Os desfechos reportados pelas pacientes foram avaliados por meio dos questionários EORTC QLQ-C30 e pelo módulo de câncer de mama (QLQ-BR23). O questionário *EuroQol 5-domain 5 level* (EQ-5D-5L) foi utilizado para avaliar os desfechos reportados pelas pacientes relacionados à QVRS, capacidade, sintomas da doença e EAs do tratamento. O TDD $\geq 10\%$ no estado de saúde global e variáveis dos desfechos secundários reportados por pacientes do questionário EORTC QLQ-C30 foram avaliadas baseadas no limiar de 10 pontos, considerado uma referência para significância clínica.

Na data de corte para a análise, 173 pacientes ainda recebiam o tratamento do estudo, sendo 34,6% (n=116/335) das pacientes no grupo ribociclibe e 16,9% (n=57/337) das pacientes no grupo placebo.

O uso de ribociclibe resultou em um atraso significativo no TDD $\geq 10\%$ na QVRS global quando comparado ao placebo (mediana 35,8 meses *versus* 23,3 meses, respectivamente; HR: 0,67 [IC 95%: 0,52 a 0,86]) (Figura 11).



TE: terapia endócrina; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; TDD: tempo até a deterioração definitiva.

Figura 11. TDD \geq 10% na QVRS global em pacientes tratados com ribociclibe versus placebo. Harbeck, 2020⁸⁰.

Ainda, observou-se que o uso de ribociclibe por pacientes que não apresentaram progressão da doença levou a um atraso significativo no TDD \geq 10% na QVRS global quando comparado ao uso de ribociclibe em pacientes com doença em progressão (mediana: não estimável versus 24,0 meses; HR: 0,31 [IC 95%: 0,21 a 0,48]).

A variação média a partir do *baseline* na escala do estado de saúde global, após 25 ciclos de tratamento, nos braços ribociclibe e placebo foram de +3,9 pontos e de +2,2 pontos e, ao final do tratamento, os valores foram de -4,0 e de -3,2 pontos, respectivamente.

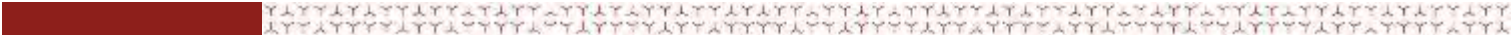
Em relação aos subdomínios do questionário EORTC QLQ-C30, ribociclibe apresentou um atraso no TDD \geq 10% em dor em relação ao grupo placebo, com mediana não foi alcançada em nenhum dos braços do estudo (HR: 0,65 [IC 95%: 0,45 a 0,92]). Para o TDD \geq 10% em fadiga, a mediana foi de 41,4 meses para o grupo ribociclibe e não alcançada para o grupo placebo (HR: 0,76 [IC 95%: 0,56 a 1,02]). Similarmente, as tendências do desfecho de TDD \geq 10% nos domínios de capacidade social, físico e emocional também favoreceram pacientes tratados com ribociclibe.

A mediana de TDD \geq 10% no estado de saúde global foi de 34,2 meses no grupo ribociclibe versus 23,3 meses no grupo placebo (HR: 0,69 [IC 95%: 0,52 a 0,91]). A mediana de TDD \geq 10% não foi alcançada no subdomínio de dor (HR: 0,64 [IC 95%: 0,43 a 0,96]). O subdomínio de fadiga também apresentou um benefício numericamente favorável no mesmo desfecho para o grupo ribociclibe versus placebo (mediana TDD \geq 10%: 41,4 meses versus não estimável; HR: 0,78 [IC 95%: 0,56 a 1,10]).

Os autores concluíram que os dados obtidos por essa análise secundária sustentam os benefícios de QVRS com o uso de ribociclibe + TE no tratamento em primeira linha de pacientes na peri/pré-menopausa com câncer de mama RH positivo HER2 negativo quando comparado ao placebo + TE.

4.7.2 Avaliação da qualidade da evidência:

Para os dois principais desfechos de eficácia avaliados, SLP e SG, a qualidade da evidência foi classificada como alta, pois não houve o comprometimento de nenhum dos cinco critérios GRADE para o rebaixamento da evidência. Dessa forma, o estudo, e consequentemente todas as publicações derivadas, apresentou baixo risco de viés,

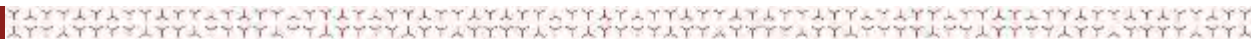


forneceu evidências diretas para as comparações, populações e desfechos de interesse, com consistência dos achados entre os subgrupos e precisão adequada dos resultados, já que houve cálculo forma do tamanho de amostra e poder para as análises. O viés de publicação não pôde ser avaliado, pois somente 1 estudo e três publicações derivadas foram identificados. A tabela “summary of findings” encontra-se no ANEXO 3.

4.7.3 Resumo das principais características dos estudos incluídos.

Tabela 11. Estudos incluídos para análise.

Autor, data	Tripathy, 2018 ⁷⁸	Im, 2019 ⁷⁶	Harbeck, 2020 ⁸⁰
País onde o estudo foi realizado	Estados Unidos, Argentina, Austrália, Bélgica, Brasil, Bulgária, Canadá, Colômbia, França, Alemanha, Grécia, China (Hong Kong), Hungria, Índia, Itália, Coreia do Sul, Líbano, Malásia, México, Polônia, Portugal, Rússia, Arábia Saudita, Singapura, Espanha, Suíça, Tailândia, Taiwan, Turquia, Emirados Árabes.	Idem à Tripathy <i>et al.</i> , 2018	Idem à Tripathy <i>et al.</i> , 2018
Desenho	ECR de fase 3, duplo-cego, multicêntrico e placebo controlado.	Segunda análise interina do estudo MONALEESA-7 publicado por Tripathy <i>et al.</i> , 2018	Publicação detalhada da análise do desfecho QVRS do estudo MONALEESA-7 publicado por Tripathy <i>et al.</i> , 2018
População	Mulheres na pré-menopausa com câncer de mama avançado, RH positivo HER-2 negativo.	Idem à Tripathy <i>et al.</i> , 2018	Idem à Tripathy <i>et al.</i> , 2018
Intervenção e Comparadores	Ribociclibe combinado à TE (letrozol, anastrozo ou tamoxifeno) + supressão ovariana com gosserelelina; Placebo.	Idem à Tripathy <i>et al.</i> , 2018.	Idem à Tripathy <i>et al.</i> , 2018.
Desfechos	Primário: SLP Secundários: SG (secundário-chave), taxa de resposta global, taxa de benefício clínico, desfechos reportados pelas pacientes, segurança.	SG e segurança	QVRS
Resultados	Eficácia <u>Mediana de SLP:</u> • Ribociclibe: 23,8 meses (IC 95%: 19,2 a não alcançado)	Eficácia <u>SG em 42 meses:</u>	TDD \geq10% na QVRS global - mediana: • Ribociclibe: 35,8 meses • Placebo: 23,3 meses



- Placebo: 13 meses (IC 95%: 11 a 16,4)
- HR: 0,55 (IC 95%: 0,44 a 0,69); p-valor<0,0001

SG:

- Os dados de SG não estavam maduros no momento da análise.

Resposta global:

- Ribociclibe: 41% (IC 95%: 36 a 46)
- Placebo: 30% (IC 95%: 25 a 35); p-valor= 0,00098

Benefício clínico:

- Ribociclibe: 79% (IC 95%: 75 a 84)
- Placebo: 70% (IC 95%: 65 a 75); p-valor= 0,0020

TDD (≥ 10%) segundo o EORTC QLQ-C30:

- Ribociclibe: não foi alcançada (IC 95%: 22,2 meses a não alcançada)
- Placebo: 21,2 meses (IC 95%: 15,4 a 23 meses)
- HR: 0,70 (IC 95%: 0,53 a 0,92); p-valor=0,004

Segurança

- EAs de grau 3 ou 4 mais frequentes: neutropenia (61% grupo ribociclibe *versus* 4% grupo placebo), leucopenia (14% *versus* 1%) e aumento da alanina aminotransferase (5% *versus* 1%)
- Neutropenia febril – 2% grupo ribociclibe; 1% no grupo placebo
- Infecções de qualquer grau – 47% % grupo ribociclibe; 37% no grupo placebo

- Ribociclibe: 70,2% (IC 95%: 63,5 a 76,0)
- Placebo: 46,0% (IC 95%: 32,0 a 58,9)
- HR população ITT: 0,71 (IC 95%: 0,54 a 0,95); p-valor = 0,00973

Mediana de SG:

- Ribociclibe: não estimável
- Placebo: 40,9 meses (IC 95%: 37,8 a 40,9).

Segurança

- EAs de grau 3 ou 4 mais frequentes: neutropenia (ribociclibe: 63,5%; placebo: 4,5%), efeitos tóxicos hepatobiliares (ribociclibe: 11%; placebo: 4,5%) (

- HR: 0,67 (IC 95%: 0,52 a 0,86)

TDD ≥ 10% em dor:

- Mediana - ribociclibe: não alcançada
- Mediana - placebo: não alcançada
- HR: 0,65 (IC 95%: 0,45 a 0,92)

TDD ≥ 10% em fadiga:

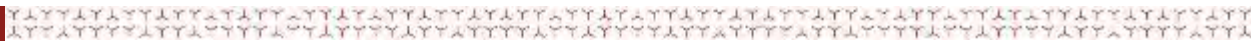
- Mediana - ribociclibe: 41,4 meses
- Mediana - placebo: não alcançada
- HR: 0,76 (IC 95%: 0,56 a 1,02)

Risco de viés

Baixo risco de viés

Baixo risco de viés

Baixo risco de viés



Qualidade da evidência

Alta

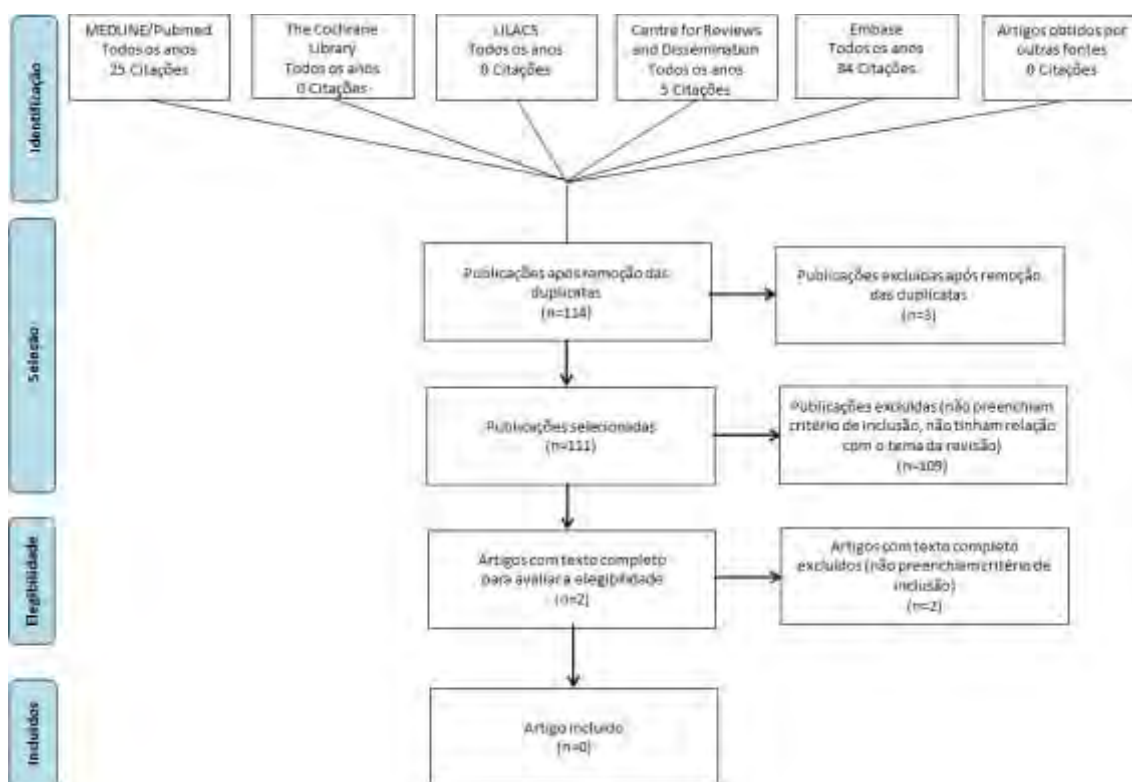
Alta

Alta

TE: terapia endócrina, SLP: sobrevida livre de progressão, SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*, EORTC QLQ-C3: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; TDD: tempo até a deterioração definitiva.

4.8 Estudos de avaliação econômica: resultados das buscas

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 114 citações foram localizadas. Após exclusão das duplicatas e aplicados os critérios de elegibilidade os critérios de elegibilidade, não houve a identificação de nenhum estudo econômico elegível, de acordo com a questão de pesquisa (Figura 12).



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

Figura 12. Fluxograma de seleção de estudos econômicos.

4.9 Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas complementares, que não preenchem aos critérios de elegibilidade para avaliação da eficácia e segurança da tecnologia, mas que servem como fonte de informação adicional, tais como resumos de congresso ou estudos observacionais de mundo real.

Yardley 2020

Yardley *et al.*, 2020¹⁰⁴, publicaram como um resumo de congresso uma análise da SG de pacientes dos estudos MONALEESA-3 e MONALEESA-7 com metástase visceral

com foco em metástase hepática. Para fins desta revisão, apenas os resultados relacionados ao estudo MONALEESA-7⁷⁸ serão descritos.

A porcentagem de pacientes com metástases viscerais foi de 44,8% (n=150) no grupo ribociclibe *versus* 42,1% (n=142) no grupo placebo.

Em relação às metástases viscerais, pacientes submetidas ao tratamento com ribociclibe apresentaram uma redução de, aproximadamente, 30% no risco de morte (HR: 0,698 [IC 95%: 0,462 a 1,054]) em comparação com placebo. Adicionalmente, pacientes com metástases hepáticas tratadas com ribociclibe apresentaram uma redução de risco de morte de, aproximadamente, 50% (HR: 0,531 [IC 95%: 0,321 a 0,877]), em comparação com o grupo placebo. Os demais resultados obtidos encontram-se na Tabela 12.

Tabela 12. Resultados. Yardley, 2020.¹⁰⁴

	Ribociclibe	Placebo
Metástases viscerais, n	150	142
Mediana da SG em meses (IC 95%)	NE	39,9 (37,0 a NE)
HR (IC 95%)	0,698 (0,462 a 1,054)	
Metástases hepáticas, n	83	87
Mediana da SG em meses (IC 95%)	NE	33,6 (25,7 a NE)
HR (IC 95%)	0,531 (0,321 a 0,877)	

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

Os dados obtidos de SG foram consistentes com os benefícios observados nos estudos anteriores de ribociclibe em associação a TE.

Beck 2019

Beck *et al.*, 2019¹⁰⁵, 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-7 serão descritos. A redução de dose de ribociclibe (600 para 400 para 200 mg) foi permitida. O desfecho primário foi definido como a SLP e os desfechos secundários avaliados foram taxa de resposta global, taxa de benefício clínico e segurança.

Em pacientes randomizadas para o grupo ribociclibe, a redução de dose ocorreu em 91 das 246 (37%) pacientes incluídas, sendo EAs o principal motivo para a redução de dose, principalmente neutropenia de todos os graus (82%).

A mediana da SLP no grupo ribociclibe foi prolongada em comparação ao grupo placebo (23,8 meses *versus* 13,8 meses, respectivamente). Em pacientes com ≥ 1 redução de dose de ribociclibe, a mediana da SLP foi de 27,5 meses.

A taxa de resposta global em pacientes com doença mensurável e sem redução de dose de ribociclibe foi de 48%. Em pacientes que necessitaram de com ≥ 1 redução de dose, esta taxa foi de 55%. Adicionalmente, a taxa de benefício clínico em pacientes com doença mensurável e sem redução de dose de ribociclibe foi de 79% e em pacientes com ≥ 1 redução de dose foi de 88%.

Os EAs de grau 3 ou 5 mais comuns no grupo ribociclibe ($\geq 5\%$ pacientes) *versus* placebo foram neutropenia (65% *versus* 4%), leucopenia (16% *versus* 1%), hipertensão (2% *versus* 3%), aumento de alanina aminotransferase (5% *versus* 1%) e aumento de aspartato aminotransferase (4% *versus* 1%).

O estudo mostrou que, ainda que haja necessidade de redução de dose em pacientes que iniciam com 600 mg, ribociclibe continua conferindo benefícios clínicos às pacientes.

Tripathy 2020

Tripathy e cols⁷⁷, 2020, publicaram em um resumo no congresso San Antonio (SABCS 2020) , uma análise atualizada do ECR de fase 3 MONALEESA-7, com mediana de seguimento de 53,5 meses (variação, 46,9-66,4). Nessa análise exploratória, a mediana de SG de ribociclibe mais TE foi de 58,7 meses vs 48,0 meses com placebo / TE (HR, 0,763; IC 95%, 0,608-0,956), demonstrando uma redução relativa de 24% no risco de morte.

Além disso, os dados de uma análise de subgrupo examinando a sobrevida em relação ao parceiro endócrino, os resultados mostraram que os pacientes que receberam um inibidor da aromatase não esteroideal (AINE) experimentaram uma mediana de SG de 58,7 meses com ribociclibe + TE vs 47,7 meses com placebo + TE (HR , 0,798; IC 95%, 0,615-1,04). Naqueles que receberam tamoxifeno, a mediana de SG ainda não havia

... sido alcançada com ribociclibe vs 49,3 meses com placebo + tamoxifeno (HR, 0,705; IC de 95%, 0,453-1,097).

É importante destacar que com uma mediana de SG de 58,7 meses no braço do ribociclibe, esta é a mais longa mediana de SG que já se viu em ECR fase 3 para CM avançado RH+/HER2-, comprovando que o benefício na SG é observado também em seguimento de longo prazo.

Estudos econômicos

Stellato 2020

Stellato *et al.*, 2020¹⁰⁶, publicaram em formato de resumo uma análise de custo-efetividade de ribociclibe + IA *versus* IA no tratamento de mulheres na peri/pré-menopausa com câncer de mama avançado, RH positivo HER-2 negativo em uma perspectiva de saúde canadense.

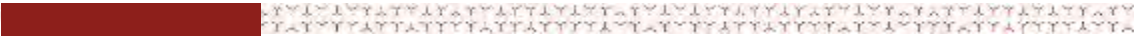
A razão de custo-efetividade incremental (RCEI), dada pelos custos incrementais por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganhos para ribociclibe + IA *versus* IA, foram estimadas a partir de um modelo semi-Markoviano. Para a análise foi utilizado um horizonte temporal de 15 anos. Os custos diretos do tratamento do câncer de mama avançado foram baseados em dados canadenses específicos publicados. Os custos, expressos em dólar canadense (CAN), e os QALYs foram descontados em 1,5% anualmente.

No cenário de base, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de ribociclibe + IA *versus* IA foi de 177,245 CAN por QALY ganho baseada na análise determinística e de CAN 178.872 baseada na análise probabilística. Os resultados foram sensíveis às distribuições paramétricas utilizadas para projetar os desfechos de TDD, SLP e sobrevida pós progressão a longo prazo.

Os autores concluíram que o tratamento de ribociclibe + IA em mulheres em peri/pré-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo é custo-efetivo quando comparado com IA.

Jeong 2020

Jeong *et al.*, 2020¹⁰⁷, publicaram em formato de resumo de congresso uma avaliação da custo-efetividade de ribociclibe associado à TE frente a TE no tratamento de



mulheres em peri/pré-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo, de acordo com a perspectiva do pagador dos Estados Unidos.

Esta análise foi conduzida utilizando um modelo de sobrevida com três estados de saúde – livre de progressão, progressão da doença e morte – em um horizonte temporal de 20 anos. Todos os custos foram reportados de acordo com a cotação do dólar estadunidense (USD) de 2019 e uma taxa de desconto anual de 3% foi aplicada.

O desfecho principal da análise foi a RCEI, expressa como o custo incremental por QALY ganho. Foram realizadas análises de sensibilidades determinísticas e uma análise Monte Carlo de sensibilidade probabilística com a finalidade de explorar a incerteza do modelo econômico.

No cenário de base, a associação entre ribociclibe + TE foi associado a um custo médio total de 433.958 USD e com 4,09 QALYS ganhos. Já a TE apresentou custo médio total de 44.795 USD e de 2,69 QALYs ganhos. A RCEI para ribociclibe + TE comparada a TE foi de 279.534 USD/QALY ganho.

A simulação Monte Carlo de 10.000 iterações mostrou que, em um limiar de disposição a pagar de 100.000-150.000 USD, ribociclibe associado à TE não foi considerada uma terapia custo-efetiva *versus* TE.

Os autores concluíram que apesar da melhora da SG e da SLP oferecida pelo tratamento com ribociclibe + TE em mulheres em peri/pré-menopausa com câncer de mama avançado RH positivo HER2 negativo, este não é uma alternativa custo-efetiva quando um limiar de disposição a pagar de USD 100.000 ou USD 150.000 por QALY foi considerado na perspectiva do pagador dos Estados Unidos.

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 100681157⁹². 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^{108,109}.

Em relação às agências de ATS pelo mundo, ribociclibe, em associação aos inibidores de aromatase em primeira linha de tratamento das mulheres em pre e peri 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 pós menopausa¹¹⁰, 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 proposta¹¹¹.

Adicionalmente, no México, ribociclibe foi recomendado pelo Consejo de Salubridad General (CSG) para todas as indicações de ribociclibe, em 2021¹¹².

Na Itália, ribociclibe é recomendado para todas as indicações, recebendo o status de inovação para a presente indicação e em associação com fulvestranto¹¹³.

Na Austrália, ribociclibe na presente indicação foi recomendado pela Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) antes do que na população em pós menopausa, onde posteriormente foi recomendado em todas as indicações¹¹⁴.



ESTUDOS DE CUSTO-EFETIVIDADE E CUSTO-UTILIDADE

5. ESTUDOS DE FARMACOECONOMIA

O objetivo desse estudo foi avaliar a relação de custo-efetividade de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) no tratamento de mulheres na pré e peri-menopausa, com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH positivo e HER2 negativo, que não receberam tratamento prévio com Terapia Endócrina (portanto, em primeira linha), sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde SUS.

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

5.1. População alvo

A população alvo foi de mulheres na pré e peri-menopausa, com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH positivo e HER2 negativo, não tratada previamente para a doença em estágio avançado (1ª linha). A idade média das pacientes foi de 43 anos, conforme as características da população incluída no estudo MONALEESA-7^{76,78}.

Primeira linha de tratamento é definida como os casos de diagnóstico inicial em estágio IV (diagnóstico de novo) ou os casos de recidiva que ocorrem necessariamente em um tempo maior que 12 meses após o término do período de 5 anos de adjuvância.

5.2. Horizonte temporal da análise

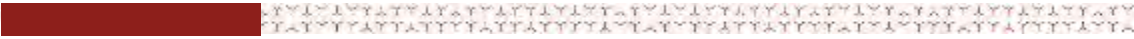
Foi considerado um horizonte temporal de 40 anos, considerado suficientemente longo para avaliação da relação de custo e efetividade dos diferentes tratamentos avaliados, consistente com as boas práticas recomendadas para análise de custo-efetividade^{115,116}.

5.3 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) como fonte pagadora de serviços de saúde. Desta forma, foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados neste contexto, detalhados adiante.

5.4 Intervenção

A intervenção considerada foi o ribociclibe associado a um IA (letrozol ou anastrozol). 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. A terapia com IA considerada foi letrozol 2,5 mg ou anastrozol 1 mg, uma vez por dia, por via oral. Os pacientes que receberam ribociclibe associado a um IA também foram induzidos à supressão ovariana com implantes subcutâneos de goserrelina no dia 1 de cada ciclo de 28 dias. Essa descrição corresponde ao braço intervenção do estudo MONALEESA-7.

5.5 Comparadores

Além dos inibidores de aromatase (letrozol ou anastrozol), tamoxifeno e quimioterapia também foram definidos como comparadores, uma vez que são opções terapêuticas disponíveis no SUS para tratar esse tipo de CM nessa população.

5.6 Duração do ciclo

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

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 Saúde¹¹⁷.

5.8 Desfechos considerados

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

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

Equação 1. Razão de custo-utilidade incremental.

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

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

5.9 Modelo econômico

Um modelo semi-Markoviano não homogêneo foi construído para estimar a SLP, sobrevida pós-progressão (PPS), anos de vida salvo (AV), AVAQs e custos dos tratamentos do CM metastático RH +/- HER2- em pacientes na pré ou peri-menopausa que não receberam nenhum TE prévio no cenário avançado, e que supostamente recebem tratamento com ribociclibe associado a IA ou outros tratamentos para essa indicação. Modelos não homogêneos incluem matrizes de transição dependentes do tempo, que são necessárias quando as taxas de mortalidade específicas por idade são utilizadas. Modelos Semi-Markov permitem a inclusão de estados de túnel com probabilidades de transição definidas no tempo a partir da entrada de um estado, necessários nos casos onde a probabilidade de transição para fora do estado pode aumentar ou diminuir ao longo do tempo desde a entrada no estado.

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-7 e outras fontes publicadas. Os parâmetros de custos foram estimados com base nos valores reembolsados pelo SUS. A relação custo-efetividade incremental (RCEI) foi expressa em termos do custo incremental AVAQ ou AV salvo.

Os estados do modelo incluem sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida pós progressão (SPP) e morte. Os pacientes no estado SLP podem permanecer nesse estado ou passar para o estado SPP ou morte. Os pacientes na SPP podem permanecer nesse estado ou transitar para o estado de morte. Os pacientes que entram no estado morte permanecem lá pela duração do horizonte de tempo de modelagem (estado absorvivo). O estado SPP inclui um total de 66 estados de túnel. Com um ciclo de 28 dias, os 66 túneis permitem que as probabilidades de morte após a progressão variem no tempo desde a progressão até os primeiros cinco anos após a progressão, onde após a probabilidade de morte é constante. Para facilitar o rastreamento de óbitos específicos do câncer de mama metastático (mCM), dois estados de morte foram

incluídos no modelo: 1) morte por mCM e 2) morte não por mCM. Para fins de simplificação esquemática do modelo, um único estado de morte é apresentado. Embora o modelo não inclua estados para considerar o paciente como em tratamento ou sem tratamento, os custos e *utility* podem depender do status dos pacientes em relação à estarem ou não em tratamento e, portanto, os custos e *utility* serão estimados combinando as informações do tempo até a descontinuação do tratamento pelo tempo no estado com valores de custo e *utility* condicionados ao status de tratamento do paciente. As probabilidades de transição não serão calculadas condicionadas ao status dos pacientes (se em tratamento ou não).

A Figura 13 representa esquematicamente a estrutura do modelo.

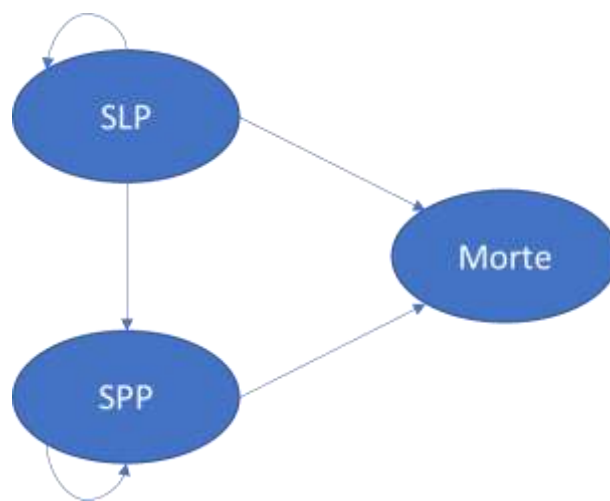
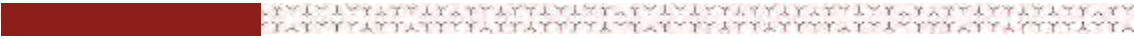


Figura 13. Representação esquemática do modelo.

5.10 Dados de eficácia

Os dados de entrada do modelo incluem as probabilidades de transição 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-7⁷⁸, com data de corte de 30 de Novembro de 2018 com base na população total (intenção de tratar) acompanhadas por 45 meses para ambos os braços. Os dados de QV e probabilidades de receber tratamentos após a progressão da doença no MONALEESA-7 foram baseados no corte de dados de 20 de agosto de 2017. Assumiu-se que o braço placebo + IA forneceu os dados para ser utilizados para o comparador IA em monoterapia, onde foi aplicado os HR para SLP e morte para os comparadores versus IA, obtidos por meio de uma meta-análise em rede.



As probabilidades de transição necessárias para o modelo de coorte Markov incluem as probabilidades de transição do estado SLP para o estado SPP e o estado morte (“eventos SLP”) e as probabilidades de transição do estado SPP para o estado morte (SG).

5.10.1 Probabilidade SLP no estudo

As probabilidades de progressão e morte a partir do estado de SLP foram estimadas combinando as probabilidades de eventos SLP com as probabilidades dos eventos SLP serem morte ou progressão. Essa abordagem foi usada porque a proporção de eventos SLP que representa as mortes é pequena e insuficiente para obter estimativas confiáveis da forma da distribuição de sobrevida para morte.

Uma série de distribuições paramétricas foi testada, em modelagens restritas (onde um único parâmetro da distribuição de sobrevida pode variar entre os grupos) e irrestritas (todos os parâmetros da distribuição de sobrevida pode variar entre os grupos), incluindo:

- Exponencial;
- Weibull;
- Log-logistic;
- Lognormal;
- Gompertz;
- Gama generalizada;
- F generalizada;
- Distribuições restritas de spline cúbico (RCS).

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

As distribuições a serem usadas no modelo foram selecionadas com base na testagem de diversas abordagens para validar a distribuição de melhor ajuste. As abordagens testadas incluíram as estatísticas de ajuste, a inspeção visual das distribuições de

sobrevida, as funções de hazard, as razões de hazard dependentes do tempo, as plotagens de gráficos diagnóstico dos efeitos do tratamento e a avaliação da plausibilidade clínica por especialistas.

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

O tempo médio de sobrevida restrito (TMSR) foi calculado e plotado para cada tratamento com base na distribuição de sobrevida da Kaplan Meier e distribuição paramétrica. As distribuições de sobrevida para o grupo de tratamento e controle foram assumidas como sendo da mesma classe (por exemplo, ambas Weibull).

As inspeções visuais que compararam as distribuições de sobrevida paramétricas com as curvas Kaplan Meyer durante o período de seguimento do estudo, bem como a comparação dos hazard da distribuição paramétrica e não-paramétrica, além das projeções de longo prazo da SLP (40 anos), baseadas nas distribuições paramétricas de sobrevida e no TMSR, combinadas ao resultado das estatísticas de ajuste, culminaram com a definição do **modelo lognormal restrito** para a parametrização da SLP e definições das probabilidade de transição de SLP.

A Tabela 13 abaixo resume os resultados desse processo e definições, com o detalhamento de todas as etapas apresentados no ANEXO 4.

Tabela 13. Resumo do processo de definição do modelo de parametrização para SLP.

Característica da distribuição	Caso base
Distribuição escolhida	Log-normal restrita
Classificação de AIC	Primeira
Classificação de AICc	Primeira
Classificação de BIC	Primeira
Inspeção visual	A SLP projetada tem um bom ajuste visual à sobrevida de KM observada em ambos os grupos de tratamento.
Funções de risco	As projeções das taxas de risco de ambos os grupos de tratamento são consistentes com os riscos

	observados até aproximadamente 30 meses, mas subestimam ligeiramente os riscos observados ao final do acompanhamento.
HR dependente do tempo	A HR dependente do tempo para a SLP do ribociclibe em associação com um IA vs. a SLP do IA é praticamente idêntica à HR dependente do tempo observada ao final do acompanhamento do estudo (~ 0,75)
Efeito do tratamento	Modelo de aceleração do tempo de falha

5.10.1.1 Probabilidade de transição para 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:

Equação 2. Estimativas de HR para os comparadores.

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

*NSAI – do inglês non-steroidal aromatase inhibitor: inibidores de aromatase nãoeroidais

Os HR para SLP para os outros comparadores versus AI foram baseados em estimativas de meta-análise de comparação indireta obtidas por meio de uma revisão sistemática da literatura (ANEXO 4). As comparações indiretas foram calculadas usando a abordagem frequentista (método Bucher). Para as conexões envolvendo mais de um estudo, as estimativas de HR foram agrupadas por meta-análise de efeitos aleatórios¹¹⁸.

A Tabela 14 resume as estimativas utilizadas no modelo:

Tabela 14. Estimativas para os comparadores do modelo.

Comparador	HR(95%CI) Comparador vs. IA
IA	1,00 (n/a , n/a)
Ribociclib + IA	0,58 (0,48, 0,70)
Tamoxifeno	1,76 (1,16, 2,66)
Paclitaxel	2,09 (1,35, 3,24)

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

5.10.2 Sobrevida Pós Progressão

As probabilidades dos eventos pós progressão (SPP) foram estimadas de maneira semelhante à descrita acima para SLP. Assim, as distribuições paramétricas ajustadas à SPP foram ordenadas de acordo com as estatísticas de ajuste (BIC, AIC, AICc). Além disso, a inspeção visual das distribuições de sobrevida, as funções de hazard, as razões de hazard dependentes do tempo, as plotagens de gráficos diagnóstico dos efeitos do tratamento e a avaliação da plausibilidade clínica por especialistas também foram utilizadas.

O modelo Weibull teve o melhor ajuste estatístico para os dados SPP observados e também teve excelente ajuste visual para a KM da SPP. Esta distribuição também produziu taxas de risco que são consistentes com os riscos observados durante o acompanhamento do estudo. Por essas razões, o modelo Weibull foi usado para projeções de longo prazo de SPP para o caso base.

A Tabela 15 abaixo resume os resultados desse processo e definições:

Tabela 15. Resumo do processo de definição do modelo de parametrização para SLP.

Avaliação	Característica da distribuição
Distribuição escolhida	Weibull
Classificação de AIC	Terceira
Classificação de AICc	Terceira
Classificação de BIC	Primeira
Inspeção visual	A projeção produz um ajuste visual excelente à sobrevida de KM observada
Funções de risco	As taxas de risco projetadas estão crescendo ao longo do tempo, o que é consistente com os riscos observados.

O detalhamento de todas as etapas do processo de definição do modelo de parametrização para SPP encontra-se no ANEXO 4.

5.10.2.1 SG para os comparadores

Os HR para SG dos comparadores foram estimados por meio de uma meta-análise em rede, de mesma metodologia que a descrita para SLP. Seu detalhamento é descrito no ANEXO 4.

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

Tabela 16. HR da SG para os comparadores do modelo.

Comparador	HR (IC 95%) Comparador vs. IA
IA	1,00 (n/a , n/a)
Ribociclibe + IA	0,70 (0,50, 0,98)
Tamoxifeno	1,17 (0,62, 2,22)
Paclitaxel	1,18 (0,61, 2,27)

5.10.3 Descontinuação do tratamento

De maneira semelhante ao que foi apresentado em SLP e SPP, foram estimadas as probabilidades de se permanecer no tratamento (e as probabilidades complementares de descontinuação do tratamento), usando os dados do MONALEESA-7. O tempo para descontinuação do tratamento ou morte (TTD) foi estimado separadamente para Ribociclibe, IA e Grosserrelina para o grupo que recebeu Ribociclibe + IA, para IA e

Gosserrelina para o grupo que recebeu IA + placebo, e para os demais comparadores tamoxifeno e quimioterapia, como pode ser visto na Tabela 17.

Tabela 17. Resumo das distribuições paramétricas ajustadas a TTD, estratégia de tratamento e medicamento.

Estratégia de Tratamento	Droga	Parametrização (TTD)	HR
Ribociclibe + IA	Ribociclibe	Log-normal	1,0
Ribociclibe + IA	IA	Gompertz	1,0
Ribociclibe + IA	Gosserrelina	Weibull	1,0
IA	NSAI	Gompertz	1,0
IA	Gosserrelina	Weibull	1,0
IA	Tamoxifeno	Gompertz	3,2
IA	Paclitaxel	Gompertz	3,2

Para o tamoxifeno, o TTD foi estimado aplicando o HR da SLP ao TTD do comparador foi assumido que o TTD da gosserrelina seria o mesmo que o TTD da terapia hormonal de base. Para a quimioterapia não foi possível estimar e, dessa forma, assumiu-se o mesmo HR que o estimado para o tamoxifeno, de 3,2.

O detalhamento desse processo e definições das distribuições paramétricas para TTD encontram-se no ANEXO 4.

5.11 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 IBGE¹¹⁹.

5.12 Incidência de eventos adversos

Os eventos adversos (EAs) considerados no modelo incluíram os eventos adversos de qualquer causa maior ou igual grau 3, com incidência $\geq 5\%$ para qualquer um dos comparadores de interesse, provenientes do estudo MONALEESA-7 e literatura

disponível para os demais comparadores. 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 do MONALEESA-7 foram utilizados para estimar a incidência de EAs de grau 3+ para o ribociclibe + IA e IA e tamoxifeno em monoterapia. Foram assumidas as mesmas frequências para IA e tamoxifeno, uma vez que os dados não são estratificados por comparador. As incidências de EAs para quimioterapia foram obtidas do estudo de Rashid e cols.¹²⁰ e os eventos que não constavam nesse estudo complementados pelo estudo de Hansen e cols¹²¹.

As incidências de eventos adversos são resumidas na Tabela 18.

Tabela 18. Incidência de eventos adversos.

Evento Adverso Grade 3+	Ribociclibe + IA		Tamoxifeno	Quimioterapia
	M7	M7	122	123
Anemia	3,0%	2,0%	2,0%	38,1%
Diminuição da contagem de leucócitos	14,0%	1,0%	1,0%	13,4%
Diarreia	1,0%	0,5%	0,5%	14,1%
Fadiga	1,0%	0,0%	0,0%	6,8%
Hipertensão	3,0%	3,0%	3,0%	0,0%
Aumento de ALT	5,0%	1,0%	1,0%	3,2%
Aumento de GGT	2,0%	4,0%	4,0%	3,2%
Infecção	1,0%	0,0%	0,0%	41,8%
Neutropenia Febril	0,0%	0,0%	0,0%	9,4%
Neutropenia, assintomática*	61,0%	4,0%	4,0%	0,0%
Estomatite	1,0%	1,0%	1,0%	3,4%

5.13 Utility

Os *utilities* foram categorizados por estado de saúde (pré vs. pós-progressão), tratamento (ribociclibe + IA e grupo controle) e status em relação ao tratamento (se em tratamento ou em não tratamento) e foram obtidos por meio de dados individuais dos pacientes no estudo MONALEESA-7.

Os valores de *utility* do EQ-5D-5L obtidos dos pacientes do subgrupo IA do MONALEESA-7 foram analisados por meio de regressão de equações de estimativas generalizadas (extensão de regressão do modelo linear generalizado [GLM] para análise de dados com correlação da variável dependente entre observações) para estimar os valores de *utility* para os estados de saúde mutuamente exclusivos a seguir, controlando pelos valores do *utility* de base:

- SLP em tratamento (ribociclib e IA);
- SLP em tratamento (placebo e IA e tamoxifeno);
- SLP sem tratamento.

Os pacientes puderam contribuir com múltiplas observações para a análise. Para serem incluídos na análise, os pacientes deveriam ter uma avaliação inicial e pelo menos uma avaliação pós-linha de base. Para a terapia com ribociclibe + IA e IA e tamoxifeno em monoterapia, os valores médios de *utility* para a SLP no tratamento foram assumidos para capturar os efeitos dos EAs na QVRS.

Seis diferentes modelos de regressão foram considerados, para cada grupo, considerando diferentes combinações das covariáveis, para prever os valores de *utilities* para os estados de saúde acima.

O modelo também incluiu uma covariável para indicar se o paciente estava na fase terminal ou de “quase morte”, definida como dentro de 84 dias após a morte.

Após a seleção do modelo mais adequado, os valores de *utilities* preditos para os estados de saúde considerados estão resumidos na Tabela 19.

Tabela 19. Dados de *utility* utilizados no modelo.

Estado de Saúde	Utility	Intervalo de Confiança 95%	Erro padrão
Estado de Saúde	0,82	0,81- 0,83	0,0067
SLP em tratamento (ribociclibe e IA)	0,81	0,80- 0,83	0,0077
SLP em tratamento (placebo e IA)	0,78	0,72- 0,83	0,0286
SLP sem tratamento	0,75	0,72- 0,77	0,0129
Fase terminal (<i>disutility</i>)	-0,19	-0,34 -0,05	0,0735

De maneira conservadora, para a quimioterapia, assumiu-se os mesmos valores de utilities obtidos com IA e tamoxifeno

Para o estado pós-progressão, os dados do estudo MONALEESA-7 foram consolidados como um único braço e o valor de utility obtido foi utilizado para todas as alternativas do modelo, estimado em 0,75 (Tabela 19).

5.14 Uso de recursos e custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados à aquisição de medicamentos, acompanhamento dos pacientes, tratamento subsequente e manejo de eventos adversos.

5.14.1 Custos dos tratamentos

O custo mensal com aquisição de Ribociclibe foi definido com base no Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG, com 18% de imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços (ICMS), obtidos da lista CMED com data de atualização de 03/03/2021. Na análise de cenário, considerou-se o preço de ribociclibe como PMVG 0%. O valor da APAC de hormonioterapia de 1L foi somado ao preço de ribociclibe porque ribociclibe é utilizado necessariamente em associação para a hormonioterapia (IA ou tamoxifeno) e quimioterapia considerou-se, respectivamente, o custo de R\$ 79,75 da hormonioterapia do carcinoma de mama avançado – 1ª linha (Letrozol), código Sigtap 03.04.02.034-6 e o custo de R\$ 1.700,00 da APAC de quimioterapia do carcinoma de mama avançado – 1ª linha, código Sigtap 03.04.02.013-3, listados na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Os mesmos valores foram considerados na análise de cenário.

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

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

A Tabela 20 resume as apresentações de ribociclibe e o custo mensal utilizado no modelo.

Tabela 20. Custo com tratamento.

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

5.14.2 Custo 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 2° linha (código Sigtap 03.04.02.033-8) utilizou-se o valor de R\$ 301,50 e para a quimioterapia de 2° linha (código Sigtap 03.04.02.014-1) o valor de R\$ 2378,90.

Para compor o custo médio das terapias subsequentes, calculou-se uma média ponderada da participação de mercado estimada para o tratamento com hormonioterapia e quimioterapia. Essas participações de mercado foram obtidas de um estudo original Novartis que utilizou dados do DATASUS, cuja metodologia está detalhada no ANEXO 6 e será mais bem detalhado na seção de impacto orçamentário. Assim, nesse estudo, observou-se que, em segunda linha, 77% das pacientes usam hormonioterapia e 23% usam quimioterapia, gerando um valor médio ponderado de R\$ 389,65 mensais, que foi utilizado no modelo.

5.14.3 Custo de acompanhamento

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

O padrão de uso de recursos, bem como, os custos unitários utilizados e o custo total mensal estão apresentados na Tabela 21, para SLP, e *Pacientes em uso de IA ou tamoxifeno não utilizaram hemograma mensal

Para o tratamento com ribociclibe, somou-se ao ciclo 1 do custo mensal de acompanhamento o valor de R\$ 21,70, representado os custos de recursos utilizados antes do início do tratamento, representados por um hemograma (R\$ 4,11), um teste de enzima hepática (R\$ 2,01) e a realização de 3 ECG (R\$ 5,15 cada).

Tabela 22, para pós progressão.

Tabela 21. Custo de acompanhamento dos pacientes em SLP.

Item	Pacientes em uso	Utilização mensal	Custo (em R\$)	Custo mensal (em R\$)
Consulta com especialista	100%	1	10,0	10,0
Testes de função Hepática	100%	1	4,11	4,11
Hemograma Completo*	100%	1	4,11	4,11
TC de abdomen	50%	1	138,6	69,3
TC de tórax	50%	1	138,6	69,3
Pet Scan	20%	1	2107,2	421,44
Custo total de acompanhamento em SLP				R\$ 578,26

*Pacientes em uso de IA ou tamoxifeno não utilizaram hemograma mensal

Para o tratamento com ribociclibe, somou-se ao ciclo 1 do custo mensal de acompanhamento o valor de R\$ 21,70, representado os custos de recursos utilizados

antes do início do tratamento, representados por um hemograma (R\$ 4,11), um teste de enzima hepática (R\$ 2,01) e a realização de 3 ECG (R\$ 5,15 cada).

Tabela 22. Custo de acompanhamento dos pacientes pós progressão.

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

O detalhamento sobre a composição desses valores encontra-se no ANEXO 5.

5.14.4 Custos com os eventos adversos

Os custos dos eventos adversos foram estimados com base nos valores praticados no SUS e no padrão definido por especialistas, podendo ser resumidos conforme a Tabela 23 abaixo.

O detalhamento dos itens que compõem essas estimativas encontra-se no ANEXO 4.

Tabela 23. Custos estimados dos eventos adversos

Evento Adverso	Valor calculado
Anemia	R\$ 1.735,68
Alterações de enzimas hepáticas	R\$ 70,78
Náusea	R\$ 202,01
Vômito	R\$ 630,06
Neutropenia/leucopenia	R\$ 304,71
Neutropenia Febril	R\$ 1.579,31
Diarreia	R\$ 438,54
Fadiga	R\$ 35,99
Dor	R\$ 198,31
Hipertensão	R\$ 249,11
Estomatite	R\$ 359,44
Infecção	R\$ 1.080,41

5.14.5 Custo de fim de vida

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

5.15 Análises de Sensibilidade

Análises de sensibilidade determinística e probabilística foram realizadas.

5.15.1 Análise de sensibilidade determinística

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

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

5.15.2 Análise de sensibilidade Probabilística

Análises probabilísticas (PSAs) foram geradas por amostragem simultânea das distribuições de probabilidade estimadas dos parâmetros do modelo. Para os parâmetros selecionados derivados do estudo MONALEESA-7 (isto é, distribuições de parâmetros de sobrevida e distribuições de eventos por tipo), o modelo amostra a partir

das distribuições de bootstrap para essas estimativas de parâmetros. O uso das distribuições de bootstrap para as estimativas de parâmetros assegura que os parâmetros das distribuições de sobrevivência SLP e SPP, bem como os outros parâmetros derivados de MONALEESA-7, estejam correlacionados adequadamente.

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

A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com base em 500 simulações. Os parâmetros que foram amostrados e as respectivas distribuições utilizadas são reportados na Tabela 24 abaixo:

Tabela 24. Parâmetros e distribuições adotados para análise de sensibilidade.

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

5.16 Resultados do caso-base (Ribociclibe PMVG 18%):

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

Para o modelo M-7 na comparação com IA, o tratamento de primeira linha da população pré/peri-menopausa com CM HR+/HER2- localmente avançado/ metastático com ribociclibe + IA obteve estimativas de custos totais de R\$ 533.861,00 e, com a hormioterapia com IA, as estimativas de custo total foram de R\$ R\$ 85.001, o que

representa um custo incremental positivo de R\$ 448.861,00. A efetividade de ribociclibe + IA em anos de vida ganho foi de 6,3 comparado a 4,02 com a monoterapia com IA, o que representa um incremento de efetividade de vidas ganhas de 2,28. Quando a efetividade é AVAC, temos, respectivamente 4,97 AVACs e 3,11, o que representa 1,86 AVAQs incrementais com o tratamento com ribociclibe + IA comparado a IA em monoterapia. Com base nessas estimativas e na equação do cálculo das RCEI e RCUI, temos que a RCEI estimada foi de R\$ 197.155,00 para cada ano de vida ganho e foi de R\$ 241.284,00 para cada AVAC.

Quando o comparador considerado foi o tamoxifeno, os custos totais com essa terapia foram estimados em R\$ 74.224,00, o que resulta em um custo incremental total de ribociclibe + IA comparado ao tamoxifeno de R\$ 459.638,00. Os anos de vida ganho com tamoxifeno foram estimados em 2,74, o que dá um incremental respectivo de 3,56 anos de vida ganhos. Os AVAQ com tamoxifeno foram estimados em 2,07, o que dá um incremental de 2,89. Dessa forma, a RCEI de ribociclibe + IA comparado ao tamoxifeno foi estimada em R\$ 129.168,00 por ano de vida ganho e a RCUI foi estimada em R\$ 158.988,00 por AVAQ.

Quando o comparador foi a quimioterapia, os custos totais estimados foram de R\$ 90.304,00, os anos de vida ganho em 2,54 e os AVAQ estimados em 1,91. Estes representam incrementais de custo de R\$ R\$ 357.190,00, de anos de vida ganhos de 3,76 e AVAQ de 3,06. Tais incrementais geram RCEI estimadas em R\$ 117.812,00 para cada ano de vida ganho e RCUI de R\$ 145.118,00 para cada AVAQ.

Os resultados são sumarizados na Tabela 25 abaixo:

Tabela 25. Resultados da análise de custo-efetividade/utilidade.

M-7			
	Custo incremental	AVAQ incremental	RCUI
IA	R\$ 448.861	1,86	R\$ 241.284
		AV incremental	RCEI
		2,28	R\$ 197.155
Quimioterapia	R\$ 443.557	AVAQ incremental	RCUI
		3,06	R\$ 145.118
		AV incremental	RCEI
		3,76	R\$117.812

Tamoxifeno	R\$ 459.638	AVAQ incremental	RCUI
		2,89	R\$ 158.988
		AV incremental	RCEI
		3,56	R\$ 129.168

5.17 Resultados da análise de cenário (Ribociclibe PMVG 0%):

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

Para o modelo M-7 na comparação com IA, o tratamento de primeira linha da população pré/peri-menopausa com CM HR+/HER2- localmente avançado/ metastático com ribociclibe + IA obteve estimativas de custos totais de R\$ 447.494,00 e, com a hormioterapia com IA, foram estimados em R\$ R\$ 85.001, o que representa um custo incremental positivo de R\$ 362.494. A efetividade de ribociclibe + IA em anos de vida ganho foi de 6,3 comparado a 4,02 com a monoterapia com IA, o que representa um incremento de efetividade de vidas ganhas de 2,28. Quando a efetividade é AVAC, temos, respectivamente 4,97 AVACs e 3,11, o que representa 1,86 AVAQs incrementais com o tratamento com ribociclibe + IA comparado a IA em monoterapia. Com base nessas estimativas e na equação do cálculo das RCEI e RCUI, temos que a RCEI estimada foi de R\$ 159.219,00 para cada ano de vida ganho e foi de R\$ 194.857,00 para cada AVAC.

Quando o comparador considerado foi o tamoxifeno, os custos totais com essa terapia foram estimados em R\$ 74.224,00, o que resulta em um custo incremental total de ribociclibe + IA comparado ao tamoxifeno de R\$ 373.271,00. Os anos de vida ganho com tamoxifeno foram estimados em 2,74, o que dá um incremental respectivo de 3,56 anos de vida ganhos. Os AVAQ com tamoxifeno foram estimados em 2,07, o que dá um incremental de 2,89. Dessa forma, a RCEI de ribociclibe + IA comparado ao tamoxifeno foi estimada em R\$ 104.897,00 por ano de vida ganho e a RCUI foi estimada em R\$ 129.113,00 por AVAQ.

Quando o comparador foi a quimioterapia, os custos totais estimados foram de R\$ 90.304,00, os anos de vida ganho em 2,54 e os AVAQ estimados em 1,91. Estes representam incrementais de custo de R\$ R\$ 357.190,00, de anos de vida ganhos de

3,76 e AVAQ de 3,06. Tais incrementais geram RCEI estimadas em R\$ 94.872,00 para cada ano de vida ganho e RCUI de R\$ 116.862 para cada AVAQ.

Os resultados são sumarizados na Tabela 26 abaixo.

Tabela 26. Resultados da análise de custo-efetividade/utilidade.

M-7			
	Custo incremental	AVAQ incremental	RCUI
IA	R\$ 362.494	1,86	R\$ 194.857
		AV incremental	RCEI
		2,28	R\$ 159.219
Quimioterapia	R\$ 357.190	AVAQ incremental	RCUI
		2,99	R\$ 116.862
		AV incremental	RCEI
		3,76	R\$94.872
Tamoxifeno	R\$ 373.271	AVAQ incremental	RCUI
		2,83	R\$ 129.113
		AV incremental	RCEI
		3,56	R\$ 104.897

OBS: Para obter tais valores diretamente no modelo matemático compartilhado, há a necessidade de ir na planilha “Costs_Drug” e trocar manualmente o valor da linha 16, que está no caso-base como PMVG 18% de R\$ 12.814,75, para R\$ 10.226,34, que é o valor PMVG 0% para a dose de 600 mg. Para as outras doses, o ajuste já está em formula e calculará automaticamente.

5.18 Análise de sensibilidade do caso-base

5.18.1 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com base em 500 simulações. Os resultados estão apresentados na **Figura 14. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade.** Figura 14 para o desfecho QALY.

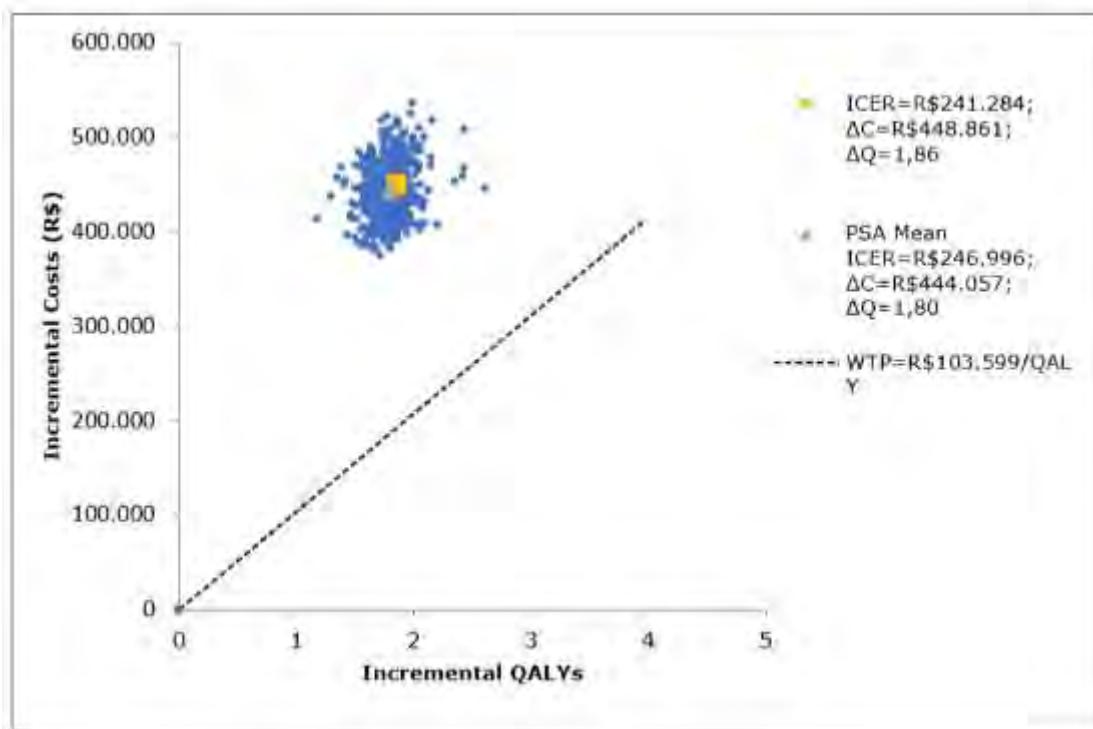


Figura 14. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mantiveram-se coerentes com aqueles apresentados no cenário base. As simulações apresentaram precisão, evidenciando a robustez do modelo. Todas as 100% das simulações tiveram resultado no quadrante I (maior custo e maior efetividade incremental).

5.18.2 Análise de sensibilidade determinística univariada

A análise de sensibilidade determinística busca explorar o impacto que mudanças em cada um dos parâmetros-chave do modelo podem gerar no resultado de RCUI.

Nesta análise, é gerado um gráfico de tornado (

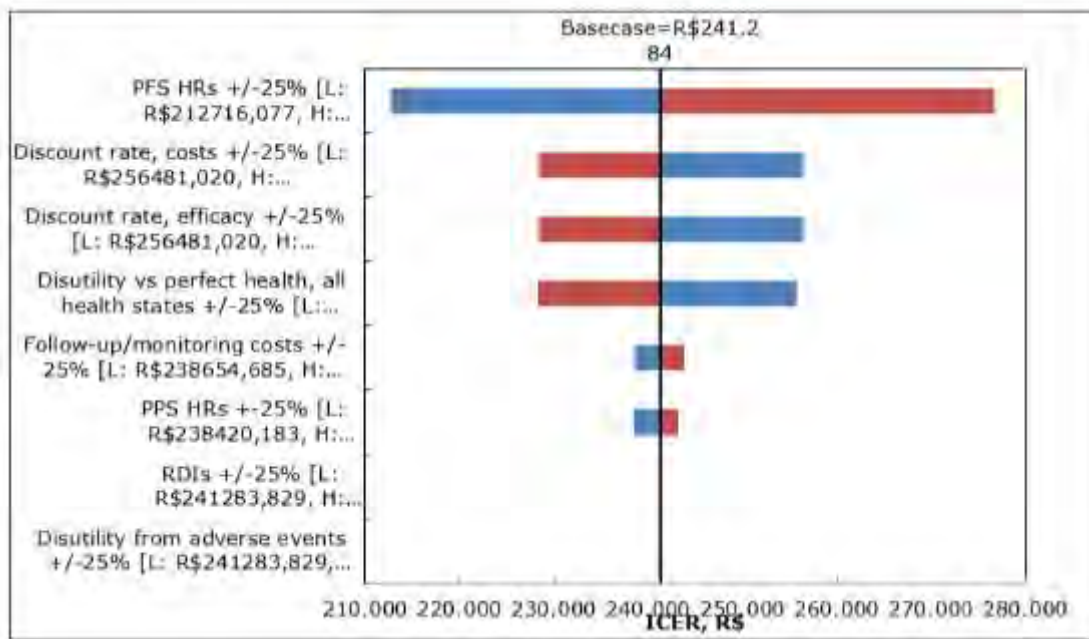


Figura 15), no qual cada variável numérica do modelo é variada ao longo de um intervalo específico para medir seu impacto na relação custo-utilidade. Os parâmetros incluídos no gráfico de tornado foram variados em +/- 25% para avaliar o impacto relativo desses parâmetros na estimativa de custo-utilidade.

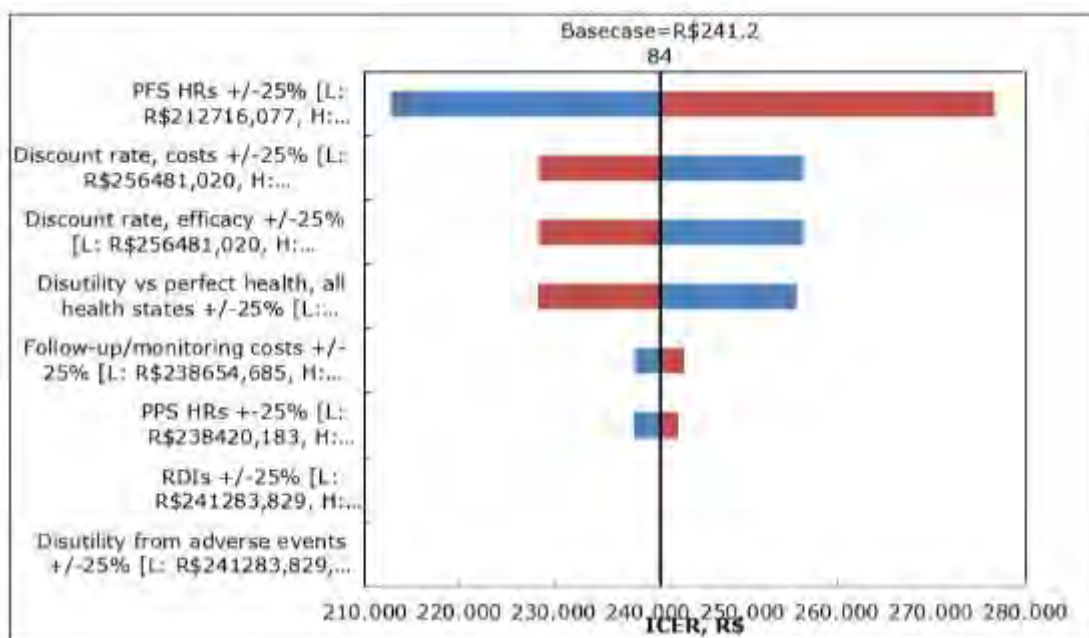
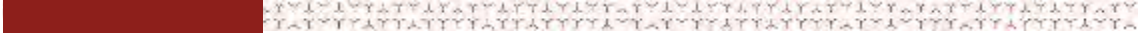


Figura 15. Resultados da análise de sensibilidade determinística de ribociclib + IA versus IA em monoterapia.



A variação das estimativas dos HRs para SLP foi o fator que apresentou maior impacto nas estimativas dos resultados, seguido pelos parâmetros desconto nos custos e na efetividade.



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 pré e peri-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 (23,2 meses para ribociclibe, de acordo com o estudo MONALEESA-7⁷⁶), 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 é definido com o preço de ribociclibe PMVG 18% (lista CMED de atualização em 03/03/2021). O cenário considerará o preço de ribociclibe como PMVG 0%. Para cada estimativa, PMVG 18% e PMVG 0%, outros dois cenários serão considerados, variando as participações de mercado para mais e para menos, para a definição de intervalos de incerteza.

Cenários de impacto orçamentário entre os representantes dos inibidores CDK 4/6 não foram propostos porque tanto palbociclibe quanto abemaciclibe não foram estudados em primeira linha em associação aos inibidores de aromatase em população peri e pré-menopáusia. Palbociclibe tem, inclusive, restrição em bula, sendo considerado *off-label* para esse cenário⁷⁵.

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. 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 – 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 configura 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 a partir de então, os pacientes puderam ser estratificados conforme o seguinte quantitativo:

Tabela 27. Distribuição dos pacientes e acordo com as linhas de tratamento.

Tipo	Linha	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Hormonioterapia	1L	8591	2221	2615	3042	3331	19800
	2L	10297	2581	2279	2337	2612	20106
	3L	508	544	530	504	577	2663
	4L	124	249	228	231	250	1082

	5L+	25	54	95	85	103	362
Quimioterapia	1L	1495	1091	1162	1097	1084	5929
	2L	1247	1051	1108	1124	1254	5784
	3L	828	1090	1142	1116	1130	5306
	4L	211	540	607	624	716	2698
	5L+	27	171	262	296	349	1105
Total		23353	9592	10028	10456	11406	64835

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 28. 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 29 abaixo e foram os utilizados para a projeção de pacientes para o ano 2022:

Tabela 29. 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 pré/peri-menopausa, que é a população do estudo MONALEESA-7^{76,78} e objeto da presente proposta de incorporação.

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.

Assim, aplicando 39% nos 10.749 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 **4.182 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 30, são resumidos abaixo:

Tabela 30. 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 31. Dados projetados de novos pacientes tratados em 1L pelo SUS.

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

Entretanto, assim como na estimativa de prevalência acima, esses casos representam todas as faixas etárias e, de acordo com a questão de pesquisa do presente dossiê, a população da presente proposta é representada pelas mulheres em pré e peri menopausa. Assim, utilizando a mesma estimativa de Reinert e cols.⁹ que estima que 39% dos casos representam essas mulheres jovens, temos que a população elegível para os anos seguintes do modelo foi estimada em:

Tabela 32. Estimativa projetada de quantidade de novos pacientes em pré-menopausa tratados no SUS

Tratamento	2023	2024	2025	2026
Hormonioterapia 1L + Quimioterapia 1L	2313	2456	2599	2742

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 33. População elegível ao tratamento.

População	2022	2023	2024	2025	2026
Total	4182	2313	2456	2599	2742

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-7 da publicação dos resultados de SG, que representam o maior seguimento (23,2 meses^{76,124}).

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 16. Médias e medianas dos tempos em tratamento no SUS, por tipo de tratamento. abaixo apresenta os resultados das estimativas:



Figura 16. Médias e medianas dos tempos em tratamento no SUS, por tipo de tratamento.

A Tabela 34 abaixo apresenta as estimativas de eficácia consideradas e as respectivas referências:

Tabela 34. Estimativas de eficácia consideradas no impacto orçamentário.

Tratamento	1L (meses)	2L (meses)	3L (meses)
Ribociclibe + IA	23,2 ^{76,124}	NA	NA
Hormonioterapia	7	8	5
Quimioterapia	5	5	5

6.3 Participação do 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 36), 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 37).

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 35. Total de pacientes (n = 64.835) que interagiram com o sistema por linha de tratamento e tipo de tratamento recebido.

Etapa	Quantidade de Pacientes	Pacientes			
		Quimioterapia	Share quimioterapia	Hormonioterapia	Share hormonioterapia
1L	26.944	6.230	23,1%	20.714	76,9%
2L	26.864	6.114	22,8%	20.750	77,2%
3L	8.424	5.598	66,5%	2.826	33,5%
4L	4.008	2.846	71,0%	1.162	29,0%
5L+	1.601	1.210	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%).

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.

Tabela 36. Cenário referência (atual).

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

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 31, sendo pré-menopausa 39%, portanto, 3393), os outros 2013 (resultado da diferença entre 4183 e 2170) continuariam seus tratamentos já vigentes, sem ribociclibe. Porque pode ser possível, assumiu-se, de forma conservadora, que 5% desses casos poderiam receber ribociclibe adicional, mesmo já em vigência do tratamento com inibidor de aromatase. Portanto, a participação de mercado resultante desse racional fica estimada em 10,2% (15% para os novos pacientes que entrariam e 5% para os que já estavam em tratamento). Essa estimativa de 5% foi obtida segundo opinião de oncologistas clínicos.

Tabela 37. Cenário projetado (com a incorporação de ribociclibe).

Comparador	2022	2023	2024	2025	2026
Ribociclibe + NSAÍ	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%. No cenário possível, as estimativas de impacto orçamentário foram calculadas utilizando o preço PMVG sem ICMS (PMVG 0%). Para compor os custos, as proporções de redução de dose reportadas no estudo MONALEESA-7⁷⁸, de 35%, foram consideradas. O valor da

APAC de hormonioterapia de 1L (R\$79,75) foi adicionado ao valor de ribociclibe, já que necessariamente são usados em associação. Desta forma, para o caso base com ribociclibe em PMVG 18%, o custo mensal da associação de ribociclibe + IA foi estimado em R\$ 10.652,00 (somatória dos valores mensais de cada proporção de dose +APAC de hormonioterapia de 1L). No cenário com PMVG 0%, o custo mensal da associação de ribociclibe + IA foi estimado em R\$ 8.516,00.

Para os comparadores hormonioterapia e quimioterapia, utilizou-se os valores autorizados pela Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (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 2º L o valor de R\$ 301,50 e para quimioterapia 2º L o valor de R\$ 2378,90.

Tabela 38. Custos dos tratamentos.

Tratamento	Preço da apresentação PMVG 18%	Preço da apresentação PMVG 0%	Custo por dose	Proporção em uso	Custo proporcional PMVG 18%	Custo proporcional PMVG 0%
Ribociclibe 600mg	R\$ 12.814,75	R\$ 10.226,34	R\$ 486,97	65%	R\$ 8.330	R\$ 6.647
Ribociclibe 400 mg	R\$ 8.543,17	R\$ 6.817,56	R\$ 324,65	17,5%	R\$ 1.495	R\$ 1.193
Ribociclibe 200 mg	R\$ 4.271,58	R\$ 3.408,78	R\$ 162,32	17,5%	R\$ 748,00	R\$ 597
Hormonioterapia	R\$ 79,75	R\$ 79,75	R\$ 79,75	100%	R\$ 79,75	R\$ 79,75
Quimioterapia	R\$ 1.700,00	R\$ 1.700,00	R\$ 1.700,00	100%	R\$ 1.700,00	R\$ 1.700,00

6.5 Custos com eventos adversos

As frequências dos eventos adversos graus 3 e 4 de ribociclibe e inibidores de aromatase foram extraídas do estudo MONALEESA-7.

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)¹²¹.

Os custos e a frequência dos eventos adversos são apresentados e detalhados no ANEXO 5.

Tabela 39. Frequência dos eventos adversos assumidos no modelo.

Evento Adverso Grade 3+	Ribociclibe + IA	IA	Quimioterapia
Fonte	M7	M7	121
Anemia	3,0%	2,0%	12,9%
Diarreia	1,0%	0,3%	3,9%
Fadiga	1,0%	0,0%	6,8%
Infecção	0,0%	0,0%	6,1%
Neutropenia Febril	2,0%	1,0%	8,0%
Neutropenia, assintomática	61%	4,0%	0,3%
Náusea	1,0%	0,8%	2,0%
Vômito	1,0%	1,0%	2,0%

Tabela 40. Custos dos eventos adversos assumidos no modelo.

Evento Adverso	Valor calculado
Anemia	R\$ 1.735,68
Náusea	R\$ 202,01
Vômito	R\$ 630,06
Neutropenia/leucopenia	R\$ 304,71
Neutropenia Febril	R\$ 1.579,31
Diarreia	R\$ 438,54
Fadiga	R\$ 35,99
Infecção	R\$ 1.080,41

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

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 pré e peri-menopausa com CM RH+/HER2- avançado no Sistema único de Saúde, conforme a Tabela 41.

Tabela 41. Análise de impacto orçamentário (em R\$).

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Acumulado
Referência	28.445.051	55.671.604	105.077.148	148.654.552	168.341.687	506.190.043
Projetado	80.087.047	157.287.483	229.041.687	340.068.592	408.540.568	1.215.025.376
Incremental	51.641.996	101.615.879	123.964.538	191.414.040	240.198.881	708.835.333

Os resultados da análise de impacto orçamentário demonstram a necessidade de um investimento médio anual de R\$ 141,7 milhões, com um cumulativo em 5 anos de R\$708.835.333 para que todas as pacientes com CM tratadas com ribociclibe possam ter suas vidas significativamente prolongadas, com melhor qualidade de vida.

6.6.1 Resultado dos cenários para 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 tabela abaixo:

Tabela 42. 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% na prevalência 10,0% nos novos pacientes do ano	15,0%	20,0%	25,0%	30,0%
Hormonioterapia 1L	71,2%	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 abaixo:

Tabela 43. Resultados do impacto orçamentário do de cenário 1 – menor participação de mercado de ribociclibe

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Acumulado
Referência	28.445.051	55.671.604	105.077.148	148.654.552	168.341.687	506.190.043
Projetado	66.948.268	129.843.776	195.369.959	293.665.188	348.490.848	1.034.318.038
Incremental	38.503.217	74.172.172	90.292.810	145.010.636	180.149.160	528.127.996

Os resultados da análise de impacto orçamentário no cenário alternativo 1 demonstram um impacto incremental médio anual de R\$ 105,6 milhões e um total acumulado, em 5 anos, de R\$ 528.127.996.

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 44. 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% na prevalência 15,0% em novos pacientes	20,0%	30,0%	40,0%	50,0%
Hormonioterapia 1L	69,2%	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 45. Resultados do impacto orçamentário do de cenário 2 – maior participação de mercado de ribociclibe

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Acumulado
Referência	28.445.051	55.671.604	105.077.148	148.654.552	168.341.687	506.190.043
Projetado	80.087.047	154.867.182	233.618.883	380.671.570	468.590.288	1.317.834.970
Incremental	51.641.996	99.195.579	128.541.734	232.017.018	300.248.601	811.644.927

Os resultados da análise de impacto orçamentário no cenário alternativo 2 demonstram um impacto incremental médio anual de R\$ 162,3 e um total acumulado, em 5 anos, de R\$ 811.644.927.

6.7 Resultados do cenário possível (ribociclibe PMVG 0%) – participação de mercado igual ao caso-base

A partir do total de pacientes elegíveis, da participação de mercado das alternativas conforme assumido no caso-base 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 pré e peri-menopausa com CM RH+/HER2- avançado no Sistema único de Saúde com o preço de ribociclibe como PMVG 0% , conforme a Tabela 46.

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

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Acumulado
Referência	28.445.051	55.671.604	105.077.148	148.654.552	168.341.687	506.190.043
Projetado	69.177.745	134.660.545	200.435.250	297.578.415	354.200.162	1.056.052.117
Incremental	40.732.694	78.988.941	95.358.101	148.923.863	185.858.475	549.862.074

Os resultados da análise de impacto orçamentário demonstram a necessidade de um investimento médio anual de R\$ 109,9 milhões e um cumulativo em 5 anos de R\$ 549.862.074.

6.7.1 Resultado dos cenários para o cenário possível (ribociclibe PMVG 0%) – Variações a menor e a maior nas participações de mercado de ribociclibe

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 tabela abaixo:

Tabela 47. 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 a prevalência 10,0% para os novos casos do ano	15,0%	20,0%	25,0%	30,0%
Hormonioterapia 1L	71,2%	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 abaixo:

Tabela 48. Resultados do impacto orçamentário do de cenário 1 – menor participação de mercado de ribociclibe

Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Acumulado
Referência	28.445.051	55.671.604	105.077.148	148.654.552	168.341.687	506.190.043
Projetado	58.814.515	113.363.043	174.487.287	261.475.660	307.735.543	915.876.050
Incremental	30.369.464	57.691.439	69.410.139	112.821.108	139.393.856	409.686.007

Os resultados da análise de impacto orçamentário no cenário alternativo 1 demonstram um impacto incremental médio anual de aproximadamente R\$ 81,9 milhões e um total acumulado, em 5 anos, de R\$ 409.686.007

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 49. 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	20,0%	30,0%	40,0%	50,0%



	15,0% nos novos pacientes do ano				
Hormonioterapia 1L	69,2%	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 50. Resultados do impacto orçamentário do de cenário 2 – maior participação de mercado de ribociclibe

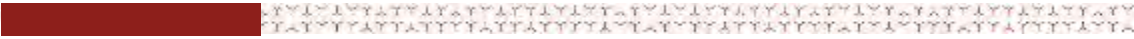
Cenário	2022	2023	2024	2025	2026	Acumulado
Referência	28.445.051	55.671.604	105.077.148	148.654.552	168.341.687	506.190.043
Projetado	69.177.745	132.832.860	203.677.645	329.168.325	400.664.781	1.135.521.356
Incremental	40.732.694	77.161.256	98.600.497	180.513.773	232.323.094	629.331.313

Os resultados da análise de impacto orçamentário no cenário alternativo 2 demonstram um impacto incremental médio anual de aproximadamente R\$ 125,8 milhões e um total acumulado, em 5 anos, de R\$ 629.331.313.

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 incorporação¹²⁵.

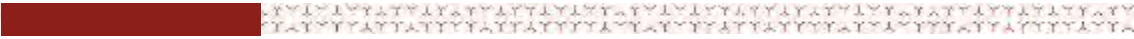
Assim, em relação ao ribociclibe, deve ser primeiramente considerado que se trata de um tratamento oncológico de administração por via oral. A administração oral é considerada o método de administração mais aceitável e econômico¹²⁶. No contexto da quimioterapia e SUS, ganha ainda mais importância, porque 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 SUS¹²⁷. 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\$1.783,01¹²⁸. 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^{129,130}. 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 implantado¹³¹, 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.



Conforme já mencionado, grande parte dos pacientes irá precisar reduzir dose para manejo dos eventos adversos, chegando até 57,5% dos pacientes, de acordo com estudos pivotais¹³². 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, mensalmente¹³³.

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.



Ainda que para a presente proposta de incorporação esse argumento não se aplique, já que apenas ribociclibe foi estudado em associação aos IA em primeira linha exclusivamente em mulheres pre e peri menopausa, ribociclibe é aprovado para outras indicações comuns aos demais inibidores CDK 4/6 e tais aspectos devem ser considerados na avaliação e comparação entre eles para compor a tomada de decisão em saúde.

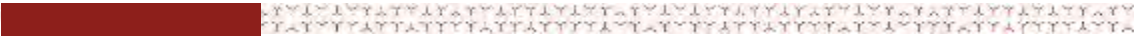
Por fim, vale ressaltar que ribociclibe é um tratamento combinado à terapia endócrina (TE). Nesse sentido, a Novartis, indústria farmacêutica que fabrica representantes do arsenal terapêutico de TE, pode oferecer a incorporação da associação ribociclibe e letrozol para o Ministério da Saúde oferecendo 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.

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 casos⁵⁵. 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 quimioterapia⁵⁴. 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^{59,60}. Após o desenvolvimento de resistência à TE, poucas opções de tratamento permanecem disponíveis, e os benefícios clínicos subsequentes apresentam magnitudes de efeito bastante limitadas⁶¹⁻⁶⁸. 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 2002⁶⁹, onde não houve melhoras significativas na sobrevida e qualidade de vida das pacientes⁶⁰. 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 CM⁴⁸. O CM que superexpressa a proteína HER2 era historicamente conhecido por ser agressivo e associado a mau prognóstico⁷⁰ 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 isolada⁷¹. 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^{72,73}, mudando de forma definitiva a história natural desse tipo de câncer.

Essas terapias foram tão disruptivas no tratamento desse tipo de câncer que pouco tempo após seus lançamentos a CONITEC recomendara a incorporação de trastuzumabe e pertuzumabe no tratamento de primeira linha do CM HER2+ avançado, reconhecendo a importância dos benefícios clínicos, o impacto positivo na vida das



pacientes e permitindo o acesso a milhares de mulheres que puderam, a partir de então, viver mais e com qualidade de vida.

Entretanto, emerge, desde 2016, uma inovação tecnológica tão disruptiva quanto para o CM HER2+, que prolonga de forma significativa a vida das pacientes com o tipo de câncer mais frequente, o RH+/HER2-, em estágio avançado. Tratam-se dos inibidores CDK 4/6, moléculas que atuam nas vias da resistência endócrina e, em combinação com a TE, agem de forma complementar, melhorando a SLP e SG das pacientes. Essa classe atua inibindo uma família de enzimas que interage com ciclinas tipo D e, após uma cascata de reações, culmina com a interrupção da fase G1 para a fase de síntese (S) do ciclo celular, interrompendo o crescimento celular⁷⁴. Ribociclibe, um dos representantes da classe, associado a TE, que representa a tecnologia objeto da presente 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 pré e peri menopausa por diretrizes nacionais^{52,53} e internacionais^{81,82}. Também já foi recomendada por agências de ATS pelo mundo, tais como NICE, CADTH, na Austrália, Espanha e, mais recentemente, foi incorporada para o sistema privado de saúde brasileiro, 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 pré e peri 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 randomizados ¹³⁴, também adotada pelo Ministério da Saúde¹⁰⁰. Após a condução do estudo, foram identificadas três publicações

em artigos completos, referentes ao ensaio clínico randomizados pivotal MONALEESA-7^{76,78,80}.

Como resultados, os estudos demonstraram que o uso de ribociclibe em associação com IA em primeira linha do tratamento da paciente jovem com CM RH+/HER2- avançado foi significativamente superior ao comparador em monoterapia associado ao placebo no desfecho SG, SLP, taxa de resposta objetiva, taxa de benefício clínico e ganhos significantes na QVRS, prolongando de forma significativa o tempo que a paciente vive e fica livre de progressão da doença. Ainda, os resultados também foram consistentes em todas as análises de subgrupos consideradas. A redução de risco de morte foi 29%⁷⁶ e na última atualização de longo prazo do estudo, a mediana de SG alcançada foi de 58,7 meses, marco nunca antes alcançado por nenhum tratamento existente para esse tipo de CM⁷⁷. A SLP para associação de ribociclibe + IA foi de 27,5 meses, correspondente a uma redução de risco de progressão estimado em 43%⁷⁸.

Considerando que o estudo apresenta baixo risco de viés, com alta qualidade da evidência e que os achados de SG não são espúrios, já que houve cálculo formal de tamanho de amostra e plano robusto de análise estatística, esses achados nos colocam em frente a uma tecnologia disruptiva, capaz de mudar a história natural da doença. Não é por acaso que ribociclibe é o único representante da classe dos inibidores de CDK 4/6 que apresenta pontuação máxima (5/5) na escala de medida de magnitude de benefício clínico da ESMO para essa indicação, reconhecido em sua última diretriz clínica e evidenciando que existe um diferencial clínico a favor de ribociclibe nessa indicação⁸¹.

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 COMPLEEMENT-1. Nesse estudo, de braço único, em andamento (NCT02941926), aberto, multicêntrico, de fase IIIb, 3.246 pacientes com CM RH+/HER2- recebem ribociclibe + letrozol em primeira linha de tratamento, em um perfil amplo de pacientes, que inclui também presença de metástase cerebral. Diversas análises de subgrupo, incluindo população em pré-menopausa, população masculina, efetividade por redução de dose, segurança com o tratamento, entre outras, têm sido publicados, evidenciando e corroborando os achados de eficácia de ribociclibe + letrozol observados nos estudos controlados de fase 3 na prática clínica, o que é altamente desejável para reduzir as incertezas em relação ao

tratamento inovador, especialmente porque o tamanho de amostra desse estudo de mundo real é suficientemente grande para precisão desses achados¹³⁵⁻¹⁴¹.

A importância do desfecho sobrevida global (SG) para a consolidação da eficácia de um tratamento oncológico é altamente reconhecida, já que a SG é o desfecho mais duro e clinicamente relevante possível. Tecnologias que prolonguem de forma clínico e estatisticamente significativas devem ser valorizadas, pois evitam mortes prematuras, que poderiam ser evitadas caso as pacientes tivessem acesso ao tratamento. Em um estudo conduzido por pesquisadores brasileiros, que consideraram o perfil de mulheres e os dados do estudo MONALEESA-7, demonstraram que, caso ribociclibe estivesse disponível para toda a população brasileira, impressionantes 538 mortes prematuras poderiam ser evitadas em um ano⁹, permitindo estimar o impacto quantitativo do benefício obtido com a tecnologia ribociclibe nessa população.

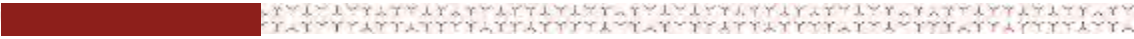
Além da alta confiabilidade dos achados do estudo MONALEESA-7, há de se considerar a consistência dos efeitos nos desfechos clinicamente relevantes de eficácia entre todos os estudos do programa de ensaios clínicos randomizados fase 3 MONALEESA. Ainda que não seja objeto da presente proposta de incorporação, é importante mencionar que ribociclibe também foi estudado no CM RH+/HER2- avançado em associação com IA em primeira linha de mulheres na pós-menopausa^{132,142} e em associação ao fulvestranto em primeira e segunda linha de tratamento^{143,144}. Assim ribociclibe é o único que demonstrou, por meio de dois ensaios clínicos randomizados de fase 3 independentes, aumento na sobrevida global (SG). Esse ganho de SG foi independentemente da associação (com fulvestranto, redução do risco relativo de morte de 28% e com inibidores de aromatase redução de risco relativo de mortalidade de 29%)^{76,143}, do status de menopausa (na pré, peri e pós-menopausa)^{76,143} e independentemente da linha (em primeira e segunda linha)^{76,143}. Para o desfecho SLP, as magnitudes de efeito também foram consistentes, variando entre 41% e 45% os riscos de redução de progressão de doença^{76,78,132,143,144}.

Outro aspecto importante a ser comentado é que ribociclibe é o único que foi estudado na presente indicação objeto dessa proposta, por meio de um ECR fase 3, para comprovar a eficácia de ribociclibe em associação aos IA em primeira linha de população exclusivamente na pré e peri menopausa com CM RH+/HER2- avançado. Nem abemaciclibe e, tão pouco, palbociclibe, foram estudados nessa indicação, sendo

palbociclibe, inclusive, considerado *off label* para essa indicação, já que a bula restringe a indicação da associação aos IA em primeira linha de tratamento às mulheres em pós-menopausa⁷⁵. Antes de MONALEESA-7, o último estudo randomizado para avaliar TE especificamente para mulheres na pré-menopausa com CM avançado HR positivo, e não apenas estratégias de supressão da função ovariana, foi publicado em 2000¹⁴⁵. Ribociclibe também é o único que foi estudado em primeira linha em associação ao fulvestranto^{143,144}. Abemaciclibe e palbociclibe foram estudados apenas em segunda linha na associação com fulvestranto¹⁴⁶⁻¹⁴⁹.

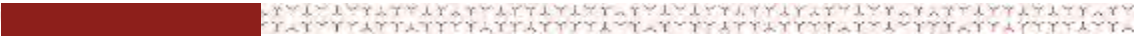
Quando as evidências de superioridade em desfechos clinicamente relevantes também são comparadas entre os representantes dos inibidores CDK 4/6, também se observa diferenças entre eles. Em relação à SLP, as magnitudes de efeito foram similares entre os representantes dentro das indicações comuns, não havendo diferença entre eles¹⁵⁰. Entretanto, em relação à SG, os achados diferem entre os representantes. Assim, para palbociclibe, há evidências de demonstram que ele não foi capaz de promover ganho estatisticamente significativo de SG quando comparado à monoterapia com fulvestranto em segunda linha de tratamento. O HR pontual de redução de risco para morte foi de 0.81 (IC 95% 0,64 -1,03), representando uma redução de risco de 19%¹⁴⁹. Já para abemaciclibe, o estudo MONARCH-2 demonstrou que houve ganho estatisticamente significativo na SG apenas na associação ao fulvestranto em segunda linha de tratamento, com redução de risco para morte estimado em 24%¹⁴⁶.

Além dos desfechos clinicamente mais relevantes, não menos importante é 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 investigado³⁹. Assim, no estudo MONALEESA-7, ribociclibe em associação ao IA melhorou de forma significativa a QVRS da paciente jovem⁸⁰, prolongando o tempo até deterioração da QVRS, com ganhos de benefícios significativos na dor e estado de saúde global, com tendência de melhora na fadiga, capacidade social, físico e emocional.



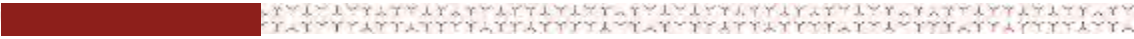
Esses achados são de extrema importância porque o CM é uma experiência muito onerosa para a vida da paciente, marcada por desafios físicos, emocionais e psicológicos¹⁵¹. Além de ser uma experiência traumática, que muda a vida do paciente, está associado a altos níveis de ansiedade, dor física e sofrimento emocional, com prejuízo na autoimagem e autoestima, sexualidade e feminilidade da mulher¹⁵²⁻¹⁵⁷. 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 doença, por meio de suas próprias narrativas⁷⁹. 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 quimioterapia⁷⁹. Limitações funcionais pós-tratamento e dor física resultante do tratamento também estiverem frequentemente relatadas em suas narrativas⁷⁹. 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 doença⁷⁹. O momento mais difícil, entretanto, foi a experiência de progressão da doença. Os sentimentos prevalentes descritos incluíram a raiva, o estado de choque, descrença, tristeza, desapontamento, medo, ainda que presente também o sentimento de aceitação⁷⁹. Dessa forma, fica evidente que a SLP é um desfecho duro e clinicamente relevante para as pacientes, onde ribociclibe, nesse contexto, demonstrou ofertar longos 27,5 meses de doença estável sem progressão¹²⁴.

Reduzir a dor por causa de câncer é um outro achado altamente relevante para as pacientes, obtido com o uso de ribociclibe + IA nessa indicação. A dor, assim como a fadiga, é o sintoma mais frequente e persistente após o tratamento do câncer¹⁵⁸, afetando entre 16 e 73% dos pacientes¹⁵⁹⁻¹⁶¹, com forte relação com a diminuição da qualidade de vida e maior auto percepção de incapacidade^{160,162}. A prevalência cumulativa estimada em 3 anos é de 43% das mulheres¹⁶³. Apesar das altas incidências e prevalência de dor relatadas 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 dor¹⁶⁴. Por consequência, acaba não sendo adequadamente tratada, apesar das recomendações que o controle eficaz da dor seja



incluído como parte do plano de tratamento¹⁶⁵. 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 sistêmicas⁴⁴. 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 dos sintomas⁴⁴. Desta forma, a melhora na pontuação de dor, observada precocemente com o tratamento com ribociclibe, introduz uma nova consideração para a seleção do tratamento nessa população de pacientes.

O impacto negativo na QVRS da paciente é ainda mais potencializado quando se considera o CM na mulher mais jovem. Nas mulheres jovens, que representam 39% de todos os casos de CM⁹, o CM apresenta pior prognóstico. Nessa população, a manifestação clínica da doença difere das mulheres em idade mais avançada, apresentando características prognósticas piores e representando cânceres mais agressivos¹⁹⁻²³, sendo a idade um preditor independente de resultados adversos²¹. Além disso, as taxas de sobrevivência do câncer de mama são comparativamente mais baixas para mulheres <40 anos de idade do que para mulheres mais velhas²¹, sendo a menor no estrato de idade de 25 a 29 (taxa de SG em 5 anos de 72% versus 86% em mulheres com idades entre 65 e 80 anos)²¹. Além do pior prognóstico, mulheres jovens experimentam questões que são específicas da idade, que prejudicam de forma significativa sua qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS)²⁷. Com o tratamento sistêmico, muitas mulheres expressam preocupação com a fertilidade, experimentando início súbito da menopausa, por causa da supressão ovariana¹⁶⁶. Os sintomas da menopausa têm graves efeitos na qualidade de vida das mulheres, e a intervenção médica pode ser necessária para aliviá-los^{167,168}. As mulheres relatam como sintomas de menopausa as ondas de calor, sudorese noturna, fadiga, alterações de humor, alterações cognitivas, secura vaginal, distúrbios do sono, dor nas articulações e dispareunia¹⁶⁹. Além disso, as mulheres apresentam muito estresse, menor autoestima, diminuição da satisfação sexual e comprometimento de sua saúde física e mental^{43,169}. Mulheres jovens com CM avançado têm altos índices de distúrbios psiquiátricos e psicológicos¹⁷⁰, incluindo depressão, transtornos de ansiedade e transtorno fóbico¹⁷⁰. Preocupações específicas das mulheres mais jovens incluem, também, ansios sobre



ter filhos e as relações com o seu futuro e criação, convivendo com a possibilidade de não estarem mais presentes no período de crescimento das crianças, por serem confrontadas com uma doença que ameaça à vida⁸³. Além disso, preocupações sobre como a gravidez alteraria seu risco de recorrência, bem como preocupações com imagem corporal e sexualidade, também são comumente reportadas^{84,85}. Como as mulheres jovens estão no mercado de trabalho, a condição clínica ou o tratamento podem interromper a carreira e ter um impacto negativo duradouro em sua renda familiar. Preocupações sobre carreira e trabalho, sentir-se incapaz de mudar de emprego ou temer a perda do emprego por causa de insegurança e da incerteza da recidiva da doença são também peculiaridades evidenciadas em mulheres mais jovens com CM^{86,87}. Estes fatores sugerem que as mulheres mais jovens, muitas vezes, têm menor QVRS e maior carga humanística do que as mulheres mais velhas com CM⁸⁸.

A carga econômica do CM também é significativamente maior nas mulheres mais jovens. Assim, a perda de produtividade é maior nessas mulheres quando comparada às de idade mais avançada⁸⁹, especialmente porque, via de regra, são mulheres economicamente ativas, com maior probabilidade de estarem empregadas. Além disso, as perdas de produtividade doméstica também podem ser maiores para as mulheres mais jovens, porque muitas delas são mães de filhos pequenos que requerem grandes quantidades de produção não comercial⁹⁰. Devido à maior gravidade do câncer de mama em mulheres mais jovens, elas tendem a se submeter a tratamentos mais agressivos, com custos médios por hospitalização mais elevados do que as mulheres mais em idade mais avançada⁹¹. Como consequência, precipita uma série de efeitos físicos, funcionais e psicossociais de longo prazo, que levam a um absenteísmo mais frequente e prolongado²¹. Além de taxas de desemprego mais altas, culminando com perdas econômicas substanciais associadas à perda de rendimentos⁹¹.

Um estudo da Novartis, que foi recentemente aprovado para apresentação na ISPOR virtual 2021 americana, a ocorrer em maio de 2021, avaliou-se os custos sociais pela perda de produtividade e prejuízo nas atividades no contexto do Brasil. Para isso, utilizou-se dados do questionário específico para esse fim que foi aplicado em 672 pacientes do estudo MONALEESA-7, o “: *Work Productivity and Activity Impairment: General Health (WPAI:GH)*”. Assim, para pacientes que receberam ribociclibe + TE ou TE sozinha, os custos sociais foram derivados para doença livre de progressão, doença progredida e mortalidade precoce, definidos por estimativas específicas de tratamento de mediana de SLP e mediana de SG, usando a abordagem de capital humano.

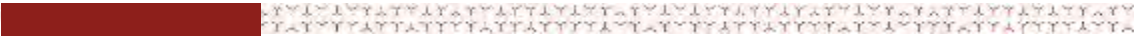
Medidas repetidas de modelo misto foram utilizadas para estimar a perda mensal de produtividade no trabalho e o desemprego relacionado à saúde (trabalho remunerado) e o comprometimento da atividade (trabalho não remunerado) até a idade nacional de aposentadoria de 62 anos. Os custos foram reportados em reais (R\$) e descontados a 5% ao ano. Como resultado, evidenciou-se que desde o início do tratamento (idade média, 43,15 anos) até a aposentadoria (62 anos), pacientes na pré-menopausa com CM RH+/HER2- avançado recebendo ribociclibe + TE tiveram R\$ 16.675 menos custos sociais devido à perda de produtividade no trabalho, desemprego relacionado à saúde e comprometimento da atividade em comparação com a TE sozinha. As médias dos custos sociais para o paciente em uso de ribociclibe + TE foram de R\$ 170.480 para trabalho remunerado (incluindo desemprego por doença) e R\$ 96.529 para trabalho não remunerado, em comparação com R\$ 177.732 e R\$ 105.952 nos pacientes em uso de TE, respectivamente. Para um número estimado de 4.294 novos casos anuais de CM RH+/HER2- avançado na pré-menopausa (Reinert 2020⁹), ribociclibe + TE geraria potencialmente R\$ 71,61 milhões a menos em custos sociais do que a TE em monoterapia.

Outro achado altamente relevante evidenciado pelo uso de ribociclibe + IA no estudo MONALEESA-7 foi em relação à extensão do tempo necessário para o paciente ser tratado por quimioterapia. No estudo MONALEESA-7, os pacientes em uso de ribociclibe apresentaram uma mediana de tempo até a primeira quimioterapia de 50,9 meses⁷⁷ versus 36,8 no grupo IA em monoterapia. Com esse achado, ribociclibe termina por cumprir 100% dos objetivos de uma terapia paliativa para essa indicação, prolongando significativamente a vida da paciente, com aumento da qualidade de vida e postergando de forma importante a necessidade de utilizar quimioterapia⁵⁴. Ainda que os resultados do estudo original Novartis DATASUS (metodologia no ANEXO 6) tenham demonstrando que a participação de mercado da quimioterapia em primeira e segunda linhas não representa a principal opção terapêutica (23% em ambos os casos), a quimioterapia passa a ser a opção preferencial a partir da terceira linha, representando 66,5% dos tratamentos, chegando a 75,6% em 5 linha de tratamento ou mais. Assim, não se pode desconsiderar o impacto negativo dos eventos adversos associados à quimioterapia na QVRS da paciente com CM^{129,130}. 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 sexual ¹⁶⁶, além das toxicidades relacionadas, comumente experimentadas pelas pacientes (fadiga grave, vômitos constantes, neutropenia febril,

estomatite, síndrome mão-pé, etc) ¹⁷¹. Além dos eventos adversos graves, está associada a uma baixa SLP e SG quando comparada à TE ¹⁷² e a toxicidades relacionadas ao tratamento que levam a reduções substanciais na QVRS e alta carga de sintomas ^{171,173}.

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^{174,175}. 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 2% do grupo ribociclibe e 1% na monoterapia com TE, resultando em um incremento absoluto de apenas 1%. A tolerabilidade altamente aceitável de ribociclibe é comprovada pelas baixas taxas de descontinuação do tratamento por causa de eventos adversos, observadas entre todos os estudos do programa MONALEESA (8,1% no estudo M-2, 8,5% no M-3 e 4% no estudo M-7).

Ainda em relação à segurança do ribociclibe, o evento prolongamento do intervalo QT 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. Uma maior frequência do evento ocorreu com o ribociclibe em



associação com tamoxifeno, motivo pelo qual não foi pleiteada a aprovação de indicação para a associação com tamoxifeno. A descontinuação por causa do prolongamento do intervalo QT ocorreu em um percentual bastante baixo dos pacientes (<1%). Nenhum dos pacientes com evento de prolongamento do QTcF apresentou sintomas clínicos ou arritmias. Não houve casos de Torsades de Pointes.

Câncer de mama em pacientes jovens 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 jovens das pacientes que são usuárias o SUS.

Um primeiro aspecto que foi observado foi a realização de mamografias nessa população, 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 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 anos¹⁷⁶, e, considerando como proxy a idade de 50 anos para definir os casos em pré e pós menopausa, 29,26% das 13.124.903 pessoas que realizaram mamografia estão entre 40 e 49 anos (pré menopausa) e 61,57% das pessoas que realizaram mamografia no período estão dentro da faixa etária (de 50 a 69 anos) recomendada pelo SUS para rastreamento. Dessa forma, um percentual importante de mulheres jovens já realizam mamografias no SUS, conforme representação na Figura 17 abaixo:



Figura 17. Pacientes do sexo feminino que realizaram mamografia de rastreamento agrupados por faixa etária.

Ainda, de acordo com o estudo original Novartis de dados DATUSUS, no período, das 575.926 pacientes que realizaram algum procedimento ambulatorial relacionado diretamente com o CID C50 (diagnóstico, terapêutico, de atenção domiciliar), 34,26% das pacientes seriam mulheres na pre e peri menopausa e 65,74% em pós-menopausa, de acordo com a proxy de 50 anos para essa definição. Foi observado que 97,1% dos pacientes eram do sexo feminino e que 2,3% eram do sexo masculino. A Figura 18 abaixo representa essa distribuição:



Figura 18. Pirâmide etária dos pacientes (n=575.926).

Considerando a heterogeneidade do Brasil e suas dimensões continentais, diferenças importantes nesses percentuais são observadas, evidenciando que em algumas UF, como AC, RR e AP, as mulheres em pré menopausa representam por volta de 50% de todos os casos. A Figura 19 abaixo representa os percentuais de casos em pré e pós menopausa nas UF brasileiras:

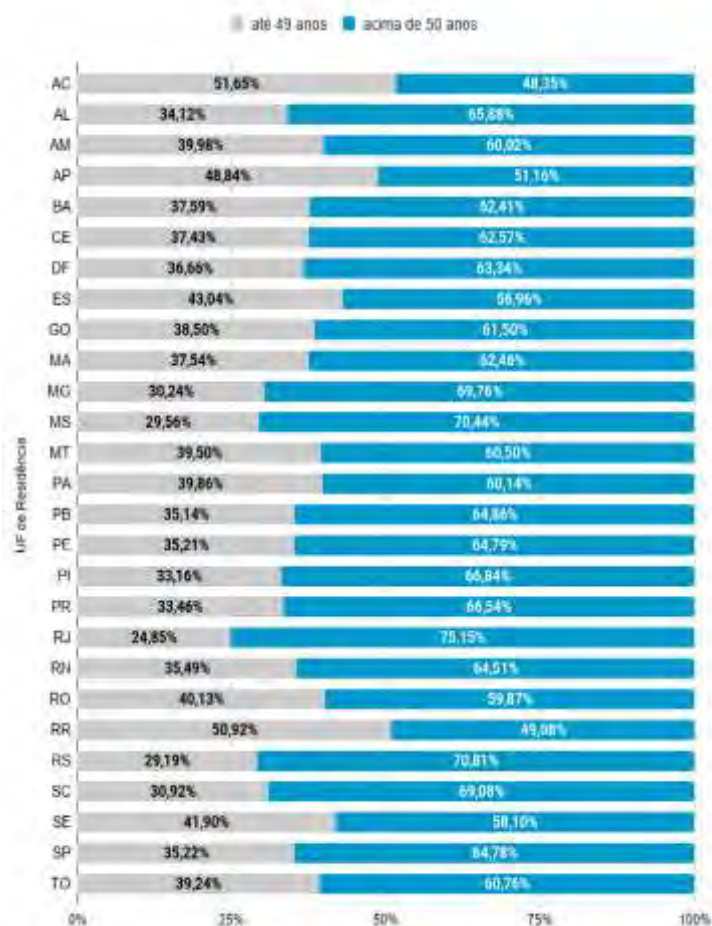


Figura 19. Pacientes divididos por UF de residência e agrupados por categoria de idade.

Dessa forma, evidencia-se que essa população jovem é altamente representativa no cenário nacional e que, portanto, o maior impacto humanístico, econômico e de carga de doença, discutidos anteriormente, atinge uma grande parte das mulheres e pacientes com CM no SUS.

Uma evidência adicional, proveniente do mesmo estudo original Novartis DATASUS, chama a atenção: de acordo com os resultados, os pacientes com o tipo de CM RH+/HER2- têm a primeira interação com o sistema em idade mais avançada do que

os pacientes com os demais tipos de CM. Assim, 80% dos pacientes com CM RH+/HER2- chegam ao sistema acima de 47 anos versus os pacientes que apresentaram outras classificações de CM, no qual 80% dos pacientes chegam no sistema acima de 41 anos. Para chegar nesses dados, de acordo com a metodologia apresentada no ANEXO 6, a classificação do CM RH+/HER2- considerou tanto os pacientes HR+/HER2-, como pacientes que foram identificados apenas como HR+. Esse segundo grupo foi considerado devido à certeza em relação ao HR+, porém não há como afirmar seu status em relação ao HER-2. Nesse segundo caso, foi assumida a premissa que a instituição mapearia os pacientes HER-2 positivos por conta que o tratamento específico para esse tipo de CM tem compra centralizada. Assim, foi possível classificar 372.623 dos 575.926 pacientes identificados no período. Destes, 68,9% (256.828) eram pacientes com RH+/HER2-. Assim, a Figura 20 abaixo apresenta os dados de distribuição dos pacientes conforme idade, evidenciando que pacientes RH+/HER2- são atendidos em idade mais avançada que os pacientes com outros tipos de CM.

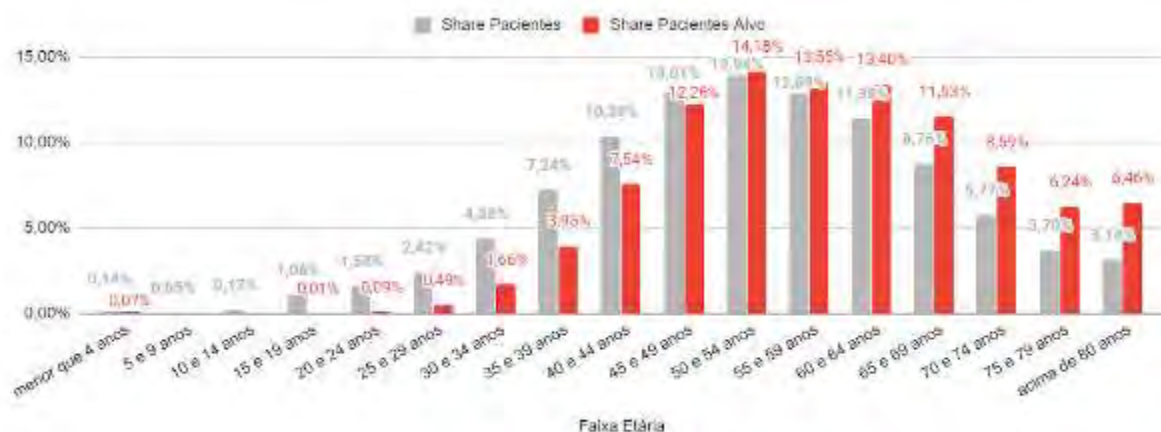
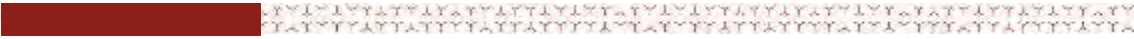


Figura 20. Diferença da distribuição por faixa etária dos pacientes alvos vs pacientes com outras classificações do câncer de mama segundo os receptores.

Diante do anteriormente discutido, onde se destacou a maior necessidade médica não atendida na população jovem quando comparada às mulheres em idade mais avançada, apresentando-se dados que demonstraram maior carga de doença (pior prognóstico), maior carga humanística (questões emocionais específicas) e maior carga econômica (perda de produtividade, maiores taxas de complicações), tais evidências reforçam ainda mais essa necessidade médica não atendida no contexto do SUS.

Aspectos econômicos

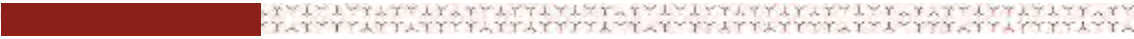


A avaliação da viabilidade econômica da incorporação do ribociclibe + IA no contexto do tratamento de primeira linha de mulheres em pré e peri menopausa com CM RH+/HER2- avançado no SUS foi realizada por meio de dois tipos de estudo de avaliações econômicas, representados por estudos de custo-efetividade e análise de impacto orçamentário. Na avaliação de custo-efetividade, um modelo semi-Markoviano não homogêneo foi elaborado de acordo com as recomendações das Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde¹⁷⁷ e detalhadamente descrita no texto principal, evidenciando no caso-base uma RCUI versus IA em monoterapia de R\$ 241.284 para cada Ano de Vida Ajustado pela Qualidade (AVAQ) e de R\$ 197.155,00 por cada ano de vida salvo. Na análise de cenário, que considerou o preço de ribociclibe como PMVG 0%, a RCUI versus IA foi estimada em R\$ 194.857,00 por AVAQ e de R\$ 159.219 por ano de vida ganho. Ribociclibe + IA também foi comparado ao tamoxifeno e à quimioterapia, com resultados numéricos ainda mais favoráveis, em ambos os cenários.

Considerando que ribociclibe é uma medicação inovadora que requer maior investimento frente às opções atualmente disponíveis e os comparadores tiveram seus preços alimentados com os valores das APACs, as relações entre o custo e a efetividade foram bastantes aceitáveis e não muito impactantes quando considerado o valor de 3 PIBs per 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 OMS¹⁷⁸, 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.

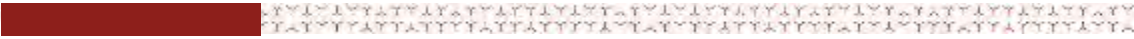
Ainda que não se queira discutir os achados de um estudo de custo-efetividade com base em algum limiar, é importante enfatizar que os resultados de estudos desse delineamento representam apenas um dos critérios utilizados para uma tomada de uma decisão em saúde. Análises de custo-efetividade (ACE) podem 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 tecnologias ¹⁷⁹. 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 pagar ¹⁸⁰. Dessa forma, cada vez mais outros critérios têm ganhado destaque na composição da tomada de decisão. Isto porque, ainda que importantes, limitações importantes existem com os métodos tradicionais de ACE, especialmente porque eles pressupõem a existência de apenas uma suposição importante – o orçamento dos sistemas de saúde. No entanto, evidências sugerem que muitos outros domínios afetam os tomadores de decisão, tais como a organização do sistema de saúde, os custos de implementação da mudança, questões políticas, perspectiva e valoração pela sociedade do benefício de uma dada tecnologia, importância da condição clínica, todas elas devendo ser consideradas na tomada de decisão em saúde ¹⁸¹. 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^{182,183}, 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 na população de mulheres jovens com o 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 década¹⁸⁴. 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 incompletamente¹⁸⁵. 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 prazo¹⁸⁵. Desta forma, a utilização exclusiva do critério de RCEI para a tomada de decisão de uma incorporação de tecnologia pelos sistemas de saúde demonstra fragilidades importantes, que precisam ser avaliadas em um contexto mais abrangente de avaliação da tecnologia em saúde.

As avaliações de impacto orçamentário (AIO) são uma parte essencial de uma avaliação econômica abrangente de uma intervenção de saúde e são cada vez mais exigidas para reembolso por parte das autoridades regulatórias em vários países ¹⁸⁶, 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 no caso-base, com preço PMVG 18% para ribociclibe, conduzida na presente proposta de incorporação, detalhadamente descrita na seção correspondente, estimou a necessidade de um investimento cumulativo em 5 anos de aproximadamente R\$ 708,8 milhões (variação entre R\$ 528,1 e R\$ 811,4), representando uma média anual de aproximadamente R\$ 141,7 milhões (variação entre R\$ 105,6 e R\$ 162,3 milhões). Na análise de cenário, que considerou o preço PMVG 0% para ribociclibe, o investimento cumulativo em 5 anos estimado foi de aproximadamente R\$ 549,8 milhões (variação entre R\$ 409,6 e R\$ 629,3 milhões), representando uma média anual de aproximadamente R\$ 109,9 milhões (variação entre R\$ 81,9 e R\$ 125,8 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. Um estudo

original Novartis com dados do DATASUS foi originalmente conduzido para alimentar os parâmetros do modelo com dados reais, não só de população elegível, mas das participações de mercado nas diversas linhas e respectivos tempos em tratamento das opções terapêuticas. Nesse sentido, toda a metodologia necessária para validar os achados foi reportada no ANEXO 6, já que a validação dos achados é extremamente necessária, especialmente no caso de os dados ainda não estarem publicados. Alimentar o modelo com dados reais é de extrema importância para ter confiança nos achados. Por exemplo, como literatura publicada, há a evidência de que 50% das pacientes com CM avançado utilizam quimioterapia em 1L no sistema público de saúde¹⁸. Esse dado está acurado para aquele ano de análise, porém ele considera todos os tipos de CM avançado e não faz o corte por tipo de CM. No presente modelo apresentado, que foi alimentado com os dados do estudo original Novartis obtidos para as pacientes com CM avançado do tipo RH+/HER2-, essa participação foi de 23%. No próprio estudo original Novartis do DATASUS, quando a análise considerou todos os tipos de CM no mesmo período, a participação de mercado da quimioterapia foi estimada em 56%. Obviamente, utilizar comparadores que custam mais diminui o incremento no impacto orçamentário, ilustrando a importância de se trabalhar com dados reais do sistema. Além disso, a unidade de análise foi o paciente, o que quer dizer que se o paciente está em 1L em um determinado ano e progride para 2L no mesmo ano, ele foi contabilizado duas vezes para compor as estimativas das linhas. As participações de mercado adotadas para ribociclibe + 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 saúde¹²⁸. Com menos pessoas necessitando de tratamento ambulatorial, a gestão das filas e Regulação da Atenção Oncológica fica mais eficiente.

Considerando que os eventos adversos são altamente significativos com o tratamento com quimioterapia, é esperada menor necessidade de internações por causa dos eventos adversos graves e complicações do tratamento. Ainda, porque a eficácia da quimioterapia é baixa, o paciente progride e, por consequência, necessita de maior taxa de hospitalização para tratar as complicações da doença.

Por outro lado, ribociclibe promove longo período de doença estável e sem progressão de doença (mediana de 27,5 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 21 abaixo ilustra esses achados:

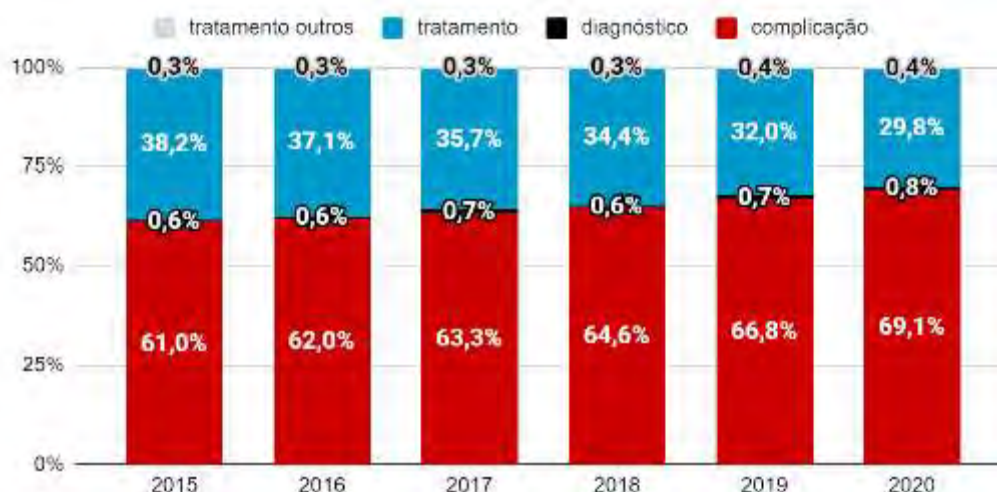


Figura 21. Share das internações pelo tipo de procedimento utilizado.

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



Figura 22. 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 23 abaixo:



Figura 23. Média e mediana do valor total da internação, sem UTI

Quando há necessidade de UTI, o número de diárias para tratar complicações chega a triplicar, conforme mostra a Figura 24 abaixo:

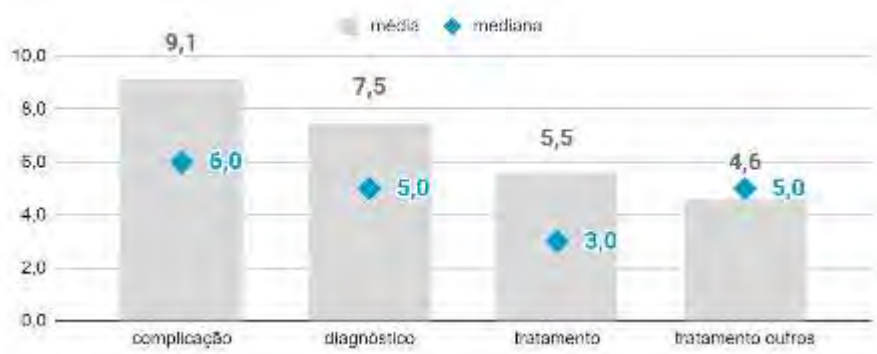


Figura 24. Média e mediana de dias de permanência, com UTI

Conseqüentemente, o custo dessas internações com necessidade de UTI também aumenta de forma importante. Assim, esse custo para as internações decorrentes de complicações foi, em média, de R\$ 3.964,47, com mediana de R\$ 3.286,90. A Figura 25 abaixo apresenta as estimativas:



Figura 25. 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%.

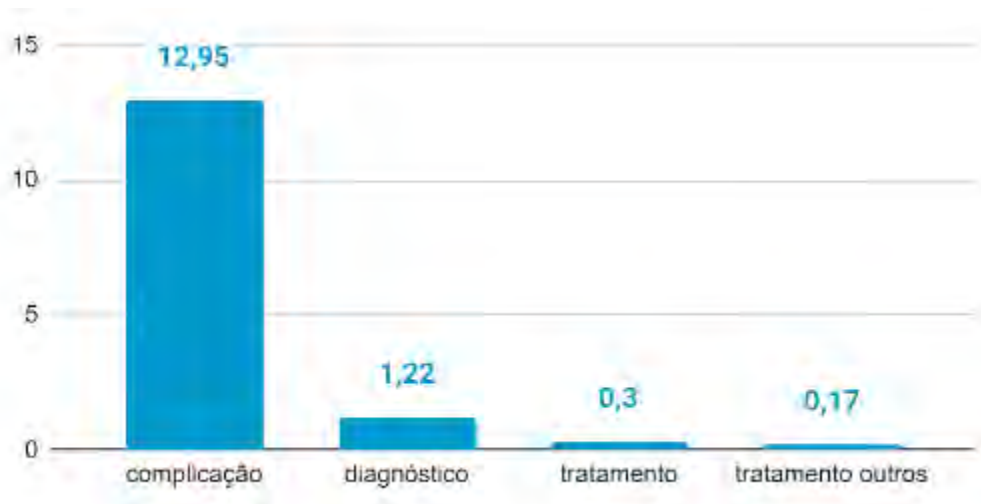
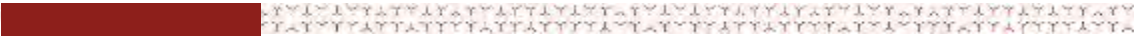


Figura 26. Taxa de mortalidade por tipo de internação

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

Ainda que ribociclibe não tenha competidores dentro dessa indicação de associação aos IA em primeira linha de tratamento de mulheres em pre e peri menopausa com CM RH+/HER2- avançado, existem outras indicações em que os demais representantes de inibidores CDK 4/6 também foram estudados e, desta forma, há a necessidade de se avaliar as 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 mensal¹³³, 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.

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.

9 CONCLUSÕES

Diante do discutido, há uma necessidade médica não atendida para o tipo de CM mais comum, o CM RH+/HER2-, que é ainda mais potencializada no contexto da mulher jovem e no contexto do SUS. A presente ATS para a avaliação da tecnologia ribociclibe em associação aos inibidores de aromatase no tratamento de primeira linha de mulheres em pré e peri 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 e SG 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.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

13. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144(8):1941-1953. DOI: 10.1002/ijc.31937.
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. 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).
20. 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.
21. 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.
22. 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).
23. 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.
24. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA. Elevated Breast Cancer Mortality in Young Women (<40 Years) Compared with Older Women Is Attributed to Poorer Survival in Early Stage Disease. *Journal of the American College of Surgeons* 2009;208(3):341-347. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.001.
25. Margenthaler J. Younger women diagnosed with early-stage breast cancer more likely to die than older women. *American College of Surgeons Clinical Congress*; October 12-16, 2008., San Francisco, CA. 2008.

26. GLOBOCAN. Incidence/Mortality: Age-specific Table. (http://globocan.iarc.fr/Pages/age-specific_table_sel.aspx).
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. Holli K, Isola J. Effect of age on the survival of breast cancer patients. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 1997;33(3):425-8. (In eng).
29. Winchester DP, Osteen RT, Menck HR. The National Cancer Data Base report on breast carcinoma characteristics and outcome in relation to age. *Cancer* 1996;78(8):1838-43. (In eng).
30. Hung M-H, Liu C-Y, Shiau C-Y, et al. Effect of Age and Biological Subtype on the Risk and Timing of Brain Metastasis in Breast Cancer Patients. *PLOS ONE* 2014;9(2):e89389. DOI: 10.1371/journal.pone.0089389.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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>).
37. Chen MT, Sun HF, Zhao Y, et al. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis. *Scientific reports* 2017;7(1):9254. (In eng). DOI: 10.1038/s41598-017-10166-8.
38. Benson JR, Jatoi I. The global breast cancer burden. *Future Oncol* 2012;8(6):697-702. DOI: 10.2217/fon.12.61.

39. 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.
40. 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.
41. Mintzer D, Glassburn J, Mason BA, Sataloff D. Breast cancer in the very young patient: a multidisciplinary case presentation. *Oncologist* 2002;7(6):547-54. (In eng).
42. Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JH. Symptoms and treatment in cancer therapy-induced early menopause. *Oncologist* 2006;11(6):641-54. (In eng). DOI: 10.1634/theoncologist.11-6-641.
43. Brown DS, Trogdon JG, Ekwueme DU, et al. Health State Utility Impact of Breast Cancer in U.S. Women Aged 18-44 Years. *American journal of preventive medicine* 2016;50(2):255-61. (In eng). DOI: 10.1016/j.amepre.2015.07.020.
44. 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.
45. 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.
46. Trogdon JG, Baggett CD, Gogate A, et al. Medical costs associated with metastatic breast cancer in younger, midlife, and older women. *Breast Cancer Res Treat* 2020;181(3):653-665. DOI: 10.1007/s10549-020-05654-x.
47. 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>).
48. 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).
49. 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.
50. 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.
51. 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).
52. 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; .

53. 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/lotte-7/B/Diretrizes_SBOC_2020_-_Mama_avan%C3%A7ada.pdf).
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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).
62. 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.
63. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella 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.

64. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998;16(2):453-61. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.2.453.
65. 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. *The Lancet Oncology* 2013;14(10):989-98. (In eng). DOI: 10.1016/s1470-2045(13)70322-x.
66. 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.
67. 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).
68. 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.
69. 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.
70. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai 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.
71. 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.
72. 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.

73. 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.
74. Bula Kisqali (ribociclib) - Novartis. (<https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/4033.pdf>).
75. Bula Ibrance (palbociclib) - Pfizer. (https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/Ibrance_Profissional_de_Saude_20.pdf).
76. 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.
77. 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>).
78. 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
79. 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.
80. Harbeck N, Franke F, Villanueva-Vazquez R, et al. Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1758835920943065. DOI: 10.1177/1758835920943065.
81. 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.
82. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK . NCCN GUIDELINES FOR TREATMENT OF CANCER - BREAST CANCER. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site).
83. E. WSRMJCAN. The Impact of Breast Cancer on Younger Women's Relationships With Their Partner and Children. *Families, Systems, & Health* 2005;23(1):80-93.
84. Schover LR. Sexuality and body image in younger women with breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 1994(16):177-82. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7999462>).

85. Dunn J, Steginga SK. Young women's experience of breast cancer: defining young and identifying concerns. *Psycho-oncology* 2000;9(2):137-46. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10767751>).
86. Ecclestone C, Chow R, Pulezas N, et al. Quality of life and symptom burden in patients with metastatic breast cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2016;24(9):4035-43. (In eng). DOI: 10.1007/s00520-016-3217-z.
87. Mor V, Malin M, Allen S. Age differences in the psychosocial problems encountered by breast cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 1994(16):191-7. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7999464>).
88. Ekwueme DU, Trogdon JG. The Economics of Breast Cancer in Younger Women in the U.S.: The Present and Future. *American journal of preventive medicine* 2016;50(2):249-54. (In eng). DOI: 10.1016/j.amepre.2015.11.011.
89. Ekwueme DU, Trogdon JG, Khavjou OA, Guy GP, Jr. Productivity Costs Associated With Breast Cancer Among Survivors Aged 18-44 Years. *American journal of preventive medicine* 2016;50(2):286-94. (In eng). DOI: 10.1016/j.amepre.2015.10.006.
90. U.S. Bureau of Labor Statistics. Employment status of the civilian noninstitutional population by age, sex, and race. 2011. (www.bls.gov/cps/cpsaat03.htm).
91. Max W, Sung H-Y, Stark B. The economic burden of breast cancer in California. *Breast Cancer Research and Treatment* 2009;116(1):201-207. DOI: 10.1007/s10549-008-0149-4.
92. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA - Registro ANVISA nº 1006811570015 - Kisqali. (<https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisaId=1006811570015>).
93. 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>).
94. Kisqali® US PI. US Prescribing Information. (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209092s000lbl.pdf).
95. European Medicines Agency (EMA). EPAR summary for the public - Kisqali (ribociclib). . (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali>).
96. Novaldex Astrazeneca Bula. (https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/Nolvadex_Paciente.pdf).
97. Femara: letrozol - Bula Novartis. (<https://portal.novartis.com.br/upload/imgconteudos/2869.pdf>).
98. Arimidex. Astrazeneca. Anastrozol - Bula. (https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/Arimidex_Paciente.pdf).

99. Aromasin. Pfizer - Bula examestano ([https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/Aromasin Profissional de Saude 16.pdf](https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/Aromasin_Profissional_de_Saude_16.pdf)).
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. Tripathy D, Sohn J, et al. First-line ribociclib or placebo combined 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. Oral presentation - SABSC 2017. 2017.
104. Yardley DA, Nusch A, Yap YS, et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) with visceral metastases (mets), including those with liver mets, treated with ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) -3 and -7 trials. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38(15_suppl):1054-1054. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1054.
105. 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.
106. Stellato D, Thabane M, Ch, iwana D, Lanoue B, Delea TE. PCN87 COST-EFFECTIVENESS OF RIBOCILIB PLUS NONSTEROIDAL AROMATASE INHIBITOR (NSAI) IN HORMONE RECEPTOR-POSITIVE, HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2-NEGATIVE (HR+/HER2-) ADVANCED BREAST CANCER (ABC): A CANADIAN HEALTHCARE PERSPECTIVE. *Value in Health* 2020;23:S39. (In English) (<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005868591&from=export> <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2020.04.1588>).
107. Jeong E, Nguyen V, Ngo H, Gu D, Zhong L. PCN268 COST-EFFECTIVENESS OF RIBOCICLIB PLUS ENDOCRINE THERAPY IN TREATING PREMENOPAUSAL OR PERIMENOPAUSAL WOMEN WITH HR-POSITIVE, HER2-NEGATIVE ADVANCED BREAST CANCER IN THE UNITED STATES. *Value in Health* 2020;23:S70. (In English) (<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005868778&from=export> <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2020.04.1734>).

108. 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>).
109. 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>).
110. 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.
111. 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_FnRec_Chair%20Approved_Post04Jun2020_final.pdf).
112. 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).
113. 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).
114. 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>).
115. 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>).
116. 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).
117. 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>).
118. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials* 1986;7(3):177-88. (Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.) (In eng) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3802833>).

119. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade. 2017 (<https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=downloads>).
120. Rashid N, Koh HA, Baca HC, Lin KJ, Malecha SE, Masaquel A. Economic burden related to chemotherapy-related adverse events in patients with metastatic breast cancer in an integrated health care system. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2016;8:173-181. DOI: 10.2147/BCTT.S105618.
121. 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.
122. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012;30(22):2718-24. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.0708.
123. Jerusalem G, de Boer RH, Hurvitz S, et al. Everolimus Plus Exemestane vs Everolimus or Capecitabine Monotherapy for Estrogen Receptor–Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer: The BOLERO-6 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018:e182262-e182262.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. EV M. As redes de atenção à saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 15(5):2297-2305, 2010.
128. 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).
129. 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.
130. 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.

131. al. MEFNGTe. Complicações na rede venosa de mulheres com câncer de mama durante tratamento quimioterápico. *Acta Paul Enferm* 2010;23(4):552-6. 2010.
132. 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.
133. 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>).
134. Higgins JPT GS. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. 2011.
135. 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 ComplEEmment-1 trial. *Cancer Research* 2021;81(4 Supplement):PS10-10-PS10-10. DOI: 10.1158/1538-7445.Sabcs20-ps10-10.
136. 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.
137. Ring A, Crook T, Tuthill M, et al. Abstract P5-11-17: Phase IIIb ComplEEmment-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.
138. Tuthill M, Marwaha H, Hartmann CE. Abstract PS10-49: Phase 3b ComplEEmment-1 study of ribociclib plus letrozole in the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer: Final results from the UK cohort. *Cancer Research* 2021;81(4 Supplement):PS10-49-PS10-49. DOI: 10.1158/1538-7445.Sabcs20-ps10-49.
139. Salvador J, Ciruelos EM, Jiménez-Rodríguez B, et al. 336P - Interim results from ComplEEmment-1 (A phase IIIb study of ribociclib and letrozole as first-line therapy for advanced breast cancer in an expanded population): Spanish cohort results. *Annals of Oncology* 2019;30:v119-v120. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz242.031>.
140. Cottu P, De Laurentiis M, Marchetti P, et al. Abstract PS14-07: Ribociclib + letrozole in patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) and central nervous system metastases: Subgroup analysis of the phase IIIb ComplEEmment-1 trial. *Cancer Research* 2021;81(4 Supplement):PS14-07-PS14-07. DOI: 10.1158/1538-7445.Sabcs20-ps14-07.
141. 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

- ComPLEEment-1 trial. *Cancer Research* 2021;81(4 Supplement):PS10-05-PS10-05. DOI: 10.1158/1538-7445.Sabcs20-ps10-05.
142. 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.
 143. 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.
 144. 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.
 145. Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(11):903-11. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10841825>).
 146. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology* 2019. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
 147. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017;35(25):2875-2884. (In eng). DOI: 10.1200/jco.2017.73.7585.
 148. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2016;17(4):425-439. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
 149. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2018;379(20):1926-1936. DOI: 10.1056/NEJMoa1810527.
 150. 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.
 151. 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.

152. 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.
153. 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.
154. 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>).
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. 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.
159. 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>).
160. 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.
161. 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.
162. 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).
163. 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.
164. 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>).

165. 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.
166. 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).
167. Chen Y, Dorjgochoo T, Bao PP, et al. Menopausal symptoms among breast cancer patients: a potential indicator of favorable prognosis. *PLoS One* 2013;8(9):e75926. DOI: 10.1371/journal.pone.0075926.
168. Nelson HD. Menopause. *Lancet (London, England)* 2008;371(9614):760-70. (In eng). DOI: 10.1016/s0140-6736(08)60346-3.
169. Knobf MT. The influence of endocrine effects of adjuvant therapy on quality of life outcomes in younger breast cancer survivors. *Oncologist* 2006;11(2):96-110. (In eng). DOI: 10.1634/theoncologist.11-2-96.
170. Grabsch B, Clarke DM, Love A, et al. Psychological morbidity and quality of life in women with advanced breast cancer: a cross-sectional survey. *Palliative & supportive care* 2006;4(1):47-56. (In eng).
171. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *British journal of cancer* 2006;95(6):683-90. (In Eng). DOI: 10.1038/sj.bjc.6603326.
172. 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.
173. 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>).
174. 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.
175. 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.
176. Detecção precoce do câncer de mama - Instituto Nacional do Câncer (INCA) - (<https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/acoes-de-controle/deteccao-precoce>).
177. 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>).

178. 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>).
179. 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.
180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. Yagudina RI, Serpik VG, Ugrekhelidze DT. Methodological basis for budget impact analysis. *Pharmacoeconomics* 2015; 3:9–12.
187. 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.
188. 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.
189. 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

- PALOMA 2, MONALEESA 2, MONALEESA 7, MONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT Trials. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11):1661. .
190. Harbeck N HS, Bardia A, Franke F, Babu KG, Wheatley-Price P, et al. . Abstract P1-19-06: Patient-reported outcomes, including work productivity, from the MONALEESA-7 trial of ribociclib plus endocrine therapy in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer. In: Poster Session Abstracts. American Association for Cancer Research; 2020. p. P1-19-6-P1-19-06. .
 191. Australian, Group NZBCT. A randomized trial in post menopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and cytotoxic therapy given sequentially or in combination. *J Clin Oncol* 1986;4:186-193.
 192. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella 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. *J Clin Oncol* 2010;28(30):4594-4600.
 193. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2016;388(10063):2997-3005. (In eng). DOI: 10.1016/s0140-6736(16)32389-3.
 194. Sledge Jr GW, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017;35(25):2875-2884.
 195. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. 2008.
 196. 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. *Lancet Oncol* 2013;14(10):989-998.
 197. Jones S, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5542-5551.

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*.

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

A análise de risco de viés de ECRs utilizou a ferramenta RoB 2.0¹⁰¹, apresentando os resultados de forma mais direta, conforme template versão anterior da ferramenta¹⁸⁷, disponível no programa Review Manager. De acordo com a descrição no texto principal, o estudo MONALEESA-7 foi classificado como baixo risco de viés (Figura 27). 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.

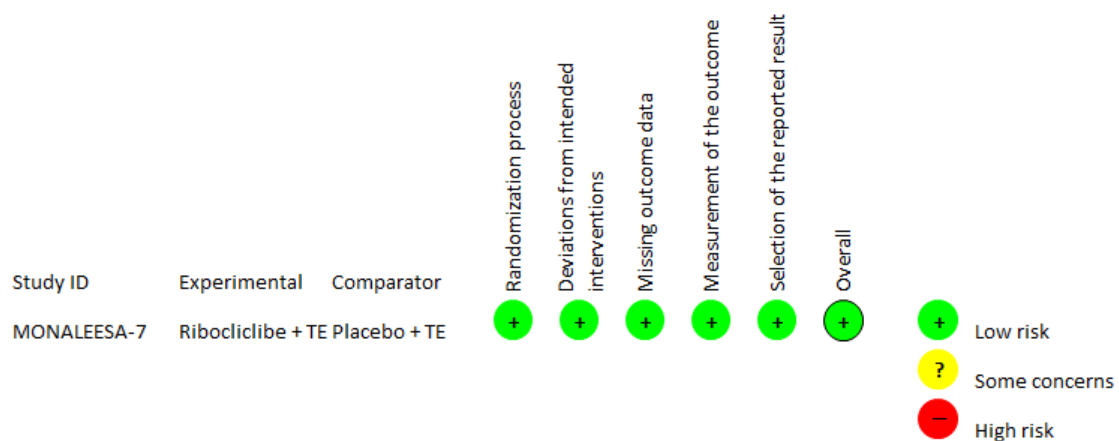


Figura 27. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*. RoB2 Development Group, 2019. (56)

A Tabela 51 abaixo representa o “Summary of Findings” de acordo com os critérios do GRADE¹⁰². 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:

Tabela 51. Gradação da qualidade da evidência.

Sumário de Resultados:

Ribociclibe em associação aos inibidores de aromatase (IA) comparado aos IA no tratamento de primeira linha de mulheres em pre e peri menopausa com CM RH+/HER2- avançado

paciente ou população: tratamento em primeira linha (hormonioterapia sensível ou diagnóstico de novo) de câncer de mama avançado HR+/HER2-

Contexto: Sistema Público de Saúde Brasileiro SUS

Intervenção: ribociclibe + IA

Comparação: IA

Desfecho Nº de participantes (estudos)	Impacto	Certainty
<p>Estudo MONALEESA-7</p> <p>Sobrevida global (SG) seguimento 1: mediana 34,6 meses</p> <p>Seguimento 2: 53,8 meses</p> <p>Nº de participantes: 672 (1 ECR)</p>	<p>MONALEESA-7 - mulheres em pré-menopausa a comparação com inibidores de aromatase a evidência sugere:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análise ITT: HR de 0,712 (IC 95% 0,535-0,948) favorecendo ribociclibe+tamoxifeno ou inibidor de aromatase vs placebo+tamoxifeno ou inibidor de aromatase. • Mediana de SG não alcançada versus 40,9 meses, respectivamente <ul style="list-style-type: none"> ○ Subgrupo com IA: mediana não alcançada versus 40,7 meses. HR para morte: 0,699 (IC 95%: 0,5-0,97) <p>Análise de longo prazo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana de SG atingida, de 58,7 meses e HR de 0,76 (IC 95%0,61-0,96). <ul style="list-style-type: none"> ○ Subgrupo com IA: mediana de 58,7 meses versus 47,7 meses; HR 0,79 	<p>⊕⊕⊕⊕ ALTA</p>
<p>Sobrevida livre de progressão (SLP) Mediana de seguimento: 19,2 meses</p> <p>Nº de participantes: 672 (1 ECR)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No MONALEESA-7, análise ITT, a SLP foi de 23,8 (IC 95% 19,2-NR) meses para ribociclibe 600 mg + tamoxifeno ou letrozol ou anastrozol e 13,0 (IC 95% 11,0-16,4) meses para placebo + tamoxifeno ou letrozol ou anastrozol, resultando em um HR de 0,55 (IC 95% 0,44-0,69) favorecendo ribociclibe. <ul style="list-style-type: none"> ○ Subgrupo em associação ao IS: mediana SLP de 27,5 meses versus 13,8 meses; HR : 0,569 (IC 95%: 0,463-0,743) 	<p>⊕⊕⊕⊕ ALTA</p>

ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

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

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

Tabela 52. Estudos excluídos na elegibilidade e razões

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
<i>Estudos de eficácia e segurança</i>			
1. Tanguy <i>et al.</i>	2018	188	Apresenta resultados agrupados com outro estudo de ribociclibe que não atende a PICO (estudo em mulheres na pós-menopausa).
2. Rossi <i>et al.</i>	2019	189	Apresenta resultados agrupados com outro estudo de ribociclibe que não atende a PICO (estudo em mulheres na pós-menopausa).
3. Ayyagari <i>et al.</i>	2018	150	Apresenta resultados agrupados com outro estudo de ribociclibe que não atende a PICO (estudo em mulheres na pós-menopausa).
4. Beck <i>et al.</i>	2020	105	Não atende critérios de elegibilidade (pôster)
5. Harbeck <i>et al.</i>	2020	190	Não atende critérios de elegibilidade (pôster)
6. Yardley <i>et al.</i>	2020	104	Não atende critérios de elegibilidade (pôster)

ANEXO 4. METODOLOGIA DE PARAMETRIZAÇÃO

Probabilidades

Probabilidades de transição

As probabilidades de transição necessárias para o modelo de coorte de Markov incluem as seguintes:

- Probabilidades de transição do estado de SLP para o estado de SPP ou morte;
- Probabilidade de transição do estado de SPP para o estado de morte.

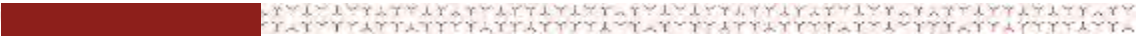
As probabilidades de transição do estado de SLP para o estado de SPP e o estado de morte foram calculadas combinando as estimativas da probabilidade de eventos de SLP com as estimativas da probabilidade de que um evento de SLP seja a morte. Esta abordagem (em oposição à estimativa das probabilidades de progressão e morte separadamente) foi usada porque a proporção de eventos de SLP que foram mortes no MONALEESA-7 foi pequena e insuficiente para a obtenção de estimativas confiáveis da forma da distribuição de sobrevida para a morte antes da progressão.

Probabilidades de eventos SLP

As probabilidades de eventos de SLP foram estimadas ajustando as distribuições paramétricas de sobrevida aos dados individuais de tempo de falha do paciente do MONALEESA-7 utilizando o Flexsurv, um pacote do *software* R para a modelagem totalmente paramétrica dos dados de sobrevida. As seguintes distribuições paramétricas foram consideradas:

- Exponencial;
- Weibull;
- Log-logística;
- Log-normal;
- Gompertz;
- Gama generalizada;
- F generalizada; e
- Distribuições *spline* cúbica restrita (RCS).

Para as distribuições de RCS, foram estimadas distribuições de Weibull, log-logística e log-normal. As distribuições de RCS usaram um único nó (mais os dois nós limítrofes

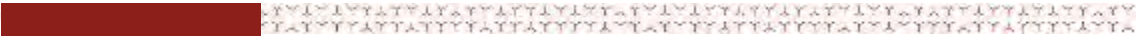


que estão sempre incluídos). Os nós limítrofes se basearam nos tempos de falha mínimo e máximo. O nó não limítrofe se baseou na mediana dos tempos de falha. Como os pacientes com CM avançado RH+/ HER2- provavelmente não serão curados pelo tratamento, os modelos de cura mistos e não mistos não foram considerados.

As distribuições usadas no modelo foram selecionadas com base na estatística de ajuste, na inspeção visual das distribuições de sobrevida, nas funções de risco, nas HRs dependentes do tempo e nos gráficos de diagnóstico para efeitos de tratamento, bem como na plausibilidade clínica.

As medidas de ajuste estatístico incluíram os critérios de informação de Akaike (AIC, do inglês *Akaike Information Criteria*), os AIC corrigidos (AICc) e os critérios de informação bayesianos (BIC, do inglês *Bayesian Information Criteria*). Os AIC são comumente usados como um meio de comparar a qualidade de um modelo em relação a outros modelos que foram ajustados aos mesmos dados. Os AICc incluem um termo adicional com base no número de parâmetros do modelo e, portanto, penalizam os modelos com um número maior de parâmetros. Da mesma forma, em comparação com os AIC e os AICc, os BIC penalizam modelos com mais parâmetros. Os BIC foram usados como a medida primária de ajuste estatístico, pois esta abordagem estatística impõe uma penalidade relativamente alta ao número de parâmetros incluídos na distribuição e, desse modo, evita exercer uma influência indevida sobre a cauda da distribuição, que pode ter um grande efeito nas projeções de sobrevida em longo prazo.

Os gráficos de diagnóstico para os efeitos de tratamento incluíram gráficos do logaritmo (log) negativo e do log-negativo-log das probabilidades de sobrevida em relação ao tempo (meses) e do logaritmo de tempo. Além disso, os gráficos de diagnóstico para a natureza dos efeitos de tratamento foram produzidos usando uma extensão de uma abordagem proposta por Bagust e Beale e de acordo com as recomendações dos Documentos de Suporte Técnico da Unidade de Apoio à Decisão (DSU, do inglês *Decision Support Unit*) do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE, do inglês *The National Institute for Health and Care Excellence*) sobre a análise de sobrevida. Com esta abordagem estendida, uma estimativa de efeito do tratamento para cada uma das quatro suposições diferentes de efeito do tratamento (ou seja, alteração constante do tempo de sobrevida, aceleração do tempo de falha (ATF), riscos proporcionais (RP) e chances proporcionais) foi aplicada aos tempos de falha no grupo de controle para obter uma distribuição de Kaplan-Meier (KM) de sobrevida contrafactual para o grupo de controle, refletindo o desfecho esperado caso esses pacientes tivessem



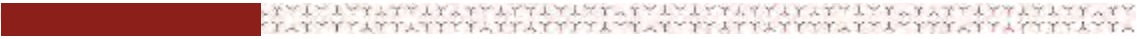
recebido o tratamento do estudo com a suposição de efeito do tratamento especificada. As distribuições de sobrevida contrafactuais do grupo de controle foram então comparadas com as distribuições de sobrevida observadas no grupo que recebeu o tratamento do estudo. Se a suposição de efeito do tratamento fosse precisa, as duas curvas deveriam se sobrepor. Esta abordagem permite comparações de diferentes suposições de efeito do tratamento na mesma escala (natural).

O tempo de sobrevida médio restrito (TSMR) foi calculado e traçado para cada tratamento com base nas distribuições de Kaplan-Meier e paramétrica de sobrevida. O TSMR é igual à área sob a distribuição de sobrevida em cada ponto no tempo e fornece uma estimativa da sobrevida média ou esperada até aquele ponto no tempo.

Os gráficos de resíduos de Schoenfeld foram gerados para avaliar a hipótese de proporcionalidade do hazard (PH). Os resíduos de Schoenfeld são calculados em cada momento de falha, usando a diferença do valor da covariável do paciente e um valor médio ponderado da covariável dos pacientes que permanecem no conjunto de risco naquele momento. Os resíduos escalonados são então obtidos multiplicando o vetor dos resíduos não escalonados pelo inverso de sua matriz de covariância. Os resíduos escalonados podem então ser usados como uma medida dependente do tempo do efeito do tratamento. Uma tendência crescente ou decrescente nos resíduos de Schoenfeld pode ser usada para detectar um desvio da suposição de PH. Visto que a covariável do grupo de tratamento é uma variável binária, os resíduos escalonados aparecerão acima ou abaixo da média, dependendo do grupo em que a falha ocorreu. Para fazer com que o padrão desses resíduos seja mais fácil de visualizar, uma estimativa com suavização por kernel foi fornecida. Para testar a suposição de PH, a inclinação dos resíduos de Schoenfeld escalonados foi testada usando regressão linear.

As distribuições de sobrevida para a SLP nos dois grupos de tratamento foram estimadas usando duas abordagens alternativas para a parametrização do efeito do tratamento sobre os tempos de SLP:

- Modelos “restritos” (R) nos quais um único parâmetro da distribuição de sobrevida pode diferir entre os grupos; e
- Modelos “irrestritos” (I) nos quais todos os parâmetros da distribuição de sobrevida podem diferir entre os grupos.



Com ambas as abordagens, as distribuições de sobrevida dos grupos de tratamento e de controle foram assumidas como sendo do mesmo tipo de distribuição (por exemplo, ambas são de Weibull). No entanto, com a primeira abordagem (modelos restritos), em que o efeito do tratamento é restrito a um único parâmetro de distribuição (por exemplo, o parâmetro de escala da distribuição de Weibull), as projeções de sobrevida são consistentes com a suposição de PH, aceleração do tempo de falha, ou outros modelos de efeito do tratamento univariados, dependendo da distribuição subjacente (por exemplo, a de Gompertz é um modelo de riscos proporcionais, a log-normal e a log-logística são modelos de ATF e a exponencial e a de Weibull são ambas modelos de PH e de ATF). A segunda abordagem (modelos irrestritos) não impõe essas restrições aos parâmetros de distribuição ou à suposta natureza de efeito do tratamento dentro da classe de distribuições.

Por exemplo, uma distribuição de Weibull tem dois parâmetros: um parâmetro de escala e um parâmetro de forma. Com a distribuição de Weibull restrita, o parâmetro de escala pode diferir entre os braços, mas se supõe que o parâmetro de forma seja o mesmo. Com uma distribuição de Weibull irrestrita, ambos os parâmetros de forma e escala podem diferir entre os braços. A distribuição de Weibull restrita é um modelo de PH, enquanto a de Weibull irrestrita não o é. O uso dessa abordagem para parametrizar os efeitos do tratamento permite a comparação de modelos nos quais o efeito do tratamento está e não interagindo em diferentes parâmetros de distribuição usando estatísticas de ajuste convencionais, como o BIC.

O uso de duas famílias de distribuição de sobrevida diferentes para os dois braços de tratamento do MONALEESA-7 (por exemplo, uma distribuição de Weibull para o ribociclibe em associação com um AINE e uma distribuição log-logística para um AINE) não foi considerado. A justificativa para assumir a mesma distribuição é que ela facilita a comparação da estatística de ajuste entre as distribuições e a parametrização do efeito do tratamento e evita a consideração de um número de difícil manejo de possíveis combinações de distribuições. Além disso, dado o grande número de distribuições considerado, incluir distribuições com muitos parâmetros (por exemplo, a distribuição F generalizada tem quatro parâmetros, as distribuições de RCS têm seis parâmetros [não incluindo os nós]) significa que, no geral, é viável identificar distribuições adequadas sem o relaxamento dessa suposição.

Pacientes que receberam ribociclibe em associação com um AINE ou placebo em associação com AINE

Na Tabela 53 abaixo, está descrito o resumo das definições das distribuições paramétricas da SLP que foram selecionadas para a análise de caso base e os fatores para sua seleção. Informações detalhadas sobre a metodologia empregada e a justificativa para a seleção de cada distribuição são apresentadas a seguir.

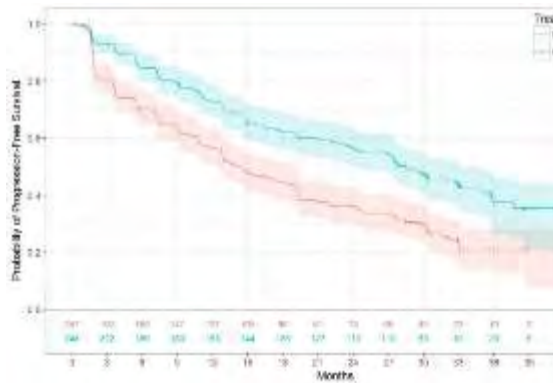
Tabela 53. Distribuição paramétrica usada para a SLP.

Característica da distribuição	Caso base
Distribuição escolhida	Log-normal restrita
Classificação de AIC	Primeira
Classificação de AICc	Primeira
Classificação de BIC	Primeira
Inspeção visual	A SLP projetada tem um bom ajuste visual à sobrevida de KM observada em ambos os grupos de tratamento.
Funções de risco	As projeções das taxas de risco de ambos os grupos de tratamento são consistentes com os riscos observados até aproximadamente 30 meses, mas subestimam ligeiramente os riscos observados ao final do acompanhamento.
HR dependente do tempo	A HR dependente do tempo para a SLP do ribociclibe em associação com um AINE vs. a SLP do IA é praticamente idêntica à HR dependente do tempo observada ao final do acompanhamento do estudo (~ 0,75)
Efeito do tratamento	Modelo de aceleração do tempo de falha

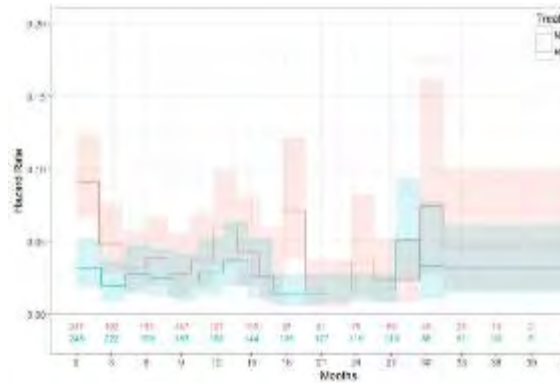
As taxas de sobrevida de Kaplan-Meier e os HR por grupo de tratamento, a HR de ribociclibe + IA *versus* um IA e o TSMR por grupo de tratamento no grupo com AINE parceiro da terapia endócrina no MONALEESA-7 são relatados na Figura 28. As taxas de risco projetadas para o grupo com IA foram relativamente altas inicialmente e depois oscilam para cima e para baixo várias vezes entre os meses 4 e 18, atingindo um nadir no mês 21 e, em seguida, aumentando novamente no mês 24, ponto no tempo após o qual elas se tornam relativamente estáveis. As taxas de risco projetadas para o ribociclibe em associação com um IA variam ligeiramente ao longo do seguimento, mas são relativamente estáveis e mais baixas do que os riscos para o grupo de tratamento

com o IA. O gráfico das HRs dependentes do tempo sugere uma HR relativamente constante abaixo de 1,0.

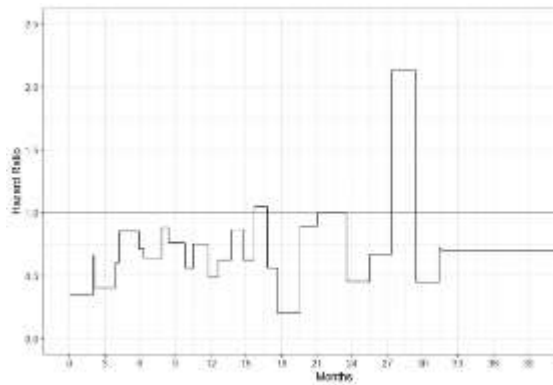
A. Distribuição sobrevida Kapan-Meier



B. Hazard rates



C. Hazard ratio



D. Tempo de sobrevida médio restrito

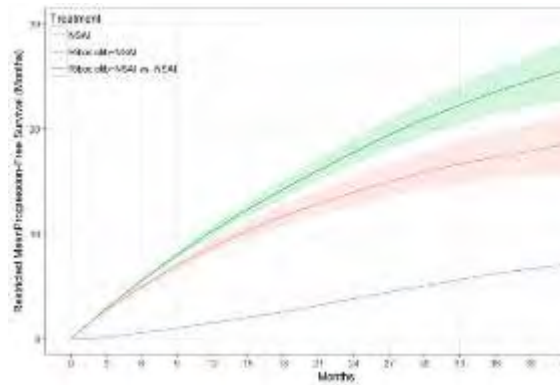
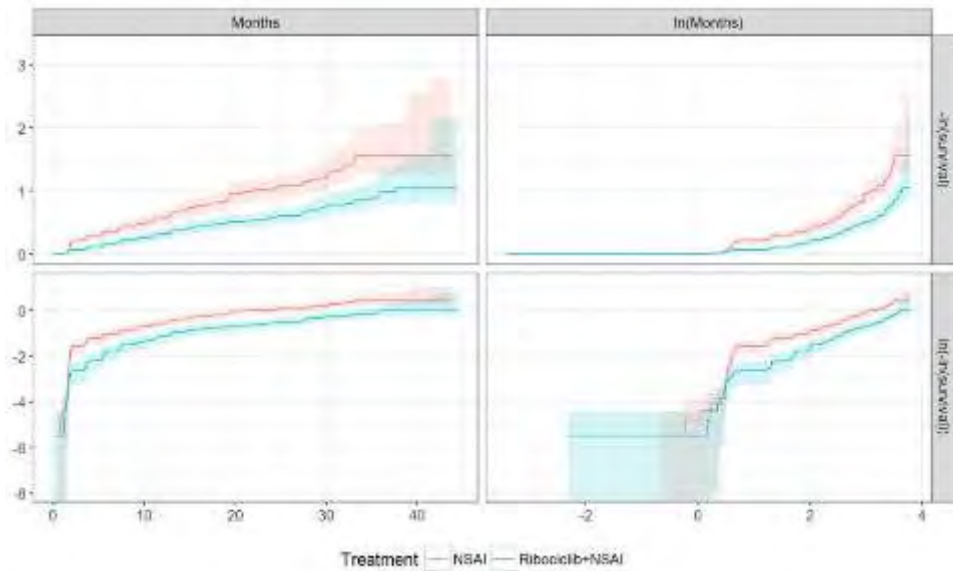


Figura 28. SLP para o grupo parceiro endócrino de IA no MONALEESA-7, por tratamento randomizado.

Os gráficos de diagnóstico de efeito de tratamento e transformação para SLP para o grupo de parceiros endócrinos IA em MONALEESA-7 são mostrados na Figura 29. Os gráficos de $-\ln(\text{sobrevida})$ vs. meses, representando a função de risco cumulativo, são linhas retas em sua maior parte, sugerindo riscos relativamente constantes. Os riscos cumulativos diminuem na cauda da distribuição, consistente com uma diminuição de risco naquele momento, embora os números em risco sejam pequenos. Os gráficos de $\ln(-\ln(\text{sobrevida}))$ contra $\ln(\text{meses})$ são aproximadamente lineares e paralelos após $\ln(\text{meses}) = 0,5$ ($\text{meses} = 1,6$), sugerindo que a distribuição de Weibull pode ser uma distribuição de sobrevida apropriada. Os gráficos de diagnóstico do efeito do tratamento para os pressupostos de PH e de chances proporcionais estão sobrepostos, sugerindo que os modelos que empregam esses pressupostos de efeito de tratamento (por exemplo, o exponencial ou Weibull para o fator de aceleração, PH, e a log-logística para

chances proporcionais) seriam consistentes com os dados. Apenas o efeito de tratamento de "mudança" (ou seja, a mudança dos tempos de sobrevida por uma duração absoluta constante) parece implausível.

A. Diagnóstico de Transformação



B. Gráficos de diagnóstico de sobreposição de efeito de tratamento

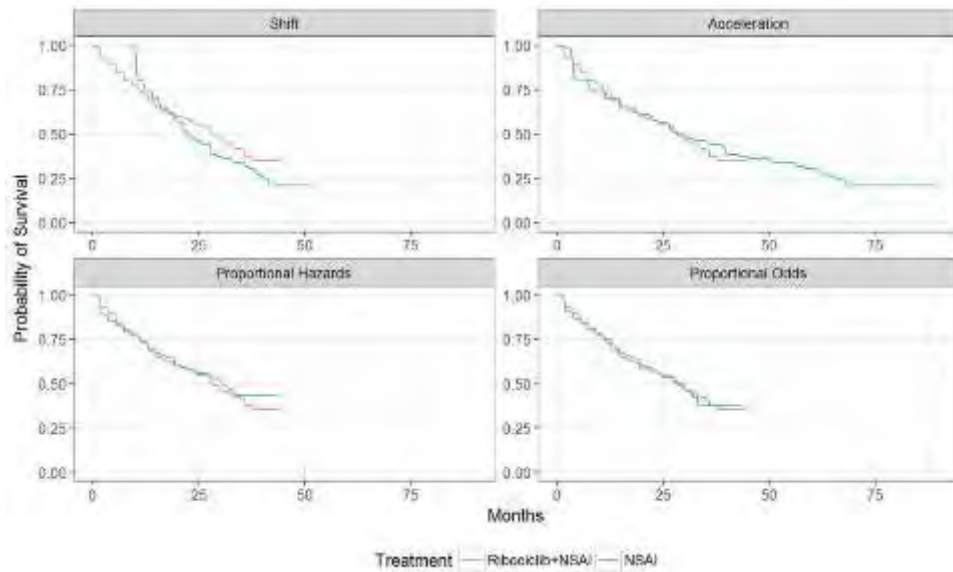


Figura 29. Gráficos de diagnóstico de efeito de tratamento e transformação para sobrevida livre de progressão para o grupo parceiro endócrino IA no MONALEESA-7, por tratamento randomizado.

Um gráfico de um ajuste de curva suavizado para resíduos de Schoenfeld para SLP para o grupo de parceiro endócrino IA em MONALEESA-7 é mostrado na Figura 30. A curva é ligeiramente côncava; no entanto, o valor de p no teste de não proporcionalidade não é significativo ($p = 0,152$), sugerindo que a suposição de PH não é implausível.

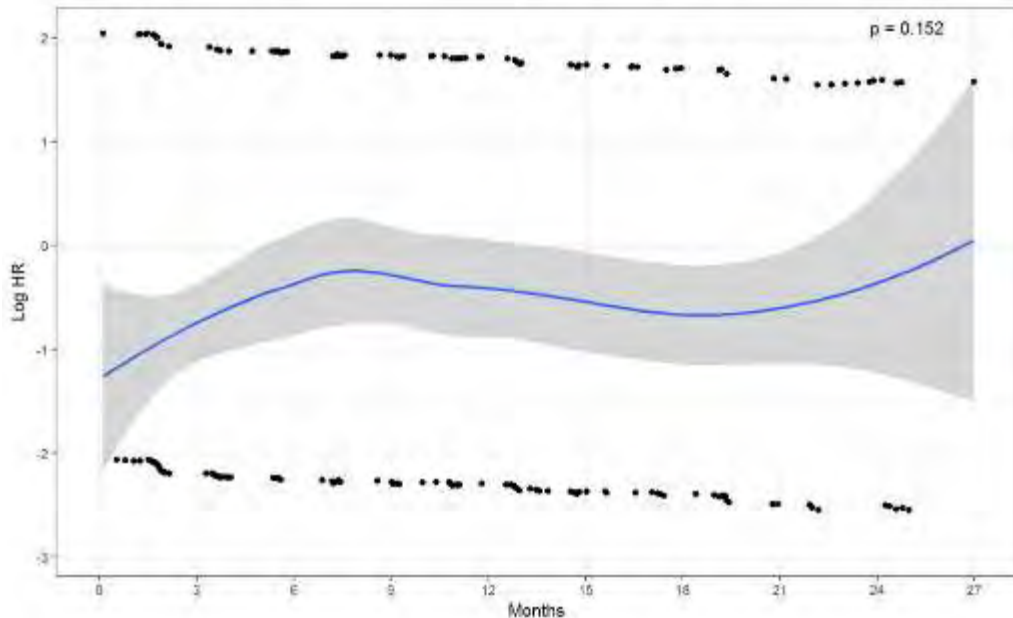


Figura 30. Gráfico da curva suavizada ajustada aos resíduos de Schoenfeld para PFS para o NSAI Endocrine Partner Group em MONALEESA-7.

Uma classificação das distribuições paramétricas ajustadas à SLP pelas estatísticas de ajuste é mostrada na Figura 31. As cinco principais distribuições, de acordo com a estatística BIC, foram as seguintes:

- Lognormal restrito;
- Restrição de gama generalizada;
- Lognormal irrestrito;
- RCS lognormal restrito; e
- Logística restrita.

As cinco principais distribuições de melhor ajuste com base no AIC e AICc incluem lognormal restrito, lognormal irrestrito, gama generalizada restrita e RCS lognormal restrito, que são consistentes com o BIC, no entanto, a distribuição gama generalizada irrestrita também está entre as melhores distribuições de ajuste com base nas

estatísticas anteriores. Isso não surpreende, pois as estatísticas AIC e AICc penalizam parâmetros adicionais menos do que a estatística BIC e a distribuição gama generalizada irrestrita tem 6 parâmetros, enquanto a distribuição log-logística restrita tem apenas 3 parâmetros.

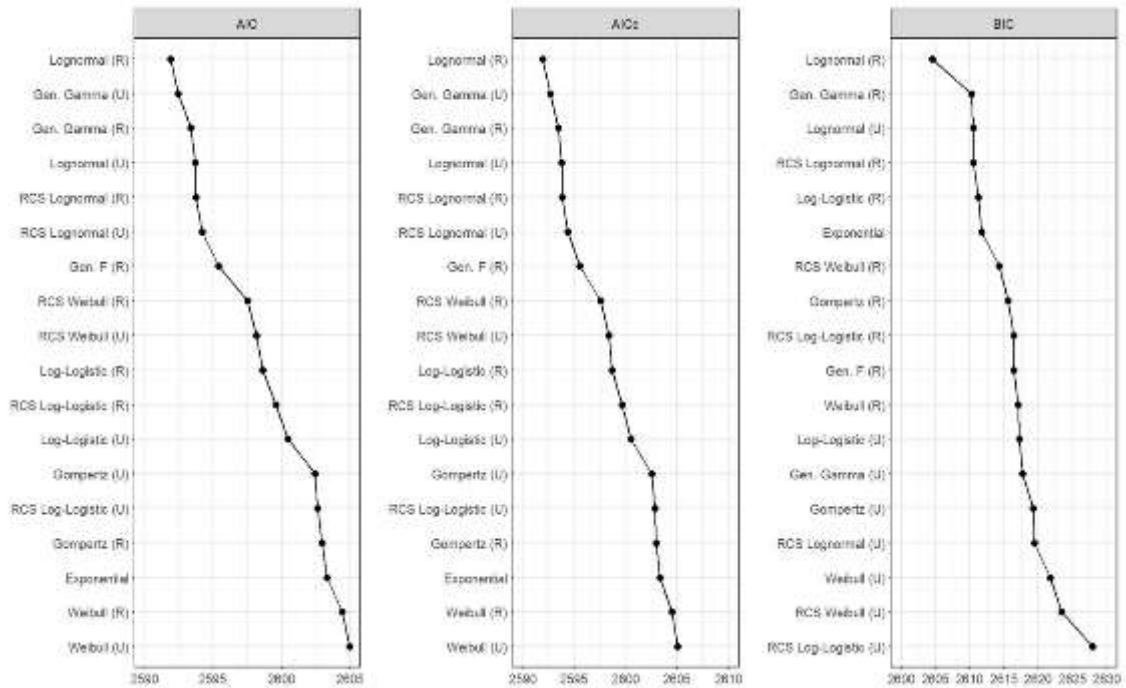


Figura 31. Ajuste de estatísticas para distribuições paramétricas ajustadas para SLP para o grupo parceiro endócrino IA no MONALEESA-7.

As distribuições paramétricas de sobrevida para PFS durante o período do estudo para as cinco distribuições de melhor ajuste com base no BIC são mostradas na Figura 32. O ajuste visual das distribuições paramétricas para as curvas de Kaplan Meier para ambos os grupos de tratamento é razoavelmente bom. No final do acompanhamento do estudo, as distribuições paramétricas permanecem consistentes com a sobrevida de Kaplan-Meier, apesar do pequeno número de pacientes em risco. As cinco principais distribuições paramétricas de melhor ajuste produzem SLP projetadas que são visualmente quase indistinguíveis, com pouca ou nenhuma variação na sobrevida do marco, o que pode sugerir que os dados para SLP são robustos.

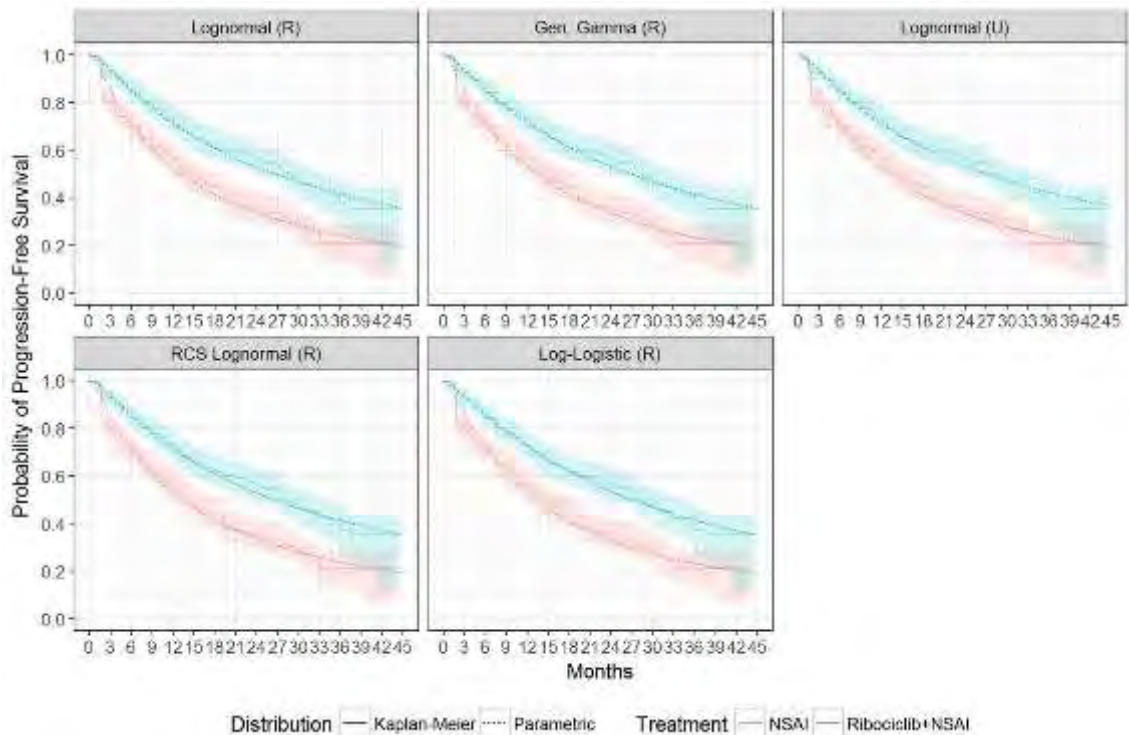


Figura 32. Distribuições paramétricas de sobrevida ajustadas à SLP para o grupo parceiro endócrino IA no MONALEESA-7, por tratamento randomizado.

As taxas de risco durante o acompanhamento do estudo para as cinco principais distribuições de sobrevida paramétricas com base no BIC para SLP foram comparadas com os riscos não paramétricos na Figura 33. Todas as cinco principais distribuições de melhor ajuste produzem taxas de risco que aumentam inicialmente e depois diminuem ao longo tempo.

Para todas as cinco principais distribuições, o risco para ribociclibe + IA é projetado para ser menor do que para IA durante todo o acompanhamento do estudo. Este padrão é consistente com as taxas de risco observadas. No entanto, todos os riscos projetados tendem a subestimar ligeiramente as taxas de risco observadas no final do acompanhamento. A divergência dos riscos para as distribuições paramétricas e não paramétricas pode ser reflexo da taxa relativamente alta de censura após 30 meses e dos correspondentes números rapidamente decrescentes de pacientes em risco além desse ponto no tempo.

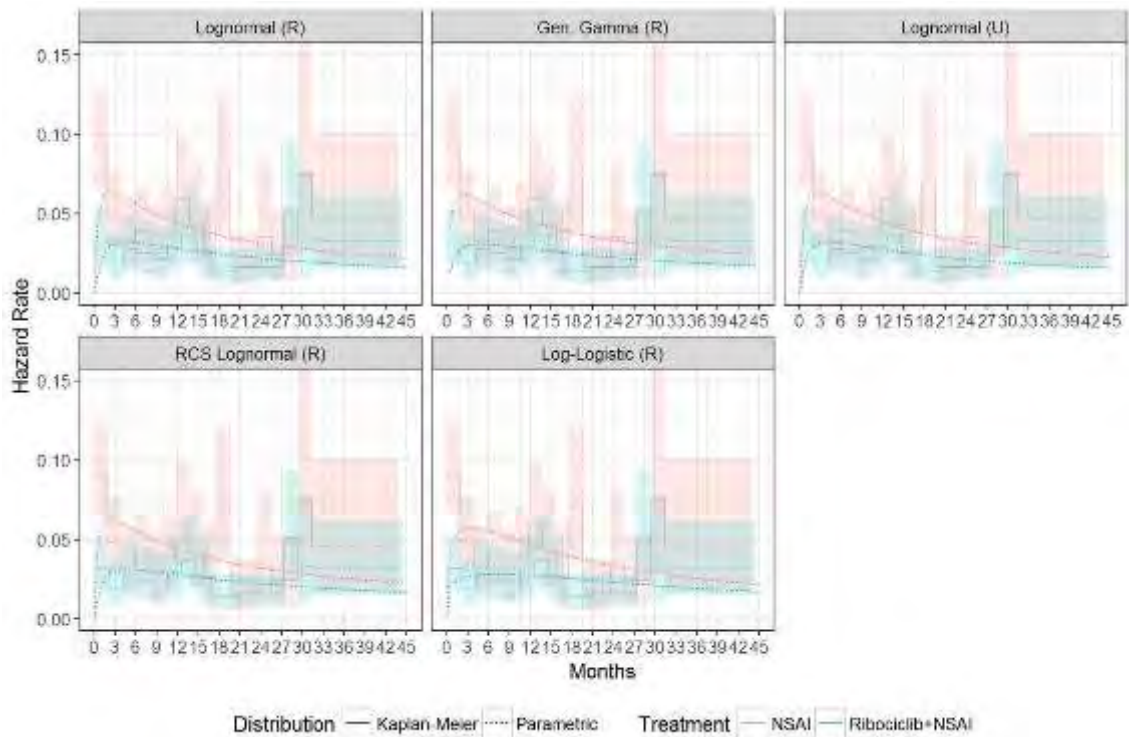


Figura 33. Taxas de risco para distribuições de sobrevivência paramétrica ajustadas ao PFS para o grupo parceiro NSAI da MONALEESA-7, por tratamento randomizado.

As projeções de longo prazo de SLP para essas cinco distribuições são mostradas na Figura 34. Todas as cinco principais distribuições de acordo com o BIC produzem projeções de longo prazo semelhantes, pois as curvas para ribociclibe + IA alcançam aproximadamente 10% em aproximadamente 180 meses (15 anos) e as curvas de IA atingem aproximadamente 5% em aproximadamente 180 meses. Deve-se observar que essas projeções não incorporam mortalidade por outras causas, que é capturada separadamente no modelo.

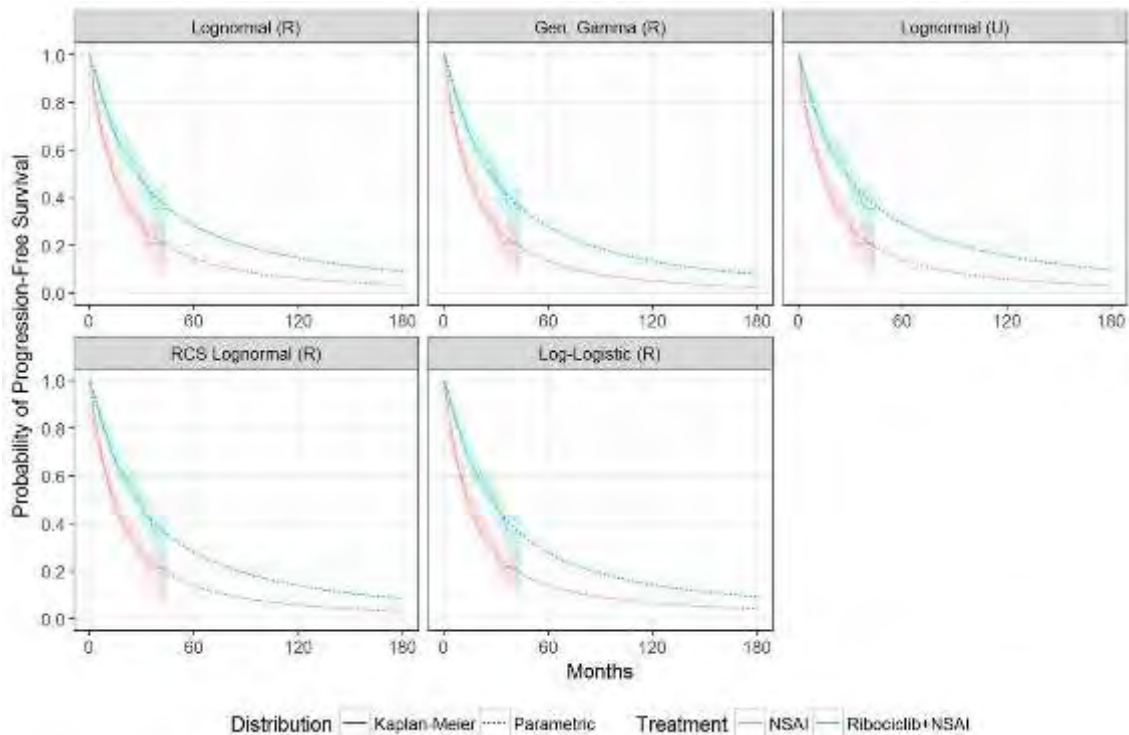


Figura 34. Projeções de longo prazo de PFS com base em distribuições de sobrevivência paramétrica ajustadas a PFS para o NSAI Endocrine Partner Group em MONALEESA-7, por tratamento randomizado.

TSMR a 45 meses (ou seja, final do acompanhamento do estudo) e 15 anos é mostrado na Tabela 54. TMRS projetado após 15 anos é relativamente consistente entre as diferentes distribuições, variando de 38,2 a 52,4 meses com ribociclibe + IA e de 22,2 a 33,8 meses com IA. Para todas as distribuições paramétricas.

Tabela 54. TMRS para SLP a 45 meses e 15 anos entre o grupo parceiro endócrino IA no MONALEESA-7, por braço de tratamento.

Distribuição	45 Meses			15 anos		
	Ribociclibe + IA	IA	Diferença	Ribociclibe + IA	IA	Diferença
Exponential	26,4	19,1	7,3	39,0	22,2	16,8
Gen. F (R)	26,4	18,9	7,5	49,2	28,6	20,6
Gen. Gamma (R)	26,4	18,9	7,5	49,2	28,6	20,6
Gen. Gamma (U)	26,4	18,9	7,5	42,8	33,8	9,0
Gompertz (R)	26,3	19,1	7,2	48,0	25,3	22,7
Gompertz (U)	26,5	19	7,5	38,3	30,6	7,7
Log-Logistic (R)	26,5	18,9	7,6	50,5	30,5	20,0
Log-Logistic (U)	26,5	18,9	7,6	49,6	31,0	18,6



<i>Lognormal (R)</i>	26,3	19	7,3	50,7	30,2	20,5
<i>Lognormal (U)</i>	26,4	18,9	7,5	51,9	29,5	22,4
RCS Log-Logistic (R)	26,5	18,9	7,6	52,4	31,7	20,7
RCS Log-Logistic (U)	26,5	19,1	7,4	49,7	33,4	16,3
RCS Lognormal (R)	26,3	19	7,3	49,9	29,7	20,2
RCS Lognormal (U)	26,4	18,9	7,5	47,5	31,1	16,4
RCS Weibull (R)	26,3	19	7,3	45,8	24,7	21,1
RCS Weibull (U)	26,4	18,9	7,5	40,7	27,0	13,7
Weibull (R)	26,4	19,1	7,3	40,3	22,7	17,6
Weibull (U)	26,5	19,1	7,4	38,2	23,3	14,9
Min	26,3	18,9	7,2	38,2	22,2	7,7
Max	26,5	19,1	7,6	52,4	33,8	22,7

A diferença projetada no TSMR para ribociclibe + IA versus IA na SLP ao longo de 15 anos varia de 7,7 a 22,7 meses (Figura 35).

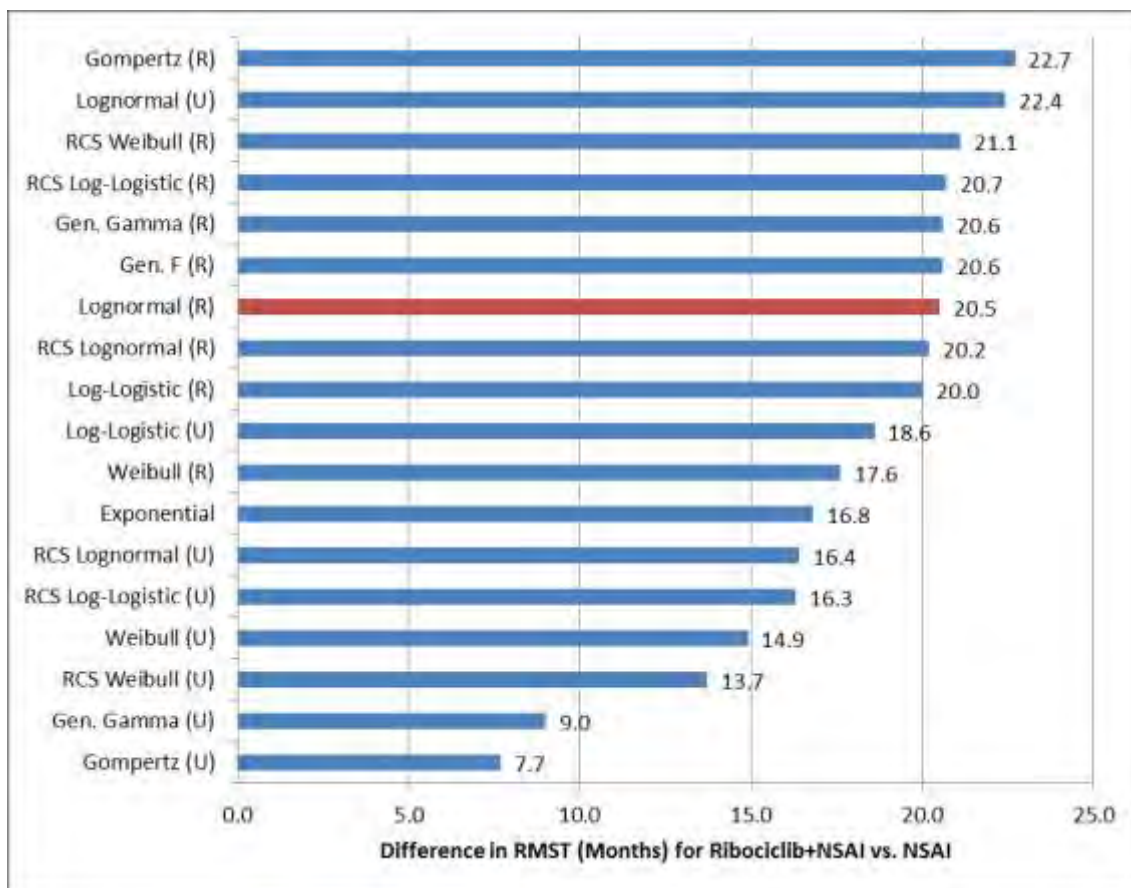


Figura 35. Diferença no RMST projetado para Ribociclibe mais um NSAI versus NSAI aos 15 anos para Distribuição Paramétrica de Sobrevida Ajustada ao PFS entre o Grupo de Parceiro Endócrino de NSAI em MONALEESA-7.

A avaliação da validade externa é uma parte importante do processo de seleção de distribuições paramétricas de sobrevida. No entanto, há dados limitados sobre SLP para pacientes semelhantes aos do MONALEESA-7 que podem ser usados para avaliar a validade de projeções de longo prazo. Dados de registro de longo prazo de SLP para pacientes com CM avançado RH + / HER2- geralmente não estão disponíveis. Estudos de outras alternativas neste cenário não relatam SLP de seguimento de longo prazo. Por exemplo, o ensaio MONARCH-2 de abemaciclibe e fulvestranto relatou resultados para SLP de apenas a 27 meses e o estudo PALOMA-3 de palbociclibe e fulvestranto relatou resultados de SLP apenas a 15 meses.

Na ausência de dados de fontes externas com os quais validar as projeções de longo prazo de SLP, a distribuição lognormal restrita foi selecionada por ser a distribuição de melhor ajuste de acordo com o BIC e ter bom ajuste visual para os dados de KM observados. A distribuição lognormal restrita é intermediária entre as outras 5

distribuições de melhor ajuste em termos de ganho em TSMR em 15 anos para ribociclibe + IA vs. IA, com ganho projetado em TSMR de 20,5 meses (intervalo de 7,7 a 22,7 meses, mediana = 19,3).

Probabilidades de eventos SPP

O modelo de Markov se baseia em curvas de sobrevida da SPP para calcular as probabilidades de transição dos pacientes que permanecem neste estado de saúde.

A Tabela 55 resume os fatores avaliados na seleção da distribuição paramétrica com ajuste aos dados no nível do paciente para a SPP do MONALEESA-7 que foi utilizada no caso base. A justificativa detalhada para a seleção dessa distribuição é apresentada no restante desta seção.

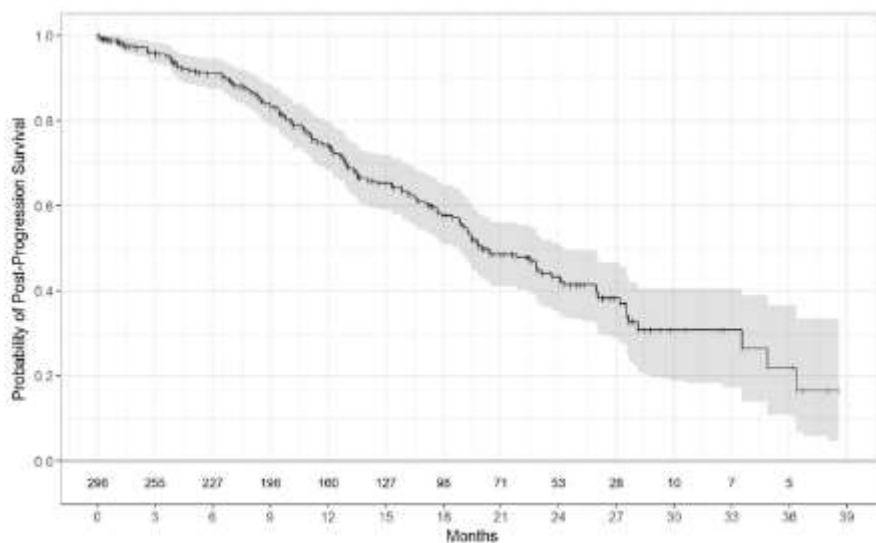
Tabela 55. Resumo da distribuição paramétrica usada para a SPP.

Avaliação	Característica da distribuição
Distribuição escolhida	Weibull
Classificação de AIC	Terceira
Classificação de AICc	Terceira
Classificação de BIC	Primeira
Inspeção visual	A projeção produz um ajuste visual excelente à sobrevida de KM observada
Funções de risco	As taxas de risco projetadas estão crescendo ao longo do tempo, o que é consistente com os riscos observados.

Os métodos utilizados na parametrização do presente estado de saúde foram os mesmos descritos em detalhes na seção anterior, referente à SLP. Abaixo, os resultados do método:

A sobrevida na Kaplan-Meier e as taxas de risco são relatadas na Figura 36. Conforme mostrado no painel B, as taxas de risco diminuem inicialmente após o primeiro mês e, em seguida, aumentam até o final do acompanhamento.

A. Distribuição de sobrevivência de Kapan-Meier



B. Taxas de risco

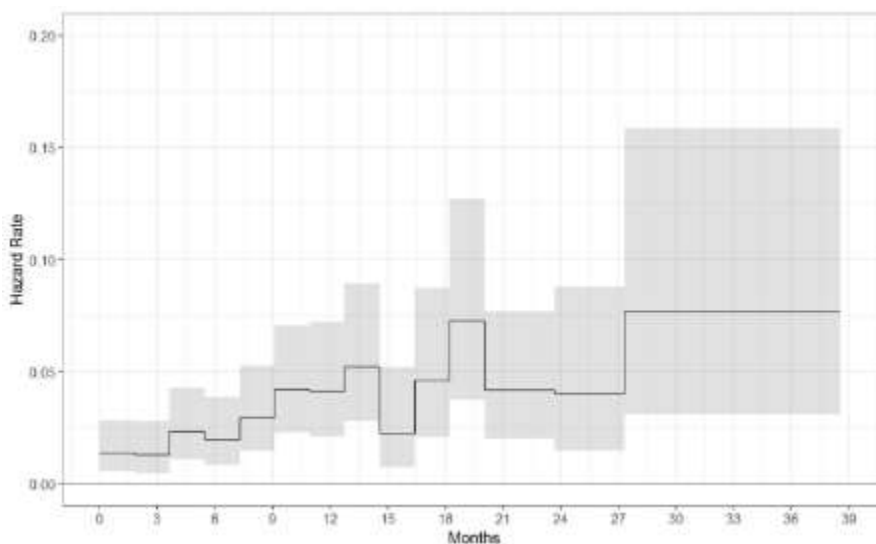


Figura 36. Sobrevivência pós-progressão para grupo parceiro endócrino NSAI em MONALEESA-7.

Uma classificação das distribuições paramétricas ajustadas ao PPS pelas estatísticas de ajuste é mostrada na Figura 37. As cinco principais distribuições, de acordo com a estatística BIC, foram as seguintes:

- Weibull;
- Gompertz;

- RCS log-logístico;
- RCS Weibull; e
- Gama generalizada.

As distribuições de melhor ajuste de acordo com AIC e AICc foram consistentes com as distribuições de melhor ajuste de acordo com BIC, exceto que a ordem em termos de qualidade de ajuste varia com os diferentes critérios.

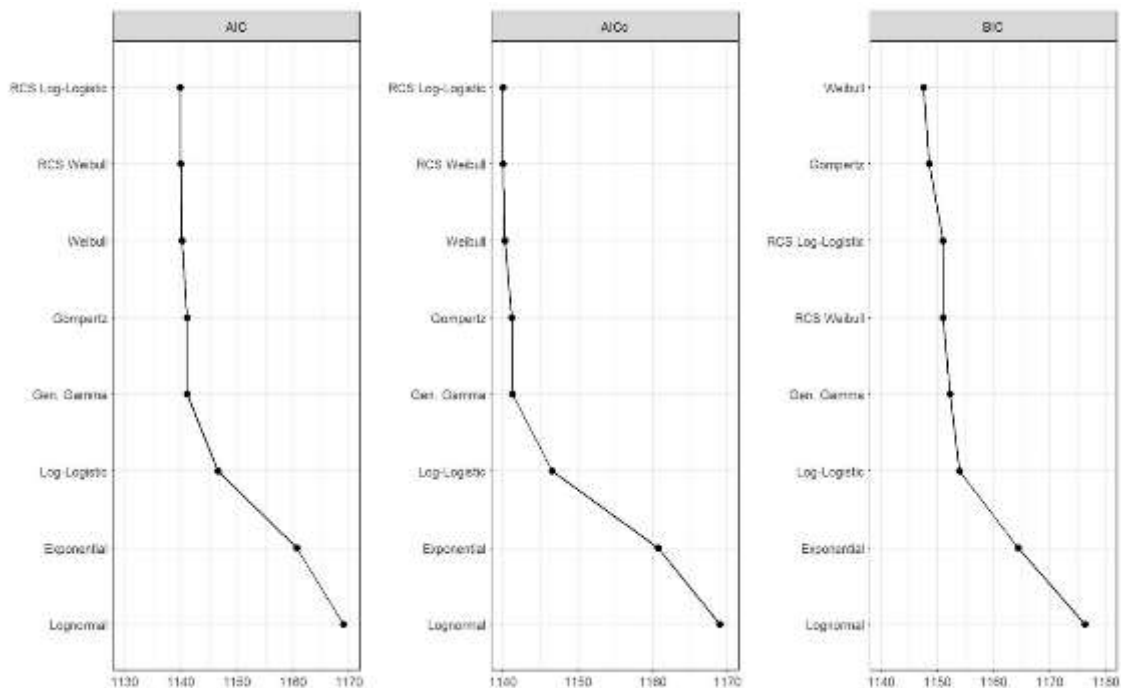


Figura 37. Estatísticas de ajuste para as distribuições paramétricas ajustadas a SPP para o grupo de parceiro endócrino no MONALEESA-7.

As distribuições paramétricas de sobrevida para SPP durante o período de estudo para as cinco principais distribuições de acordo com o BIC são mostradas na Figura 38. Todas as melhores distribuições de ajuste produzem SPP projetado com excelente ajuste visual para a curva de sobrevivência KM ao longo de todo o acompanhamento. Os modelos Weibull, RCS Weibull e gamma generalizado produzem projeções muito semelhantes de SPP. O Gompertz produz uma SPP projetada que apenas subestima ligeiramente a SPP observada no final do acompanhamento, enquanto a RCS logística logística está ligeiramente superestimando a SPP observada no final do acompanhamento.

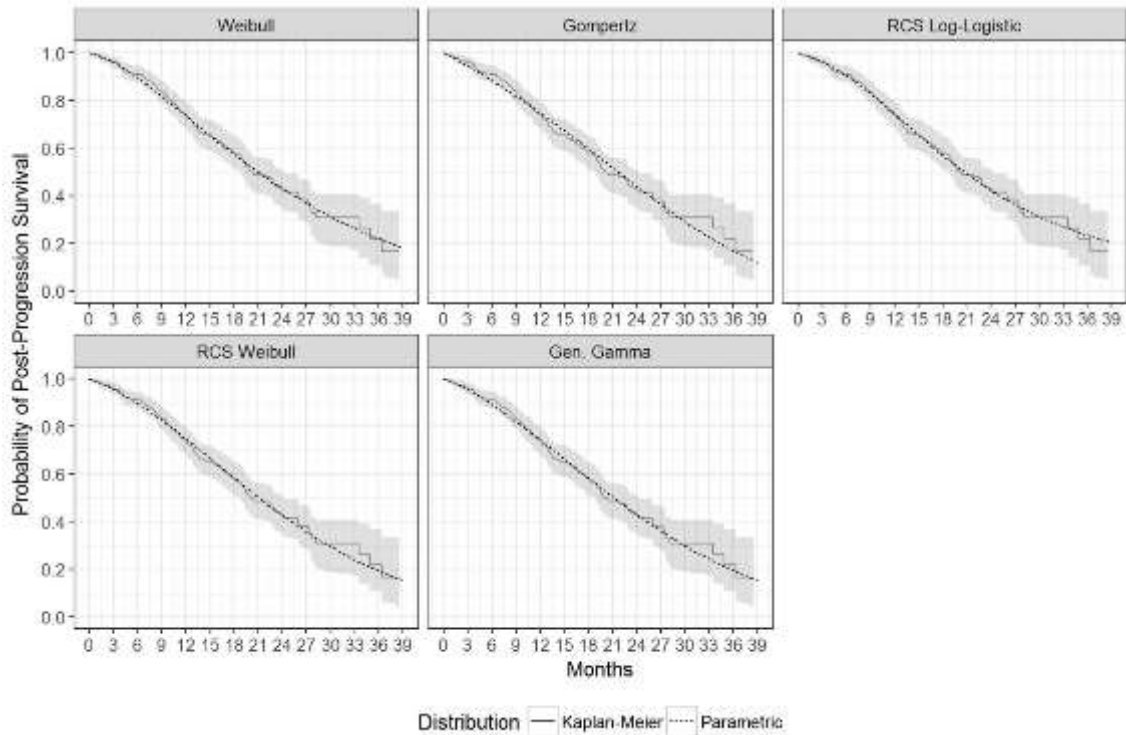


Figura 38. Distribuições de sobrevivência paramétricas ajustadas a SPP para para o grupo de parceiro endócrino no MONALEESA-7.

As taxas de risco durante o acompanhamento do ensaio para as cinco melhores distribuições paramétricas de sobrevivência para SPP são mostradas na Figura 39. Os modelos Weibull, Gompertz, RCS Weibull e gama generalizada produzem taxas de risco que estão aumentando ao longo do tempo, o que é consistente com as taxas de risco não paramétricas durante o acompanhamento. No entanto, o modelo de Gompertz produz taxas de risco projetadas que são consideravelmente mais altas do que os riscos não paramétricos no final do acompanhamento do estudo e continuam a aumentar depois disso. A distribuição logística-logística do RCS produz taxas de risco que aumentam por aproximadamente 21 meses, após os quais os riscos projetados começam a declinar. Este último achado é inconsistente com as taxas de risco não paramétrico, o que resulta em riscos projetados para este modelo subestimando os riscos não paramétricos no final do acompanhamento.

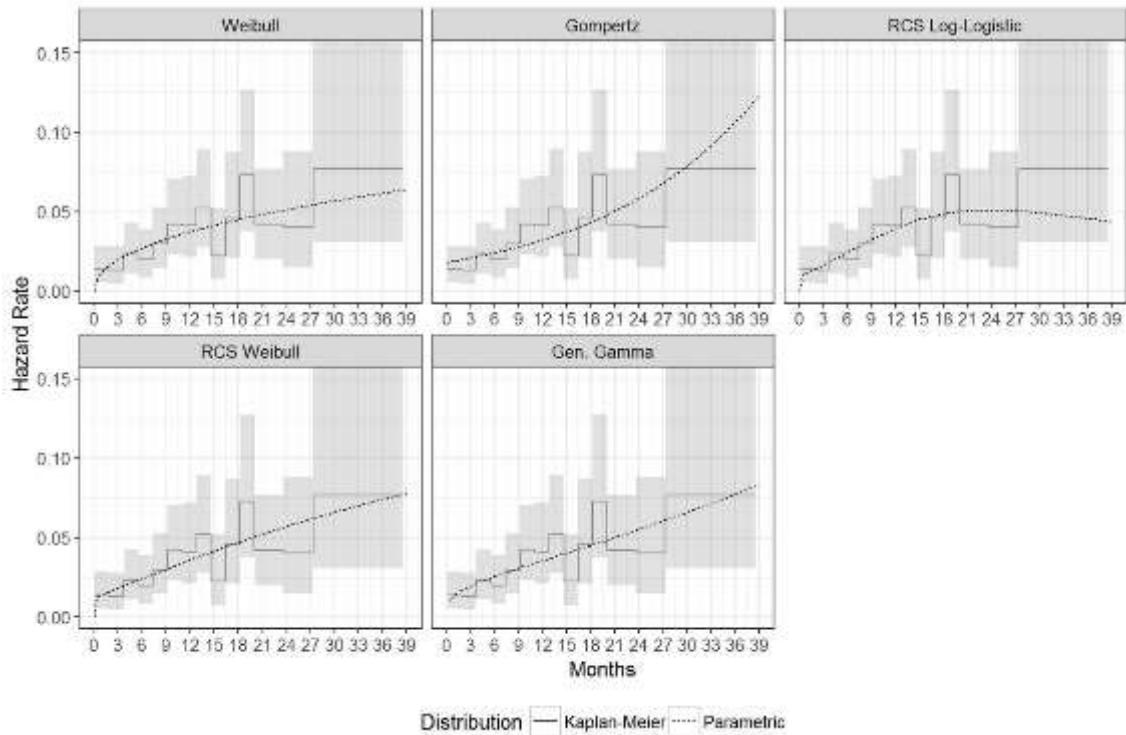


Figura 39. Taxas de risco para distribuições de sobrevivência paramétrica ajustadas a SPP para o grupo de parceiros endócrinos IA no MONALEESA-7.

As projeções de longo prazo da SPP para essas cinco distribuições são mostradas na Figura 40. As distribuições Weibull, RCS Weibull e Gama generalizada geram projeções semelhantes de SPP, que alcançam 0% em ou logo após 60 meses (cinco anos). A distribuição Gompertz produz projeções de SPP chegando a zero em aproximadamente 48 meses (quatro anos). A distribuição RCS log-logística produz projeções mais otimistas de SPP em comparação com as outras cinco distribuições principais, o que resulta em uma projeção de SPP que chega a zero em aproximadamente 150 meses. Deve-se observar que essas projeções não incluem a mortalidade da população geral, que é capturada separadamente no modelo.

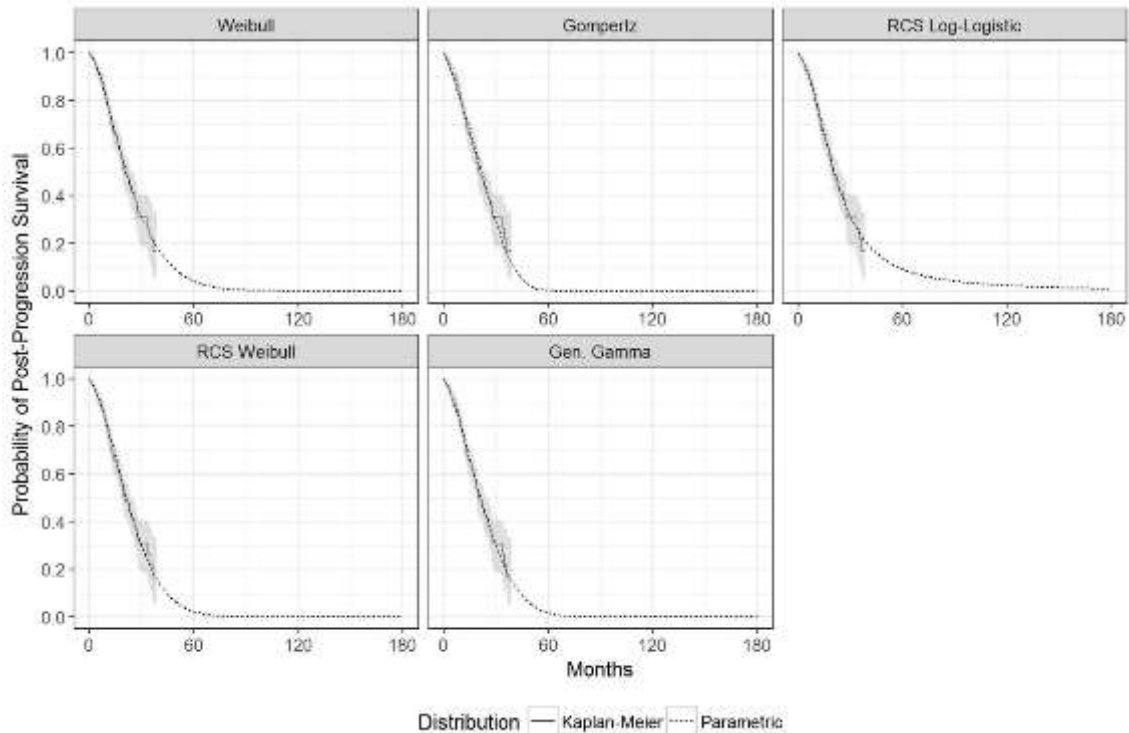


Figura 40. Projeções de longo prazo de SPP com base em distribuições de sobrevida paramétrica ajustadas a SPP para o grupo de parceiros endócrinos IA no MONALEESA-7.

O modelo Weibull teve o melhor ajuste estatístico para os dados de SPP observados e também teve excelente ajuste visual para a SPP da KM. Esta distribuição também produz taxas de risco que são consistentes com os riscos observados durante o acompanhamento do estudo. Por essas razões, o modelo Weibull foi usado para projeções de longo prazo de SPP para o caso base.

Determinação dos HR para SLP e SG para os comparadores (versus IA):

No caso base, as distribuições de SLP com outros tratamentos que não os inibidores de aromatase (IA) foram estimadas aplicando os HRs estimados para os comparadores, por meio de meta-análise em rede, à SLP de IA usando a fórmula abaixo:

Equação 3. Estimativas de HR para os comparadores versus IA

$$S[t]_{Comp} = S[t]_{AINE}^{HR_{Comp\ vs.\ AINE}}$$

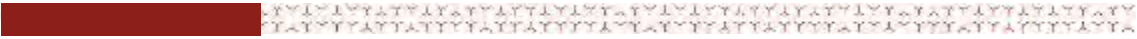
Embora houvesse pacientes no MONALEESA-7 que estivessem recebendo tamoxifeno como tratamento para o CM avançado RH+/HER2-, os pacientes incluídos no estudo

foram randomizados em estratos definidos com base na terapia principal (ou seja, um AI ou tamoxifeno). Assim, a comparação do grupo de ribociclibe em associação com um AI ao grupo de placebo em associação com tamoxifeno não é uma comparação randomizada. Assim, a SLP nos pacientes que receberam tamoxifeno foi estimada aplicando à SLP do ribociclibe mais IA a estimativa do HR para a SLP do tamoxifeno vs. a SLP do ribociclibe em associação com um AI. Esta foi estimada usando a regressão ajustada de Cox PH com covariáveis de características demográficas e da doença. Os resultados do modelo de Cox, incluindo os coeficientes de tratamento e as características iniciais, são apresentados na Tabela 56.

Tabela 56. Resultados da regressão multivariada de Cox ajustada na SLP do ribociclibe em associação com um AI vs. placebo em associação com tamoxifeno no MONALEESA-7.

Parâmetro	Estimativa	EP	HR (IC de 95%)
Tratamento (ribociclibe + AI vs. placebo + tamoxifeno)	-1,11	0,19	0,33 (0,23, 0,47)
Idade < 40 anos	-0,08	0,16	0,93 (0,67, 1,28)
Raça			
Asiática	-0,09	0,18	0,91 (0,65, 1,29)
Negra	-0,34	0,59	0,71 (0,22, 2,28)
Outra	-0,03	0,26	0,97 (0,59, 1,60)
Escala de desempenho ECOG de 0	-0,14	0,17	0,87 (0,62, 1,20)
ILD (de novo, ≤12, >12)	-0,47	0,27	0,63 (0,37, 1,06)
Sem TE (neo)adjuvante anterior	-0,26	0,23	0,77 (0,50, 1,20)
QT anterior para o CMA	0,62	0,21	1,86 (1,22, 2,81)
QT (neo)adjuvante anterior	0,41	0,24	1,50 (0,94, 2,40)
Cirurgia anterior	-0,56	0,26	0,57 (0,34, 0,94)
Radioterapia anterior	0,12	0,19	1,13 (0,79, 1,63)
No. de locais com metástases	0,95	0,33	2,57 (1,34, 4,95)
Locais com metástases			
Visceral	0,18	0,22	1,20 (0,78, 1,85)
Apenas nos ossos	0,86	0,39	2,36 (1,09, 5,10)
Linfonodos	0,23	0,19	1,26 (0,87, 1,84)
Tecidos moles	0,26	0,33	1,29 (0,68, 2,45)

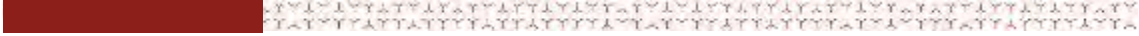
ILD: intervalo livre de doença



Os HRs da SLP para os outros comparadores *versus* os IA foram baseadas em uma meta-análise em rede (NWMA) de ECRs dos comparadores de interesse, identificados através de uma revisão sistemática da literatura (RSL) complementada por uma revisão não sistemática (isto é, direcionada) da literatura, realizada por um terceiro. Todos os estudos e artigos publicados utilizados na NWMA são descritos na Tabela 57 abaixo.

Todas as comparações indiretas foram calculadas usando uma abordagem frequentista (método de Bucher). Visto que as análises dos resíduos de Schoenfeld sugerem que a suposição de proporcionalidade de hazards não é violada em nenhuma das comparações na rede, a condução da NWMA com base nas HRs foi considerada adequada. Nas conexões envolvendo mais de um estudo, as estimativas de HRs combinadas foram calculadas usando uma meta-análise de efeitos fixos ou aleatórios, conforme recomendação do handbook da Cochrane¹³⁴

A revisão sistemática foi conduzida por um terceiro contratado. Bases de dados eletrônicos foram pesquisadas a partir de 2007 (quando o teste para o status HER2 foi padronizado), usando termos de pesquisa para HR-positivo, câncer de mama avançado / metastático e intervenções relevantes. Periódicos de resumos de congressos importantes, bibliografias anteriores e ClinicalTrials.gov foram pesquisados manualmente para capturar mais estudos relevantes. Pesquisas adicionais no PubMed foram conduzidas para publicações de texto completo de quaisquer estudos identificados apenas por meio de resumos de conferências. Os títulos e resumos foram selecionados por um revisor, com um segundo revisor verificando todas as inclusões e 10% das decisões de exclusão. Publicações de texto completo foram selecionadas por dois revisores independentes. Publicações elegíveis relataram evidências de intervenção ou observacional de intervenções relevantes para o tratamento de câncer de mama HR + / HER2- avançado / metastático. Os detalhes dos estudos incluídos foram extraídos em uma grade pré-especificada do Microsoft Excel® por um revisor independente e verificados por um segundo revisor, com as discrepâncias resolvidas por meio de discussão com um terceiro revisor. A qualidade foi avaliada usando a lista de verificação (ECR) do York Center for Reviews and Dissemination (CRD) e uma lista de verificação Downs and Black abreviada (não-RCTs). No total, a revisão sistemática incluiu 159 publicações relatando 30 estudos exclusivos. Destes, três estudos, relatados por meio de 38 publicações, investigaram o ribociclib. A revisão incluiu 10 ECRs, 11 ECRs onde apenas um braço era relevante e nove não-ECRs. Todos os ECRs tinham



aleatorização paralela e a maioria eram ensaios duplo-cegos, multicêntricos, fase 3. Apenas os ECRs foram incluídos das comparações indiretas.

Tabela 57. Estudos para formação da rede de evidências.

Estudo	Tratamento	Controle	Pre-/Peri-Menopausa	Mediana SLP (meses)		HR (95%CI)	Notas
				Tratamento	Controle		
MONALEESA-7 ¹²⁴	Ribociclibe + AI + Goserrelina	AI + Goserrelina	100%	27,5	13,8	0,57 (0,44 , 0,74)	NA
ANZBCTG COSA ¹⁹¹	Antraciclina	Tamoxifeno	0%	Não reportado	Não reportado	1,00 (1,00 , 1,00)	Apenas 25% tinham status de RH conhecido (ER +), HRs para SLP e SG no subgrupo ER + não foram relatados, HR assumido como sendo 1,0, ¹⁹¹
CONFIRM ¹⁹²	Fulvestranto 500 mg	Fulvestranto 250 mg	0%	6,5	5,5	0,80 (0,68 , 0,94)	O status de HER2 não foi avaliado ¹⁹²
EFFECT ⁶²	Fulvestranto 250 mg	Exemestano	0%	3,7	3,7	0,96 (0,82, 1,13)	Inclui pacientes que estavam recebendo tanto a primeira quanto a segunda linha de tratamento para o CMA, no entanto, aproximadamente 90% estavam na segunda linha ou em uma linha subsequente.
FALCON ¹⁹³	Fulvestranto 500 mg	IA	0%	16,6	13,8	0,80 (0,64 , 1,00)	Inclui apenas pacientes que receberam tratamento de primeira linha para mCM, menos de 1% dos pacientes eram ER-, e <1% eram HER2 +, ¹⁹³
MONARCH-2 ¹⁹⁴	Abemaciclibe + Fulvestranto 500 mg	Fulvestranto 500 mg	18%	16,4	9,3	0,42 (0,25 , 0,70)	O estudo incluiu pacientes que receberam tratamento de primeira e segunda linha para mCM, bem como

Estudo	Tratamento	Controle	Pre-/Peri-Menopausa	Mediana SLP (meses)		HR (95%CI)	Notas
				Tratamento	Controle		
							mulheres pré e pós-menopausa. Pelo menos 40% dos pacientes estavam recebendo tratamento de segunda linha para mCM. Aproximadamente 80% dos pacientes estavam na pós-menopausa; abemaciclibe vs placebo, por linha de terapia não foram fornecidos, OBSERVAÇÃO: o HR é específico para o subgrupo pré e peri-menopausa, enquanto que os valores medianos da SLP são para a população total, ¹⁹⁴
PALOMA-3 ¹⁴⁸	Palbociclibe + Fulvestranto 500 mg	Fulvestranto 500 mg	21%	9,5	5,6	0,50 (0,29 , 0,87)	O estudo incluiu pacientes que receberam tratamento de primeira e segunda linha para mCM, bem como mulheres na pré e pós-menopausa. Aproximadamente 45% dos pacientes estavam recebendo tratamento de segunda linha para mCM; os valores correspondentes para primeira linha e maior que segunda linha foram ~ 25% e ~ 30%, respectivamente, Aproximadamente 80% dos pacientes estavam na pós-menopausa, HRs para SLP para abemaciclibe versus placebo, por linha de terapia, não foram fornecidos neste artigo,

Estudo	Tratamento	Controle	Pre-/Peri-Menopausa	Mediana SLP (meses)		HR (95%CI)	Notas
				Tratamento	Controle		
							OBSERVAÇÃO: Tanto a SG quanto os valores medianos de SLP relatados aqui são específicos para o subgrupo pré e peri-menopausa,
Piccart-Gebhart NMA ¹⁹⁵	Paclitaxel	Antraciclinas	0%	5,1	7,2	1,19 (1,04, 1,36)	Meta-análise de taxanos agente único vs AC agente único AC em 1ª linha do mCM; Nos estudos de taxano, aproximadamente 90% dos pacientes receberam paclitaxel; 10% docetaxel ¹⁹⁵
SoFEA ¹⁹⁶	Fulvestranto 250 mg	Examestano	0%	4,8	3,4	0,95 (0,79, 1,14)	O estudo incluiu pacientes que receberam tratamento de primeira e segunda linha para mCM, no entanto, pelo menos 80% eram de segunda linha, aproximadamente 7% dos pacientes eram HER2 +, enquanto ~ 33% tinham status desconhecido ¹⁹⁶ .
Tax 311 ¹⁹⁷	Docetaxel	Paclitaxel	0%	5,7	3,6	0,61 (0,50, 0,75)	Aproximadamente 50% estavam recebendo terapia de 1ª linha, os pacientes eram HER2 + ou HER2 -, o HR foi baseado no Log rank statistics (HR Cox não relatado) ¹⁹⁷

Todos os estudos e artigos publicados utilizados nas NWMA foram descritos acima. Cabe ressaltar que pacientes na pré-/perimenopausa não têm sido historicamente incluídas nos ECRs das terapias para a primeira linha de tratamento do CM avançado. Até onde sabemos, o MONALEESA-7 é o único ECR a investigar um IA como primeira linha de tratamento para o CM avançado em pacientes na pré-/perimenopausa. Desse modo, uma comparação indireta ancorada das terapias para a primeira linha de tratamento em pacientes na pré-/perimenopausa foi inviável. Para conexões envolvendo ECRs que excluíram essas pacientes, assumiu-se que o efeito de tratamento relativo não é modificado pelo estado de menopausa.

Abaixo, a rede das evidências da meta-análise proveniente dos estudos identificados pela revisão sistemática:

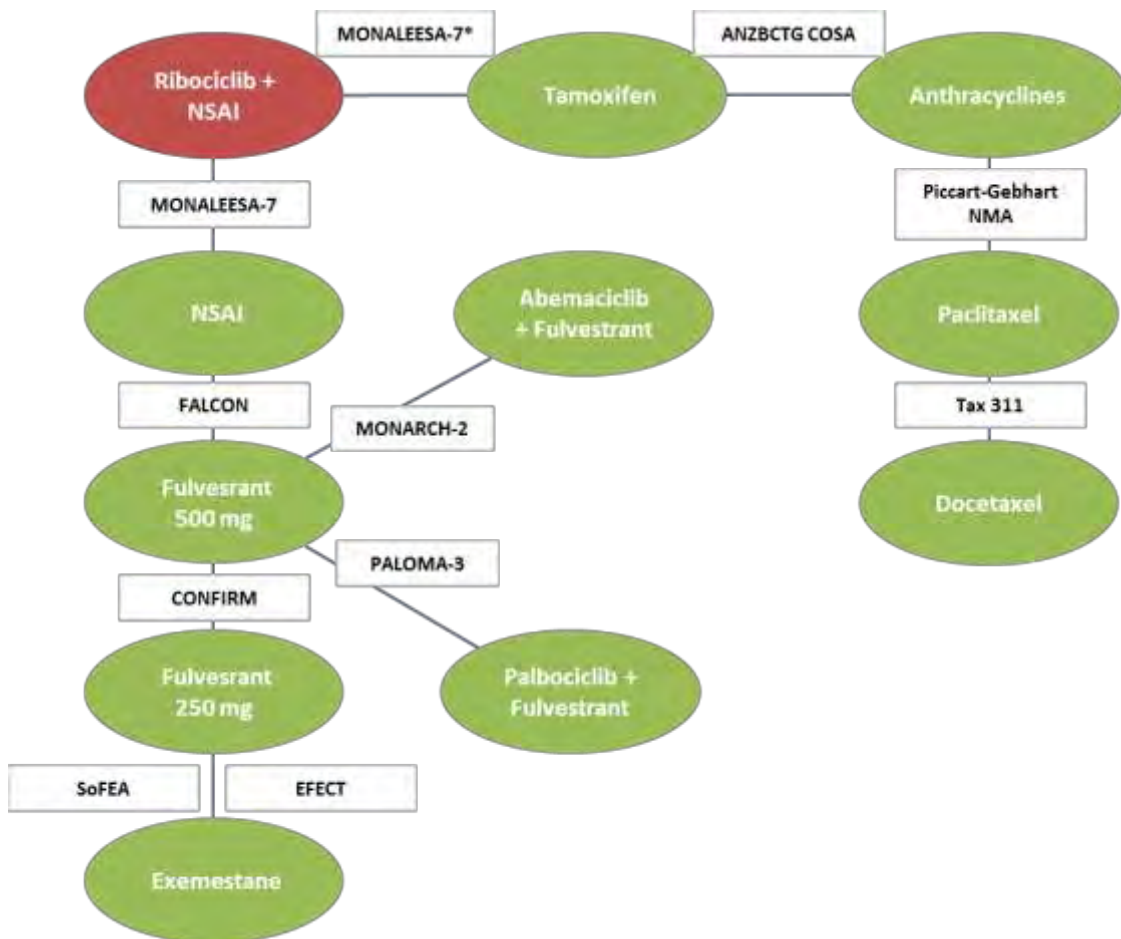


Figura 41. Rede de evidências científicas para as estimativas de SLP e SG dos comparadores

Os HR para SLP para os comparadores de interesse do modelo derivados nessa meta-análise são apresentados abaixo, na Tabela 58:

Tabela 58. HR para SLP dos comparadores.

Comparador	HR(95%CI) Comparador vs. IA
IA	1.00 (n/a , n/a)
Ribociclib + IA	0.58 (0.48, 0.70)
Exemestane	1.04 (0.77, 1.41)
Tamoxifeno	1.76 (1.16, 2.66)
Paclitaxel	2.09 (1.35, 3.24)

Os HR para SG derivados nessa meta-análise são apresentados abaixo, na Tabela 59.

Tabela 59. HR para SG dos comparadores.

Comparador	HR (95%CI) Comparador vs. NSAI
IA	1.00 (n/a , n/a)
Ribociclib + IA	0.70 (0.50, 0.98)
Exemestane	1.03 (0.67, 1.59)
Tamoxifen	1.17 (0.62, 2.22)
Paclitaxel	1.18 (0.61, 2.27)

Probabilidade de permanecer em tratamento (TTD – Time to discontinuation)

Pacientes recebendo ribociclibe + IA ou placebo + IA

As probabilidades de permanecer no tratamento (e as probabilidades complementares de descontinuação) foram estimadas usando dados de tempo de falha de paciente individual do MONALEESA-7 usando métodos semelhantes aos descritos acima para PFS e PPS. Em particular, as distribuições de sobrevida para o tempo de descontinuação ou morte do tratamento (TTD) para ribociclibe, IA e goserrelina foram estimadas separadamente para pacientes randomizados para ribociclibe + IA e placebo + IA. Para o primeiro grupo, o TTD foi estimado separadamente para ribociclibe, IA e goserrelina; para o último grupo, o TTD foi estimado separadamente para IA e goserrelina. TTD foi definido como o tempo desde a randomização até a descontinuação da medicação ou morte, o que ocorrer primeiro, com pacientes que não

descontinuaram ou morreram censurados no momento da censura por SG. No caso base, foi assumido que TTD para ribociclibe, IA ou goserrelina não pode exceder a SLP (ou seja, SLP é usado como um teto para TTD).

As distribuições empregadas no caso-base para cada medicamento estão resumidas na Tabela 60. Detalhes sobre os métodos e a lógica empregados para selecionar as distribuições são apresentados nas seções a seguir.

Tabela 60. Distribuições paramétricas utilizadas para o tempo para descontinuação do tratamento

Estratégia de tratamento	Droga	Distribuição
Ribociclibe + IA	Ribociclibe	Lognormal restrita
Ribociclibe + IA	IA	Gompertz restrita
Ribociclibe + IA	Goserrelina	Weibull restrita
IA	IA	Gompertz restrita
IA	Goserrelina	Weibull restrita

TTD para ribociclibe

Uma comparação das distribuições de sobrevivência Kaplan-Meier para SLP para ribociclibe + IA versus TTD de ribociclibe é mostrada na Figura 42. TTD de ribociclibe está abaixo da curva SLP para o ribociclibe + IA durante todo o seguimento. Os pacientes randomizados para o braço placebo + IA no MONALEESA-7 estavam recebendo placebo cego em vez de ribociclibe. O TTD do placebo cego para este grupo também está abaixo da SLP durante o seguimento do estudo.

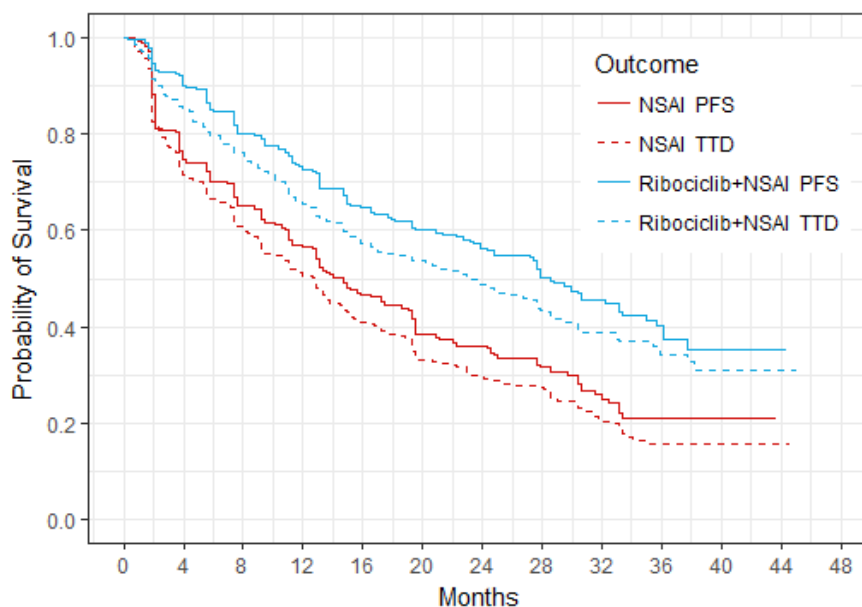
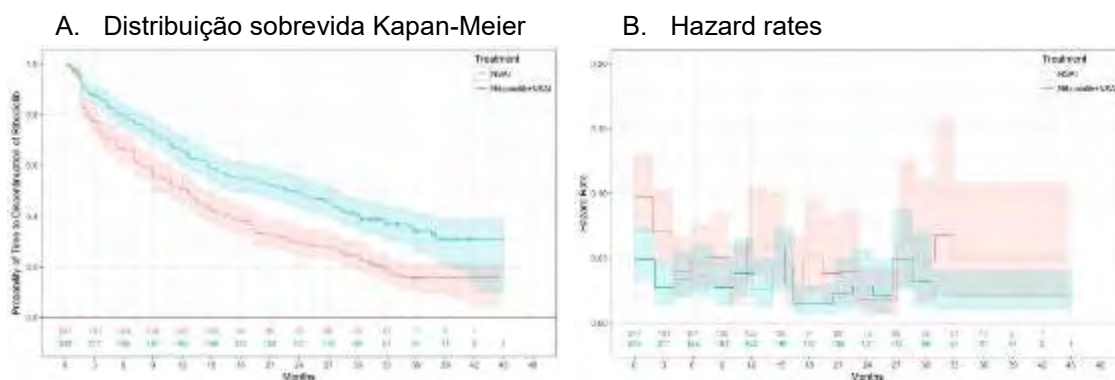
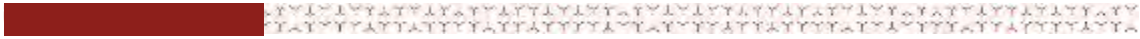


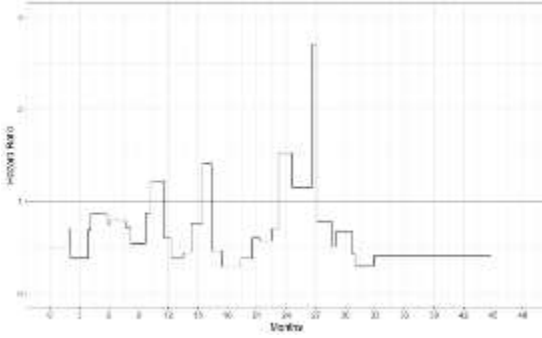
Figura 42. Comparação de SLP e TTD de Ribociclibe para o grupo do parceiro endócrino no MONALEESA-7, por braço randomizado.

As probabilidades de sobrevida Kaplan-Meier e as taxas de risco para TTD de ribociclibe entre pacientes que receberam ribociclibe + IA no MONALEESA-7 são relatadas na Figura 43. As taxas de risco para TTD de ribociclibe entre o grupo ribociclibe + IA oscilam de aproximadamente 0,01 a 0,05 até 30 meses, quando se estabilizam até o final do acompanhamento. O TTD para o grupo de tratamento com IA varia de 0,03 a 0,10, oscilando para cima e para baixo várias vezes ao longo do acompanhamento.





C. Hazard ratio



D. Tempo de sobrevida médio restrito

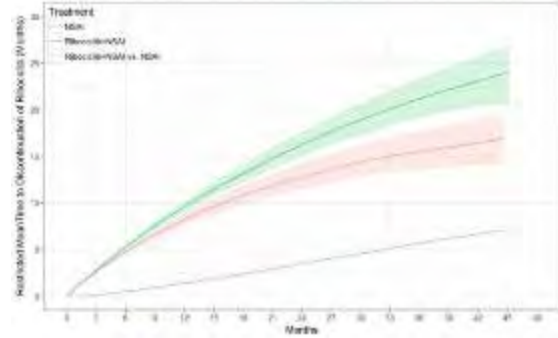
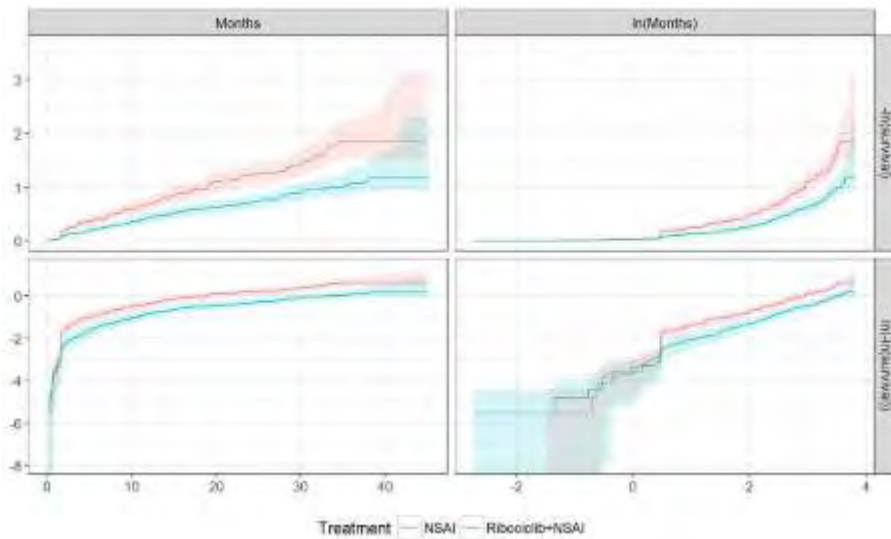


Figura 43. TTD de Ribociclibe ou Placebo Cego para a População Completa de MONALEESA-7, por Tratamento Randomizado.

Os gráficos de diagnóstico do efeito do tratamento e transformação para TTD de ribociclibe são mostrados na Figura 44. As curvas para $\ln(-\ln(\text{sobrevivência}))$ vs. $\ln(\text{meses})$ são aproximadamente lineares e paralelas após $\ln(\text{meses}) > 0,5$, sugerindo que uma distribuição Weibull pode seja apropriado. Isso é consistente com os gráficos de diagnóstico de sobreposição no painel B, que sugerem que um modelo de probabilidade proporcional ou de risco proporcional seria válido.

A. Diagnóstico de Transformação



B. Gráficos de diagnóstico de sobreposição de efeito de tratamento

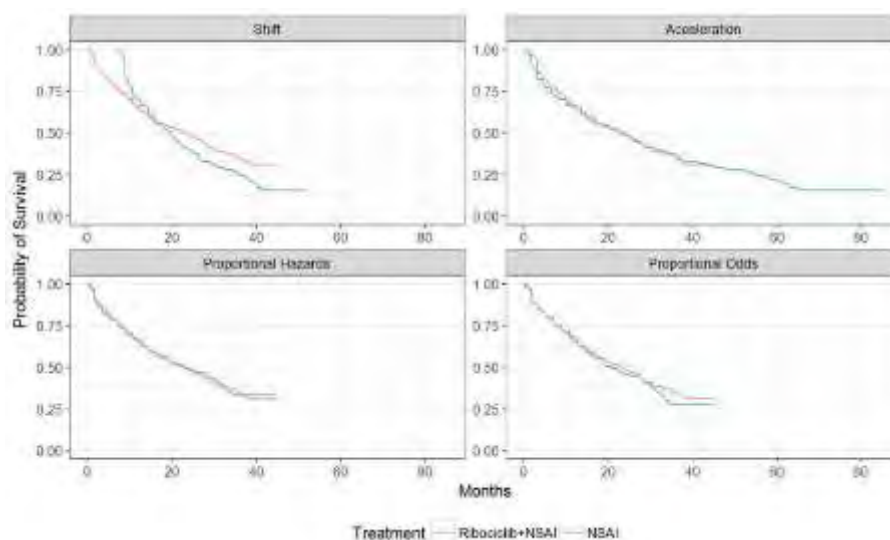


Figura 44. Gráficos de diagnóstico de efeito de tratamento e transformação para TTD de Ribociclibe + IA para o grupo do parceiro endócrino no MONALEESA-7, por braço randomizado.

A classificação das distribuições paramétricas ajustadas ao TTD de ribociclibe pelo BIC é mostrada na Figura 45. As cinco principais distribuições, de acordo com o BIC, foram as seguintes:

- Log-normal restrita;
- Gama generalizada restrita;
- RCS Weibull restrita;
- Lognormal irrestrita;
- Log-logístico restrita.

As distribuições de melhor ajuste de acordo com AIC e AICc são geralmente consistentes com a estatística BIC, com a exceção de que a gama generalizada irrestrita está entre as cinco primeiras para o primeiro critério, mas não entre as cinco primeiras de acordo com o BIC. As distribuições restritas de gama generalizadas e restritas de Weibull RCS - que têm quatro parâmetros cada - têm o melhor ajuste estatístico de acordo com AIC e AICc, enquanto a lognormal restrita - que tem três parâmetros - tem o melhor ajuste de acordo com BIC. Conforme afirmado acima, a estatística BIC penaliza distribuições com maior número de parâmetros.

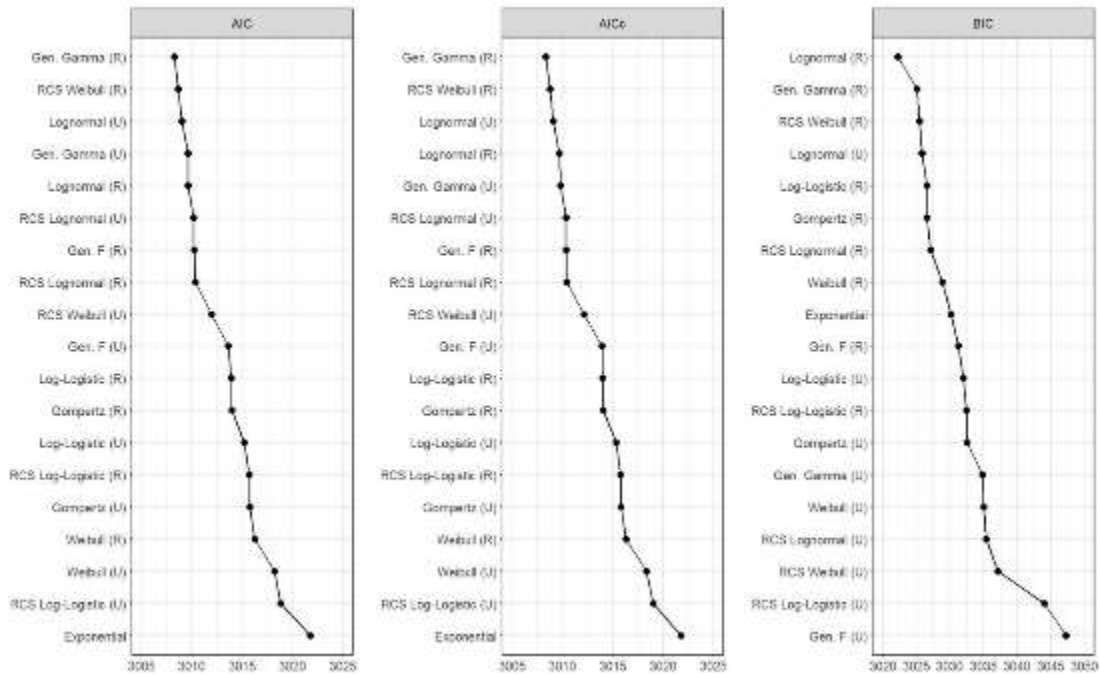


Figura 45. BIC para Distribuições Paramétricas ajustadas ao TTD para Ribociclíbe ou Placebo Cego para a População Completa da MONALEESA-7.

As distribuições paramétricas de sobrevida para TTD de ribociclíbe durante o período de teste são mostradas na Figura 46. As distribuições lognormal restrita, lognormal irrestrita e log-logística restrita têm um bom ajuste visual para TTD de ribociclíbe, embora tendam a subestimar ligeiramente o KM TTD para o grupo ribociclíbe + IA entre os meses 18 e 27. As distribuições restritas de gama generalizadas e restritas de Weibull RCS parecem ter o melhor ajuste visual para as curvas KM observadas; no entanto, nenhuma dessas distribuições tem o melhor ajuste estatístico com base no BIC.

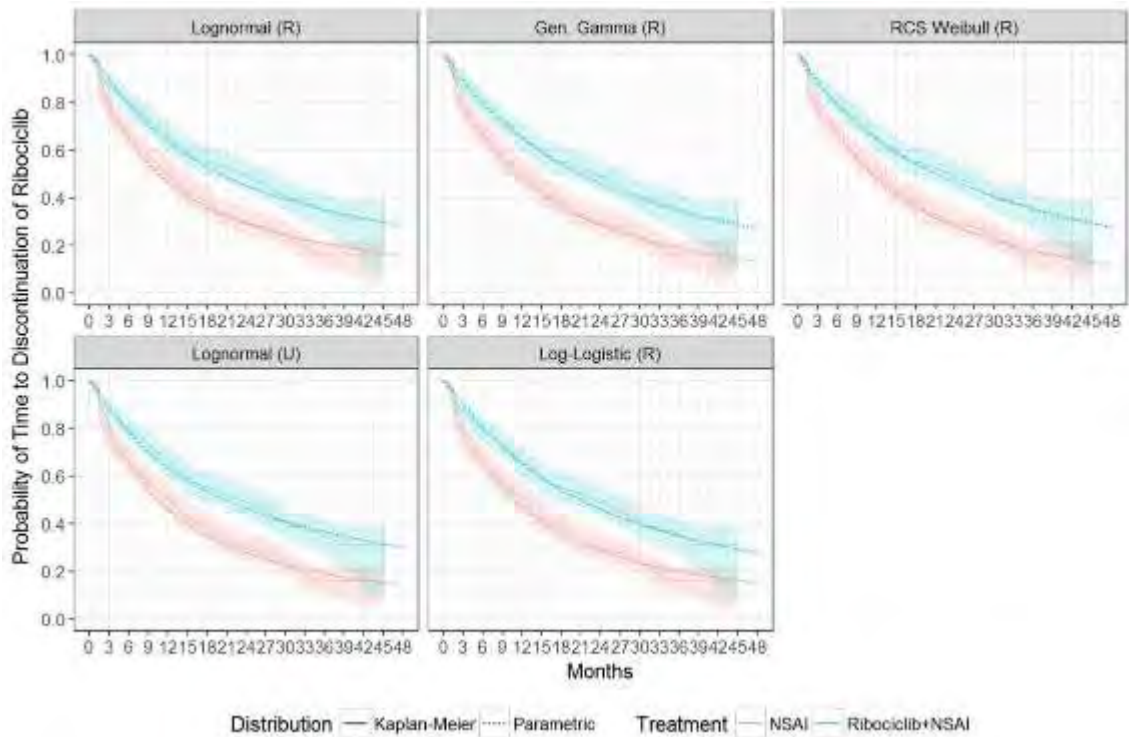


Figura 46. Distribuições paramétricas de sobrevivência ajustadas ao TTD de Ribociclib para Pacientes Recebendo Ribociclibe + IA no MONALEESA-7.

As taxas de risco durante o seguimento para as cinco melhores distribuições paramétricas de sobrevivência para TTD de ribociclibe são mostradas na Figura 47. Para todas as distribuições mostradas, os riscos projetados para o grupo de tratamento com ribociclibe + IA atingem um pico em aproximadamente três meses e, em seguida, diminuir de forma constante durante o período de seguimento do estudo. Isso geralmente é consistente com as taxas de risco não paramétrico para o braço de tratamento com ribociclibe + IA, particularmente no final do seguimento. Os riscos projetados para o grupo de tratamento com IA também atingem o pico próximo aos três meses e diminuem continuamente depois disso; no entanto, isso tende a subestimar moderadamente os riscos não paramétricos de aproximadamente o mês 30 até o final do seguimento para este grupo de tratamento.

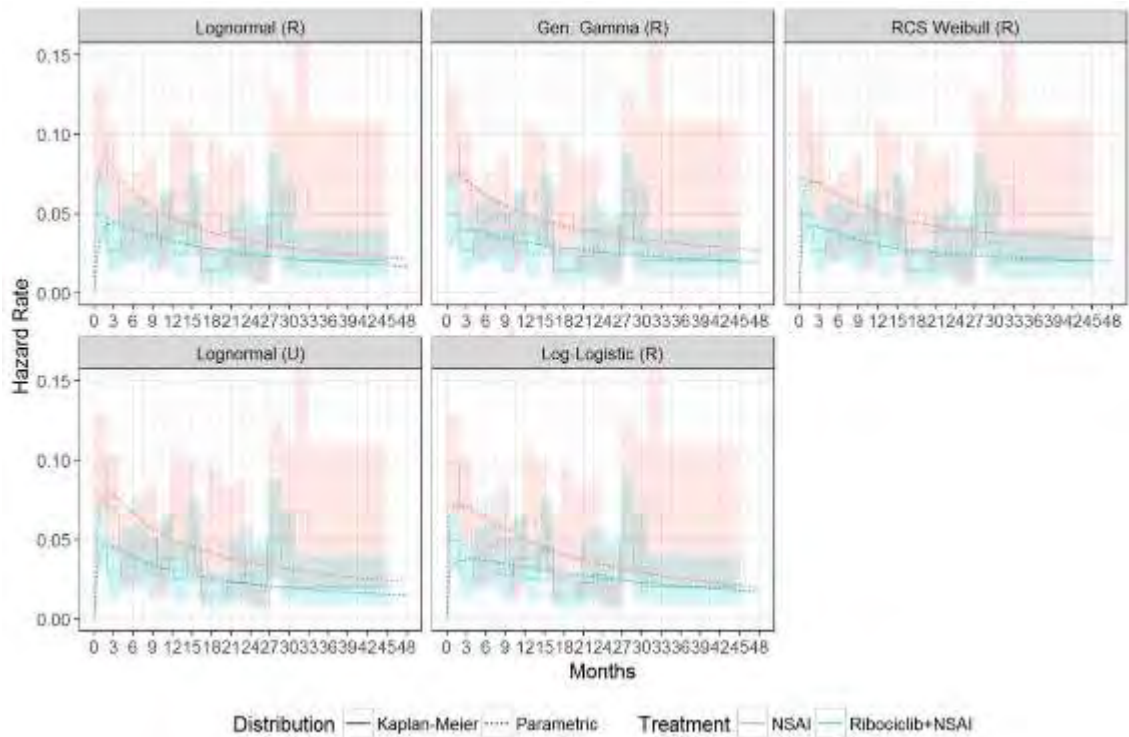


Figura 47. Taxas de risco para distribuições paramétricas ajustadas ao TTD de Ribociclibe para Pacientes que Recebem Ribociclibe + IA no MONALEESA-7.

As projeções de longo prazo de TTD para ribociclibe são mostradas na Figura 48. Todas as cinco distribuições de melhor ajuste geram projeções semelhantes de TTD para o ribociclibe mais o grupo IA. O marco de TTD em 120 meses (10 anos) para este grupo de tratamento varia de aproximadamente 8% a 13%. O TTD projetado com base na restrição log-normal é de aproximadamente 10% em 120 meses, o que é intermediário entre as outras distribuições de melhor ajuste. O TTD projetado para o grupo IA também é semelhante para as cinco distribuições, que variam de aproximadamente 0% a 4% em 120 meses. Deve-se observar que essas projeções não incorporam mortalidade por outras causas que não de CM, que é capturada separadamente no modelo.

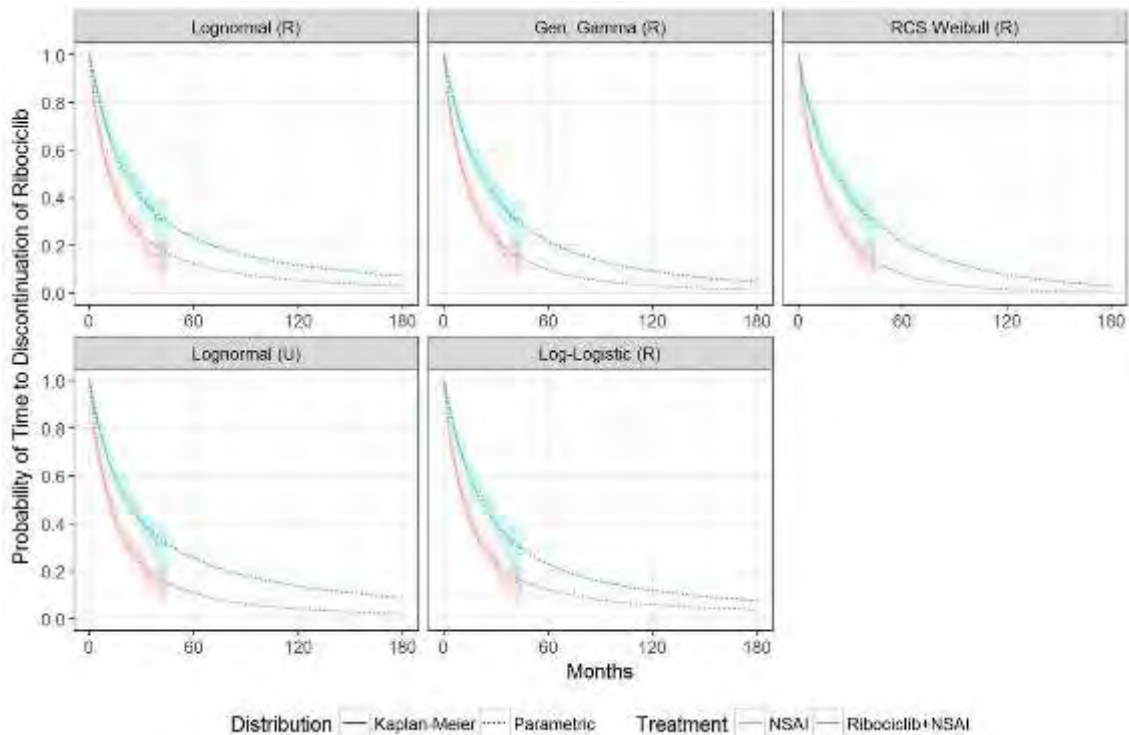


Figura 48. Projeções de Longo Prazo de TTD de Ribociclibe para Pacientes que Recebem Ribociclibe mais um NSAI em MONALEESA-7.

A análise do caso base utilizou a distribuição log-normal restrita porque teve o melhor ajuste estatístico, bom ajuste visual e produz projeções de longo prazo de TTD que são consistentes com as outras distribuições paramétricas de melhor ajuste de acordo com o BIC.

TTD para IA

Uma comparação das distribuições de sobrevivida Kaplan-Meier para SLP para ribociclibe + IA e placebo + IA versus TTD de IA é mostrada na Figura 49. TTD de IA no ribociclibe + está abaixo da curva de SLP durante todo o seguimento. TTD de IA no grupo placebo mais IA também está abaixo da curva de SLP durante a maior parte do período de seguimento do estudo após aproximadamente 8 meses. Este padrão é semelhante ao do TTD do ribociclibe descrito acima.

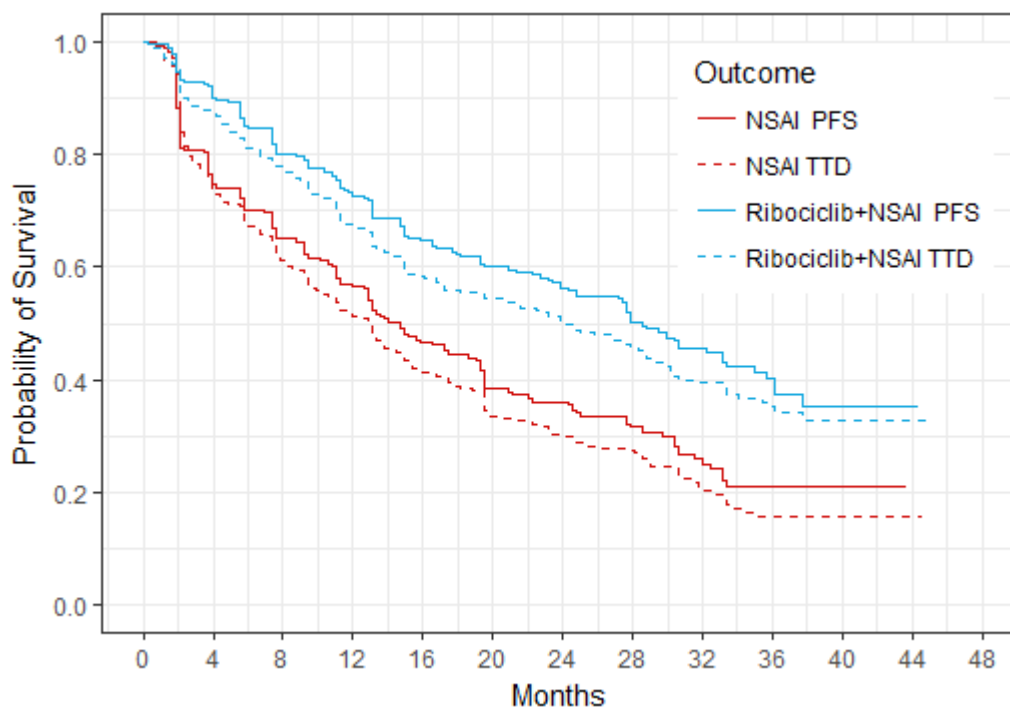
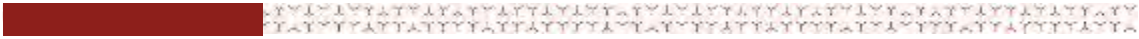
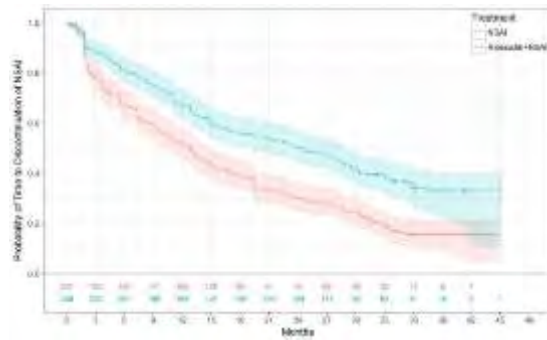


Figura 49. Comparação de SLP e TTD de IA para o Grupo de Parceiro Endócrino de IA no MONALEESA-7, por braço randomizado.

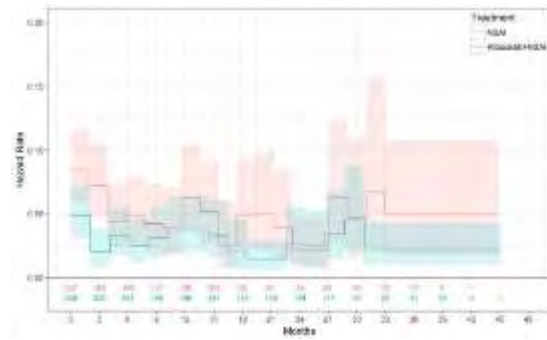
Probabilidades de sobrevida de Kaplan-Meier, taxas de risco, HRs dependentes do tempo e TSMR para TTD de IA entre o grupo de parceiros endócrinos IA no MONALEESA-7, por tratamento randomizado, são relatados na Figura 50. As taxas de risco para TTD de pico de IA inicialmente aumentam e diminuem várias vezes durante o restante do período de seguimento do estudo, para ambos os grupos de tratamento.



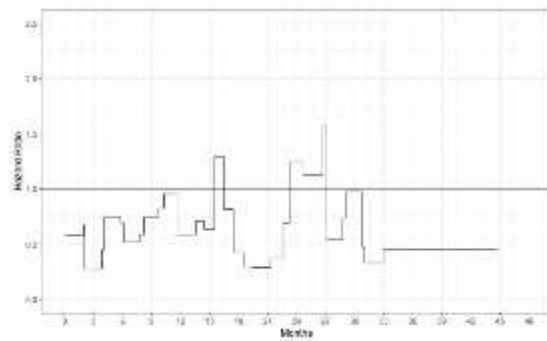
A. Distribuição sobrevida Kapan-Meier



B. Hazard rates (taxas de risco)



C. Hazard ratio



D. Tempo de sobrevida médio restrito

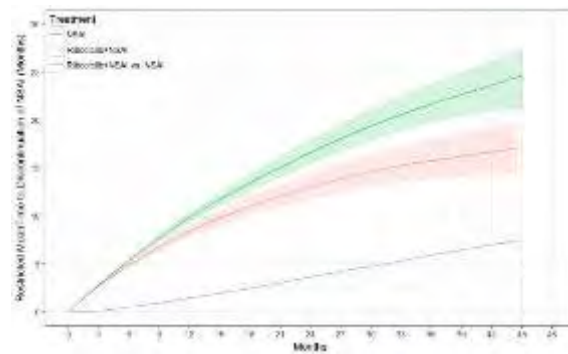
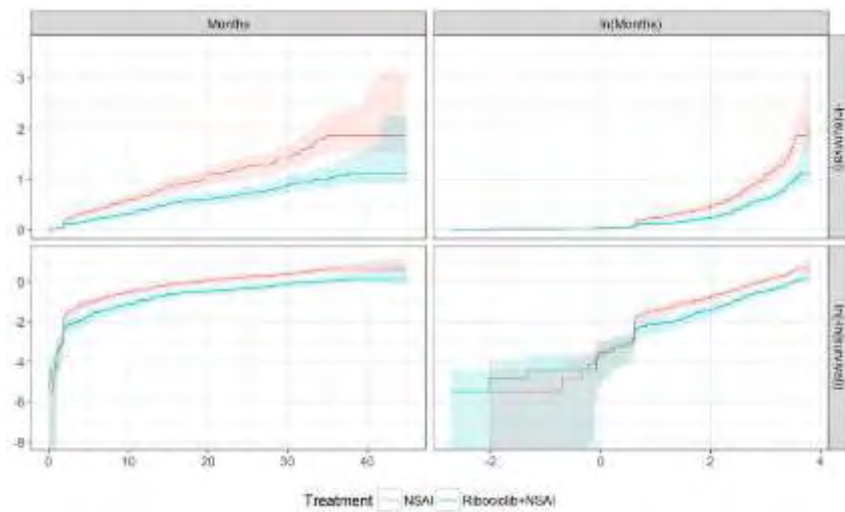


Figura 50. TTD de NSAI para o grupo parceiro endócrino IA em MONALEESA-7, por Tratamento Randomizado.

Os gráficos de diagnóstico de transformação e efeito de tratamento para TTD de um IA são mostrados na Figura 51. Após aproximadamente $\ln(\text{meses}) > 0$ ($\text{meses} > 1$), os gráficos de $\ln(-\ln[\text{sobrevivência}])$ vs. $\ln(\text{meses})$ para ribociclibe + IA vs. placebo + IA são aproximadamente linhas retas e paralelas, sugerindo que as distribuições de Weibull podem ser apropriadas. Esta conclusão é apoiada pelos gráficos de diagnóstico do efeito de tratamento, que sugerem riscos proporcionais ou modelos de probabilidades proporcionais podem ser válidos.

A. Diagnóstico de Transformação



B. Gráficos de diagnóstico de sobreposição de efeito de tratamento

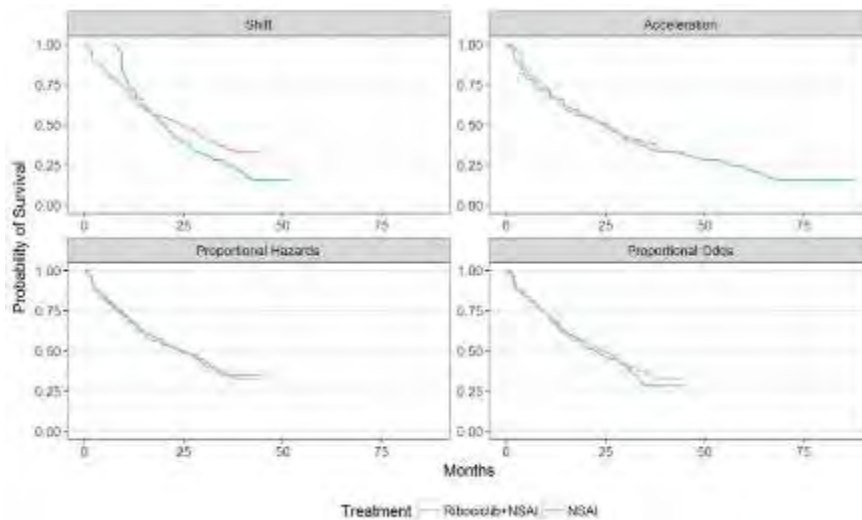


Figura 51. Gráficos de diagnóstico de efeito de transformação e tratamento para TTD de IA para o grupo parceiro endócrino no MONALEESA-7, por braço randomizado.

A classificação das distribuições paramétricas ajustadas ao TTD de IA pelo BIC é mostrada na Figura 52. As cinco principais distribuições, de acordo com o BIC, foram as seguintes:

- Exponencial;
- Gompertz restrita;

- RCS Weibull restrita;
- Logística restrita;
- Gama generalizada restrita.

As cinco principais distribuições de acordo com AIC e AICc incluem a gama generalizada irrestrita, RCS log-normal irrestrita e distribuições restritas F generalizadas, que não estão entre as cinco primeiras de acordo com o BIC.

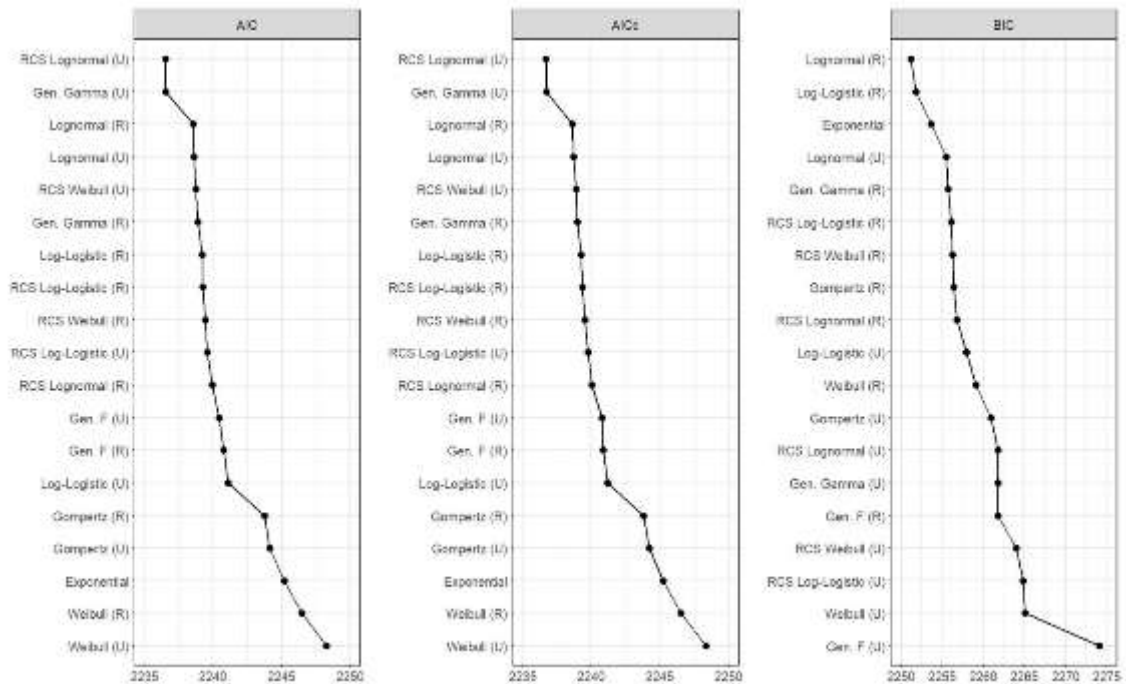


Figura 52. Critérios de informação bayesiana para distribuições paramétricas ajustadas ao TTD de NSAI para o NSAI Endocrine Partner Group em MONALEESA-7.

As projeções para TTD de IA durante o período de estudo para essas distribuições são mostradas na Figura 53. As distribuições Gompertz restrita, RCS Weibull restrita e gama generalizada restrita têm excelente ajuste visual para o KM TTD para ambos os grupos de tratamento para a totalidade do seguimento acima. A distribuição log-logística restrita tem bom ajuste visual, embora o TTD projetado com este modelo superestime ligeiramente o TTD para o grupo de tratamento com IA de 33 a 45 meses. Embora a distribuição exponencial também tenha um bom ajuste visual para a maior parte do acompanhamento, ela tende a subestimar o TTD para ambos os braços de tratamento no final do seguimento. Este último achado pode refletir relativamente poucos pacientes

em risco e uma falta de eventos durante os meses que antecederam o último evento observado.

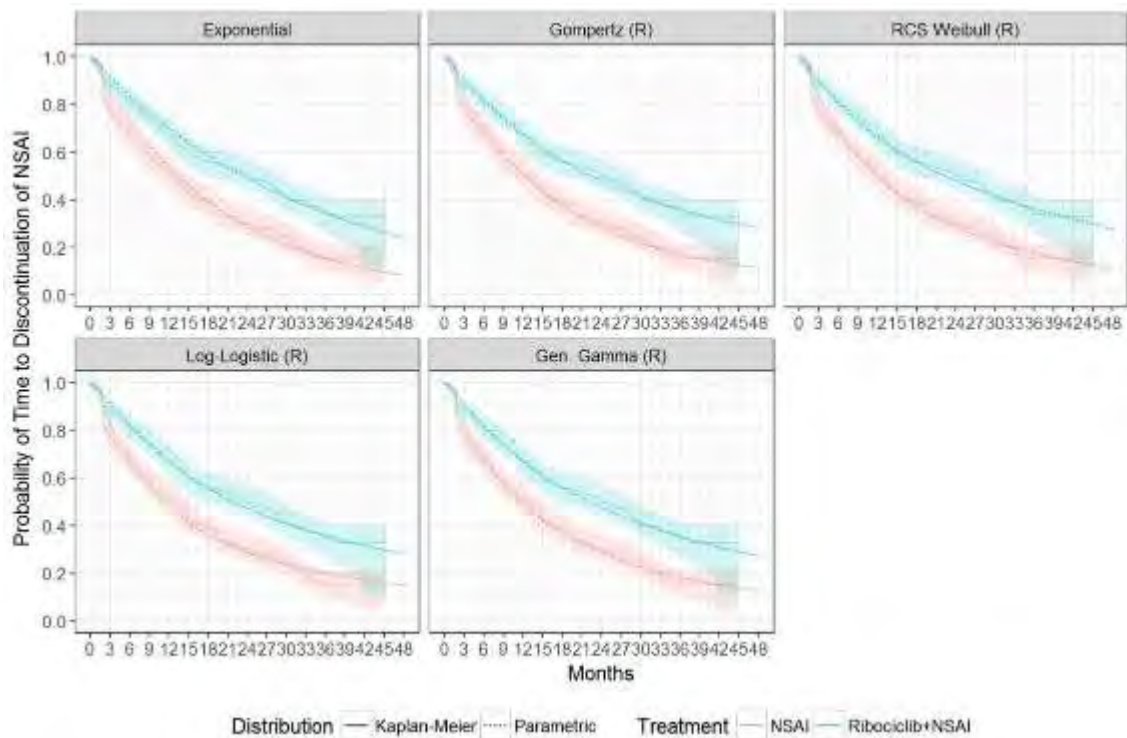


Figura 53. Distribuições paramétricas de sobrevida ajustadas ao TTD de IA para o grupo parceiro endócrino IA no MONALEESA-7, por braço randomizado.

As taxas de risco durante o acompanhamento do ensaio para as cinco melhores distribuições paramétricas de sobrevida para TTD de IA são mostradas na Figura 54. A distribuição exponencial tem uma taxa de risco constante, que produz riscos projetados que são relativamente consistentes com os riscos não paramétricos para ambos grupos de tratamento no final do período de acompanhamento. Todas as outras quatro principais distribuições do BIC tiveram taxas de risco que diminuíram continuamente durante o acompanhamento. Isso resulta em taxas de risco projetadas que correspondem de perto aos riscos não paramétricos para o grupo de tratamento com ribociclibe + IA. No entanto, os riscos projetados para o grupo de tratamento com IA tendem a subestimar os riscos não paramétricos no final do acompanhamento. Este último achado pode refletir relativamente poucos pacientes em risco neste momento.

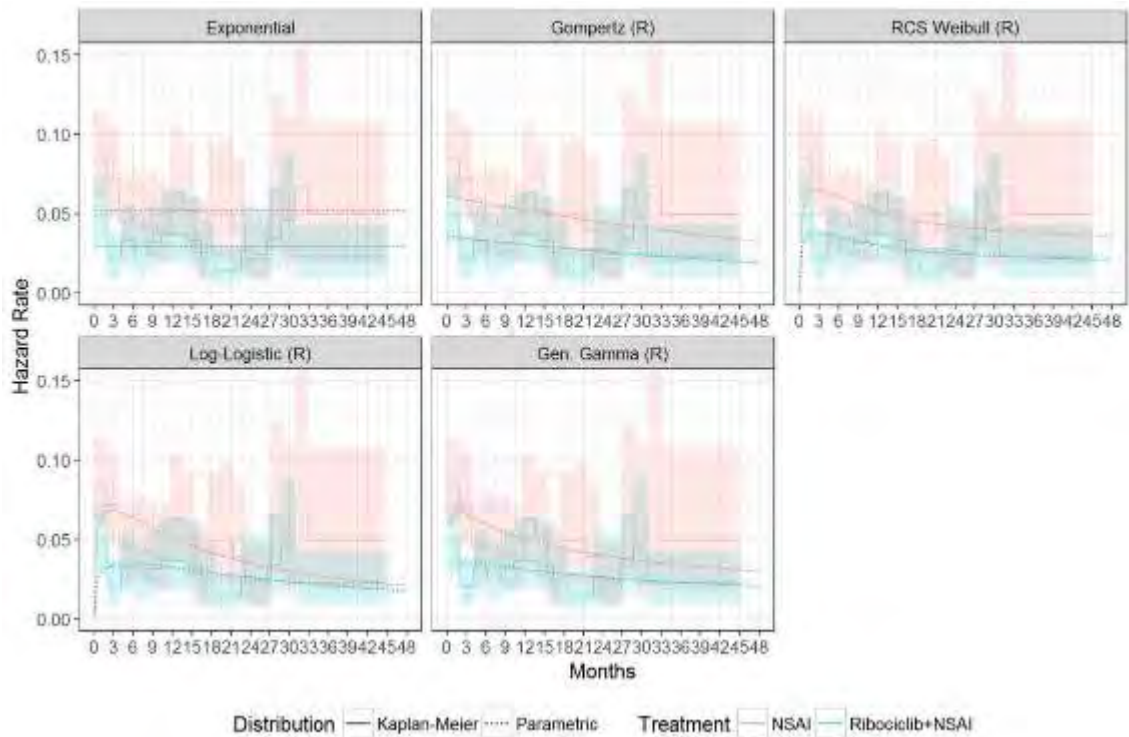


Figura 54. Taxas de risco para distribuições de sobrevivência paramétrica ajustadas ao TTD de IA para o grupo parceiro endócrino de IA em MONALEESA-7, por braço randomizado.

As projeções de longo prazo de TTD de IA são mostradas na Figura 55. A distribuição exponencial se destaca entre as outras distribuições de melhor ajuste para produzir TTD projetado rapidamente após o final do acompanhamento do estudo. O TTD projetado em 120 meses (10 anos) com base nesta distribuição é de 0% e aproximadamente 5% para o grupo de tratamento com IA e ribociclibe + IA, respectivamente. As distribuições de melhor ajuste restantes produzem TTD projetado em 120 meses variando de 1% a 6% e 8% a 11% para os grupos de tratamento com IA e ribociclibe + IA, respectivamente. Deve-se observar que essas projeções não incorporam mortalidade por outras causas que não CM, que é capturada separadamente no modelo.

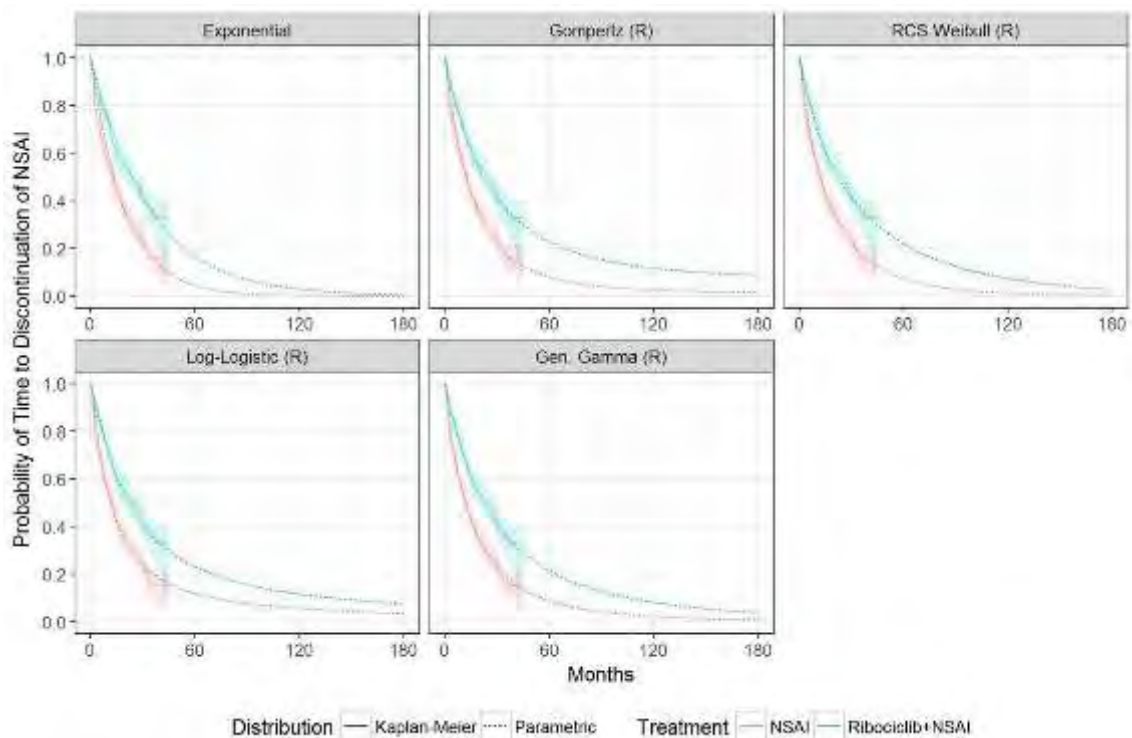


Figura 55. Projeções de longo prazo de TTD de NSA para o grupo parceiro endócrino de NSA na MONALEESA-7, por tratamento randomizado.

Embora a distribuição exponencial tenha o melhor ajuste estatístico de acordo com o BIC, as taxas de risco projetadas são muito mais altas do que as outras distribuições de melhor ajuste, particularmente para o grupo de tratamento com IA. Isso resulta em TTD projetado para o grupo de IA que chega a 0% em aproximadamente 90 meses. Em contraste, a SLP projetada para o grupo IA com base na distribuição de melhor ajuste é de aproximadamente 10% neste momento. Conforme mostrado na Figura 49 acima, a KM da SLP é consistentemente aproximadamente 4% maior do que KM TTD para o grupo IA. Com base nesses achados, o ajuste da distribuição exponencial para TTD de IA provavelmente resultaria em custos substancialmente subestimados de aquisição de medicamentos. Como tal, a distribuição Gompertz restrita foi utilizada para o caso base porque tinha o segundo melhor ajuste estatístico para os dados observados, tinha excelente ajuste visual para as curvas KM e produz projeções de longo prazo de TTD que são intermediárias entre as outras modelos de melhor ajuste

TTD para goserrelina:

A comparação das distribuições de sobrevivência de Kaplan-Meier para SLP para ribociclibe + IA e placebo + IA versus TTD de goserrelina é mostrado na Figura 56. TTD de

goserrelina para ambos os grupos de tratamento está abaixo das curvas SLP correspondentes durante a maior parte do acompanhamento. Este padrão é semelhante ao do TTD do ribociclib e do TTD IA, conforme descrito acima.

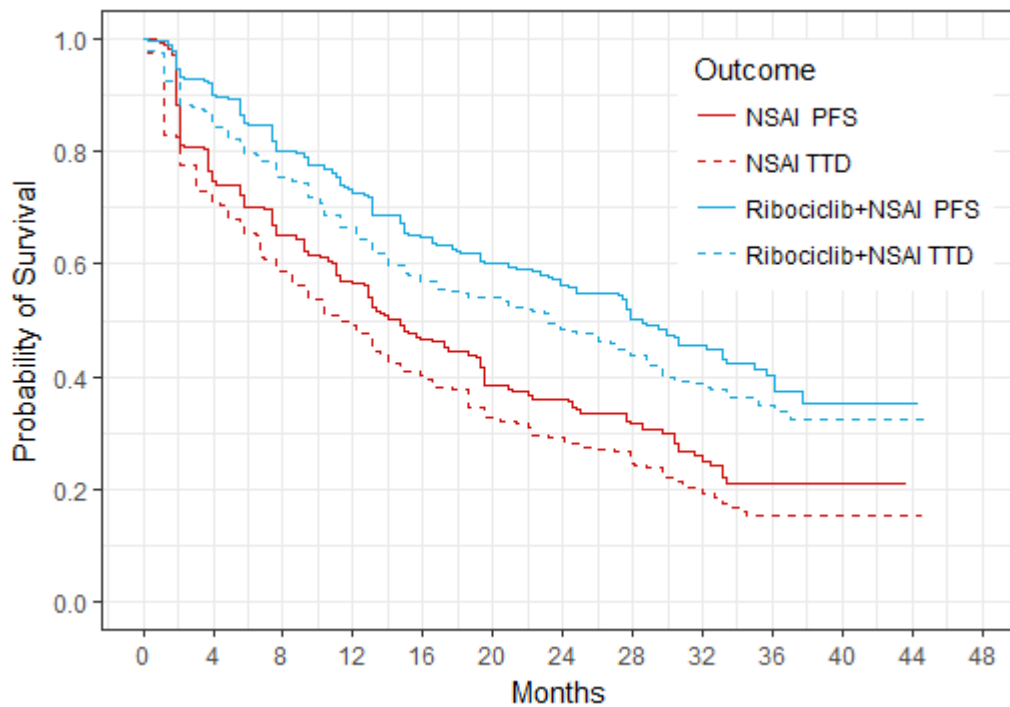
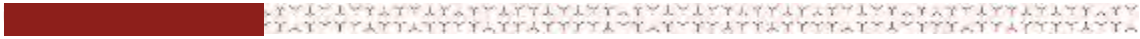
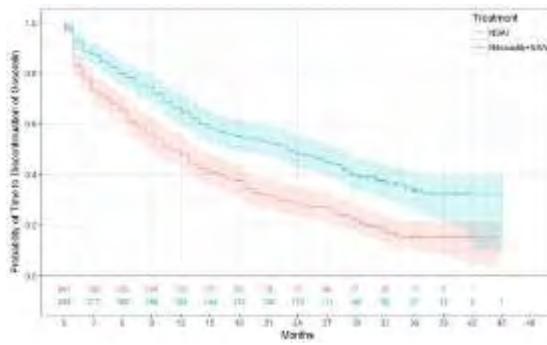


Figura 56. Comparação de PFS e TTD de goserrelina para o grupo parceiro endócrino IA de MONALEESA-7, por braço randomizado.

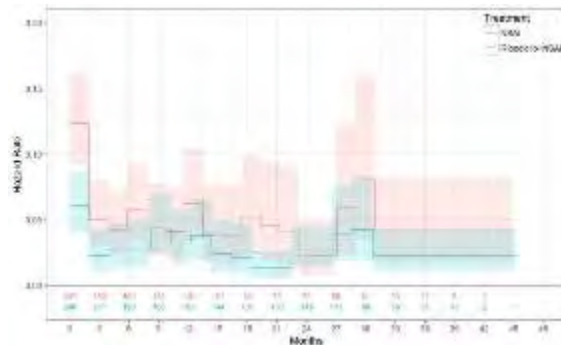
Probabilidades de sobrevida de Kaplan-Meier, taxas de risco, HRs dependentes do tempo, TSMR para TTD de goserrelina entre o grupo de parceiro endócrino IA em MONALEESA-7, por tratamento randomizado, são relatadas na Figura 57. As taxas de risco para TTD de goserrelina são mais altas inicialmente e então diminuir no mês três antes de se tornar relativamente estável, com um número de períodos caracterizados por um pequeno aumento e diminuição dos riscos ao longo do período de acompanhamento do ensaio para ambos os grupos de tratamento.



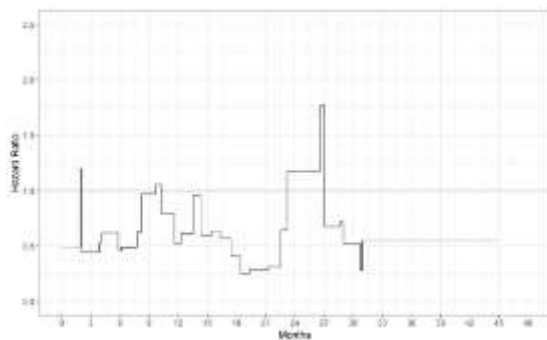
A. Distribuição sobrevida Kapan-Meier



B. Hazard rates (taxas de risco)



C. Hazard ratio



D. Tempo de sobrevida médio restrito

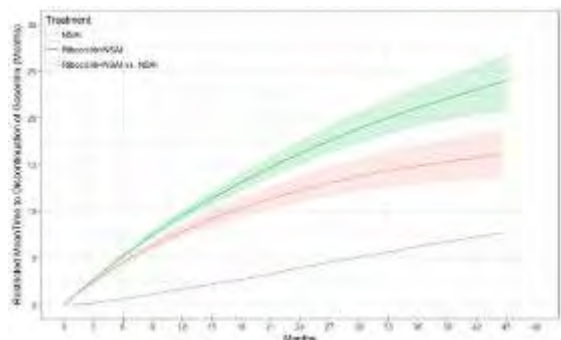
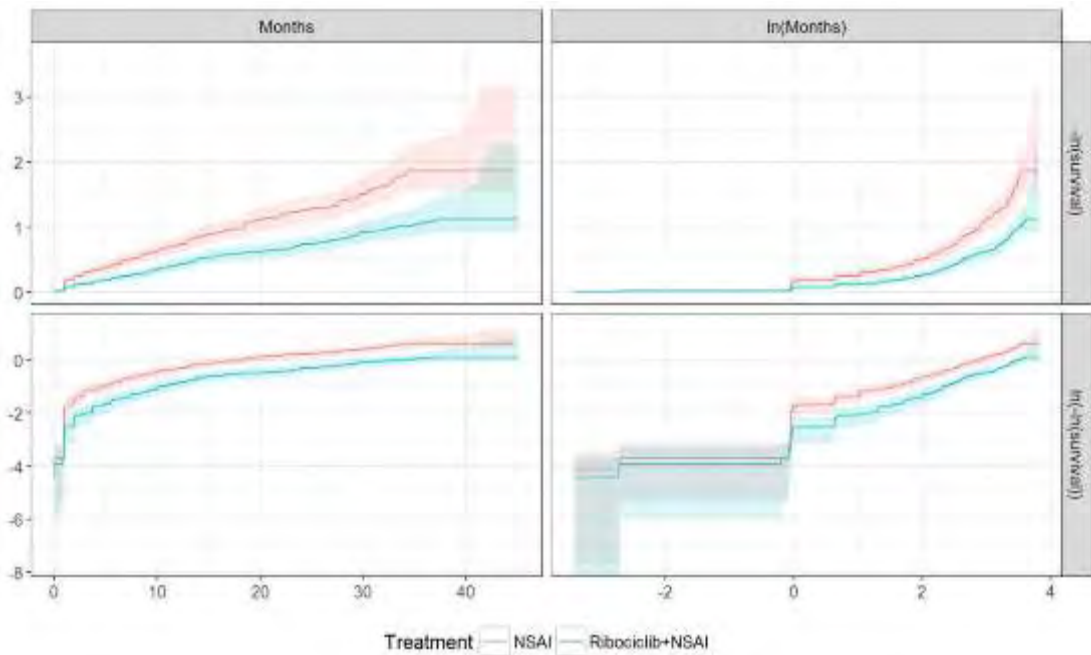


Figura 57. TTD de gosserrelina para o grupo parceiro endócrino IA em MONALEESA-7, por braço randomizado.

Os gráficos de diagnóstico de transformação e efeito de tratamento para TTD de IA são mostrados na Figura 58. Após aproximadamente $\ln(\text{meses}) > 0$ ($\text{meses} > 1$), os gráficos de $\ln(-\ln[\text{sobrevivência}])$ vs. $+\text{IA}$ vs. $\text{placebo} + \text{IA}$ são aproximadamente linhas retas e paralelas, sugerindo que as distribuições de Weibull podem ser apropriadas. Esta conclusão é apoiada pelos gráficos de diagnóstico do efeito do tratamento, que sugerem riscos proporcionais ou modelos de probabilidades proporcionais podem ser válidos.

A. Diagnóstico de transformação



B. Gráficos de diagnóstico de sobreposição de efeito de tratamento

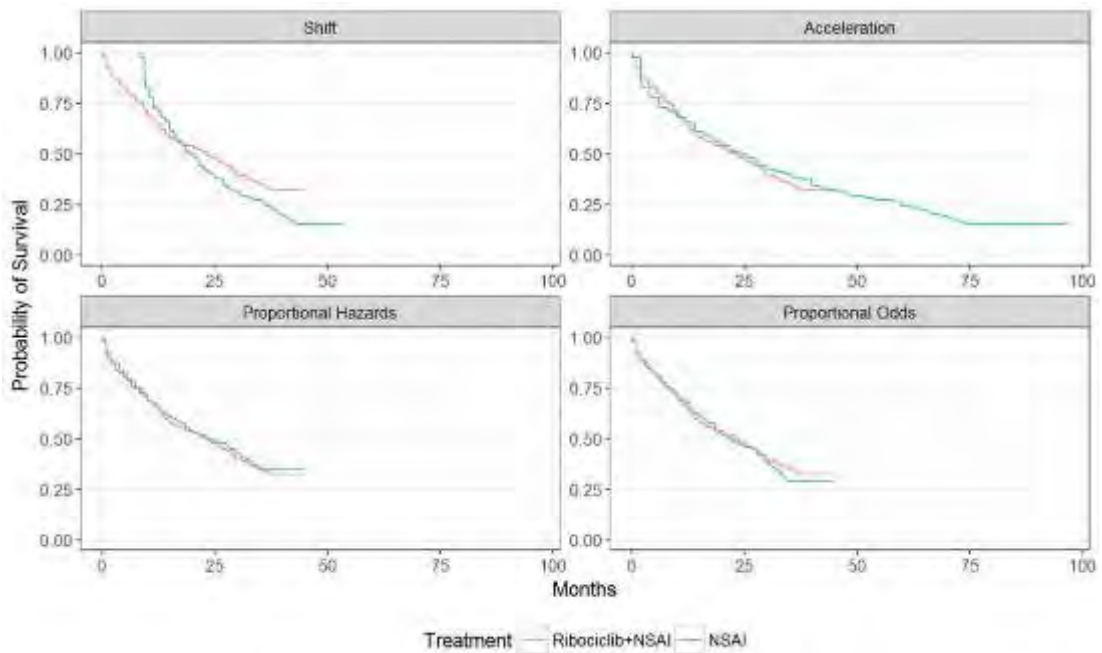


Figura 58. Gráficos de diagnóstico de transformação e de efeito tratamento para TTD de goserrelina para o parceiro endócrino IA de MONALEESA-7, por braço randomizado.

A classificação de distribuições paramétricas ajustadas ao TTD de gossrerelina por BIC é mostrada na Figura 59. As cinco principais distribuições, de acordo com BIC, foram as seguintes:

- Weibull restrita;
- Weibull irrestrita;
- Gama generalizada restrita;
- RCS Weibull restrita; e
- RCS lognormal restrita.

Com exceção do modelo F generalizado restrito, as cinco principais distribuições de acordo com AIC e AICc incluem todas as mesmas distribuições nas cinco primeiras de acordo com o BIC.

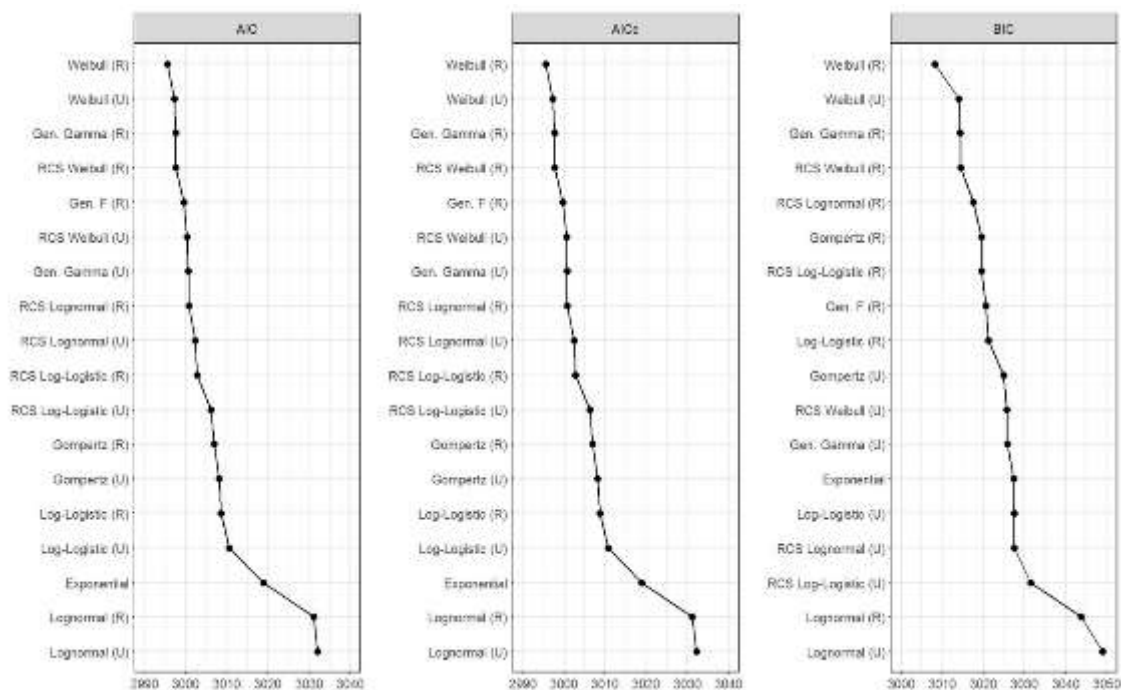


Figura 59. Critérios de informação bayesiana para distribuições paramétricas ajustadas ao TTD de Goserelina para o NSAI Endocrine Partner Group em MONALEESA-7.

As projeções para TTD de gossrerelina durante o período do estudo para essas distribuições são mostradas na Figura 60. Todas as cinco principais distribuições por

BIC têm excelente ajuste visual para o TTD de curva de goserrelina para ambos os grupos de tratamento durante o período de teste.

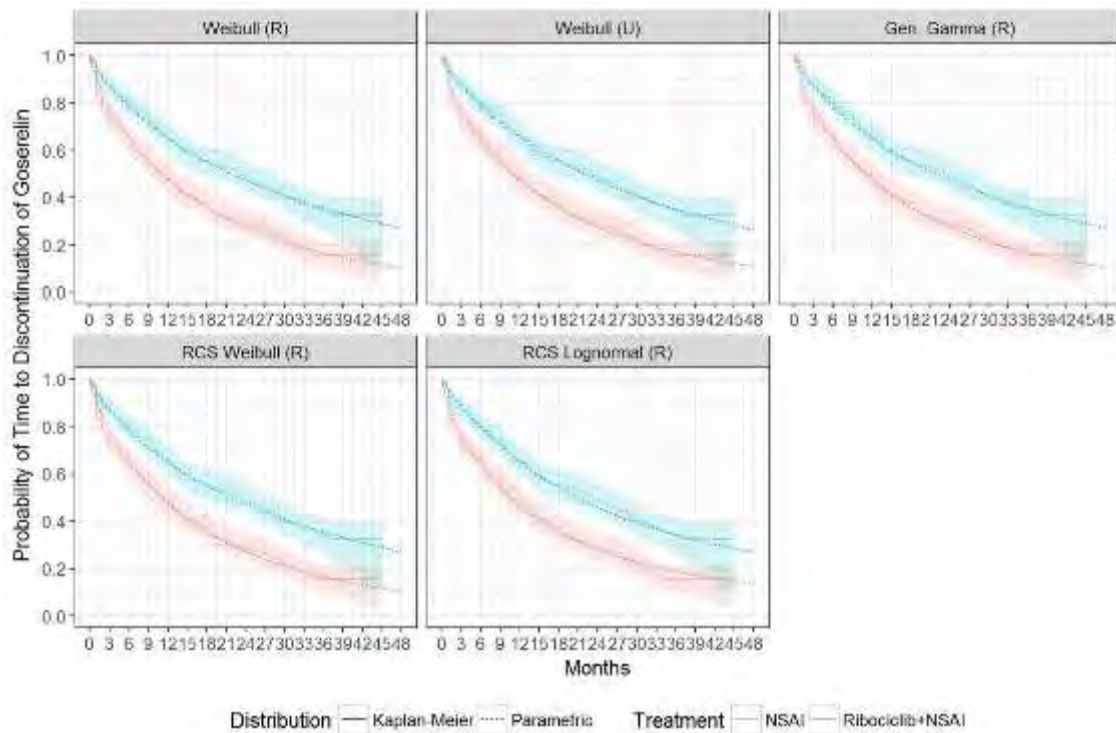


Figura 60. Distribuições paramétricas de sobrevivência ajustadas ao TTD de goserrelina para o grupo parceiro endócrino IA no MONALEESA-7, por braço randomizado.

As taxas de risco durante o acompanhamento do estudo para as cinco principais distribuições paramétricas de sobrevivência para TTD de goserrelina são mostradas na Figura 61. As taxas de risco projetadas para as cinco principais distribuições por BIC são mais altas inicialmente e, em seguida, diminuem continuamente durante o período de acompanhamento, o que é consistente com os riscos não paramétricos observados. Os modelos Weibull restrito, Weibull irrestrito, gama generalizada restrita e RCS Weibull restrito produzem riscos projetados que correspondem muito de perto às taxas de risco não paramétrico. No final do acompanhamento, os riscos projetados com o modelo restrito lognormal RCS subestima moderadamente os riscos não paramétricos para o grupo de IA.

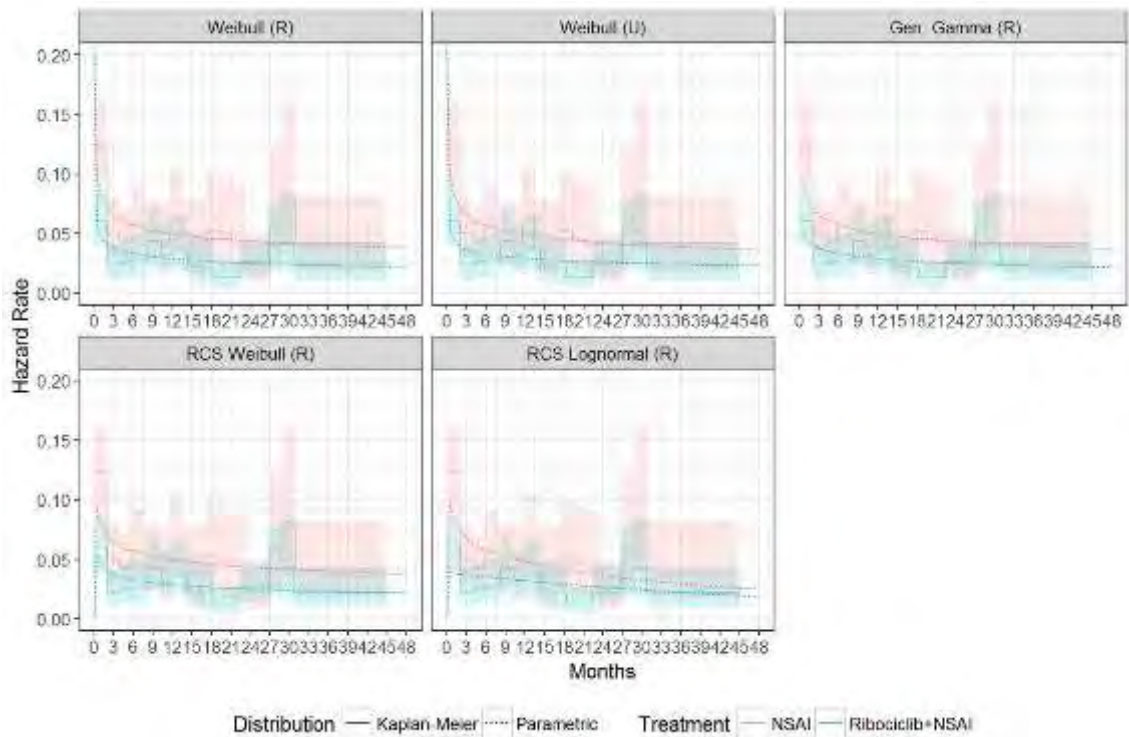


Figura 61. Taxas de risco para distribuições de sobrevivência paramétrica ajustadas para TTD de goserrelina para o grupo parceiro endócrino IA no MONALEESA-7, por braço randomizado.

As projeções de longo prazo do TTD da goserrelina são mostradas na Figura 62. Os modelos Weibull restrito, Weibull irrestrito, gama generalizada restrita e RCS Weibull restrito produzem projeções de longo prazo semelhantes de TTD, com probabilidades de referência em 120 meses (10 anos) de aproximadamente 0% para o grupo AI e na faixa de 5% a 7% para o grupo ribociclibe mais AINE. O RCS lognormal restrito produz projeções ligeiramente maiores de TTD em comparação com os outros modelos de melhor ajuste, com probabilidades de referência em 120 meses de aproximadamente 3% e 10% para o grupo IA e ribociclibe + IA, respectivamente. Deve-se observar que essas projeções não incorporam mortalidade por outras causas que não CM, que é capturada separadamente no modelo.

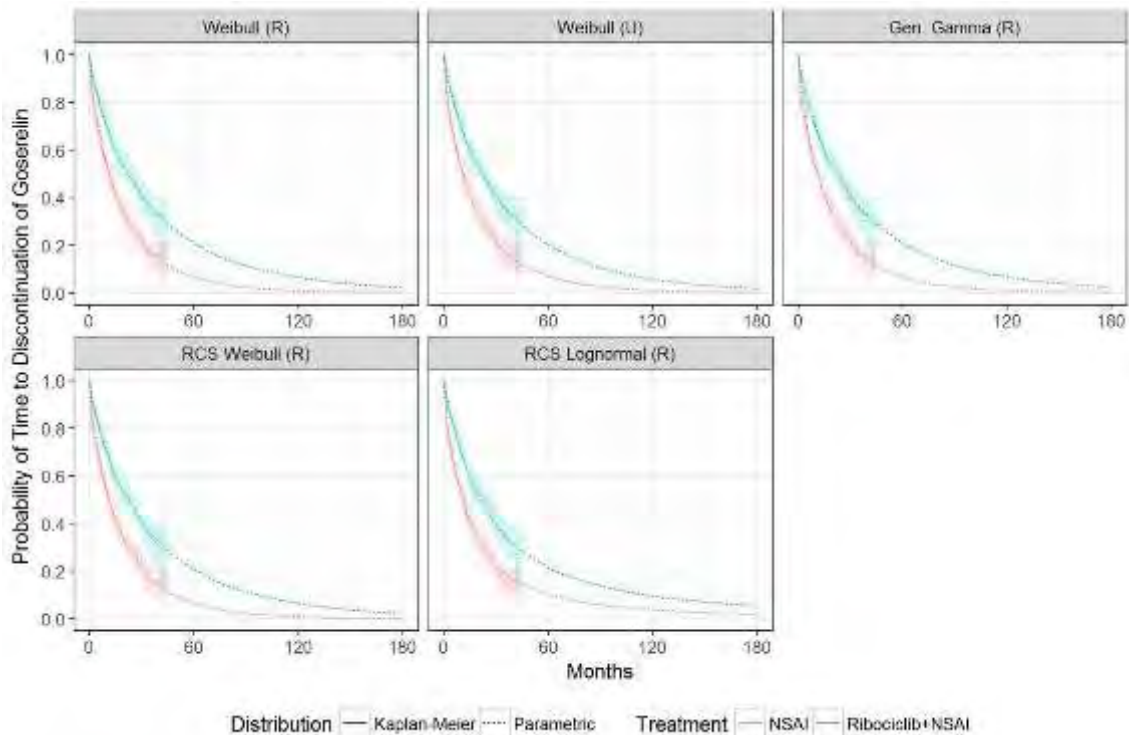


Figura 62. Projeções de longo prazo de TTD de goserelina para o grupo parceiro endócrino NSAI em MONALEESA-7, por tratamento randomizado.

A distribuição Weibull restrita foi utilizada para o caso base porque tinha o melhor ajuste estatístico para os dados, excelente ajuste visual para as curvas KM, taxas de risco que são consistentes com os riscos não paramétricos e TTD projetado que era aproximadamente intermediário entre as outras distribuições de melhor ajuste.

TTD para os comparadores

TTD para comparadores diferentes de ribociclibe + IA e IA foi estimado usando dados de TTD de ensaios clínicos dessas terapias, se disponíveis. Se os dados sobre TTD não estivessem disponíveis, os pacientes deveriam receber tratamento até a progressão.

Para tamoxifeno, o TTD foi estimado aplicando à SLP para as estimativas do comparador do HR para TTD vs. SLP para o comparador derivado dos dados TTD e SLP desses ensaios. Essa abordagem foi empregada para garantir que o TTD fosse consistente com a SLP estimado com base na comparação indireta dos HRs para a SLP. HRs para TTD vs. SLP para tamoxifeno mais goserrelina em MONALEESA-7 foram estimados usando regressão de Cox PH. Foi assumido que o TTD da goserrelina seria o mesmo que o TTD da terapia hormonal de base (Tabela 61).

Tabela 61. HRs para TTD vs. PFS de MONALEESA-7.

Tratamento	HR	95% CI
Tamoxifeno and goserrelina	1.05	0.73 , 1.51
Exemestane and goserrelina	0.99	0.70 , 1.26

Como o modelo estima SLP para comparadores diferentes de ribociclibe + IA com base em HRs para SLP para os comparadores versus SLP para IA da comparação indireta, é necessário que o modelo transforme os HRs para TTD para os tratamentos em MONALEESA-7 para HRs versus SLP de IA. Esses HRs são calculados multiplicando os HRs para TTD versus SLP para os tratamentos em MONALEESA-7 com os HRs para SLP para os comparadores versus IA. Os HRs resultantes para TTD para tamoxifeno vs. SLP para IA e vs. Ribociclibe + IA são mostrados na Tabela 62.

Tabela 62. HRs para TTD de ensaios de pacientes com CM avançado HR + / HER2- vs. SLP IA e Ribociclibe + IA.

Treatment	HR vs. Ribociclib plus NSAI PFS (95% CI)	HR vs. NSAI PFS (95% CI)
Tamoxifeno e goserrelina	3.20 (1.91, 5.36)	1.84 (1.06, 3.20)
Exemestano*	1.79 (1.14, 2.82)	1.03 (0.69, 1.56)

Informações sobre TTD de outros comparadores não estavam disponíveis. Para quimioterapia, assumiu-se o mesmo que tamoxifeno.

ANEXO 5. ESTIMATIVAS DOS CUSTOS DOS PARÂMETROS UTILIZADOS NOS MODELOS

Tabela 63. Descrição dos componentes – Acompanhamento

Testes de Função Hepática						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
AST	100%	2	R\$ 2.01	R\$ 4.02	SIGTAP 10/2020	02.02.01.064-3
ALT	100%	2	R\$ 2.01	R\$ 4.02	SIGTAP 10/2020	02.02.01.065-1
Gama GT	100%	2	R\$ 3.51	R\$ 7.02	SIGTAP 10/2020	02.02.01.046-5
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
Teste Bioquímico						
	% 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
Custo total				R\$ 19,78		

Tabela 64. Descrição da composição dos custos atribuídos à progressão.

	Valor unitário	Frequência %	Distribuição %	Custo total
Metástase hepática	R\$ 18.843,17	24,8%	33,0%	R\$ 6.222,51
Metástase pulmonar	R\$ 3.539,32	24,2%	32,2%	R\$ 1.140,50
Metástase óssea	R\$ 5.863,27	26,1%	34,8%	R\$ 2.037,70
Total				R\$ 9.400,71

Metástase hepática	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Tomografia computadorizada de tórax	100%	1	R\$ 136.41	R\$ 136.41	SIGTAP 10/2020	02.06.02.003-1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	1	R\$ 138.63	R\$ 138.63	SIGTAP 10/2020	02.06.03.001-0
Tomografia computadorizada de pelve	100%	1	R\$ 138.63	R\$ 138.63	SIGTAP 10/2020	02.06.03.003-7
PET scan	100%	1	R\$ 2,107.22	R\$ 2,107.22	SIGTAP 10/2020	02.06.01.009-5
Hepatectomia parcial lobectomia direita/esquerda	50%	1	R\$ 4,097.75	R\$ 2,048.88	Tabnet, 2019	04.16.04.010-1
Quimioterapia segunda linha	100%	6	R\$ 2,378.90	R\$ 14,273.40	SIGTAP 10/2020	03.04.02.014-1
Total				R\$ 18,843.17		

Metástase pulmonar	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Tomografia computadorizada de tórax	100%	1	R\$ 136.41	R\$ 136.41	SIGTAP 10/2020	02.06.02.003-1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	1	R\$ 138.63	R\$ 138.63	SIGTAP 10/2020	02.06.03.001-0

Tomografia computadorizada de pelve	100%	1	R\$ 138.63	R\$ 138.63	SIGTAP 10/2020	02.06.03.003-7
Radiografia de tórax (PA e perfil)	100%	1	R\$ 9.50	R\$ 9.50	SIGTAP 10/2020	02.04.03.015-3
PET scan	100%	1	R\$ 2,107.22	R\$ 2,107.22	SIGTAP 10/2020	02.06.01.009-5
Metastectomia pulmonar uni ou bilateral	50%	1	R\$ 2,017.85	R\$ 1,008.93	Tabnet, 2019	04.12.05.014-5
Total				R\$ 3,539.32		

Metástase óssea	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Tomografia computadorizada de tórax	100%	1	R\$ 136.41	R\$ 136.41	SIGTAP 10/2020	02.06.02.003-1
Tomografia computadorizada de abdome	100%	1	R\$ 138.63	R\$ 138.63	SIGTAP 10/2020	02.06.03.001-0
Tomografia computadorizada de pelve	100%	1	R\$ 138.63	R\$ 138.63	SIGTAP 10/2020	02.06.03.003-7
Cintilografia óssea	50%	1	R\$ 448.75	R\$ 224.38	SIGTAP 10/2020	02.08.05.003-5
PET scan	100%	1	R\$ 2,107.22	R\$ 2,107.22	SIGTAP 10/2020	02.06.01.009-5
Radioterapia paliativa	100%	1	R\$ 3,118.00	R\$ 3,118.00	SIGTAP 10/2020	03.04.01.039-1

Total**R\$
5,863.27****Tabela 65. Composição dos custos de fim da vida.**

Custo do fim da vida						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Tratamento de paciente sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas	100%	1	R\$ 1.176,97	R\$ 1.176,97	SIGTAP 10/2020	03.03.13.006- 7
Custo total				R\$ 1.176,97		

Tabela 66. Composição dos custos dos Eventos adversos

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

Custo da transfusão de concentrado de hemácia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Triagem clínica de doador de sangue	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 10/2020	03.06.01.003- 8
Coleta de sangue para transfusão	100%	3	R\$ 22,00	R\$ 66,00	SIGTAP 10/2020	03.06.01.001- 1
Processamento do sangue	100%	3	R\$ 10,15	R\$ 30,45	SIGTAP 10/2020	02.12.01.006- 4
Sorologia de doador de sangue	100%	3	R\$ 75,00	R\$ 225,00	SIGTAP 10/2020	02.12.01.005- 0
Exames imunohematológicos em doador de sangue	100%	3	R\$ 15,00	R\$ 45,00	SIGTAP 10/2020	02.12.01.001- 8
Irradiação de sangue destinado à transfusão	100%	3	R\$ 13,61	R\$ 40,83	SIGTAP 10/2020	02.12.02.003- 0
Preparo de componentes aliquotados	100%	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	SIGTAP 10/2020	02.12.02.004- 8
Preparo de componentes lavados	100%	3	R\$ 5,00	R\$ 15,00	SIGTAP 10/2020	02.12.02.005- 6
Exames pré-transfusionais (abo, rh)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 10/2020	02.12.01.002- 6

Exames pré-transfusionais (prova cruzada)	100%	1	R\$ 17,04	R\$ 17,04	SIGTAP 10/2020	02.12.01.003-4
Concentrados de hemácias	100%	1	R\$ 8,09	R\$ 8,09	SIGTAP 10/2020	03.06.02.006-8
Fenotipagem K, FYA, FYB, JKA, JKB em gel	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 10/2020	02.12.01.004-2
Deleucocitação de concentrado de hemácias	100%	1	R\$ 45,00	R\$ 45,00	SIGTAP 10/2020	02.12.02.001-3
Custo total				R\$ 564,45		

Alterações laboratoriais hepáticas						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007-2
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038-0
AST	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 10/2020	02.02.01.064-3
ALT	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 10/2020	02.02.01.065-1
Bilirrubinas	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 10/2020	02.02.01.020-1
Gama GT	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIGTAP 10/2020	02.02.01.046-5

Fosfatase alcalina	100%	2	R\$ 2,01	R\$ 4,02	SIGTAP 10/2020	02.02.01.042- 2
LDH	100%	2	R\$ 3,68	R\$ 7,36	SIGTAP 10/2020	02.02.01.036- 8
USG fígado	50%	1	R\$ 24,20	R\$ 12,10	SIGTAP 10/2020	02.05.02.003- 8
Custo total				R\$ 70,78		

Síndrome mão-pé

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007- 2
Hemograma	20%	1	R\$ 4,11	R\$ 0,82	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038- 0
VHS	20%	1	R\$ 2,73	R\$ 0,55	SIGTAP 10/2020	02.02.02.015- 0
Proteína C reativa	20%	1	R\$ 2,83	R\$ 0,57	SIGTAP 10/2020	02.02.03.020- 2
Hidrocortisona creme	50%	2	R\$ 5,22	R\$ 5,22	BPS, 10/2020	BR0345240
Creme de ureia (100 mg/g. 15 g)	100%	1	R\$ 16,12	R\$ 16,12	BPS, 10/2020	BR0345783
Doxiciclina	50%	14	R\$ 0,17	R\$ 1,16	BPS, 10/2020	BR0271036
Diclofenaco	50%	15	R\$ 0,07	R\$ 0,53	BPS, 10/2020	BR0271000

Custo total**R\$
44,96**

Náusea

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007- 2
Avaliação nutricional	100%	2	R\$ 6,30	R\$ 12,60	SIGTAP 10/2020	03.01.01.004- 8
Ondansetrona 4mg	100%	60	R\$ 2,19	R\$ 131,69	BPS, 10/2020	BR0268506
Omeprazol 40mg	100%	30	R\$ 00,30	R\$ 9,12	BPS, 10/2020	BR0267713
Metoclopramida 10mg	30%	60	R\$ 0,14	R\$ 2,49	BPS, 10/2020	BR0267312
Bromoprida 10mg	60%	60	R\$ 0,16	R\$ 5,79	BPS, 10/2020	BR0269954
Hemogramma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038- 0
Glicose	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 10/2020	02.02.01.047- 3
Sódio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 10/2020	02.02.01.063- 5
Potássio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 10/2020	02.02.01.060- 0
Custo total				R\$ 201,01		

Vômitos						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Tratamento Hospitalar						

Hospitalização	60%	1	R\$ 715,08	R\$ 429,05	Tabnet, 2019	03.03.07.010-2
----------------	-----	---	------------	------------	--------------	----------------

Custo total – tratamento hospitalar **R\$ 429,05**

Tratamento Ambulatorial						
--------------------------------	--	--	--	--	--	--

Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007-2
-----------------	------	---	-----------	-----------	----------------	----------------

Avaliação nutricional	100%	2	R\$ 6,30	R\$ 12,60	SIGTAP 10/2020	03.01.01.004-8
-----------------------	------	---	----------	-----------	----------------	----------------

Ondansetrona 4mg	100%	60	R\$ 2,19	R\$ 131,69	BPS, 10/2020	BR0268506
------------------	------	----	----------	------------	--------------	-----------

Omeprazol 40 mg	100%	30	R\$ 0,30	R\$ 9,12	BPS, 10/2020	BR0267713
-----------------	------	----	----------	----------	--------------	-----------

Metoclopramida 10mg	30%	60	R\$ 0,14	R\$ 2,49	BPS, 10/2020	BR0267312
---------------------	-----	----	----------	----------	--------------	-----------

Bromoprida 10mg	60%	60	R\$ 0,16	R\$ 5,79	BPS, 10/2020	BR0269954
-----------------	-----	----	----------	----------	--------------	-----------

Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038-0
-----------	------	---	----------	----------	----------------	----------------

Glicose	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 10/2020	02.02.01.047-3
---------	------	---	----------	----------	----------------	----------------

Sódio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 10/2020	02.02.01.063-5
-------	------	---	----------	----------	----------------	----------------

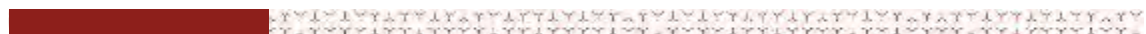
Potássio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 10/2020	02.02.01.060- 0
Total – Tratamento Ambulatorial				R\$201,01		
Custo total				R\$ 630,06		

Neutropenia/Leucopenia						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Tratamento Hospitalar						
Hospitalização	1%	1	R\$ 745,73	R\$ 7,46	Tabnet, 2019	03.03.02.008- 3
Custo total – tratamento hospitalar				R\$ 7,46		
Tratamento Ambulatorial						
Consulta médica	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007- 2
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038- 0
Tempo de protrombina ativada (TAP)	100%	3	R\$ 2,73	R\$ 8,19	SIGTAP 10/2020	02.02.02.014- 2
Tempo de tromboplastina parcial (PTT)	100%	3	R\$ 5,77	R\$ 17,31	SIGTAP 10/2020	02.02.02.013- 4
Plaquetas	100%	3	R\$ 2,73	R\$ 8,19	SIGTAP 10/2020	02.02.02.002- 9
VHS	100%	3	R\$ 2,73	R\$ 8,19	SIGTAP 10/2020	02.02.02.015- 0

Proteína C reativa	100%	3	R\$ 2,83	R\$ 8,49	SIGTAP 10/2020	02.02.03.020- 2
Hemocultura	100%	3	R\$ 11,49	R\$ 34,47	SIGTAP 10/2020	02.02.08.015- 3
Radiografia de tórax	100%	3	R\$ 9,50	R\$ 28,50	SIGTAP 10/2020	02.04.03.015- 3
TC de tórax	50%	1	R\$ 136,41	R\$ 68,21	SIGTAP 10/2020	02.06.02.003- 1
ECG	100%	3	R\$ 5,15	R\$ 15,45	SIGTAP 10/2020	02.11.02.003- 6
EAS	100%	3	R\$ 3,70	R\$ 11,10	SIGTAP 10/2020	02.02.05.001- 7
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 39,94	R\$ 19,97	SIGTAP 10/2020	02.05.01.003- 2
Cultura de urina	100%	3	R\$ 5,62	R\$ 16,86	SIGTAP 10/2020	02.02.08.008- 0
Ciprofloxacina 500mg	0%	14	R\$ 0,20	R\$ 0,00	BPS, 10/2020	BR0267632
Aciclovir 400mg	0%	60	R\$ 3,51	R\$ 0,00	BPS, 10/2020	BR0268372
Nistatina suspensão oral 120 ml	0%	60	R\$ 12,14	R\$ 0,00	BPS, 10/2020	BR0267378
Total – Tratamento Ambulatorial				R\$ 297,26		
Custo total				R\$ 304,71		

Neutropenia febril

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	100%	1	R\$ 745,73	R\$ 372,87	Tabnet, 2019	03.03.02.008- 3
Consulta médica	100%	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007- 2
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038- 0
Tempo de protrombina ativada (TAP)	100%	3	R\$ 2,73	R\$ 8,19	SIGTAP 10/2020	02.02.02.014- 2
Tempo de tromboplastina parcial (PTT)	100%	3	R\$ 5,77	R\$ 17,31	SIGTAP 10/2020	02.02.02.013- 4
Plaquetas	100%	3	R\$ 2,73	R\$ 8,19	SIGTAP 10/2020	02.02.02.002- 9
VHS	100%	3	R\$ 2,73	R\$ 8,19	SIGTAP 10/2020	02.02.02.015- 0
Proteína C reativa	100%	3	R\$ 2,83	R\$ 8,49	SIGTAP 10/2020	02.02.03.020- 2
Hemocultura	100%	3	R\$ 11,49	R\$ 34,47	SIGTAP 10/2020	02.02.08.015- 3
Radiografia de tórax	100%	3	R\$ 9,50	R\$ 28,50	SIGTAP 10/2020	02.04.03.015- 3
TC de tórax	50%	1	R\$ 136,41	R\$ 68,21	SIGTAP 10/2020	02.06.02.003- 1
ECG	100%	3	R\$ 5,15	R\$ 15,45	SIGTAP 10/2020	02.11.02.003- 6



EAS		100%	3	R\$ 3,70	R\$ 11,10	SIGTAP 10/2020	02.02.05.001- 7
Ecocardiograma		50%	1	R\$ 39,94	R\$ 19,97	SIGTAP 10/2020	02.05.01.003- 2
Cultura de urina		100%	3	R\$ 5,62	R\$ 16,86	SIGTAP 10/2020	02.02.08.008- 0
Ciprofloxacina 500mg		100%	14	R\$ 0,20	R\$ 2,85	BPS, 10/2020	BR0267632
Aciclovir 400mg		0%	60	R\$ 3,51	R\$ 0,00	BPS, 10/2020	BR0268372
Nistatina suspensão 120 ml	oral	100%	60	R\$ 12,14	R\$ 728,38	BPS, 10/2020	BR0267378
Filgrastim mcg/ml, 1 ml	300	100%	7	R\$ 31,76	R\$ 222,35	BPS, 10/2020	BR0300412
Custo total					R\$ 1.951,89		

Diarreia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Tratamento Hospitalar						
Hospitalização	100%	1	R\$ 377,35	R\$ 377,35	Tabnet, 2019	03.03.01.006- 1
Custo total – tratamento hospitalar				R\$ 377,35		

Tratamento Ambulatorial

Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007- 2
Loperamida mg/dia	12 100%	14	R\$ 0,67	R\$ 9,32	BPS, 10/2020	BR0273264
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038- 0
Glicose	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 10/2020	02.02.01.047- 3
Ureia	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 10/2020	02.02.01.069- 4
Creatinina	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 10/2020	02.02.01.031- 7
Sódio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 10/2020	02.02.01.063- 5
Potássio	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	SIGTAP 10/2020	02.02.01.060- 0
ECG	100%	1	R\$ 5,15	R\$ 5,15	SIGTAP 10/2020	02.11.02.003- 6
Total – Tratamento Ambulatorial				R\$ 61,19		
Custo total				R\$ 438,54		

Fadiga

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	50%	2	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007- 2

Hemograma	50%	1	R\$ 4,11	R\$ 2,06	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038- 0
Glicose	50%	1	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 10/2020	02.02.01.047- 3
Ureia	50%	1	R\$ 1,85	R\$ 0,93	SIGTAP 10/2020	02.02.01.069- 4
VHS	50%	1	R\$ 2,73	R\$ 1,37	SIGTAP 10/2020	02.02.02.015- 0
Proteína reativa	C 50%	1	R\$ 2,83	R\$ 1,42	SIGTAP 10/2020	02.02.03.020- 2
ECG	50%	1	R\$ 5,15	R\$ 2,58	SIGTAP 10/2020	02.11.02.003- 6
Ecocardiograma	30%	1	R\$ 39,94	R\$ 11,98	SIGTAP 10/2020	02.05.01.003- 2
Radiografia tórax	50%	1	R\$ 9,50	R\$ 4,75	SIGTAP 10/2020	02.04.03.015- 3
Custo total				R\$ 35,99		

Dor						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007-2
Morfina 60mg	100%	90	R\$ 1,87	R\$ 168,31	BPS, 10/20200	BR0292264
Custo total				R\$ 198,31		

Hipertensão						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 10,00	R\$ 30,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007-2
Ácido Acetil Salicílico (AAS)	100%	60	R\$ 0,33	R\$ 20,05	BPS, 10/2020	BR0337678
Propranolol 40mg	50%	120	R\$ 0,03	R\$ 1,87	BPS, 10/2020	BR0267772
Atenolol 50mg	50%	60	R\$ 0,06	R\$ 1,82	BPS, 10/2020	BR0267518
Diltiazem 60mg	60%	180	R\$ 0,26	R\$ 28,31	BPS, 10/2020	BR0267568
Captopril 50mg	70%	180	R\$ 0,08	R\$ 9,83	BPS, 10/2020	BR0267615
Hemograma	100%	3	R\$ 4,11	R\$ 12,33	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038-0
Ureia	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 10/2020	02.02.01.069-4
Creatinina	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 10/2020	02.04.03.015-3
Sódio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 10/2020	02.02.01.063-5
Potássio	100%	3	R\$ 1,85	R\$ 5,55	SIGTAP 10/2020	02.02.01.060-0
Tempo de protrombina ativada (TAP)	100%	2	R\$ 2,73	R\$ 5,46	SIGTAP 10/2020	02.02.02.014-2

Tempo de tromboplastina parcial (PTT)	100%	2	R\$ 5,77	R\$ 11,54	SIGTAP 10/2020	02.02.02.013-4
Cintilografia do miocárdio	10%	1	R\$ 383,07	R\$ 38,31	SIGTAP 10/2020	02.02.08.008-0
ECG	100%	3	R\$ 5,15	R\$ 15,45	SIGTAP 10/2020	02.11.02.003-6
Ecocardiograma	100%	1	R\$ 39,94	R\$ 39,94	SIGTAP 10/2020	02.05.01.003-2
ECG com esforço	40%	1	R\$ 30,00	R\$ 12,00	BPS, 10/2020	BR0267378
Custo total				R\$ 249,11		

Estomatite

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Tratamento Hospitalar						
Hospitalização	80%	1	R\$ 350,95	R\$ 280,76	Tabnet, 2019	03.03.01.006-1
Custo total – tratamento hospitalar				R\$ 280,76		

Tratamento Ambulatorial

Consulta com especialista	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007-2
Avaliação nutricional	100%	2	R\$ 6,30	R\$ 12,60	BPS, 10/2020	BR0273264

Hemograma		100%	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038- 0
Glicose		100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 10/2020	02.02.01.047- 3
Sódio		100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 10/2020	02.02.01.063- 5
Potássio		100%	1	R\$ 1,85	R\$ 1,85	SIGTAP 10/2020	02.02.01.060- 0
Nistatina suspensão 120 ml	oral	100%	3	R\$ 12,14	R\$ 36,42	BPS, 10/2020	BR0267378
Total – Tratamento Ambulatorial					R\$ 78,68		
Custo total					R\$ 359,44		

Infecção

		% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Tratamento Hospitalar							
Hospitalização		100%	1	R\$ 1.041,59	R\$ 1.041,59	Tabnet, 2019	03.03.01.006- 1
Custo total – tratamento hospitalar					R\$ 1.041,59		

Tratamento Ambulatorial

Consulta especialista	com	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 10/2020	03.01.01.007- 2
--------------------------	-----	------	---	-----------	-----------	-------------------	--------------------

Ciprofloxacina 500mg	50%	14	R\$ 0,20	R\$ 1,43	BPS, 10/2020	BR0267632
Hemograma	100%	2	R\$ 4,11	R\$ 8,22	SIGTAP 10/2020	02.02.02.038- 0
VHS	100%	1	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP 10/2020	02.02.02.015- 0
Proteína reativa	C 60%	1	R\$ 2,83	R\$ 1,70	SIGTAP 10/2020	02.02.03.020- 2
Radiografia de tórax	50%	1	R\$ 9,50	R\$ 4,75	SIGTAP 10/2020	02.04.03.015- 3
Total – Tratamento Ambulatorial				R\$ 38,82		
Custo total				R\$ 1.080,41		

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 67 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 67. 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.

Tabela 68. 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 69 é apresentada cada uma das bases, bem como os campos e os valores filtrados para a extração dos dados.

Tabela 69. 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

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 70 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 70. 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 63) 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.

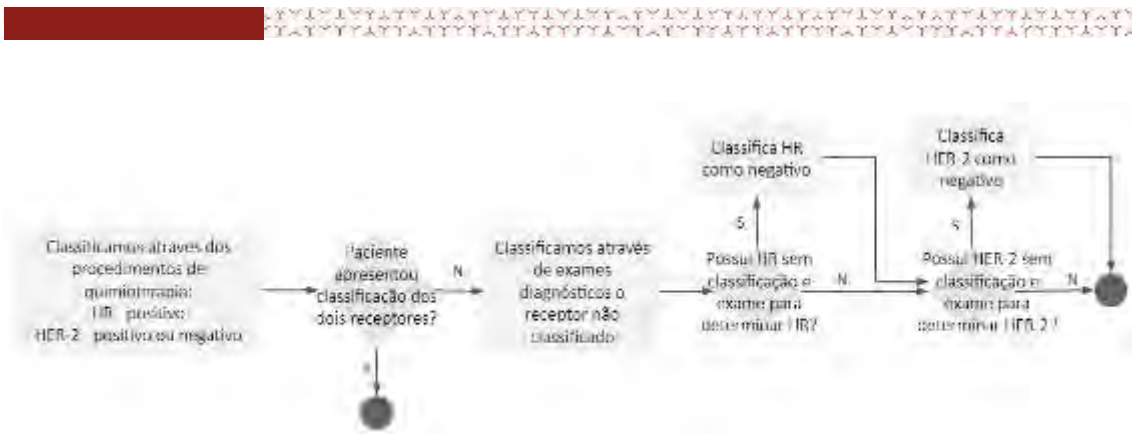


Figura 63. Fluxo para executar a segunda etapa da classificação dos receptores.

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 64 exemplifica o mapeamento realizado nessa etapa. Todos os processos aqui reportados utilizaram da linguagem Python para sua execução.

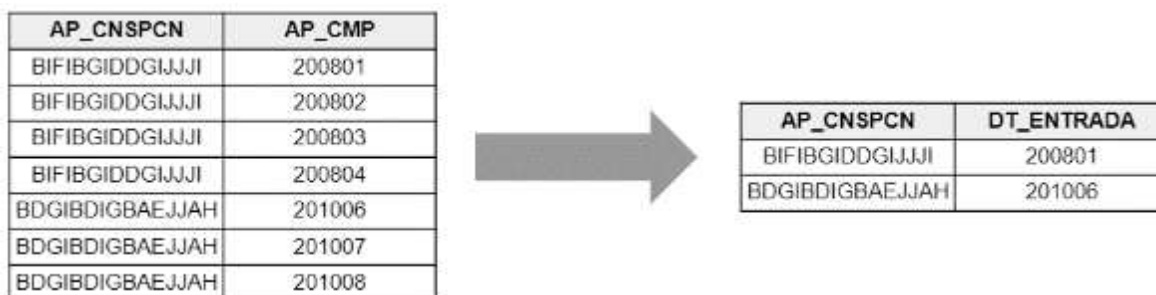
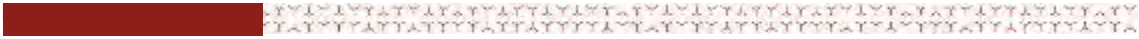


Figura 64. Exemplo do mapeamento para identificar a data de entrada do paciente. O tratamento sistêmico paliativo foi classificado em hormonioterapia e quimioterapia (ambos em 1L e 2L), conforme descrição do procedimento no SIGTAP.

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



seguinte proxy foi adotada: pacientes em segunda linha que apresentaram troca da classe terapêutica (e não diferentes moléculas de mesma classe) foram assumidos como troca de linha de tratamento. Por exemplo, paciente em APAC de 2L usando letrozol e depois passa a usar fulvestranto. Nesse caso, foi assumido que houve progressão de doença e, portanto, o fulvestranto representaria terceira linha de tratamento. Por outro lado, se o paciente estava em uso de APAC de 2L com letrozol e passa a usar anastrozol, nesse caso não foi assumido que houve progressão de doença, sendo o paciente classificado como em segunda linha de tratamento.

O quantitativo dos pacientes é representado pela lógica de linhas. Assim, se um paciente fez tratamento de 1L em um determinado ano e no mesmo ano ele progride para tratamento em 2L, ele foi contabilizado duas vezes, uma vez na primeira e uma vez na segunda linha. Essa premissa é altamente conservadora, especialmente para compor o quantitativo a partir de segunda linha de tratamento, pois se considerar o paciente apenas uma vez, estaria subestimando os quantitativos de segunda linha em diante.

Para estimar o tempo em tratamento dos pacientes, de acordo com o tipo de tratamento (hormonioterapia e quimioterapia), etapas adicionais foram realizadas.

Assim, contribuíram para as estimativas dos tempos apenas as linhas que tiveram início e fim dentro do período de interesse (2015-2019). Por exemplo, se o paciente está em 1L no início de 2015, esse dado de 1L não foi usado, pois não há como saber há quanto tempo ele estava em 1L. Esse paciente, quando evoluiu para 2L, só tem o dado de 2L contabilizado se, dentro do período, ele mudar de classe terapêutica (proxy para progressão de doença), o que configuraria que ele estaria em 3L. Dessa forma, ele teria o período em 2 L contabilizado em hormonioterapia ou quimioterapia, a depender de qual APAC estivesse usando no período. Se ele trocasse de linha novamente, o segundo período de uso comporia as estimativas de 3L e assim por diante. 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.

Foram identificados 63.603 pacientes alvo (RH+ e HER-2-) com câncer de mama e que apresentaram atendimentos para o estadiamento IV no período de interesse. 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 71. Distribuição dos pacientes de acordo com as linhas de tratamento.

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

Desta forma, considerando apenas os pacientes em primeira linha de tratamento, de acordo com a tabela acima, temos o seguinte quantitativo de pacientes em 1L tratados no SUS entre os anos de 2015 e 2019:

Tabela 72. 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

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 73. 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

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 pré/peri-menopausa, que é a população do estudo MONALEESA-7^{76,78} e objeto da presente proposta de incorporação.

De acordo com o mesmo grupo de pesquisadores brasileiros, os casos de pré/peri-menopausa no Brasil representam 39% de todos os casos de CM⁹.

Assim, aplicando 39% nos 10.749 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 **4.182 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 74, são resumidos abaixo:

Tabela 74. 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

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

Tabela 75. 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							

Entretanto, assim como na estimativa de prevalência acima, esses casos representam todas as faixas etárias e, de acordo com a questão de pesquisa do presente dossiê, a população da presente proposta é representada pelas mulheres em pré e peri menopausa. Assim, utilizando a mesma estimativa de Reinert e cols., que estima que 39% dos casos representam essas mulheres jovens, temos que a população elegível para os anos seguintes do modelo foi estimada em:

Tabela 76. Pacientes em pré-menopausa tratados no SUS, por ano

Tratamento	2023	2024	2025	2026
Hormonioterapia 1L +				
Quimioterapia 1L	2313	2456	2599	2742

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 77. População elegível ao tratamento.

População	2022	2023	2024	2025	2026
Total	4182	2313	2456	2599	2742

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 65), o que não corroborado com a prática clínica, já que linhas subsequentes apresentam sempre eficácia de menores magnitudes. Uma possível explicação para o achado dessa divergência com o observado em estudos clínicos é atribuir esses achados à diferença de custo entre as APACs de primeira e segunda linha, sendo que a última apresenta um aumento no valor de reembolso de 40% para quimioterapia e 278% para hormonioterapia.



Figura 65. Média e mediana da SLP por tipo de procedimento e por linha.

CT AMUCC – 033-2021 - ADVOCACY

Florianópolis, 26 de fevereiro 2021.

À

Novartis Oncology Brazil
04636 - 000 São Paulo, SP

Assunto: Submissão de medicamento RIBOCICLIBE à CONITEC-MS.

Prezados(as) Senhores(as),

A Associação Brasileira de Portadores de Câncer – AMUCC, situada na Av. Hercílio Luz, 639, sala 1111 – Centro - Florianópolis, SC, CNPJ 04.124.807/0001-97, solicita esforços dessa Empresa Novartis, no sentido de buscar a inclusão no Rol da SUS de medicamento inibidor de CDK 4/6 (quinases dependentes de ciclina 4 e 6), como tratamento para o câncer de mama, HR+HER2-.

Recentemente foi incorporado e incluído no Rol da ANS o medicamento RIBOCICLIBE, de uso oral, aprovado no Brasil, pela ANVISA, desde julho de 2018. Como é sabido, o medicamento é utilizado em pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático HR+/HER2-, em mulheres na pré, peri e pós-menopausa, associado a inibidor de aromatase ou fulvestranto, em 1ª e 2ª linhas.

A referida incorporação beneficia uma gama grande de pacientes que possuem plano de saúde, trazendo alívio e alegria para os pacientes e familiares, pois novas perspectivas se abrem tanto para a qualidade de vida, tempo de sobrevida livre da doença e sobrevida global.

Nós da AMUCC celebramos essa importante vitória, fruto também de nosso trabalho de Advocacy, pois há mais de 20 anos não víamos novos tratamentos inovadores aprovados para mulheres com câncer de mama HR+/HER2-.

Agora, reivindicamos que o medicamento oral Ribociclibe seja disponibilizado também às pacientes que utilizam o Sistema Público da Saúde (SUS). Há que se considerar a gama de vantagens para nós pacientes termos esse medicamento disponibilizado, a saber:

- Droga oral que pode ser administrada no conforto da residência, reduzindo a lotação das salas de quimioterapia venosa (também dos custos da administração do medicamento e outros associados) e diminuindo sobremaneira a exposição ao risco de contaminação pelo coronavírus;
- Possibilidade de postergar o uso de quimioterapia em linhas de tratamento posteriores, permitindo que essas pacientes evitem a perda de qualidade de vida precocemente devido aos eventos adversos da quimioterapia.

CERTIFICAÇÕES



MEMBRO:

- Regime de modificação de dose conveniente ao paciente, sem necessidade de uma nova caixa. Administração sem restrições nas refeições.
- Perfil de eventos adversos previsíveis e manejáveis. Neutropenia é o principal evento adverso, mas não é uma neutropenia febril como vista na quimioterapia. Fácil resolução com redução de dose.

Há que se considerar que por representar uma mudança de paradigma no cenário do câncer de mama, o Food and Drug Administration (FDA), agência regulatória americana, concedeu aos inibidores a classificação de terapia revolucionária.

Dessa forma, apoiamos essa Empresa para que seja disponibilizada no SUS a possibilidade de adição de Ribociclibe à terapia endócrina em pacientes com câncer de mama avançado na HR+/HER2- na peri e pré-menopausa em primeira linha de tratamento, considerando os benefícios às pacientes, como demonstrado no **Estudo Monaleesa-7**:

- Impacto positivo e significativo na qualidade de vida em comparação ao tratamento padrão apenas com hormonioterapia. Esse dado é muito importante considerando que o câncer de mama em mulheres jovens tende a ser de pior prognóstico, podendo afetar questões fundamentais como carreira, maternidade, assim como a contribuição econômica;
- Diminuição da dor na avaliação de qualidade de vida;
- Único representante da classe com estudo fase 3 exclusivo para pacientes em pré-menopausa;
- Aumento significativo da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global, permitindo que essas pacientes possam continuar tendo vida ativa, vivendo com suas famílias por mais tempo.
- Dados de cinco anos de acompanhamento de sobrevida global: mediana de 58 meses. Esse é o maior tempo de sobrevida já registrado para esse perfil de paciente.

Por fim, ressaltamos que o **Estudo Monaleesa-7** obteve a pontuação máxima (5/5) na classificação da relevância clínica dos benefícios de uma medicação oncológica, de acordo com os critérios da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO).

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 a terapia endócrina em pacientes com câncer de mama avançado HR+/HER2- na peri e pré-menopausa em primeira linha de tratamento

Prezados,

A FEMAMA – Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio à Saúde da Mama, representante de mais de 70 ONGs associadas localizadas em 17 estados e no Distrito Federal, vem por meio desta endossar o pedido de inclusão de ribociclibe, inibidor de CDK4 e CDK6, para o tratamento em primeira linha de mulheres na peri e pré-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 terapia endócrina, no Sistema Único de Saúde (SUS).

O estudo **MONALEESA-7**^{1,2,3,4}, que utiliza o ribociclibe com inibidor de aromatase não esteroide, demonstra aumento significativo em relação à sobrevida livre de progressão da doença, sobrevida global e qualidade de vida das pacientes,

¹ 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;19:904-15.

² Harbeck N, Franke F, Villanueva-Vazquez R, Lu YS, Tripathy D, Chow L, Babu GK, Im YH, Chandiwana D, Gaur A, Lanoue B, Rodriguez-Lorenc K, Bardia A. Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). *Ther Adv Med Oncol*. 2020 Jul 26;12:1758835920943065. doi: 10.1177/1758835920943065. PMID: 32782490; PMCID: PMC7385843.

³ Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, Chow L, Sohn J, Lee KS, Campos-Gomez S, Villanueva-Vazquez R, Jung KH, Chakravartty A, Hughes G, Gounaris I, Rodriguez-Lorenc K, Taran T, Hurvitz S, Tripathy D. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):307-316. doi: 10.1056/NEJMoa1903765. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31166679.

⁴ 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. . 2020. at <https://bit.ly/33WH2ly>.

mantendo a produtividade e permitindo que essas pacientes possam continuar tendo vida ativa.

Isso significa ter pacientes vivendo com suas famílias por mais tempo, dado importante considerando que o câncer de mama em mulheres jovens pode ser mais agressivo e impactar uma série de questões fundamentais como carreira, vida sexual, maternidade, assim como a contribuição econômica delas na sociedade. Os efeitos adversos mais comuns reportados pelas pacientes que fizeram uso dessa combinação foram: neutropenia, fadiga, náusea e vômito. Entretanto, não houve diferença estatística entre os braços dos estudos, pois o medicamento manteve a qualidade de vida das pacientes. Além disso, ocorreu uma diminuição significativa da dor na análise da qualidade de vida.

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- na pré e peri menopausa, fazendo-se necessário que essas pacientes tenham acesso a novas tecnologias. O ribociclibe é uma droga oral que pode ser administrada no conforto da residência do paciente, o que se faz muito importante em períodos de pandemia como estamos vivendo agora.

Diante do exposto, solicitamos a aprovação do ribociclibe em combinação a terapia endócrina em pacientes com câncer de mama avançado na HR+/HER2- na peri e pré-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