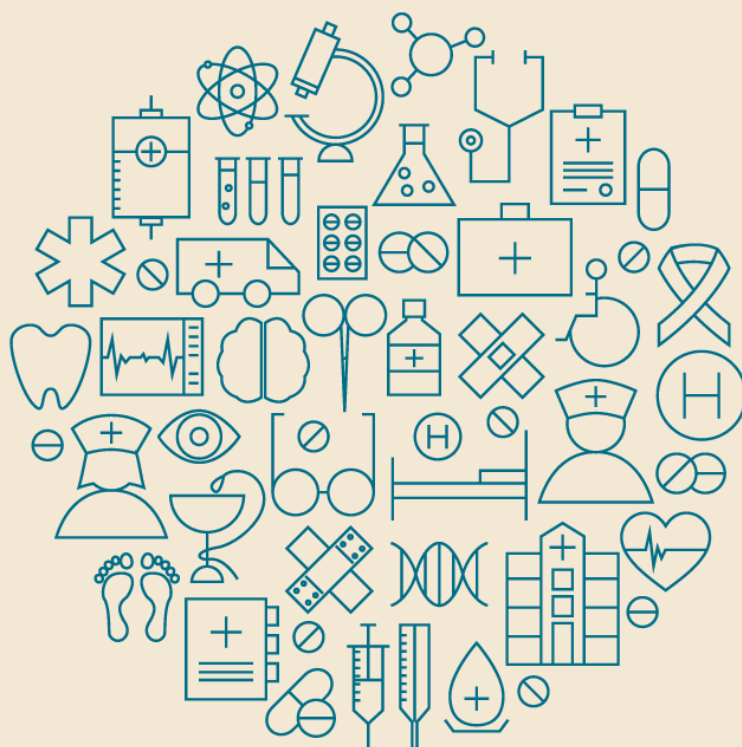


Ribociclib para o tratamento de câncer de mama RH+/HER2- localmente avançado ou metastático



AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

Ribociclibe para o tratamento de câncer de mama RH+/HER2- localmente avançado ou metastático

Elaborado por:

UNIDADE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - UATS DO HOSPITAL ALEMÃO
OSWALDO CRUZ - HAOC

Rio de Janeiro - RJ

Janeiro/2020

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de tratamento de primeira linha de pacientes com CM metastático RH positivo HER2 negativo (MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO BRASIL, 2018).	20
Figura 2. Algoritmo de tratamento de pacientes com CM metastático RH positivo HER2 negativo que apresentaram recorrência da doença após terapia adjuvante com inibidor de aromatase (MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO BRASIL, 2018).	20
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos apresentados pelo demandante	27
Figura 4. Fluxograma da seleção das evidências elaborado pela equipe deste parecer	33
Figura 5. Ranqueamento da eficácia dos tratamentos, na análise principal.	37
Figura 6. Ranqueamento da eficácia dos tratamentos, subgrupo com recidiva tardia.	37
Figura 7. Ranqueamento da eficácia dos tratamentos, subgrupo com diagnostico “ <i>de novo</i> ”.	38
Figura 5. Variação global, em relação ao baseline, nos escores de QVRS do questionário EORTC QLQ-C30.	48
Figura 6. Estrutura do modelo M-2.	62
Figura 7. Análise determinística univariada ribociclibe + IANS vs quimioterapia	65
Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística – plano de custo-efetividade.	66
Figura 9. Análise de sensibilidade determinística (ribociclibe + IANS vs quimioterapia).	73
Figura 10. Análise de sensibilidade probabilística (ribociclibe + IANS vs quimioterapia).	73
Figura 11. Análise de sensibilidade determinística (Grupo A, ribociclibe + fulvestranto vs quimioterapia).	79
Figura 12. Análise de sensibilidade determinística (grupo Bi, ribociclibe + fulvestranto vs fulvestranto).	80

Figura 13. Análise de sensibilidade determinística (M-3 2L: grupo Bii/Biii, ribociclibe + fulvestranto vs quimioterapia)._____ **80**

Figura 14. Análise de sensibilidade probabilística: População M-3 1L (grupo A) – ribociclibe + fulvestranto versus quimioterapia_____ **81**

Figura 15. Análise de sensibilidade probabilística: População M-3 1L (grupo Bi) _____ **81**

Figura 16. Análise de sensibilidade probabilística: população M-3 2L (grupo Bii/Biii) _____ **82**

LISTA DE QUADRO

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.	8
Quadro 2. Terapias antineoplásicas orais incluídas no rol da ANS (2018) para CM avançado ou metastático RH+/ HER2-. _____	17
Quadro 3. Pergunta estruturada pelo demandante para elaboração do relatório (PICO). _____	26
Quadro 4. Razão de custo-utilidade incremental (RCUI) do M-2, elaborado pelo proponente ____	65
Quadro 5. Razão de custo-utilidade incremental (RCUI) e custo-efetividade incremental (RCEI) do M-7, elaborado pelo proponente. _____	72
Quadro 6. Razão de custo-utilidade incremental (RCUI) e custo-efetividade incremental (RCEI) do M-3 grupo A, elaborado pelo proponente. _____	78
Quadro 7. Razão de custo-utilidade incremental (RCUI) e custo-efetividade incremental (RCEI) do M-3 grupo Bi, elaborado pelo proponente. _____	78
Quadro 8. Razão de custo-utilidade incremental (RCUI) e custo-efetividade incremental (RCEI) do M-3 grupo Bii/Biii, elaborado pelo proponente. _____	79
Quadro 9. Declaração de potenciais conflitos de interesses. _____	Erro! Indicador não definido.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudos incluídos na revisão do demandante. _____	29
Tabela 2. Matriz para as comparações indiretas entre as terapias avaliadas, análise principal. apresentados como mediana e intervalos de credibilidade de 95% do hazard ratio (coluna versus linha). _____	36
Tabela 3. Matriz para as comparações indiretas entre as terapias avaliadas, análise subgrupo diagnóstico “ <i>de novo</i> ”. Resultados apresentados como mediana e intervalos de credibilidade de 95% do hazard ratio (coluna versus linha). _____	38
Tabela 4. Subgrupos do modelo M-3. _____	75
Tabela 5. Propostas de participação de mercado dos medicamentos considerados nos estudos M-2, M-7, M-3 1L E M-3 2L. _____	84
Tabela 6. População considerada pelo demandante, por ano, por estudo. _____	85
Tabela 7. Impacto orçamentário incremental, por população dos estudos M-2, M-3 e M-7. _____	85
Tabela 8. Parâmetros da população _____	88
Tabela 9. População de mulheres com câncer de mama RH+/HER2- elegível para a AIO. _____	89
Tabela 10. Preço dos medicamentos e custo dos tratamentos por paciente por ano. _____	90
Tabela 11. Participação de mercado dos medicamentos considerados nos estudos M-2, M-7, M-3 1L E M-3 2L nos cenários base e projetado. _____	91
Tabela 12. Cenários base do modelo M-2. _____	93
Tabela 13. Cenários base do modelo M-3 1L. _____	94
Tabela 14. Cenários base do modelo M-3 2L. _____	95
Tabela 15. Cenários base do modelo M-7. _____	96

Tabela 14. Participação de mercado dos medicamentos considerados nos estudos M-2, M-7, M-3 1L E M-3 2L nos cenários projetados. _____	97
Tabela 17. Cenários projetados do modelo M-2. _____	99
Tabela 18. Cenários projetados do modelo M-3 1L. _____	100
Tabela 19. Cenários projetados do modelo M-3 2L. _____	101
Tabela 20. Cenários projetados do modelo M-7. _____	102
Tabela 21. Impacto orçamentário incremental _____	104
Tabela 22. Estratégias de busca realizada pelo demandante, setembro de 2018. _____	125
Tabela 23. Checklist recomendado pela ANS para avaliação da qualidade de revisão sistemática de ensaio clínico randomizado. _____	127
Tabela 24. Estratégias de busca realizada pelos pareceristas, 14/04/2020. _____	132
Tabela 25. Estudos excluídos pelos pareceristas e seus respectivos motivos. _____	133
Tabela 26. Avaliação do rigor metodológico conforme a ferramenta AMSTAR-2. _____	134
Tabela 27. Avaliação do risco de viés das publicações do estudo MONALEESA-2 (RoB 2.0). ____	135
Tabela 28. Avaliação do risco de viés das publicações do estudo MONALEESA-3 (RoB 2.0). ____	136
Tabela 29. Avaliação do risco de viés das publicações do estudo MONALEESA-7 (RoB 2.0). ____	137
Tabela 30. Avaliação da qualidade geral da evidência, pela metodologia GRADE (AYYAGARI ET AL. 2018). _____	138
Tabela 31. Avaliação da qualidade geral da evidência, pela metodologia GRADE (MONALEESA-2). _____	139
Tabela 32. Avaliação da qualidade geral da evidência, pela metodologia GRADE (MONALEESA-3). _____	142

Tabela 33. Avaliação da qualidade geral da evidência, pela metodologia GRADE (MONALEESA-7).

_____ **144**

Tabela 34. Avaliação da qualidade geral da evidência, pela metodologia GRADE (MONALEESA-7, subgrupo). _____ **145**

Tabela 35. Checklist recomendado pela ANS para avaliação da qualidade da avaliação econômica.

_____ **146**

Tabela 36. Checklist recomendado pela ANS para avaliação da qualidade da análise de impacto orçamentário. _____ **152**

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	3
LISTA DE QUADRO	5
LISTA DE TABELAS	6
SUMÁRIO.....	9
1. Apresentação.....	8
2. Resumo Executivo.....	9
3. Condição clínica	14
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	14
3.2. Tratamento recomendado.....	16
4. A Tecnologia	23
4.1. Descrição	23
4.2. Ficha técnica	23
5. Análise da evidência.....	26
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	26
5.2. Avaliação crítica da demanda	31
5.3. Estudos incluídos por tipo de comparação.....	34
5.3.1. Ribociclibe + letrozol comparado à monoterapia com letrozol, ao fulvestranto 500 mg e ao fulvestranto 250 + IANS, em primeira linha de tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM avançado/metastático HR+/HER2-.	34
<i>Avaliação do risco de viés e limitações.....</i>	<i>34</i>
<i>Resultados</i>	<i>36</i>

5.3.2 Ribociclibe + letrozol comparado à monoterapia com letrozol em primeira linha de tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM localmente avançado/metastático HR+/HER2-	39
<i>Avaliação do risco de viés e limitações</i>	42
<i>Resultados</i>	43
5.3.3 Ribociclibe + fulvestranto comparado ao fulvestranto em primeira e segunda linhas de tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM avançado/metastático HR+/HER2-	49
<i>Avaliação do risco de viés e limitações</i>	51
<i>Resultados</i>	51
5.3.4 Ribociclibe mais IANS comparado ao IANS em primeira linha de tratamento do CM avançado/metastático HR+/HER2-, em mulheres na pré ou peri-menopausa	54
<i>Avaliação do risco de viés e limitações</i>	56
<i>Resultados</i>	57
5.4. Avaliação da Qualidade da evidência	60
5.5. Avaliação econômica em saúde (AES)	61
5.5.1. Modelo M-2	62
5.5.2. Modelo M-7	68
5.5.3. Modelo M-3	74
5.6. Análise de impacto orçamentário (AIO)	83
<i>AIO recalculado</i>	88
<i>Cenários Base</i>	91
<i>Cenários Projetados</i>	97
<i>Resultado do impacto orçamentário incremental</i>	103

5.7. Avaliação por outras agências de ATS	105
5.8. Implementação	108
5.9. Considerações finais	109
6. Referências	113
ANEXO 1	125
ANEXO 2	127
ANEXO 3	132
ANEXO 4	133
ANEXO 5	134
ANEXO 6	135
ANEXO 7	136
ANEXO 8	137
ANEXO 9	138
ANEXO 10	139
ANEXO 11	142
ANEXO 12	144
ANEXO 13	145
ANEXO 14	146
ANEXO 15	152
ANEXO 16	157

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. Estratégias de busca realizada pelo demandante	126
ANEXO 2. Análise de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados no processo de atualização do rol - ciclo 2019/2020	128
ANEXO 3. Estratégias de busca realizada pelos pareceristas	133
ANEXO 4. Estudos excluídos pelos pareceristas	134
ANEXO 5. Avaliação do rigor metodológico conforme a ferramenta amstar-2	135
ANEXO 6. Avaliação do risco de viés das publicações do estudo MONALEESA-2 (RoB 2.0).	136
ANEXO 7. Avaliação do risco de viés das publicações do estudo MONALEESA-3 (RoB 2.0).	137
ANEXO 8. Avaliação do risco de viés das publicações do estudo MONALEESA-7 (RoB 2.0).	138
ANEXO 9. Avaliação da qualidade geral da evidência, pela metodologia GRADE (AYYAGARI ET AL. 2018).	139
ANEXO 10. Avaliação da qualidade geral da evidência, pela metodologia GRADE (MONALEESA-2).	140
ANEXO 11. Avaliação da qualidade geral da evidência, pela metodologia GRADE (MONALEESA-3).	143
ANEXO 12. Avaliação da qualidade geral da evidência, pela metodologia GRADE (MONALEESA-7).	145
ANEXO 13. Avaliação da qualidade geral da evidência, pela metodologia GRADE (MONALEESA-7, subgrupo).	146
ANEXO 14. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020	147
ANEXO 15. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020	153
ANEXO 16. Declaração de potenciais conflitos de interesses	158

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário do Ribociclib (Kisqali™) para pacientes com câncer de mama RH-positivo e HER2-negativo localmente avançado ou metastático como terapia endócrina inicial, visando avaliar sua incorporação, no Rol de medicamentos da ANS.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
43637.980OfNplhY/cw	9674158	Novartis Biociencias SA
43637.23aShFe6emGQs	9642031	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ribociclibe (Kisqali™)

Indicação: Para pacientes com câncer de mama (CM) localmente avançado ou metastático, receptor hormonal positivo (RH+) e receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 negativo (HER2-) em combinação com um inibidor de aromatase ou fulvestranto, em mulheres na pré, peri ou pós menopausa.

Introdução: O CM é hoje um relevante problema de saúde pública. O CM é considerado um dos tipos de câncer mais comum em mulheres no mundo inteiro. Estima-se que cerca de 3.9 milhões de mulheres no mundo tiveram CM diagnosticado nos últimos 5 anos. O câncer de mama pode ser classificado de acordo com a expressão de receptores hormonais (RHs) e receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Esta classificação é de extrema importância, pois prediz a resposta ao tratamento mais eficaz e ao prognóstico da doença.

Pergunta: O uso de ribociclibe no tratamento de mulheres com CM localmente avançado ou metastático, RH+/ HER2-, é eficaz, seguro e custo-efetivo quando comparado aos tratamentos atualmente disponíveis?

Evidências científicas: Na revisão apresentada pelo proponente foram incluídas nove referências de quatro estudos, sendo uma revisão sistemática e três ensaios clínicos randomizados (ECR). Em geral, o estudo apresentado pelo demandante foi bem conduzido, consideramos a seleção do demandante adequada, apesar de terem sido incluídos mais dois estudos após serem refeitas as buscas; estes estudos foram publicados após o período considerado na busca do demandante, portanto, não é uma limitação. A classificação do risco de viés dos estudos feita pelo demandante também foi considerada apropriada e houve algumas divergências quanto a classificação da qualidade da evidência. Após serem refeitas as buscas nas bases de dados foram selecionados onze estudos para compor o corpo da evidência, são publicações referentes a quatro estudos. Sendo que nove destes já haviam sido incluídos pelo demandante. Os estudos incluídos foram descritos conforme linha de tratamento e de acordo com o comparador.

- Para a comparação de ribociclibe + letrozol versus monoterapia com letrozol, ou fulvestranto 500 mg e/ ou fulvestranto 250 + IA, em primeira linha de tratamento de mulheres na pós-menopausa foi incluído uma revisão sistemática. A revisão sistemática e meta-análise em rede de Ayyagari et. al., 2018, incluiu 17 publicações de cinco ECR: PALOMA-1, PALOMA-2, MONALEESA-2, FALCON e Mehta et al. 2012. Este estudo indicou que os tratamentos com ribociclibe + IA, fulvestranto 250 mg + IA e fulvestranto 500 mg apresentaram maior SLP quando comparados a IA. A terapia com ribociclibe + IA reduziu significativamente a SLP quando comparado a IA sozinho; fulvestranto 250 mg + IA e a fulvestranto 500 mg; hazard ratio (HR) mediano de 0,57 (ICr 95%: 0,46 a 0,71); HR: 0,70, (ICr 95%: 0,53 a 0,94) e HR: 0,71, (ICr 95%: 0,52-0,98), respectivamente. No entanto, este estudo foi classificado como de baixa qualidade devido as várias limitações metodológicas identificadas.

- Os ECRs MONALEESA-2, MONALEESA-3 e MONALEESA-7, os quais avaliaram o ribociclibe na indicação de tratamento de CM HR+/HER2- localmente avançado ou metastático, diferem entre si em relação à população incluída, medicamento em associação, comparadores e linhas de tratamento. Entretanto, são bastante similares em relação ao protocolo de estudo e desfechos avaliados. Para a comparação de ribociclibe + letrozol versus à placebo + letrozol em primeira linha de tratamento de mulheres na pós-menopausa, foram incluídas seis publicações do estudo MONALEESA-2. Os resultados finais das análises de SLP demonstraram redução significativa de risco para progressão com o tratamento com

ribociclibe em combinação com letrozol, comparado ao placebo e letrozol HR de 0,568 (IC 95%: 0,457 a 0,704). Para a SG os dados permanecem imaturos até a última análise realizada (HR: 0,746; IC 95%: 0,517 a 1,078). Os eventos adversos de grau 3 ou 4 relatados mais frequentemente foram neutropenia (59,3% ribociclibe e 0,9% placebo), leucopenia (21% e 0,6%), hipertensão (9,9% e 10,9%), aumento alanina aminotransferase (9,3% e 1,2%), linfopenia (6,9% e 0,9%), aumento da aspartato aminotransferase (5,7% e 1,2%) e a taxa de descontinuação por evento adverso foi de 7,5% e 2,1%, respectivamente. No geral, não foram evidentes diferenças clinicamente significativas na Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) entre os pacientes nos dois grupos de tratamento. No entanto observa-se que a adesão do paciente ao preenchimento dos questionários QLQ-C30 foi relatada como alta durante a fase inicial de tratamento do estudo, com mais de 90% de adesão até o ciclo 19 aproximadamente; no entanto, o tamanho das amostras reduziu substancialmente a partir de então. Ressalta-se que, em momento algum, os autores forneceram os escores finais para qualidade de vida; apenas avaliaram cada componente dos questionários de forma isolada.

- Para a comparação de ribociclibe + fulvestranto versus placebo + fulvestranto em primeira e segunda linhas de tratamento de mulheres na pós-menopausa foram incluídas duas publicações do estudo MONALEESA-3. Na análise com 39,4 meses de seguimento, os dados de SLP foram consistentes com o da análise primária, com uma mediana de SLP de 20,6 meses no grupo ribociclibe e 12,8 meses no grupo placebo, HR: 0,59 (IC 95%: 0,49 a 0,71). Na segunda análise interina, houve uma redução estatisticamente significativa no risco de morte com ribociclibe versus placebo, o HR da SG foi de 0,72 (IC 95%: 0,57 a 0,92; $p = 0,00455$), essa foi considerada a análise final de SG. Os eventos adversos de grau 3/4 relatados com mais frequência foram neutropenia e leucopenia, com 53% e 14% para ribociclibe com fulvestranto versus nenhum evento para fulvestranto com placebo. Três pacientes (0,6%) para ribociclibe e nenhum paciente para comparação interromperam o tratamento devido ao prolongamento do intervalo Qt. Para esta comparação não houve dados de qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS).

- Para a comparação de ribociclibe mais IANS ou tamoxifeno versus placebo + IANS ou tamoxifeno em primeira linha de tratamento, em mulheres na pré ou peri-menopausa foram incluídas duas referências do estudo MONALEESA-7. Na segunda análise publicada, com mediana de seguimento de 34,6 meses, o grupo ribociclibe foi associado a uma redução significativa de SLP e SG comparado ao grupo placebo, HR: 0,69; IC 95%, 0,55 a 0,87 e HR: 0,71; IC 95%: 0,54 a 0,95, respectivamente. Em relação à qualidade de vida, foi observado um aumento clinicamente significativo (> 5 pontos) desde o início do questionário de dor EORTC QLQ-C30: ramo médio do ribociclibe -5,1 (DP 25,2) e -3,5 (23,8) no grupo placebo. Os eventos adversos grau 3/4 mais frequentes foram neutropenia, com 203 (61%) para ribociclibe e 12 (4%) para seu controle, leucopenia em 48 (14%) e 4 (1%), respectivamente. Eventos adversos graves foram 18% (60/335 pacientes) no ramo do ribociclibe e 12% (39/337 pacientes) no grupo controle. A descontinuação do tratamento devido a um evento adverso foi maior no ramo do ribociclibe em comparação ao placebo (12/335 pacientes versus 10/337 pacientes, respectivamente). Não foram relatadas mortes relacionadas ao tratamento.

Os ensaios clínicos do MONALEESA foram avaliados quanto ao risco de viés, por meio da ferramenta Rob 2.0 e da mesma forma que o julgamento do demandante, o estudo apresentou baixo risco de viés para o desfecho primário nos três estudos. Quanto a qualidade da evidência, exceto para a SLP relatada na revisão sistemática, que obteve qualidade muito baixa, nos demais desfechos a qualidade da evidência foi entre alta e moderada. A qualidade da evidência foi alta para o desfecho de SLP e SG, para todas as comparações realizadas, exceto para os subgrupos do estudo MONALEESA-7, nos quais a SLP e SG tiveram qualidade moderada. Os desfechos de eventos adversos e qualidade de vida do estudo MONALEESA-2 também tiveram a qualidade moderada; os desfechos de taxa de resposta global e eventos adversos do estudo MONALEESA-3 tiveram a qualidade alta.

Avaliação econômica: O proponente apresentou cinco modelos de custo-efetividade devido aos diferentes padrões de tratamento nas populações de pacientes que estão contempladas na indicação de uso do ribociclibe, e suas consequentes variações. A definição das populações incluídas nos estudos do programa MONALEESA [estudos MONALEESA-2 (M-2), MONALEESA-3 (M-3 1L + M-3 2L) e MONALEESA-7 (M-7)], diferem quanto ao status do CM e da menopausa, comparação realizada e linha de tratamento, sendo:

- M-2: CM HR+/HER2- com diagnóstico de novo, recidiva tardia; pacientes na pós-menopausa; ribociclibe associado a IANS; na primeira linha de tratamento.
- M-7: CM HR+/HER2- com diagnóstico de novo, recidiva precoce e recidiva tardia; pacientes na pre/ pré-menopausa; ribociclibe associado a IANS; na primeira linha de tratamento.
- M-3 Grupo A: CM HR+/HER2- com diagnóstico de novo; pacientes na pós-menopausa; ribociclibe associado ao fulvestranto; na primeira linha de tratamento.
- M-3 Grupo Bi: CM HR+/HER2- com recidiva precoce; pacientes na pós-menopausa; ribociclibe associado ao fulvestranto; na primeira linha de tratamento.
- M-3 Grupo Bii/iii: CM HR+/HER2- com falha após terapia endócrina; pacientes na pós-menopausa; ribociclibe associado ao fulvestranto; na segunda linha de tratamento.

Em todos os modelos foram considerados os seguintes parâmetros: a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar; horizonte temporal de 40 anos (lifetime), uma taxa de desconto de 5%, duração do ciclo de 28 dias; desfechos relatados com anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AV). As incertezas do modelo foram avaliadas por meio de análises de sensibilidade determinística e probabilística. O demandante também apresentou um cenário alternativo, que considerou a população M-2 para comparar a custo-efetividade do ribociclibe em relação ao palbociclibe. Considerando o comparador quimioterapia, o ribociclibe associado a terapia endócrina apresentou RCEI entre R\$ 146.695,00 e R\$ 490.437,00 por AVAQ e um RCUI entre R\$ 126.222,00 e R\$ 494.658,00 nos modelos M-2, M-7, M-3 grupo A e grupo Bii/Biii. Quando comparado a um IANS, o RCEI variou entre R\$161.808,00 e R\$475.040,00 e o RCUI entre R\$241.048,00 e R\$677.445,00 nos modelos M-2, M-7 e M-3 grupo A. Quando comparado ao fulvestranto, a RCEI variou entre R\$425.809,00 e R\$500.122,00 e o RCUI entre R\$551.155,00 e R\$749.403,00 nos modelos M-3 A, Bi e Bii/Biii. Na análise de cenário alternativo, para a comparação entre ribociclibe + letrozol e palbociclibe + letrozol, o ribociclibe demonstrou ser uma tecnologia dominante, com um ganho de 0,22 AV e 0,14 AVAQ. Além disso foi associado a uma economia de R\$ 113.618,00 por paciente em relação ao palbociclibe + letrozol. No entanto estes dados devem ser interpretados com cautela, pois os resultados estão sujeitos a importantes limitações, principalmente devido as incertezas quanto a meta-análise em rede realizada pelo demandante e a ausência de dados de RCUI e RCEI desta comparação. Há grande incerteza nos resultados de custo-efetividade, dependendo da taxa de desconto aplicada às estimativas de eficácia e da taxa de desconto aplicada aos custos assumidos no modelo M-2; dependendo das estimativas de eficácia dos comparadores do modelo e do custo do medicamento no modelo M-7; e dependendo dos custos com os medicamentos e das estimativas de HR para SLP para os comparadores no modelo M-3. Com relação às análises probabilísticas, os achados do modelo M-7 e M-3 foram os mais consistentes, resultaram em razões incrementais no quadrante de maior efetividade e maior custo de ribociclibe em relação aos diferentes comparadores.

Avaliação de impacto orçamentário: O modelo apresentado para a análise do impacto orçamentário da incorporação do ribociclibe para o tratamento do CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático considera o horizonte temporal de 3 anos e a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS). Foram consideradas as estimativas de prevalência para o primeiro ano de incorporação e as taxas de incidências para os dois anos subsequentes, estimados com base na população de beneficiárias de planos de saúde do sexo feminino, a partir dos 18 anos de idade. A análise do impacto foi estratificada

em 4 análises parciais, tendo como critério a segmentação da população de acordo com as populações incluídas nos estudos do programa MONALEESA. Os impactos orçamentários parciais foram todos estimados com base na diferença entre dois cenários. O primeiro cenário é o cenário referência, onde não se considera o ribociclibe como opção terapêutica e que, portanto, reflete o padrão de tratamento adotado na respectiva condição de interesse. O cenário projetado é o que considera a incorporação do ribociclibe na condição especificada, com base na participação de mercado proposta, crescente em cada ano do modelo. Nos cenários em que ribociclibe é utilizado como tratamento de primeira linha (1L), as opções de tratamento consideradas foram os IA (letrozol, anastrozol), fulvestranto 500 mg, tamoxifeno e quimioterapia. Para os tratamentos em segunda linha (2L) e terceira linha (3L), exemestano associado ao everolimo foi adicionalmente considerado. No cenário em que ribociclibe é considerado como tratamento de 2L, as opções de tratamento consideradas foram os IA (letrozol, anastrozol), tamoxifeno, quimioterapia e exemestano associado ao everolimo. Para os tratamentos em 3L e 4L, os mesmos tratamentos foram considerados. Os custos dos tratamentos foram estimados com base no preço fábrica (PF18%) e a posologia conforme a orientação de bula dos medicamentos. As estimativas dos períodos livres de progressão foram extraídas de evidências científicas provenientes de ensaios clínicos randomizados de comparações diretas entre tratamentos, conduzidos dentro da linha de tratamento específica e referenciadas apropriadamente no texto. Com base nos parâmetros descritos o total de pacientes considerados para a estimativa de impacto orçamentário foi de 22.722 pacientes. O impacto orçamentário total da incorporação de ribociclibe para contemplar a sua indicação, obtido pela soma das análises parciais, por ano, foi estimado em R\$ 140.828.503,00, sendo de aproximadamente R\$ 37,2 milhões no primeiro ano, R\$ 44,1 milhões no segundo ano, R\$ 59,5 milhões no terceiro ano.

Destacamos as principais limitações identificadas na AIO apresentada pelo proponente: a confiabilidade dos dados utilizados no cálculo da população elegível (estudos com várias limitações metodológicas, dados baseados em estimativas internacionais e resumos de congresso); a incerteza acerca dos custos reais com o tratamento, uma vez que não foram inseridos no modelo os custos com eventos adversos, e o período curto definido para a análise (três anos de horizonte temporal).

Tendo em vista as fragilidades do modelo apresentado, foi proposta uma nova análise de impacto orçamentário. Para o cálculo da população elegível, considerou-se parâmetros diferentes daqueles apresentados pelo demandante. A análise considerou um horizonte temporal de cinco anos e a população elegível foi estratificada de acordo com as características das populações incluídas nos estudos MONALEESA-2 (M-2), MONALEESA-3 primeira e segunda linhas de tratamento (M-3 1L + M-3 2L) e MONALEESA-7 (M-7). São apresentados os cenários base e projetado de cada modelo. Também foram considerados os custos com eventos adversos, estes dados foram extraídos da planilha de AIO enviada pelo demandante à ANS, ajustados quanto a paridade do poder de compra (PPP- *Purchasing power parity*) e quanto a inflação até julho de 2020. Tanto nos cenários base como nos cenários projetados foram considerados o mesmo *market share* definido pelo proponente para os três primeiros anos e para os anos seguintes foi adotada a mesma tendência de aumento ou diminuição dos anos iniciais. Em cada modelo foram calculados três cenários base e projetados considerando: ausência dos custos de eventos adversos; os custos de eventos adversos informado na planilha do demandante e outro considerando os custos dos eventos adversos ajustados para o PPP e inflação. Considerando como referência os cenários base (sem o uso de ribociclibe) para cada modelo (M-2, M-3 1L, M-3 2L e M-7), ao final de cinco anos a incorporação do ribociclibe associado ao IA ou fulvestranto agregaria um incremento total de R\$1.034.210.891,68 em um cenário mais realista (com a inclusão dos custos de EA ajustados por PPP e pela inflação até julho de 2020), ou um total de R\$1.026.137.296,92 em um cenário sem considerar os custos com eventos adversos, ou um total de R\$1.031.073.997,18 se considerar os custos dos eventos adversos informado nas planilhas do demandante, sem ajuste por PPP e inflação. Destacamos que mesmo na tentativa de contornar as

incertezas do modelo apresentado pelo demandante a AIO recalculada também apresenta algumas fragilidades que devem ser levadas em consideração, principalmente aquelas relacionadas a ausência de dados de boa qualidade para o cálculo da população elegível, com relação as incertezas dos custos relacionados aos eventos adversos e distribuição dos medicamentos no mercado ao longo do período avaliado.

Experiência internacional: As agências de avaliação de tecnologias em saúde NICE, CADTH, PBAC, e SMC recomendaram o uso do ribociclibe em combinação com um IANS ou fulvestranto, para o tratamento do CM localmente avançado ou metastático RH+/ HER2-, após terem sido feitos ajustes na custo-efetividade para um nível aceitável. Cada agência estabeleceu critérios próprios e condições específicas para a recomendação.

Considerações Finais: É necessário ponderar os efeitos do ribociclibe associado a terapia endócrina no tratamento do CM avançado ou metastático RH+/HER2- em mulheres na pré/péri ou pós-menopausa, entre as vantagens como o benefício clínico no ganho de SLP e SG e desvantagens como os efeitos colaterais graves, principalmente distúrbios do sangue e do sistema linfático (neutropenia grave) e descontinuação por EAs. O monitoramento de neutropenia, que não é um requisito para a monoterapia com letrozol, e o custo do ribociclibe são fatores limitantes relacionados ao uso de ribociclibe. Mas o fato deste medicamento ser administrado via oral e apresentar uma dosagem que reduz o desperdício ao realizar o ajuste da dosagem, são pontos facilitadores com relação à sua implementação.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de mama (CM) ocorre quando as células da mama crescem fora de controle e formam um crescimento ou tumor. Considera-se CM metastático quando a doença se propagou para além da mama e dos linfonodos ipsilaterais (axilar, mamários internos, infra e supraclaviculares) (BMJ BEST PRACTICE, 2020).

O CM é considerado um dos tipos de câncer mais comum em mulheres no mundo inteiro. Estima-se que cerca de 3.9 milhões de mulheres no mundo tiveram CM diagnosticado nos últimos 5 anos (BMJ BEST PRACTICE, 2020). Representa 14,7% de todos os óbitos de 2012 (com 522 mil mortes), sendo classificado como a primeira causa de morte por câncer entre as mulheres (INCA, 2017). Dado que algumas mulheres vivem com o câncer por muitos anos, a prevalência de CM metastático é ainda maior (BMJ BEST PRACTICE, 2020). Estima-se que, em termos mundiais, de 6 a 10% das pacientes com CM sejam diagnosticadas já com metástase (VERMA *et al.*, 2013).

Estima-se que no Brasil a incidência de CM em 2019 foi de 59.700 casos, correspondente a 29,5% dos cânceres em mulheres, com exceção ao câncer de pele não melanoma. Observa-se uma tendência de aumento das taxas de mortalidade por câncer de mama, padronizadas por idade, observadas entre 1980 e 2016, em todas as regiões do Brasil. Em 2016 ocorreram 16.069 mortes de mulheres por CM no país (INCA, 2019a).

Acredita-se que este aumento na incidência deste carcinoma nas últimas décadas esteja associado a fatores genéticos, estilo de vida, hábitos reprodutivos e meio ambiente (AMB, 2010). Apenas 1% dos cânceres de mama ocorrem em homens e aproximadamente 99% em mulheres. O risco aumentado em mulheres está associado ao fato dos hormônios ovarianos estimularem o desenvolvimento da mama e a duração a qual ela é exposta ao estrogênio e à progesterona (SANTEN, 2003; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2019).

A etiologia do CM está relacionada a múltiplos fatores, como características genéticas e estilo de vida. A idade é o principal fator de risco relacionado ao desenvolvimento do câncer de mama, principalmente em mulheres acima de 50 anos de idade. Outros fatores de risco envolvidos na etiologia do CM são idade da primeira menstruação menor do que 12 anos; mulheres que nunca engravidaram ou nunca tiveram filhos (nuliparidade); menopausa após os 55 anos; primeira gestação acima dos 30

anos; uso de anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal (TRH) na menopausa; uso de anticoncepcionais orais; menopausa tardia; história familiar de câncer da mama; alta densidade do tecido mamário (razão entre o tecido glandular e o tecido adiposo da mama); exposição à radiação ionizante; consumo de bebidas alcoólicas; dietas hipercalóricas; sedentarismo e predisposição genética (INCA, 2019b).

Quanto a classificação, o CM pode ser classificado de acordo com o comprometimento de órgãos; sendo que em pacientes com doença somente nos ossos e tecidos moles, geralmente a doença neste grupo tem uma evolução mais indolente e a sobrevida é mais longa. Em pacientes com doença visceral, geralmente a doença é mais agressiva e a sobrevida é mais curta (BMJ BEST PRACTICE, 2020).

Além desta classificação, existem quatro subtipos de câncer de mama, definidos pelo perfil de expressão gênica: luminal A, luminal B, triplo negativo e com superexpressão de HER2 (SENKUS *et al.*, 2015). O tipo luminal A expressa receptores hormonais (RHs), de estrogênio (RE) ou de progesterona (RP) positivos, baixa expressão de Ki-67 e receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2 negativo). Estima-se que a prevalência mundial seja de 30 a 45% dos cânceres de mama (SUSAN G. KOMEN®, 2019). Os do tipo luminal B são positivos para RHs e podem ser negativos ou positivos para HER2, com alto Ki-67. Cerca de 10 a 20% dos cânceres de mama no mundo são tumores luminais B (SUSAN G. KOMEN®, 2019). Os do tipo triplo negativo possuem RE-negativo, RP-negativo e HER2-negativo. A prevalência mundial deste subtipo no mundo é cerca de 15 a 20% dos cânceres de mama (SUSAN G. KOMEN®, 2019). Os do tipo com superexpressão de HER2 são negativos para RHs e HER2-positivo. Estima-se que a prevalência mundial deste subtipo seja 5-15% dos cânceres de mama (SUSAN G. KOMEN®, 2019).

Esta classificação em subtipos biológicos devido as características clínicas, patológicas e moleculares, permite prognósticos e implicações terapêuticas diferentes (LOBBEZOO *et al.*, 2013). Em geral a grande maioria das neoplasias de mama possuem status negativo para HER2, e apenas de 15 a 20% são positivas para HER2 (LOIBL; GIANNI, 2017). Geralmente, o status positivo de RH e negativo de HER2 estão associados a um melhor prognóstico (INCA, 2019b; NIH - NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2019). A maioria dos cânceres de mama são RH+, cerca de 65 a 70%, detectados por imuno-histoquímica, tornando-os potencialmente suscetíveis a terapias endócrinas direcionadas a esse eixo por meio de terapia sistêmica (KOHLENER *et al.*, 2015).

O diagnóstico preconizado pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do CM do Ministério da Saúde é o exame físico (presença de nódulo mamário) seguido de biópsia. Deve ser realizado novo

exame físico para identificar novos sítios da doença. O subtipo de câncer é diagnosticado por meio de uma análise genética, geralmente imuno-histoquímica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Destaca-se a associação do diagnóstico precoce ao bom prognóstico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). A sobrevida dos pacientes é reduzida conforme o tempo de diagnóstico. A presença de metástase também complica o quadro, reduzindo a sobrevida (SANT *et al.*, 2003).

O diagnóstico do CM ocorre em estágios mais avançados da doença nos países de baixa e média rendas, o que contribui para um aumento na morbidade relacionada ao tratamento e no comprometimento da qualidade de vida e sobrevida dos pacientes (INCA, 2017).

Além do diagnóstico precoce, uma abordagem do câncer pelas modalidades terapêuticas integradas, interdisciplinaridade e por meio de cuidados paliativos contribuem para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com CM (INCA, 2019b).

3.2. Tratamento recomendado

O arsenal terapêutico do CM inclui desde cirurgia do tumor primário, radioterapia (como tratamento local), tratamento sistêmico (seja com quimioterapia e/ou hormonioterapia), até mesmo modalidade combinada. Neste caso, o tratamento medicamentoso pode ser prévio (neoadjuvante) ou após a cirurgia e a radioterapia (adjuvante) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2019).

Pacientes com CM avançado ou metastático RH+/ HER2- devem preferencialmente receber terapia endócrina. Inibidores da aromatase - IA (exemestano, anastrozol ou letrozol), tamoxifeno (agonista e antagonista estrogênico), fulvestranto (agonista e antagonista estrogênico), everolimo (inibidor de proteína-quinase) e análogos do hormônio liberador de gonadotrofina podem ser utilizados como tratamento endócrino de primeira linha (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2019; NICE, 2018b, a; THOMSEN *et al.*, 2016)

Para a hormonioterapia, o status menopausal da paciente deve ser considerado. Os IAs em monoterapia não devem ser prescritos enquanto houver função ovariana. Pacientes na pré-menopausa, geralmente são tratados com um inibidor da função ovariana (como goserrelina) ou ablação ovariana e tamoxifeno ou mesmo um IA. E mulheres na pós-menopausa, com um inibidor da aromatase não esteroide (IANS), isto é, letrozol ou anastrozol, é o tratamento de primeira linha recomendado em HR +/HER2-. As opções posteriores de linhas de tratamento incluem ciclos de

hormonioterapia ou terapias direcionadas, como everolimo mais IA, ou inibidores de CDK4/6 mais fulvestranto ou fulvestranto em monoterapia. A quimioterapia deve ser reservada para pacientes com doença rapidamente progressiva ou resistência endócrina demonstrada (AMB, 2010).

Atualmente, consta no rol da ANS como terapia antineoplásica oral para tratamento do carcinoma de mama: Anastrozol, Capecitabina, Dietilelbestrol, Everolimus, Exemestano, Lapatinibe, Letrozol, Megestrol, Metotrexato, Tamoxifeno e Vinorelbina. Desses, Metotrexato, Capecitabina e Vinorelbina são utilizados na quimioterapia e Lapatinibe no tratamento do tumor metastático HER2+ (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS), 2018). Os demais são utilizados como tratamento endócrino do tumor receptor hormonal positivo (BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR, 2018). Para terapia endócrina inicial de CM avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo está disponível na ANS: anastrozol, letrozol, exemestano e tamoxifeno e o fulvestranto (BRASIL, 2017) (**Quadro 2**).

Quadro 2. Terapias antineoplásicas orais incluídas no rol da ANS (2018) para CM avançado ou metastático RH+/ HER2-.

Medicamento	Indicação
Anastrozol	Adjuvante na pós-menopausa em mulheres com tumor RH+
	Primeira linha de tratamento em mulheres na pós-menopausa com CM metastático RH+
	CM metastático em mulheres na pós-menopausa com progressão da doença em uso de tamoxifeno
Letrozol	Neoadjuvante, adjuvante ou metastático em mulheres na pós-menopausa com tumores RH+
Exemestano	Adjuvante em mulheres na pós-menopausa com tumor RH+, seja de início imediato ou após 2-3 anos de tratamento com tamoxifeno
	CM metastático em mulheres na menopausa, com tumores RH+, seja em primeira linha, seja após falha de moduladores de receptor de estrogênio
	Terapia pré-operatória em mulheres na pós-menopausa com CM localmente avançado RH+, com a intenção de permitir cirurgia conservadora da mama
Tamoxifeno	Neoadjuvante, adjuvante ou metastático em carcinoma de mama com tumores RH+
Fulvestranto	CM localmente avançado ou metastático em mulheres de qualquer idade e que estejam na pós-menopausa que: - Não foram previamente tratadas com terapia endócrina, com câncer RH+/HER2-; - Ou previamente tratadas com terapia endócrina, com câncer RH+ independente se o estado da pós-menopausa ocorreu naturalmente ou foi induzido artificialmente.

Os inibidores de cinase 4/6 dependente de ciclina - CDK4/6 (palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe) constituem nova opção de tratamento combinado com a terapia endócrina (seja com IANS ou fulvestranto).

A seguir reproduzimos parte do texto submetido pelo demandante (de autoria da Novartis) sobre o tratamento recomendado pelas diretrizes clínicas nacionais e internacionais. Consideramos que o texto está adequado e detalhado o suficiente para a proposta deste relatório.

Tratamento recomendado por diretrizes clínicas nacionais e internacionais

Ministério da Saúde

A Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama- DDT, do Ministério da Saúde recomendam que pacientes que apresentem positividade para RHs no exame de imuno-histoquímica, independente do grau, devem realizar HT adjuvante ou paliativa, excetuando-se os casos em que há contraindicação absoluta. Considerando o CM metastático, a DDT destaca 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 (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2018).

Os medicamentos atualmente utilizados no tratamento do CM avançado são o tamoxifeno, os inibidores de aromatase esteroidais e não esteroidais (exemestano; e anastrozol e letrozol, respectivamente), o fulvestranto e os análogos do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH). A DDT destaca que os IA em monoterapia não devem ser utilizados por pacientes que ainda possuem função ovariana (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2018).

No caso de pacientes na pós-menopausa, que apresentam CM metastático, a DDT observa que os IA, frente ao tamoxifeno, apresentam melhor eficácia em termos de SG no tratamento em primeira linha. Em segunda linha, pode-se utilizar tamoxifeno nas pacientes previamente tratadas com IA que não experimentaram falha ao tamoxifeno no tratamento adjuvante. Outra opção de segunda linha inclui o tratamento com IA, no caso de pacientes submetidas a tamoxifeno em primeira linha de tratamento. Caso a paciente apresente falha aos IANS, a DDT destaca que se pode utilizar um IA esteroidal, como o exemestano. O fulvestranto pode ser utilizado em segunda ou terceira linha de tratamento (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2018).

Para pacientes com status RH positivo que se tornaram refratárias à HT, ou que apresentam doença visceral ou agressiva, a quimioterapia pode ser empregada. Os fármacos antracíclicos (doxorubicina e epirrubicina), os taxanos (paclitaxel e docetaxel) e outros agentes quimioterápicos apresentam atividade no CM metastático. A DDT destaca que a quimioterapia pode ser realizada em monoterapia ou em combinação (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2018).

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) indica a hormonioterapia nos casos de CM RH+/HER2-, mesmo na presença de metástases viscerais, a menos que haja resistência endócrina comprovada ou crise visceral (disfunção orgânica severa avaliada por sinais e sintomas, exames laboratoriais ou progressão rápida da doença), situações onde uma resposta imediata ou muito rápida do tumor seja necessária. No caso específico de pacientes com CM metastático RH+/HER2-, as opções terapêuticas incluem IA não esteroidais, como anastrozol e letrozol; IA esteroide, como exemestano; e agentes que atuam no receptor estrogênico (RE), como tamoxifeno e fulvestranto (SBOC, 2017).

Para pacientes com CM metastático RH positivo HER2 negativo, há recomendação para o uso da combinação de hormonioterapia com terapias dirigidas aos mecanismos de resistência à TE, dentre os quais se destacam os inibidores de mTOR e os inibidores CDK 4/6. Para mulheres com CM avançado RH+/HER2- que estão na pós-menopausa, especificamente os IANS (anastrozol e letrozol) são o tratamento endócrino padrão em primeira linha. As opções de terapias endócrinas para pacientes refratárias aos IA utilizados em adjuvância ou primeira linha para doença avançada incluem fulvestranto, tamoxifeno e exemestano em combinação com everolimo. Em pacientes na pré-menopausa com CM RH+ avançado, tamoxifeno vem sendo o tratamento padrão há décadas (SBOC, 2017).

Manual de Oncologia Clínica do Brasil

O Manual de Oncologia Clínica do Brasil (MOC) recomenda que o tratamento de pacientes com CM metastático RH positivo HER2 negativo, que não tenham recebido hormonioterapia prévia e não apresentem crise visceral, seja feito com IA associado a inibidor de CDK4/6 (palbociclibe, ribociclibe ou abemaciclibe). Caso não haja envolvimento visceral, a terapia também pode ser feita com fulvestranto isolado ou associado a IA. No caso de crise visceral, o MOC indica apenas tratamento quimioterápico (MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO BRASIL, 2018) (

Figura 1).

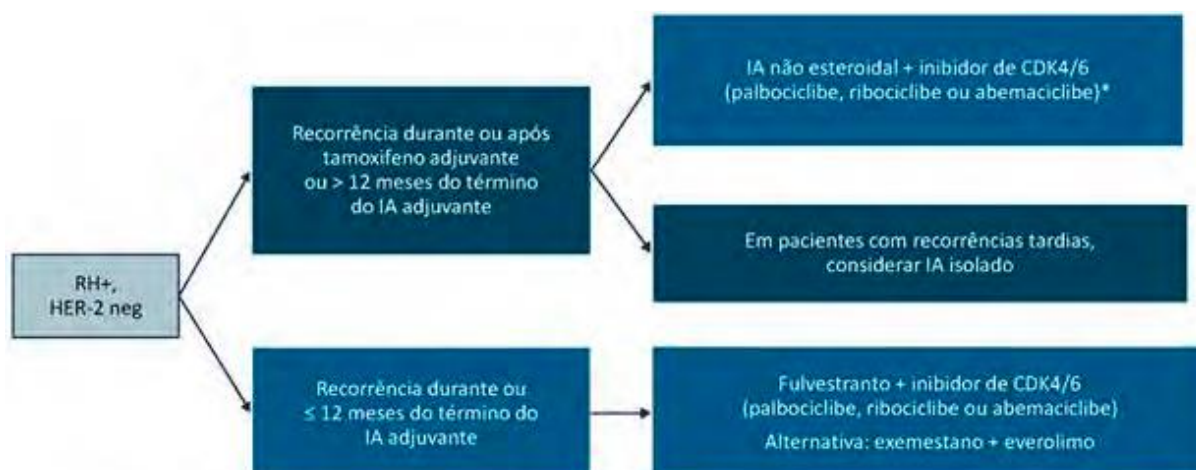
Figura 1. Algoritmo de tratamento de primeira linha de pacientes com CM metastático RH positivo HER2 negativo (MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO BRASIL, 2018).



* Pacientes na pré-menopausa devem ser submetidas à ablação ovariana (química ou cirúrgica) e ser tratadas como pacientes pós-menopáusicas.

Pacientes com recorrência durante ou após tamoxifeno adjuvante ou com mais de 12 meses do término do IA adjuvante são recomendados ao IA isolado ou associado a inibidor de CDK4/6. Já pacientes com recorrência durante ou em ≤ 12 meses do término do IA adjuvante são recomendados ao uso de inibidor de CDK4/6 + fulvestrante, ou ainda a combinação exemestano + everolimo (MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO BRASIL, 2018) (Figura 2).

Figura 2. Algoritmo de tratamento de pacientes com CM metastático RH positivo HER2 negativo que apresentaram recorrência da doença após terapia adjuvante com inibidor de aromatase (MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO BRASIL, 2018).



* Pacientes na pré-menopausa devem ser submetidas à ablação ovariana (química ou cirúrgica) e ser tratadas como pacientes pós-menopáusicas.

National Comprehensive Cancer Network

Segundo o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), pacientes na pós-menopausa com CM recorrente ou avançado RH positivo HER2 negativo, que não foram submetidas a TE dentro de um ano, são indicadas ao uso de inibidores CDK4/6 + IA (categoria 1) ou IA ou moduladores seletivos de RE ou *down-regulator* seletivo de RE. A TE é indicada até a progressão ou toxicidade inaceitável (NCCN, 2016).

European School of Oncology (ESO) and the European Society for Medical Oncology (ESMO) International Consensus Guidelines

Recomenda-se a realização da TE para a maioria dos casos de CM RH+/ HER2-, excluindo os casos de pacientes com crise visceral e questões relacionadas à resistência endócrina. A terapia de primeira linha recomendada para pacientes na pós-menopausa depende do tipo e duração da TE adjuvante, assim como do tempo decorrido desde o fim da terapia. São recomendados: IA, tamoxifeno ou fulvestranto. Destaca-se que a utilização de inibidores CDK4/6 com IA em pacientes virgens ou previamente expostos à TE na pós-menopausa (exceto pacientes com recidiva em < 12 meses desde o final do uso do IA adjuvante) é tida como uma das alternativas terapêuticas preferíveis (CARDOSO *et al.*, 2018).

A adição de um inibidor CDK4/6 ao fulvestranto em pacientes na pós-menopausa previamente expostos à TE também apresentou resultados satisfatórios, sendo considerada uma das alternativas terapêuticas preferíveis, se o inibidor CDK4/6 não tiver sido previamente utilizado (CARDOSO *et al.*, 2018).

A adição de everolimo a um IA é uma opção válida para pacientes na pós-menopausa previamente expostos à TE. A decisão sobre a sua utilização deve considerar as toxicidades associadas a essa combinação, custos, disponibilidade e a ausência de significância estatística para o benefício da SG. Destaca-se que tamoxifeno e fulvestranto também podem ser combinados ao everolimo (CARDOSO *et al.*, 2018).

A melhor sequência de terapia com base endócrina é incerta, e depende dos agentes previamente utilizados, impacto da doença, preferência do paciente, custos e disponibilidade. As opções atualmente disponíveis, inclusive para pacientes na pós-menopausa, incluem: IA, tamoxifeno, fulvestranto, IA/fulvestranto + inibidor CDK4/6, IA/tamoxifeno/fulvestranto + everolimo. Em linhas posteriores também pode-se utilizar o acetato de megestrol e o estradiol, assim como a repetição dos agentes utilizados anteriormente (CARDOSO *et al.*, 2018).

American Society of Clinical Oncology

Como primeira linha da TE para mulheres na pós-menopausa com CM metastático RH positivo recomenda-se o uso de IA. A combinação da terapia hormonal com IANS e fulvestranto 500 mg pode ser oferecida para pacientes com CM metastático que não foram previamente submetidas a TE adjuvante. Como segunda linha, recomenda-se a terapia hormonal sequencial para pacientes com doença endócrina responsiva, exceto em casos de rápida progressão com disfunção dos órgãos. Não é recomendada nenhuma sequência específica de agentes. Os inibidores de CDK4/6 + IANS podem ser oferecidos para pacientes na pós-menopausa com doença metastática, que são virgens de tratamento (RUGO; VIDULA; MA, 2016).

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

O ribociclibe é um inibidor seletivo da cinase dependente de ciclina D (CDK4 e CDK6), uma classe de medicamentos que bloqueia a proliferação das células cancerígenas. Possui um pico de absorção de 1 a 4 horas e uma meia vida de 32 horas. É metabolizado principalmente pela enzima hepática CYP3A4. Demais características são descritas abaixo (DRUGBANK, 2020; MEDSCAPE, 2020).

4.2. Ficha técnica

Tipo: medicamento

Princípio ativo: succinato de ribociclibe

Nome comercial: Kisqali[®]

Apresentação: comprimidos revestidos de 200 mg, embalagens contendo com 21, 42 ou 63 comprimidos.

Registro na ANVISA: 100681157

Detentor do registro: Novartis Biociências SA

Fabricante: Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd., Cingapura

Indicação aprovada na Anvisa: É indicado para o tratamento de pacientes, com CM localmente avançado ou metastático, RH+/HER2- em combinação com um inibidor de aromatase ou fulvestranto. Em mulheres na pré ou peri-menopausa, a terapia endócrina deve ser combinada com um agonista do LHRH (NOVARTIS, 2019a).

Indicação proposta pelo proponente: Mesma indicação aprovada na Anvisa, para mulheres na pré, peri ou pós-menopausa.

Posologia e forma de administração: A dose recomendada de ribociclibe é de 600 mg, uma vez por 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. O medicamento deve ser utilizado em combinação com 2,5 mg de letrozol, ou outro IA, que deve ser tomado por via oral, diariamente, ao longo do ciclo de 28 dias, ou em combinação com 500 mg de fulvestranto administrado de forma intramuscular nos dias 1, 15 e 29, e uma vez por mês subsequentemente (NOVARTIS, 2019a).

Patente: BR112013010167A2, válida até 17/12/2029 (GOOGLE PATENTS, 2019).

Contraindicações: O ribociclibe é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à substância ativa, ou a amendoim, soja ou a qualquer um dos excipientes.

Este medicamento pertence à categoria C de risco de gravidez, não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial reprodutivo que não utilizam métodos contraceptivos.

O uso de ribociclibe deve ser evitado em pacientes que já tenham ou que estejam em risco significativo de desenvolver prolongamento de QTc, como pacientes com síndrome de QT longo; com doença cardíaca não controlada ou significativa, incluindo infarto do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável e bradiarritmias; e pacientes com anormalidades nos eletrólitos (NOVARTIS, 2019a).

Precauções: O medicamento pode causar neutropenia. Com base na gravidade da neutropenia, o tratamento pode precisar ser interrompido, reduzido ou descontinuado. Também pode causar toxicidade hepatobiliar, prolongamento do intervalo QT, reações cutâneas graves, como necrólise epidérmica tóxica (NET), doença pulmonar intersticial (DPI) e pneumonite. Devem ser realizados testes de função hepática antes de iniciar o tratamento e a função hepática deve ser monitorada. Foram relatados casos pós-comercialização adicionais de DPI / pneumonite, incluindo fatalidades. Não existem dados sobre os efeitos de ribociclibe em lactentes ou sobre os efeitos de ribociclibe na produção de leite, é recomendado que mulheres usando ribociclibe não devem amamentar por pelo menos 21 dias após a última dose (NOVARTIS, 2019a).

Eventos adversos: As reações adversas mais comuns e as de grau 3/4 relacionadas ao uso de ribociclibe, relatadas nos estudos clínicos de fase III, foram infecções, neutropenia, leucopenia, cefaleia, tosse, náuseas, fadiga, diarreia, vômitos, constipação, alopecia e erupção cutânea, e infecções, neutropenia, leucopenia, anemia, testes de função hepática anormal, linfopenia, hipofosfatemia e vômitos. Casos de necrólise epidérmica tóxica (NET) foram relatados na pós-comercialização de ribociclibe. Nos estudos clínicos de fase III, relataram que: • A neutropenia foi a reação adversa ao medicamento mais frequentemente notificada (73,7 %), e foi relatada uma diminuição da contagem de neutrófilos de grau 3 ou 4 (com base em resultados laboratoriais) em 58,6% dos pacientes que receberam ribociclibe mais qualquer combinação; • Eventos de toxicidade hepatobiliar ocorreram em uma proporção maior de pacientes nos braços de ribociclibe mais qualquer combinação em comparação com os braços do placebo mais qualquer combinação (23,2 % vs. 16,5%, respectivamente), com mais eventos adversos de grau 3/4 relatados nos pacientes tratados com Kisqali mais qualquer combinação (11,4% vs. 5,4%, respectivamente); • 8,4% dos pacientes dos braços de ribociclibe mais qualquer combinação e 3,2% dos braços placebo mais qualquer combinação tiveram pelo menos um evento de prolongamento do intervalo QT (incluindo ECG com prolongamento QT e síncope) (NOVARTIS, 2019a).

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do ribociclibe (Kisqali®) em associação com IANS ou fulvestranto em pacientes com CM avançado ou metastático RH+/ HER2-, independente da linha de tratamento e status de menopausa, visando avaliar a sua cobertura pela Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 3**.

Quadro 3. Pergunta estruturada pelo demandante para elaboração do relatório (PICO).

População	Mulheres com CM localmente avançado ou metastático, RH+/ HER2-
Intervenção	Ribociclibe
Comparador	IA, tamoxifeno, fulvestranto, quimioterapia
Desfecho	Avaliação clínica: SLP, SG, taxa de resposta global, taxa de benefício clínico, eventos adversos, eventos adversos graves e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Tipo de estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR) e avaliações econômicas.

Fonte: dossiê Novartis.

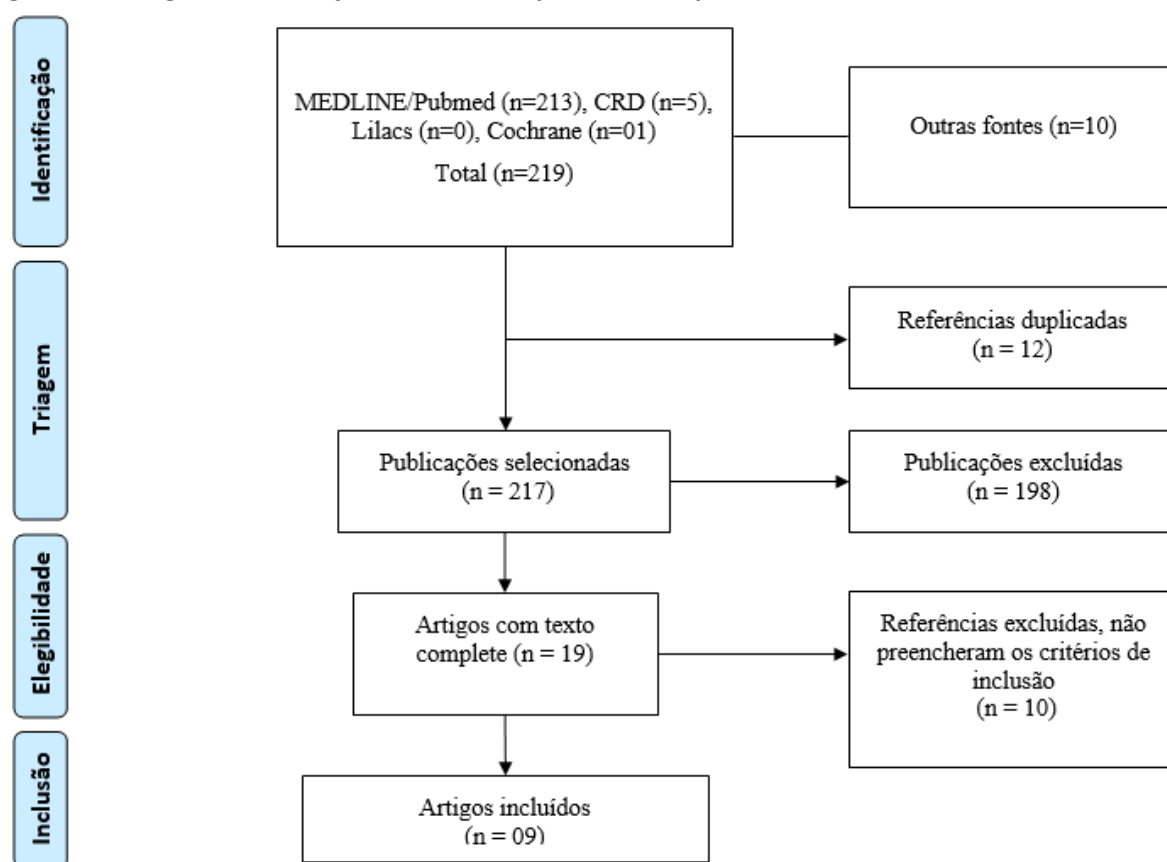
Pergunta: O uso de ribociclibe no tratamento de mulheres com CM localmente avançado ou metastático, RH+/ HER2-, é eficaz, seguro e custo-efetivo quando comparado aos tratamentos atualmente disponíveis?

O demandante realizou as buscas nas bases de dados The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD), em setembro de 2018. Também conduziu buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Google e buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas. Em cada base de dados, o demandante fez duas buscas – uma nomeada busca simples (com vistas a responder sobre eficácia e segurança) e outra econômica. Na Medline foi conduzida uma busca sensibilizada, que incluiu termos para estudos do tipo ensaio clínico randomizado (ECR) e revisão sistemática

ANEXO 1

Após a realização da busca nas bases de dados, o demandante localizou 219 títulos (incluindo 12 duplicatas), mais 10 citações obtidas por meio de buscas no Google. Ao todo foram triados 217 estudos por meio da leitura de título e resumo. Após aplicar os critérios de elegibilidade, 19 estudos foram selecionados para leitura na íntegra. Desses, nove estudos foram incluídos na revisão apresentada pelo proponente, conforme fluxograma abaixo.

Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos apresentados pelo demandante



Foram adotados os seguintes critérios de elegibilidade para seleção e análise dos estudos identificados:

- Critérios de inclusão: Meta-análises, revisões sistemáticas, ECRs e avaliações econômicas, publicados como artigos completos. Estudos que incluíam mulheres na pré e pós-menopausa, com CM localmente avançado ou metastático, RH+/ HER2- em uso de ribociclibe. Comparação direta ou indireta com IANS, tamoxifeno ou fulvestranto, sem restrição de desfechos, incluindo avaliações de eficácia e segurança e avaliações econômicas.

- Critérios de exclusão: Estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos, estudos observacionais não comparativos (relatos ou séries de casos), os ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

Para a análise do risco de viés o demandante informou que foi utilizada a ferramenta de risco de viés da Cochrane para os ECRs (HIGGINS *et al.*, 2019) e o AMSTAR-2 para a avaliação das revisões sistemáticas (SHEA; REEVES; WELLS; THUKU; *et al.*, 2017). Para análise da qualidade das evidências o demandante utilizou o método GRADE (GUYATT *et al.*, 2008).

Os nove artigos incluídos pelo demandante são referentes a quatro estudos, sendo uma revisão sistemática de comparação indireta (meta-análise em rede) e três ECR de fase III, que avaliaram o ribociclib em condições específicas (**Tabela 1**).

Tabela 1. Estudos incluídos na revisão do demandante.

Publicação	Estudo	CM HR+/HER2-	Status de menopausa	Associação com	Linha de tratamento
(AYYAGARI <i>et al.</i> , 2018)	Revisão sistemática incluiu os artigos: Finn et al. 2015 (PALOMA-1), Finn et al. 2016 (PALOMA-2), Hortobagyi et al. 2016 (MONALEESA-2), Robertson et al. 2016 (FALCON) e Mehta et al 2012	Diagnóstico de novo Recidiva tardia	Pós-menopausa	Ribociclib + IA, Palbociclib + IA, Fulvestranto 250 mg + IA, Fulvestranto 500 mg IA	1L
(HORTOBAGYI <i>et al.</i> , 2016)	MONALEESA-2	Diagnóstico de novo Recidiva tardia	Pós-menopausa	IA	1L
(HORTOBAGYI <i>et al.</i> , 2018)	MONALEESA-2				
(JANNI <i>et al.</i> , 2018a)	MONALEESA-2				
(VERMA <i>et al.</i> , 2018)	MONALEESA-2				
(O'SHAUGHNESSY <i>et al.</i> , 2018)	MONALEESA-2				
(SONKE <i>et al.</i> , 2018)	MONALEESA-2				
(SLAMON <i>et al.</i> , 2018)	MONALEESA-3	Diagnóstico de novo Recidiva precoce Recidiva tardia Falha pós TE	Pós-menopausa	Fulvestranto	1L e 2L
(TRIPATHY <i>et al.</i> , 2018)	MONALEESA-7	Diagnóstico de novo Recidiva precoce Recidiva tardia	Pré/peri-menopausa	IA	1L

Conforme a avaliação feita pelo proponente, a revisão sistemática elegível apresentou um baixo risco de viés, de acordo com os critérios da ferramenta AMSTAR-2. No entanto, essa publicação não incluiu os estudos MONALEESA-3 e MONALEESA-7, publicados posteriormente ao envio da submissão, que poderiam ter contribuído com suas estimativas e fornecer maior precisão nos resultados.

Na análise do demandante, os três ensaios clínicos MONALEESA apresentaram baixo risco de viés, de acordo com os critérios da ferramenta de avaliação do risco de viés da Cochrane. A randomização e o sigilo da alocação foram realizados por meio de um sistema interativo de voz, conforme relatado no artigo do estudo MONALEESA-7, ou nos protocolos dos estudos, disponíveis em material suplementar dos periódicos que publicaram o manuscrito (para o estudo MONALEESA-3). Os três estudos apresentaram esquema de cegamento em nível de investigador, paciente e avaliadores de desfechos (Comitê Independente). Em seus respectivos protocolos de estudo, há a garantia que a medicação ativa e o placebo eram idênticos, exceto pela presença ou ausência do princípio ativo. Todas as análises de desfecho foram realizadas considerando a população por Intenção de Tratar (ITT). As perdas de seguimento foram mínimas e não houve relato seletivo de desfecho em nenhum dos estudos.

Na avaliação da qualidade da evidência realizada pelo proponente, de acordo com os critérios GRADE, a evidência proveniente da revisão sistemática e meta-análise em rede foi graduada como moderada para o desfecho SLP, reduzida por imprecisão de alguns achados. Além disso, a avaliação da consistência das estimativas de efeito das comparações diretas em relação às indiretas ficou comprometida para algumas comparações, por causa da ausência de estudos (que posteriormente foram publicados) que poderiam ter contribuído na formação da rede de evidências.

De acordo com a avaliação do demandante, a evidência proveniente dos estudos MONALEESA 2, 3 e 7, considerando ribociclibe em combinação com IANS ou fulvestranto para o desfecho primário SLP, foi classificada como alta, pois não houve o comprometimento de nenhum dos cinco critérios GRADE para o rebaixamento da qualidade da evidência. Em geral, os estudos apresentaram baixo risco de viés, proveram evidências diretas para as comparações, populações e desfechos de interesse, com consistência dos achados entre os estudos e precisão dos resultados. O viés de publicação não pôde ser avaliado devido ao baixo número de estudos elegíveis.

Todos os nove estudos incluídos pelo demandante foram considerados adequados e permaneceram neste relatório, os seus resultados bem como a análise do risco de viés realizados pelo demandante e pelos pareceristas são apresentados na seção abaixo.

5.2. Avaliação crítica da demanda

Foi avaliada a qualidade do relato da revisão sistemática submetida pelo proponente, de acordo com a ferramenta de avaliação de Revisão Sistemática de Ensaios Clínicos Randomizados recomendada pela ANS, conforme descrito no **ANEXO 2**

A seguir destacamos as principais limitações identificadas:

- Não foram mencionados ou justificados a presença de conflitos de interesse na elaboração do estudo submetido pelo demandante;
- Não foi informado a data precisa em que foram realizadas as buscas nas bases de dados, apenas mês e ano, dificultando a reprodutibilidade;
- Não apresenta uma lista com os estudos excluídos após a leitura completa;
- Julgamento inadequado da qualidade da evidência para os desfechos secundários;
- Ausência de uma avaliação crítica dos resultados, com ênfase para: o fato do desequilíbrio no número de eventos adversos pode ter retirado o cegamento do estudo; ausência de dados de QVRS em alguns estudos; análises de subgrupo realizadas sem um método estatístico apropriado;
- O demandante menciona, nas discussões, sobre a superioridade do ribociclibe em relação aos outros inibidores de CDK4/6, no entanto o estudo não utilizou estes medicamentos como comparadores e, portanto, os resultados apresentados são insuficientes para este tipo de afirmação neste contexto.
- Não ficou claro o fluxo de tratamento proposto e sua utilização na prática clínica;
- Não existe uma recomendação clara ao final do relatório.

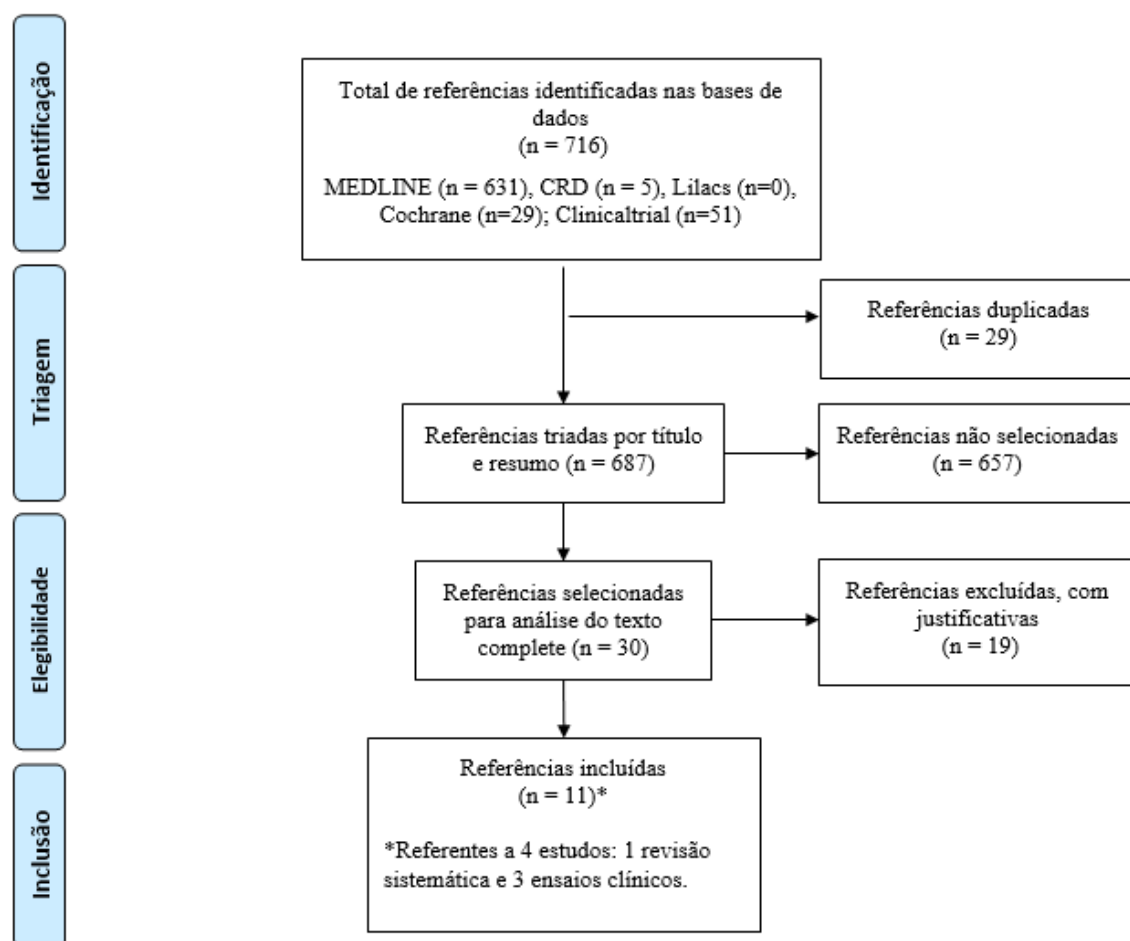
Consideramos a seleção do demandante adequada, apesar de terem sido incluídos mais dois estudos após serem refeitas as buscas. Estes estudos foram publicados após o período considerado na busca do demandante. A classificação do risco de viés dos estudos feita pelo demandante também foi considerada apropriada.

A revisão apresentada pelo demandante não limitou comparador e ateve-se à população com CM avançado ou metastático RH+/ HER2-. Os termos utilizados pelo demandante foram verificados pela equipe elaboradora deste parecer e considerados adequados, com exceção ao fato de o demandante ter incluído na estratégia de busca termos referentes aos delineamentos de estudos, limitando assim o resultado da busca. O demandante fez também busca por estudos de avaliação econômica, no entanto a seleção e resultado destes estudos não foram apresentadas ou discutidas. Cabe destacar que estudos de avaliação econômica realizados em outros países apresentam um contexto diferente e não são transponíveis de uma realidade para outra (baixa validade interna). Sendo assim, as estratégias de busca foram refeitas, considerando apenas os termos da condição clínica e da intervenção, no dia 14/04/2020, sem restrição de data e idioma **ANEXO 3**

Com as buscas nas bases de dados foram recuperadas 716 referências, sendo retiradas 29 duplicatas e excluídos 657 pela leitura do título e resumo, foram considerados elegíveis 30 estudos. Foi utilizado o *software* online Rayyan (OUZZANI *et al.*, 2016) para a retirada das duplicatas, triagem e a seleção dos estudos. Observados os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos pelo demandante, exceto a inclusão de avaliações econômicas, foram incluídos ao final onze estudos, sendo nove destes já incluídos no dossiê do demandante (

Figura 4). Os dois estudos incluídos a mais, e que são diferentes tendo como base a busca do demandante, se referem a estudos publicados após a busca do demandante, portanto, não seriam recuperados àquela ocasião.

Figura 4. Fluxograma da seleção das evidências elaborado pela equipe deste parecer



Os estudos incluídos foram descritos conforme linha de tratamento e de acordo com o comparador, nas seções subsequentes. Esses estudos foram avaliados quanto ao rigor metodológico por meio da ferramenta Risk of Bias Tool 2.0 (Rob 2.0) da Cochrane (STERNE *et al.*, 2019) e *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews – AMSTAR-2* (SHEA; REEVES; WELLS; THUKU1; *et al.*, 2017). As referências excluídas pela equipe elaboradora deste parecer e suas respectivas justificativas são apresentadas no **ANEXO 4**

5.3. Estudos incluídos por tipo de comparação

5.3.1. Ribociclibe + letrozol comparado à monoterapia com letrozol, ao fulvestranto 500 mg e ao fulvestranto 250 + IANS, em primeira linha de tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM avançado/metastático HR+/HER2-.

Para esta comparação mantemos o mesmo estudo inserido pelo demandante, uma revisão sistemática com meta-análise em rede (AYYAGARI *et al.*, 2018), que avaliou as evidências disponíveis sobre a eficácia dos tratamentos de primeira linha do CM metastático RH+/ HER2- em pacientes no período pós-menopausa para o desfecho SLP. Foram incluídos ensaios clínicos que avaliaram o tratamento de base endócrina (letrozol, anastrozol, exemestano, tamoxifeno, fulvestranto) ou terapias direcionadas (ribociclibe, palbociclibe, everolimo ou abemaciclibe) em monoterapia ou terapia combinada.

As buscas para esta revisão foram realizadas nas bases de dados Medline, EMBASE, Cochrane e em anais de conferências de sociedades médicas, entre 2013 e 2016. Os IA anastrozol, letrozol e exemestano foram agrupados em um único braço na análise principal. Foram realizadas, análises de dois subgrupos de pacientes separadamente. O primeiro subgrupo de pacientes referiu-se aos que apresentaram recidiva tardia da doença, definida como recidiva ocorrida após um intervalo livre de doença > 12 meses do fim do tratamento adjuvante ou neoadjuvante. O segundo subgrupo envolveu pacientes chamados *de novo*, ou seja, que apresentaram CM metastático no momento do diagnóstico e não receberam tratamento (neo) adjuvante (AYYAGARI *et al.*, 2018).

Esta revisão sistemática incluiu 17 publicações de cinco ECR: Finn et al. 2015 (PALOMA-1), Finn et al. 2016 (PALOMA-2), Hortobagyi et al. 2016 (MONALEESA-2), Robertson et al. 2016 (FALCON) e Mehta et al 2012. Nestes estudos foram utilizados os seguintes regimes de tratamento: palbociclibe + IA, ribociclibe + IA, fulvestranto 500 mg e IA e fulvestranto 250 mg + IA. Na análise do subgrupo de pacientes com progressão tardia da doença foram incluídos dois ECRs (PALOMA-2 e MONALEESA-2), com tratamentos com palbociclibe + IA, ribociclibe + IA ou apenas o IA. Na análise do subgrupo de

novo, foram incluídos os estudos PALOMA-1, PALOMA-2, MONALEESA-2 e FALCON e avaliados os tratamentos palbociclibe + IA, ribociclibe IA, fulvestranto 500 mg e IA.

Avaliação do risco de viés e limitações

Apesar do estudo de Ayyagari et. al., 2018 ter utilizado métodos claros e abrangentes para realizar a revisão sistemática e a meta-análise em rede (NMA) algumas limitações metodológicas foram identificadas. Os autores assumiram equivalência de letrozol e anastrozol, combinando esses tratamentos em um grupo de tratamento em monoterapia com IA. A NMA incluiu cinco ensaios e cinco tratamentos disponíveis para comparação: monoterapia com IA, ribociclibe mais IA, palbociclibe com IA, fulvestranto 250mg mais IA e fulvestranto 500mg. As populações de pacientes dos ECR alinharam-se com a população-alvo da revisão (status HER2, estágio da doença e tratamento de primeira linha do CM metastático); no entanto, houve variação na distribuição das características iniciais dos pacientes, como presença de metástase óssea ou visceral; terapia prévia com radioterapia, quimioterapia, cirurgia e terapia endócrina; que podem modificar o efeito do tratamento. Além de uma quantidade substancial de dados ausentes para outras variáveis importantes. Dessa forma, devido as diferenças entre os ensaios, é questionável se foi apropriado realizar uma NMA; é provável que as estimativas do efeito do tratamento obtidas sejam tendenciosas e portanto, devem ser interpretadas com cuidado.

Este estudo foi avaliado quanto a qualidade metodológica por meio da ferramenta AMSTAR 2.0 (**ANEXO 5**) e diferente do apresentado pelo demandante, apresentou baixa qualidade metodológica, devido as seguintes limitações:

- Não descreveram se há um protocolo prévio de pesquisa;
- Os autores não apresentaram a estratégia de busca na literatura utilizada;
- Não descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados;
- Não foi providenciada a lista de estudos excluídos;
- Não relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos;
- Não foi discutida a heterogeneidade nos resultados.
- Alguns estudos apresentaram viés em mais de uma categoria da ferramenta de risco de viés da Cochrane, no entanto não foi discutido como o viés pode ter influenciado nos resultados.

- Não foi apresentado o viés de publicação e nem justificada a sua ausência.
- Devido à estrutura da rede de evidências (sem uma volta completa - loop), a consistência entre comparações diretas e indiretas não pôde ser avaliada.
- Medicamentos anastrozol, letrozol e exemestano foram agrupados em um único braço (IA) na análise principal (primeira linha de tratamento).

Resultados

Sobrevida Livre de Progressão (SLP)

Os resultados da NMA mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ribociclibe + letrozol em relação ao palbociclibe + letrozol para a SLP. Quando comparado ao IA como monoterapia, ribociclibe + letrozol reduziu significativamente o risco para progressão ou morte em 43% (hazard ratio – HR, mediano de 0,57; Intervalo de Credibilidade ICr 95%: 0,46 a 0,71). O ribociclibe + IA também se demonstrou significativamente superior ao tratamento com a associação fulvestranto 250mg + IA (HR: 0,70; ICr 95%: 0,53 a 0,94) e em relação à monoterapia com fulvestranto 500 mg (HR: 0,71; ICr 95%: 0,52-0,98). (**Tabela 2**) (AYYAGARI *et al.*, 2018). Nessa análise, apesar de não haver diferença significativa entre ribociclibe e palbociclibe, a associação de palbociclibe + IA apresentou a maior probabilidade (54%) de ser o tratamento mais eficaz, seguido do ribociclibe + IA (46%), conforme apresentado no ranqueamento de probabilidade de eficácia do tratamento por meio de uma análise bayesiana (

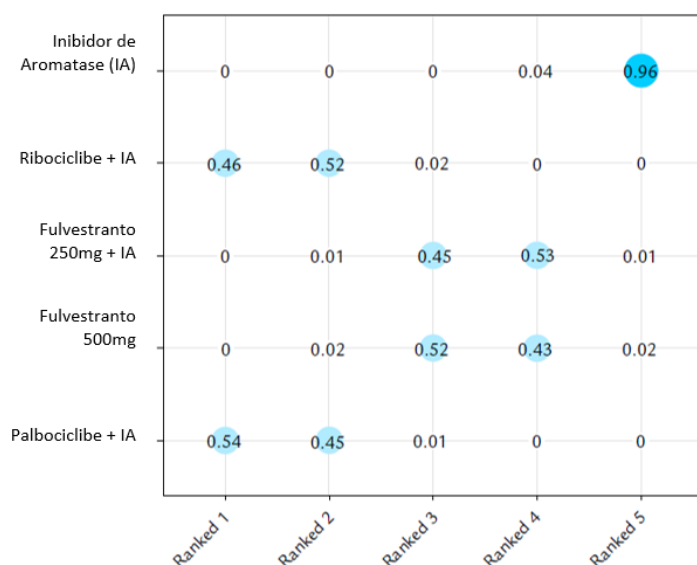
Figura 5).

Tabela 2. Matriz para as comparações indiretas entre as terapias avaliadas, análise principal. apresentados como mediana e intervalos de credibilidade de 95% do hazard ratio (coluna versus linha).

Tratamento	IA	Ful250 + IA	Ful500	Ribo + IA	Pal + IA
IA	1	0.81(0.67,0.98)	0.80(0.63,1.00)	0.57(0.46,0.71)	0.56(0.46,0.68)
Ful250 + IA	1.23(1.02,1.49)	1	0.98(0.73,1.32)	0.70(0.53,0.94)	0.69(0.53,0.91)
Ful500	1.25(1.00,1.58)	1.02(0.76,1.37)	1	0.71(0.52,0.98)	0.70(0.52,0.95)
Ribo + IA	1.76(1.42,2.18)	1.43(1.07,1.90)	1.40(1.02,1.91)	1	0.98(0.74,1.32)
Pal + IA	1.79(1.46,2.18)	1.45(1.10,1.90)	1.43(1.05,1.92)	1.02(0.76,1.36)	1

IA: inibidor de aromatase; Ful250: fulvestranto de 250mg; Ful500: fulvestranto de 500mg; Ribo: ribociclibe; Pal: palbociclibe. Fonte: (AYYAGARI *et al.*, 2018).

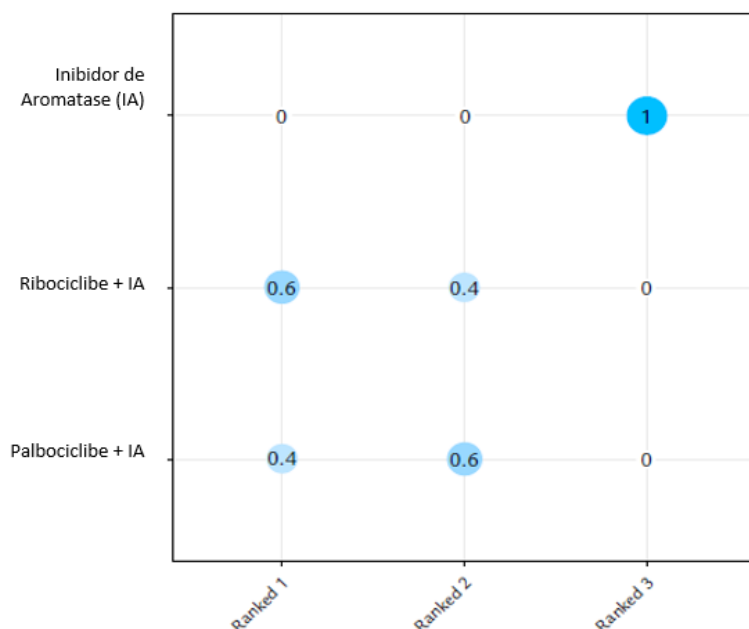
Figura 5. Ranqueamento da eficácia dos tratamentos, na análise principal.



A análise do subgrupo de pacientes com recidiva tardia da doença também demonstrou a superioridade da associação ribociclibe + IA em relação ao IA em monoterapia, evidenciando uma redução de risco de progressão de 44% [HR 0,56 (ICr 95%: 0,43 a 0,72)]. Apesar de não haver diferença significativa entre ribociclibe e palbociclibe, a associação de ribociclibe + IA apresentou a maior probabilidade (60%) de ser o tratamento mais eficaz para esse subgrupo, seguido do palbociclibe + IA

(40%), no ranqueamento de probabilidade de eficácia do tratamento (**Figura 6**) (AYYAGARI *et al.*, 2018).

Figura 6. Ranqueamento da eficácia dos tratamentos, subgrupo com recidiva tardia.



Na comparação realizada no subgrupo de pacientes com CM “*de novo*”, fulvestranto 500mg, ribociclibe mais IA e palbociclibe mais IA apresentaram SLP superior quando comparados à monoterapia com IA. As comparações dos demais tratamentos não demonstraram diferenças na SLP (**Tabela 3**). A heterogeneidade foi considerada significativa (valor p de Q Cochrane = 0,035; $I^2 = 0,78$). Apesar de não haver diferença significativa entre ribociclibe e palbociclibe, a associação de ribociclibe + IA apresentou a maior probabilidade (71%) de ser o tratamento mais eficaz para esse subgrupo, seguido do palbociclibe + IA (29%), no ranqueamento de probabilidade de eficácia do tratamento (**Figura 7**) (AYYAGARI *et al.*, 2018).

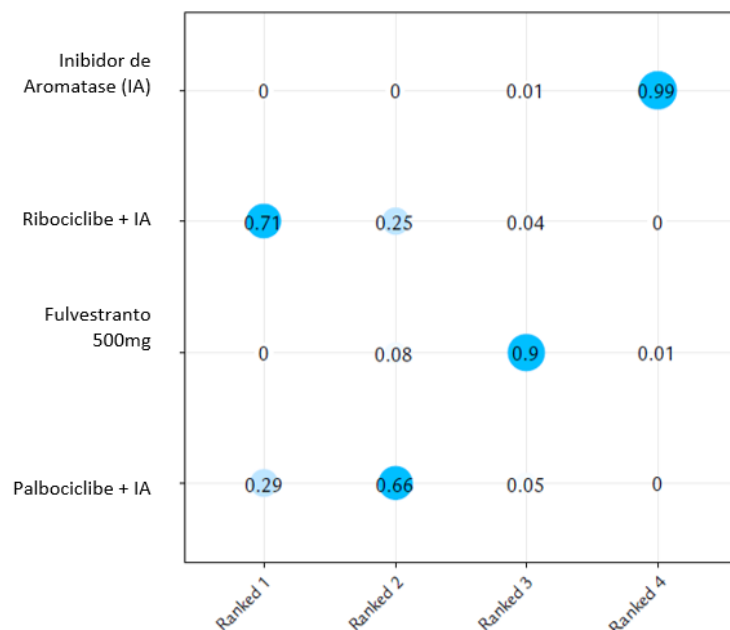
Tabela 3. Matriz para as comparações indiretas entre as terapias avaliadas, análise subgrupo diagnóstico “*de novo*”. Resultados apresentados como mediana e intervalos de credibilidade de 95% do hazard ratio (coluna versus linha).

Tratamento	IA	Ribo + IA	Ful500	Pal + IA
IA	1	0.45 (0.27,0.76)	0.75(0.58,0.97)	0.54(0.39,0.74)
Ribo + IA	2.21(1.32,3.68)	1	1.66(0.94,2.93)	1.19(0.64,2.16)
Ful500	1.33(1.03,1.71)	0.60(0.34,1.07)	1	0.71(0.47,1.08)

Pal + IA	1.87(1.35,2.58)	0.84(0.46,1.55)	1.40(0.93,2.12)	1
----------	-----------------	-----------------	-----------------	---

IA: inibidor de aromatase; Ful250: fulvestranto de 250mg; Ful500: fulvestranto de 500mg; Ribo: ribociclibe; Pal: palbociclibe. Fonte: (AYYAGARI *et al.*, 2018).

Figura 7. Ranqueamento da eficácia dos tratamentos, subgrupo com diagnostico “de novo”.



5.3.2 Ribociclibe + letrozol comparado à monoterapia com letrozol em primeira linha de tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM localmente avançado/metastático HR+/HER2-

Para esta comparação o demandante inseriu seis publicações, todas derivadas do mesmo estudo pivotal MONALEESA-2 (HORTOBAGYI *et al.*, 2016, 2018; JANNI *et al.*, 2018a; O'SHAUGHNESSY *et al.*, 2018; SONKE *et al.*, 2018; VERMA *et al.*, 2018). Com a nova busca por evidências nenhum estudo foi acrescentado nesta comparação, mantemos as seis referências incluídas pelo demandante.

MONALEESA-2 foi um ECR de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo, realizado em 29 países, com pacientes de 223 centros. Teve como objetivo a avaliação da eficácia e a segurança da combinação de ribociclibe com letrozol versus letrozol com placebo, em mulheres com CM avançado ou metastático RH+/ HER2-. De 24 de janeiro de 2014 a 24 de março de 2015, um total de 668 pacientes foi randomizado, sendo 334 designados para receber ribociclibe mais letrozol e 334 designados para receber placebo e letrozol. As pacientes foram randomizadas em uma proporção de 1:1 para receber ribociclibe (600 mg por dia, por via oral, durante três semanas, seguidas de uma semana sem tratamento, completando um ciclo de 28 dias de tratamento) + letrozol (2,5 mg por dia, durante todo o ciclo) ou placebo + letrozol. As pacientes receberam tratamento até progressão da doença,

toxicidade inaceitável, morte ou descontinuação de ribociclibe ou letrozol por qualquer outro motivo. Reduções de dose de ribociclibe (de 600 mg a 400 mg a 200 mg por dia) foram permitidas para gerenciar eventos adversos relacionados ao tratamento; não foram permitidas reduções de dose para o letrozol. As pacientes que interromperam o ribociclibe ou o placebo foram autorizadas a continuar recebendo letrozol. Nenhuma troca de grupos de tratamento foi permitida. Pacientes com metástases no sistema nervoso central (SNC) e câncer de mama inflamatório foram excluídos. A terapia com IA para propósitos neo ou adjuvantes foi permitida se a sobrevida livre de doença fosse superior a doze meses após o recrutamento.

Os desfechos avaliados foram sobrevida livre de progressão (SLP), como desfecho primário, e sobrevida global (SG), taxa de resposta global (ORR), taxa de benefícios clínicos, tempo para deterioração, segurança e tolerabilidade, tempo para deterioração definitiva de 10% na Escala Global de Saúde / Qualidade de Vida (QV) pontuação do EORTC QLQ-C30 e intervalo QTc como desfechos secundários. O estudo foi financiado pela Novartis. Com início em dezembro de 2013, os primeiros resultados publicados em janeiro de 2016 e a data prevista para conclusão é em 31 de agosto de 2021. Para este estudo foram incluídas seis publicações, descritas a seguir.

Hortobagyi et al. 2016 publicaram os resultados da análise interina, com mediana de seguimento de 15,3 meses. Foram incluídos 334 pacientes para receber ribociclibe + letrozol e 344 para receber letrozol + placebo, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A duração média da exposição ao tratamento (da primeira dose à última dose de ribociclibe ou placebo) foi de 13,0 meses e 12,4 meses, respectivamente. A análise interina ocorreu quando 243 pacientes tiveram progressão da doença ou morreram (HORTOBAGYI *et al.*, 2016).

Hortobagyi et al. 2018 publicaram os resultados finais do desfecho de SLP e o perfil de toxicidade para ribociclibe mais letrozol em primeira linha versus placebo mais letrozol, com mediana de seguimento de 26,4 meses. E foi mantido o esquema de cegamento do estudo MONALEESA-2. Dentre as 668 pacientes que iniciaram no estudo, 219 (32,8%) permaneceram até o período de coleta dos dados para a segunda análise. Deste total, se mantiveram no estudo 131 pacientes (39,2%) no grupo ribociclibe e 88 pacientes (26,3%) no grupo placebo + letrozol. As principais causas para descontinuação do tratamento foram progressão da doença (39,8% das pacientes do grupo ribociclibe versus 60,8% das pacientes do grupo placebo + letrozol) e EAs (8,1% versus 2,4%, respectivamente) (HORTOBAGYI *et al.*, 2018).

Verma et al. 2018 conduziram uma análise dos desfechos reportados por pacientes (PROs) do estudo MONALEESA-2, avaliados usando questionários da *European Organization for Research and Treatment of Cancer core quality-of-life* (EORTC QLQ-C30) e questionários específicos para o câncer de mama (EORTC QLQ-BR23). Os pacientes preencheram ambos os questionários a cada 8 semanas nos primeiros 18 meses e depois a cada 12 semanas até a progressão da doença, morte, perda de seguimento ou retirada do consentimento e no tratamento descontinuação. As respostas ao questionário foram convertidas para uma pontuação que varia de 0 a 100. Uma maior pontuação numérica representa um melhor nível de funcionamento e uma mudança positiva em relação à linha de base foi considerada uma melhoria no funcionamento. As análises dos PRO foram baseadas no número total de pacientes randomizados (N = 668), seguindo o princípio da intenção de tratar. Os escores da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) no tratamento foram mantidos consistentes na linha de base e foram semelhantes entre os braços. Os dados mensuráveis da doença foram baseados na data limite de 2 de janeiro de 2017. Os dados demográficos, disposição e preenchimento do questionário EORTC dos pacientes foram baseados na data limite de 29 de janeiro de 2016. Todos os dados PRO foram baseados no ponto de corte de 4 de janeiro de 2017. As taxas gerais de adesão dos pacientes que completaram os questionários durante o período de tratamento foram altas nos dois grupos de tratamento (VERMA *et al.*, 2018).

Janni et al. 2018 apresentou os resultados relacionados às respostas dos tumores, diminuição do tamanho do tumor, qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e para os desfechos não previstos no protocolo do estudo, tempo e duração da resposta e a análise *pos hoc* de SLP por intervalo sem tratamento na população do estudo MONALEESA-2. O intervalo sem tratamento foi definido como o tempo desde a última terapia hormonal até a randomização e foi calculado apenas para pacientes com terapia hormonal previa. O questionário EORTC QLQ-C30 foi completado pelos pacientes no início de cada consulta na triagem, a cada 8 semanas após a randomização nos primeiros 18 meses, a cada 12 semanas após a progressão da doença e no final do tratamento. O ponto de corte para uma mudança clinicamente significativa nos escores do EORTC QLQ-C30 foi definido como > 5 pontos. As características dos pacientes foram em geral bem equilibradas entre os braços de tratamento, com exceção de uma proporção maior de pacientes com metástases viscerais no braço placebo versus o braço ribociclibe no Grupo 1 (83,8% vs. 63,5%) (JANNI *et al.*, 2018b).

O'Shaughnessy et al 2018 apresentaram os resultados do estudo MONALEESA-2 especificamente para a subpopulação com câncer de mama avançado/metastático HR+/HER-2- de diagnóstico de novo. Esta análise de subgrupo foi definida a priori. Os desfechos secundários incluíram segurança e taxa de

resposta geral. As pacientes são classificadas como tendo CM avançado de novo se apresentarem doença avançada sem ter um diagnóstico prévio em um estágio anterior do CM; isso exclui pacientes que receberam terapia prévia e tiveram recidiva. Foram incluídos pacientes com um status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1. Até o momento desta análise os dados de SG estavam imaturos. Entre todos os pacientes randomizados (total: 668), 227 (34%) apresentaram CM avançado de novo, sendo que eram 114 (34%) pacientes no braço ribociclibe mais letrozol e 113 (34%) pacientes no braço placebo mais letrozol. As características basais das pacientes com câncer de mama avançado de novo foram bem equilibradas nos dois grupos de tratamento, exceto no status de desempenho do ECOG. Uma proporção maior de pacientes no braço do ribociclibe mais letrozol (66%) apresentou um status de desempenho ECOG de 0, comparado com 54% dos pacientes do braço placebo mais letrozol. O ponto de corte para a análise interina foi em 29 de janeiro de 2016, com uma duração mediana mais longa da exposição para o grupo ribociclibe mais letrozol do que os pacientes que receberam placebo mais letrozol (14,1 e 12,8 meses, respectivamente). Menos pacientes com doença de novo no braço do ribociclibe mais letrozol interromperam o tratamento em comparação com aqueles que receberam placebo mais letrozol (30% vs. 43%, respectivamente). O motivo mais comum para a descontinuação do tratamento foi a progressão da doença em ambos os braços (O'SHAUGHNESSY *et al.*, 2018).

Sonke *et al.* 2018 apresentaram os resultados do estudo MONALEESA-2 especificamente para a subpopulação idosa (≥ 65 anos). Esta análise de subgrupo foi pré-especificada no plano de análise estatística inicial do estudo. A população idosa foi definida como acima de 65 anos e incluiu 295 pacientes. A distribuição dos pacientes com ≥ 65 e < 65 anos foi bem equilibrada nos braços do ribociclibe mais letrozol versus placebo e letrozol, com 150 (51%) vs 145 (49%) e 184 (49%) vs 189 (51%) pacientes respectivamente. As características dos pacientes, incluindo o local das metástases, foram geralmente equilibradas entre os dois grupos de tratamento. Pouco mais da metade (54%) dos pacientes com ≥ 65 anos tinha um status de desempenho ECOG de 0 em comparação com dois terços (67%) dos pacientes com idade entre < 65 anos ($p = 0,001$). O ponto de corte para esta análise foi em 29 de janeiro de 2016, o tratamento foi interrompido em 60 (40%) pacientes com idade de ≥ 65 anos e 79 (43%) pacientes com idade de < 65 anos recebendo ribociclibe mais letrozol e em 68 (47%) e 112 (59%) pacientes com ≥ 65 anos e < 65 anos recebendo placebo mais letrozol, respectivamente. O motivo mais comum para a descontinuação do tratamento foi a progressão da doença. A incidência de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos nos braços ribociclibe mais letrozol vs placebo e letrozol foi semelhante nos dois subgrupos (≥ 65 anos: 9% vs 3%; < 65 anos: 7% vs 1%) (SONKE *et al.*, 2018).

Avaliação do risco de viés e limitações

As publicações do MONALEESA-2 foram avaliadas quanto ao risco de viés para o desfecho primário do estudo, por meio da ferramenta Rob 2.0 e da mesma forma que o julgamento do demandante, o estudo apresentou baixo risco de viés (**ANEXO 6**). No geral, o estudo foi bem conduzido, o procedimento de randomização, método de ocultação de alocação e delineamento duplo-cego foram realizados de forma adequada. Os grupos de tratamento foram bem equilibrados quanto às características prognósticas. As análises dos desfechos foram realizadas de acordo com o princípio da intenção de tratar (ITT). No entanto destacamos algumas limitações do estudo:

- Eventos adversos, como neutropenia (74% no grupo ribociclibe vs. 5% no grupo letrozol), podem ter “retirado” o cegamento dos médicos e / ou pacientes no estudo MONALEESA-2 (por indicar que um grupo específico apresenta eventos adversos conhecidos).
- O desfecho de SG não foi relatado, pois até o momento os dados estavam imaturos para análise.
- A avaliação da QVRS relatada pelo paciente parece ter sido limitada, e insuficiente para captar completamente a experiência de QVRS de todos os pacientes no estudo. Pois, a adesão do paciente ao preenchimento de questionários foi baixa ao final do estudo, o que pode influenciar os achados, e provavelmente existem diferenças sistemáticas nas características dos pacientes que concluem e não concluem os questionários (que não foram avaliadas no estudo). Ressalta-se que, em momento algum, os autores forneceram os escores finais para qualidade de vida; apenas avaliaram cada componente dos questionários de forma isolada.

Resultados

Sobrevida Livre de progressão - SLP: em todos os estudos avaliados, a SLP foi considerada desfecho primário e definida como o tempo desde a data da randomização até a data da primeira progressão documentada ou morte por qualquer causa. Realizada por uma avaliação radiológica local de acordo com o Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) 1.1.

A primeira publicação do estudo MONALEESA-2 foi de Hortobagyi et al. 2016, com acompanhamento médio de 15,3 meses. A duração da SLP foi significativamente maior no grupo ribociclibe do que no grupo placebo, com um hazard ratio (HR) de 0,56 (IC 95%: 0,43 a 0,72; p <0,001). A taxa de SLP de 12 e 18 meses foi de 60,9% e 42,2% no braço controle versus 72,8% e 63% no braço experimental,

respectivamente. Na análise da SLP, realizada por meio de uma central independente cega em relação à alocação do paciente, o resultado de SLP foi (HR=0,59; IC 95%: 0,41 a 0,85; p=0,002) (HORTOBAGYI *et al.*, 2016).

Os resultados finais das análises de SLP publicados por Hortobagyi et al. 2018 demonstraram redução significativa de risco para progressão com o tratamento com ribociclibe em combinação com letrozol, comparado ao placebo e letrozol, a SLP mediana foi de 25,3 meses (IC 95% 23,0 a 30,3) para ribociclibe mais letrozol e 16,0 meses (IC 95% 13,4 a 18,2) para placebo mais letrozol, com um HR de 0,568 (IC 95% 0,457-0,704; p<0,0001) (HORTOBAGYI *et al.*, 2018).

Janni et al. 2018 realizaram uma análise post hoc da SLP por intervalo livre de tratamento, na qual o benefício da SLP com ribociclibe foi mantido, independentemente do intervalo sem tratamento, em pacientes que receberam terapia endocrina prévia (neo) adjuvante. HRs para SLP foram consistentes em todos os subgrupos de intervalo sem tratamento (> 24 vs. ≤ 24 meses; > 36 vs. ≤ 36 meses; > 48 vs. ≤ 48 meses) (JANNI *et al.*, 2018b).

Sobrevida Global - SG: definida como o tempo desde a data da randomização até a data da morte por qualquer causa.

Até a publicação de Hortobagyi et al. 2016, os dados não estavam maduros para a análise de SG, portanto não foi realizada. Até aquele momento, de corte da análise interina, haviam ocorrido 43 mortes no grupo ribociclibe e 20 no grupo placebo (HORTOBAGYI *et al.*, 2016).

Dados do SG permaneceram imaturos até o momento da publicação de Hortobagyi et al. 2018, com 116 mortes observadas, sendo 50 no grupo ribociclibe e 66 no grupo placebo (hazard ratio 0,746; IC 95% 0,517-1,078) (HORTOBAGYI *et al.*, 2018).

Nas demais publicações também foi relatado que os dados estavam imaturos para a análise de SG.

Taxa de resposta global (Overall Response): definida como a proporção de pacientes com a melhor resposta geral de resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP) de acordo com o RECIST 1.1. Sendo a RC: Desaparecimento de todas as lesões alvo não nodais, além disso, qualquer linfonodo patológico designado como lesão alvo deve ter uma redução no eixo curto para <10 mm. RP: Pelo menos uma redução de 30% na soma do diâmetro de todas as lesões alvo, tomando como referência a soma basal dos diâmetros.

Na primeira publicação do estudo MONALEESA-2, a taxa de resposta global foi maior para o grupo ribociclibe comparada ao placebo (40,7% vs. 27,5%; $p < 0,001$) (HORTOBAGYI *et al.*, 2016).

Na publicação de Hortobagyi *et al.*, 2018 a taxa de resposta global na população, com mediana de 26,4 meses de seguimento, foi de 42,5% (IC95%: 37,2–47,8) vs 28,7% (IC95%: 23,9–33,6) para todos os pacientes tratados com ribociclibe mais letrozol versus placebo mais letrozol, respectivamente. Nos pacientes com doença mensurável no baseline, a taxa de resposta global foi 54,5% (IC95%: 48,4–60,6) para o braço ribociclibe e 38,8% (IC95%: 32,7–44,9) para o braço placebo + letrozol ($p < 0,001$) (HORTOBAGYI *et al.*, 2018).

No estudo de O'Shaughnessy *et al.*, 2018, as taxas de resposta global na população foram de 47% (IC95%: 38 a 57) no braço do ribociclibe mais letrozol versus 34% (IC95%: 25 a 42) no braço do placebo mais letrozol; em pacientes com doença mensurável no início do estudo, as taxas de resposta global foram de 56% (IC95%: 46 a 66) versus 45% (IC95%: 34 a 55) (O'SHAUGHNESSY *et al.*, 2018).

Em pacientes com mais de 65 anos de idade, as taxas de resposta global no braço do ribociclibe mais letrozol versus placebo mais letrozol foram de 37% (IC95% 30-45) vs 31% (IC95% 24-39), respectivamente. Em pacientes com idade <65 anos, a taxas de resposta global foram numericamente mais altas no braço do ribociclibe mais letrozol versus placebo mais letrozol, 44% (IC 95% 36–51) vs 25% (IC 95% 19 –31) (SONKE *et al.*, 2018).

Benefício clínico: é a proporção de pacientes com resposta global ou doença estável com duração superior a 24 semanas.

No estudo de Hortobagyi *et al.* 2016 a taxa de benefício clínico foi de 79,6% para o grupo ribociclibe e 72,8% para o placebo; $p = 0,02$) (HORTOBAGYI *et al.*, 2016).

No estudo de O'Shaughnessy *et al.*, 2018, as taxas de benefício clínico foram de 83% (IC95%: 77 a 90) versus 77% (IC95%: 69 a 85). Em pacientes com doença mensurável no início do estudo foram de 82% (IC95%: 75 a 90) versus 77% (IC95%: 69 a 86) nos braços do ribociclibe mais letrozol versus placebo e letrozol, respectivamente (O'SHAUGHNESSY *et al.*, 2018).

Em pacientes com mais de 65 anos de idade, as taxas de benefício clínico foram de 74% (IC95% 67-81) vs 75% (IC95% 67-82), respectivamente para ribociclibe mais letrozol vs. letrozol mais placebo. E em pacientes com idade <65 anos, as taxas de benefício clínico foram numericamente mais altas no braço

do ribociclibe mais letrozol versus placebo mais letrozol 84% (IC95% 79–90) vs 71% (IC95% 65–78) (SONKE *et al.*, 2018).

Eventos adversos (EAs) e toxicidades laboratoriais: avaliados em termos de tipo, frequência e gravidade conforme a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versão 4.03.

Na primeira análise interina, ocorreram EAs de qualquer grau e causalidade em 98,5% dos pacientes tratados com ribociclibe-letrozol e 99,1% dos pacientes tratados com placebo-letrozol. A maioria dos EAs em ambos os grupos foram de baixo grau (grau 1 ou 2). Os EAs (qualquer grau), que ocorreram com mais frequência no grupo de tratamento com ribociclibe-letrozol, (vs. placebo-letrozol) incluíram neutropenia (74,3% vs. 5,2%), náusea (51,5% vs. 28,5%), diarreia (35% vs. 22,1%), alopecia (33,2% vs. 15,5%), leucopenia (32,9% vs. 3,9%), vômitos (29,3% vs. 15,5%), anemia (18,6% vs. 4,5%), aumento da alanina aminotransferase (ALT, 15,6% vs. 3,9%) e aumento do aspartato aminotransferase (AST, 15% vs. 3,6%). As interrupções de tratamento, reduções de dose e descontinuações de tratamento devido a EAs foram mais altas no grupo de tratamento com ribociclibe-letrozol (vs. placebo-letrozol) e ocorreram em 68% (vs. 13,3%); 50,6% (vs. 4,2%) e 7,5% (vs. 2,1%) dos pacientes, respectivamente (HORTOBAGYI *et al.*, 2016).

Os eventos adversos de grau 3 ou 4 relatados por Hortobagyi *et al.* 2016 mais frequentes foram neutropenia (59,3% ribociclibe e 0,9% placebo), leucopenia (21% e 0,6%), hipertensão (9,9% e 10,9%), aumento alanina aminotransferase (9,3% e 1,2%), linfopenia (6,9% e 0,9%), aumento da aspartato aminotransferase (5,7% e 1,2%) e a taxa de descontinuação por evento adverso foi de 7,5% e 2,1% respectivamente (HORTOBAGYI *et al.*, 2016).

Na publicação de Hortobagyi *et al.* 2018 os resultados de segurança foram comparáveis aos relatados na primeira análise, sem toxicidade nova ou inesperada observada e nenhuma evidência de toxicidade cumulativa. EAs graves de todos os graus e por todas as causas foram relatados em 85 (25,4%) versus 51 (15,5%) pacientes nos braços do ribociclibe mais letrozol versus placebo mais letrozol, respectivamente; os mais comuns ($\geq 1,5\%$) foram pneumonia (1,8% versus 0,9%), dor abdominal (1,5% versus 0%), dispnéia (1,5% versus 0,6%) e vômitos (1,5% versus 0,6%). No geral, 192 pacientes (57,5%) no braço do ribociclibe mais letrozol tiveram pelo menos uma redução da dose versus 26 (7,9%) no braço do placebo e letrozol. Pelo menos uma redução de dose devido a um EA ocorreu em 182 pacientes (54,5%) e 14 pacientes (4,2%) nos braços do ribociclibe mais letrozol e placebo mais letrozol, respectivamente. O EA mais comum de todos os graus que levou à redução da dose de ribociclibe (10%) foi neutropenia (24,9%) (HORTOBAGYI *et al.*, 2018).

No subgrupo de pacientes com a doença de novo, a incidência dos EAs de quaisquer graus foi de 97% para ambos os braços do estudo. Neutropenia, náusea e fadiga foram os EAs mais comuns no grupo ribociclibe. Houve uma incidência mais alta de eventos adversos de grau 3/4 no braço do ribociclibe mais letrozol (77%) em comparação com o braço do placebo mais letrozol (31%). Os eventos adversos de Grau 3/4 mais comuns ($\geq 15\%$) no braço do ribociclibe mais letrozol foram neutropenia (55%) e leucopenia (21%). Pelo menos uma interrupção da dose devido a um EA ocorreu em 75 (66%) pacientes no braço do ribociclibe mais letrozol e 17 (15%) no placebo mais letrozol. Pelo menos uma redução de dose devido a um evento adverso ocorreu em 55 (48%) pacientes no braço do ribociclibe mais letrozol e 6 (5%) pacientes no braço do placebo e letrozol. A neutropenia foi o evento adverso mais frequente que levou a interrupção ou redução da dose de ribociclibe (56 [49%] pacientes) (O'SHAUGHNESSY *et al.*, 2018).

Em pacientes com idade ≥ 65 anos, 106 (71%) tiveram interrupções no tratamento com ribociclibe e 79 (53%) tiveram reduções da dose de ribociclibe devido aos eventos adversos. Em pacientes com idade < 65 anos, 121 (66%) e 90 (49%) sofreram interrupções e reduções de dose de ribociclibe devido aos eventos adversos, respectivamente. A neutropenia foi o evento adverso mais comum, levando a interrupções na dose e reduções em ambos os grupos etários. Apesar das modificações da dose, a intensidade da dose de ribociclibe foi mantida em 86 e 90% em pacientes com idade ≥ 65 e < 65 anos, respectivamente. A neutropenia não foi complicada, com neutropenia febril relatada em 3 pacientes com idade ≥ 65 anos e em 2 pacientes com idade < 65 anos no braço do ribociclibe mais letrozol. Nenhum paciente do grupo placebo e letrozol apresentou neutropenia febril. Em ambos os grupos etários, náusea, alopecia, diarreia e vômito aumentaram em 10% no ribociclibe mais letrozol em relação ao braço placebo e letrozol. Foi observado um aumento superior a 10% na incidência de fadiga com ribociclibe mais letrozol em relação ao braço placebo mais letrozol em pacientes idosos. As taxas de incidência de anemia, hipertensão e astenia foram maiores em pacientes idosos, independentemente do tratamento (SONKE *et al.*, 2018).

Até o ponto de corte de 02 de janeiro de 2017, no estudo MONALEESA-2 foram relatadas 10 mortes em tratamento (≤ 30 dias após a última dose do estudo); sete (2,1%) no braço do ribociclibe mais letrozol e três (0,9%) no braço do placebo mais letrozol. As causas de morte no braço do ribociclibe mais letrozol incluíram CM subjacente (n=2), insuficiência respiratória aguda (n=2), pneumonia (n=1), morte súbita (n=1), e morte por causa desconhecida (n=1) (HORTOBAGYI *et al.*, 2018).

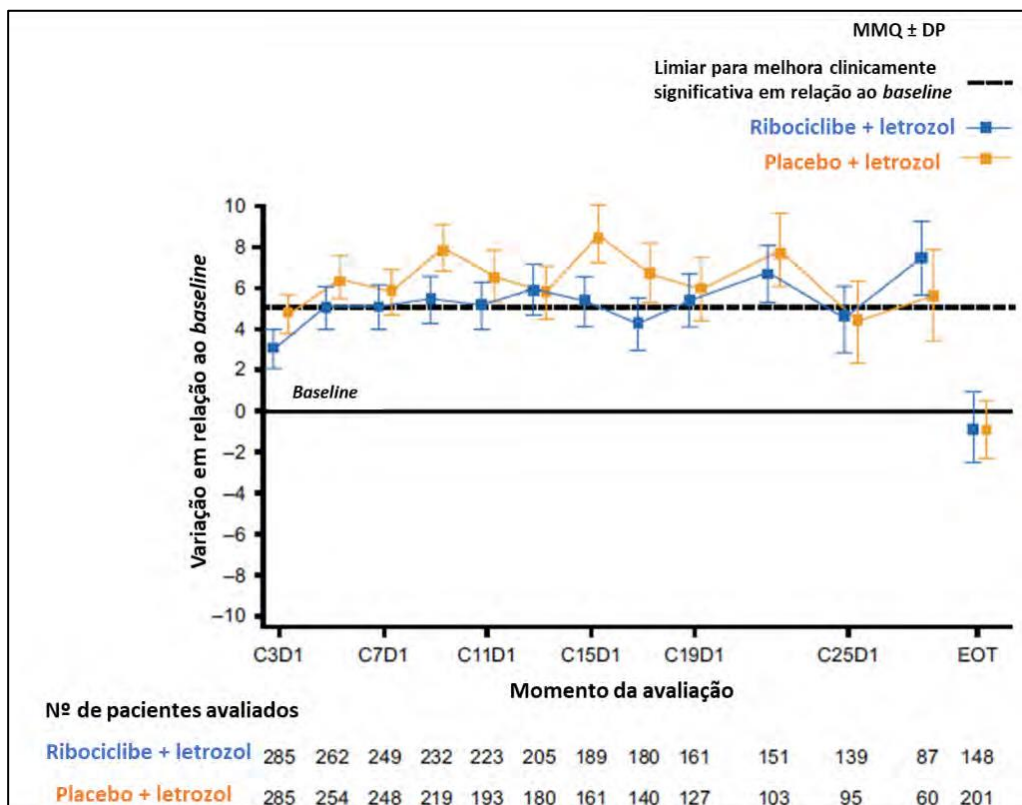
Qualidade de vida e funcionalidade: Qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS) e funcionalidade foram avaliadas utilizando os questionários *European Organisation for Research and Treatment of Cancer core quality-of-life* (EORTC QLQ-C30; v3.0) e *breast cancer-specific* (EORTC QLQ-BR23; v1.0).

No geral, não foram evidentes diferenças clinicamente significativas na QVRS entre os pacientes nos dois grupos de tratamento. No entanto observa-se que a adesão do paciente ao preenchimento dos questionários QLQ-C30 foi relatada como alta durante a fase inicial de tratamento do estudo, com > 90% de adesão até o ciclo 19, aproximadamente; no entanto, o tamanho das amostras declinou substancialmente a partir de então.

Durante a fase de tratamento do estudo, os escores do estado de saúde global / QVRS foram ligeiramente melhorados em relação à linha de base nos dois grupos de tratamento e depois declinaram no final do tratamento (

Figura 8) (VERMA *et al.*, 2018).

Figura 8. Variação global, em relação ao baseline, nos escores de QVRS do questionário EORTC QLQ-C30.



C: ciclo; MMD: média dos mínimos quadrados; DP: desvio padrão da média; EOT: fim do tratamento. As variações em relação ao baseline nos escores de qualidade de vida/status de saúde global do questionário EORTC QLQ-C30 foram determinados usando modelo linear de efeitos mistos. Variações positivas em relação ao baseline representam melhora na QVRS. Uma melhora > 5 pontos no escore de QVRS, em relação ao baseline, foi definida como clinicamente significativa.

Fonte: dossiê Novartis e (VERMA *et al.*, 2018).

Verma *et al.* 2018 observaram uma redução clinicamente significativa (> 5 pontos) no escore de dor na oitava semana e foi mantida até o ciclo 15 no braço do ribociclibe. As pontuações para todos os outros domínios EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-BR23 foram mantidas a partir da linha de base e foram semelhantes entre os braços (VERMA *et al.*, 2018).

A avaliação das alterações em relação à linha de base não demonstrou diferenças clinicamente significativas entre os grupos de tratamento nos escores do estado de saúde global / QVRS em qualquer momento (ou seja, nenhuma diferença atingiu o limiar de diferença mínima importante de ≥ 10 pontos). Tempo para deterioração do status de saúde global / escore de QVRS em pelo menos 10% também foi semelhante entre os grupos de tratamento (HR = 0,94, IC 95%, 0,72-1,24) (VERMA *et al.*, 2018).

As análises realizadas das variáveis secundárias de interesse, que incluíam as três escalas funcionais do QLQ-C30, a escala de sintomas do câncer de mama QLQ-B23, e a escala de sintomas QLQ-C30 (fadiga, náusea e vômito e dor), também não demonstraram alterações clinicamente significativas da

linha de base ou diferenças entre os grupos de tratamento a qualquer momento. Resultados da análise exploratória da área sob a curva (AUC) indicaram redução significativa na média da AUC para dor em todas as pacientes (diferença média: -1.952; IC 95%: -3.826 a -79; $p=0,0412$) que receberam ribociclibe + letrozol versus placebo + letrozol (VERMA *et al.*, 2018).

Janni *et al.* 2018 relataram uma maior redução da dor no braço do ribociclibe comparado ao braço placebo (26% vs. 15%, respectivamente) com 8 semanas de tratamento. A mediana da diferença percentual entre o valor final e o valor de base para o domínio dor do questionário EORTC QLQ-C30 no grupo ribociclibe mais letrozol foi de - 40% versus - 29% naqueles que receberam placebo mais letrozol. Uma redução média clinicamente significativa na dor (> 5 pontos) foi observada em pacientes que receberam ribociclibe + letrozol (- 6,3 pontos), mas não foi observada no grupo placebo + letrozol (- 2,7 pontos) (JANNI *et al.*, 2018b).

5.3.3 Ribociclibe + fulvestranto comparado ao fulvestranto em primeira e segunda linhas de tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM avançado/metastático HR+/HER2-

Com a nova busca por evidências foi acrescentado mais um estudo (SLAMON *et al.*, 2019) nesta comparação, além daquele já incluído pelo demandante (SLAMON *et al.*, 2018), ambos são publicações do estudo MONALEESA-3.

MONALEESA-3 foi um ECR de fase III, multicêntrico, duplo cego e controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança da associação ribociclibe + fulvestranto comparado ao placebo + fulvestranto em pacientes com CM avançado HR+ / HER2 em primeira linha (em pacientes naive de tratamento), em recidiva precoce e em segunda linha de tratamento. Tratamento naive foi definido como i) os pacientes que apresentaram CM avançado HR+/HER2- de novo; ou ii) os que apresentaram recidivas após > 12 meses da conclusão da TE (neo) adjuvante, porém sem tratamento sistêmico para doença avançada ou metastática. Recidiva precoce foi definida como iii) pacientes que obtiveram recidiva em ou dentro de 12 meses da conclusão da TE adjuvante (neo), sem tratamento para doença metastática. Tratamento de segunda linha representou a inclusão de pacientes que iv) apresentaram recidiva após > 12 meses da conclusão da terapia (neo) adjuvante, com subsequente progressão após uma linha de TE para doença avançada ou metastática e v) pacientes com CM avançado ou metastático no diagnóstico que progrediu após uma linha de TE para doença avançada e que não receberam tratamento prévio (neo) adjuvante para doença precoce (SLAMON *et al.*, 2018).

As pacientes foram randomizadas em uma proporção de dois para um para receber ribociclibe (600 mg por via oral por dia; 3 semanas após, 1 semana de folga) mais fulvestranto (500 mg por via intramuscular no dia 1 de cada ciclo de 28 dias, com uma dose adicional no dia 15 do ciclo 1) ou placebo mais fulvestranto. A randomização foi estratificada pela presença ou ausência de metástases pulmonares ou hepáticas e terapia endócrina anterior (SLAMON *et al.*, 2018).

Os critérios de exclusão definidos no estudo foram as pacientes que receberam tratamento prévio com quimioterapia para doença avançada, fulvestranto ou um inibidor de CDK4 / 6; as que apresentavam CM inflamatório, doença visceral sintomática ou qualquer carga de doença que tornasse o paciente inelegível para TE, de acordo com o julgamento do investigador; ou as que apresentassem arritmias cardíacas clinicamente significativas e/ou doença cardíaca descontrolada, incluindo um intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca, de acordo com a fórmula de Fridericia (QTcF), > 450 ms (SLAMON *et al.*, 2018).

O estudo iniciou em setembro de 2014, os primeiros resultados foram publicados em agosto de 2018 e a data prevista para a conclusão do estudo é em fevereiro de 2022. Este estudo foi financiado pela Novartis, que supervisionou a condução do estudo. Também houve um comitê independente de monitoramento de dados que avaliou os dados de segurança. Para este estudo foram incluídas duas publicações, descritas a seguir.

Entre junho de 2015 e junho de 2016, 726 pacientes de 174 locais de estudo em 30 países foram aleatoriamente designados em uma proporção de dois para um para ribociclibe mais fulvestranto (n = 484) ou placebo mais fulvestranto (n = 242). Embora os pacientes do sexo masculino fossem elegíveis para inscrição após uma alteração no protocolo, devido ao recrutamento rápido, nenhum paciente do sexo masculino foi inscrito. Na primeira análise interina, com ponto de corte em 3 de novembro de 2017 e mediana de seguimento de 20,4 meses, foram publicados os resultados para os seguintes desfechos: SLP, SLP nos subgrupos de pacientes que não receberam tratamento em cenário avançado e pacientes que receberam até uma linha de terapia endócrina por doença avançada, taxa de resposta geral, taxa de benefício clínico e EAs (SLAMON *et al.*, 2018). A segunda análise, teve ponto de corte em 3 de junho de 2019 e mediana de seguimento de 39,4 meses. Slamon *et al.*, 2019 publicaram os resultados desta análise para os desfechos de SG, SLP e EAs (SLAMON *et al.*, 2019).

Avaliação do risco de viés e limitações

As publicações do MONALEESA-3 foram avaliadas quanto ao risco de viés para o desfecho primário do estudo, por meio da ferramenta Rob 2.0 e semelhante ao julgamento do demandante, o estudo

apresentou baixo risco de viés (**ANEXO 7**). O estudo foi bem delineado, a randomização e o sigilo da alocação foram garantidos por um sistema interativo de voz, metodologicamente adequados e conforme descritos no protocolo do estudo. O cegamento foi realizado em todos os níveis (investigador, paciente e avaliadores de desfecho); as análises foram realizadas por intenção de tratar. No entanto destacamos algumas limitações do estudo para que os seus resultados sejam ponderados:

- Houve um grande desequilíbrio nos eventos de neutropenia entre os grupos ribociclibe e placebo. Como este é um efeito colateral conhecido dos inibidores da CDK 4/6, isso pode ter retirado o cegamento dos pesquisadores e pacientes. Mas é pouco provável que a perda de cegamento tenha impactado avaliações objetivas, como SLP, SG e taxa de resposta global.
- As análises estatísticas dos subgrupos pré-especificados de SLP e OS não foram desenhadas para testar diferenças no efeito do tratamento entre os grupos de tratamento, portanto, os resultados destas análises devem ser considerados exploratórios e geradores de hipóteses.
- Há de se considerar o número maior de pacientes que interromperam o tratamento no grupo placebo em comparação com o grupo ribociclibe, o que resultou em um maior tempo de exposição ao tratamento com ribociclibe do que com placebo; a duração média do tratamento foi de 15,8 meses no grupo ribociclibe e 12,0 meses no grupo placebo. A interrupção do tratamento está diretamente relacionada à falha do tratamento no grupo placebo. Dessa forma, o aumento da exposição ao ribociclibe mais fulvestranto pode gerar um número maior de eventos adversos neste grupo, mas também pode influenciar de forma tendenciosa os resultados de eficácia.
- Dados de QVRS ainda não foram publicados.

Resultados

Sobrevida Livre de progressão - SLP: foi considerada desfecho primário e definida como o tempo desde a data da randomização até a data da primeira progressão documentada ou morte por qualquer causa. Avaliado por meio de uma avaliação radiologia local de acordo com o RECIST 1.1

Na análise interina, com 20,4 meses de acompanhamento, houve um aumento significativo da SLP com mediana de 20,5 meses (IC 95%: 18,5 a 23,5) no grupo ribociclibe em comparação com 12,8 meses (IC 95%: 10,9 a 16,3) no grupo placebo, com um HR de 0,59 (IC 95%: 0,48 a 0,73; $p < 0,0001$). Os resultados da avaliação do comitê independente (*Blinded Independent Review Committee* - BIRC) foram

consistentes com os da análise primária (HR: 0,49; IC 95%: 0,35 a 0,70). Com relação às análises de subgrupos em pacientes não expostos a terapias anteriores, os resultados foram consistentes com os encontrados na população global (HR 0,57, IC 95% 0,41 a 0,80). Para os demais subgrupos: pacientes com uso prévio de tamoxifeno (HR de 0,62; IC 95%: 0,44 a 0,87); ou com uso prévio de IA (HR de 0,67; IC 95%: 0,51 a 0,89) (SLAMON *et al.*, 2018).

Na análise com 39,4 meses de seguimento, os dados de SLP foram consistentes com o da análise primária, com uma mediana de SLP de 20,6 meses no grupo ribociclibe e 12,8 meses no grupo placebo, HR: 0,59 (IC 95%: 0,49 a 0,71). Em pacientes que receberam o tratamento na terapia de primeira linha, a mediana de SLP para ribociclibe mais fulvestranto foi de 33,6 meses e para placebo mais fulvestranto foi de 19,2 meses, HR: 0,55 (IC 95%: 0,42 a 0,72). Para as pacientes com recidiva precoce ou recebendo tratamento de segunda linha, a mediana de SLP foi de 14,6 meses com ribociclibe mais fulvestranto e 9,1 meses com placebo mais fulvestranto, HR: 0,57 (IC 95%: 0,44 a 0,74) (SLAMON *et al.*, 2019).

Sobrevida Global - SG: definida como o tempo desde a data da randomização até a data da morte por qualquer causa.

Na publicação de Slamon *et al.*, 2018 não houve diferença estatisticamente significativa na SG entre os grupos de tratamento, com 15% (n = 70) dos pacientes no grupo ribociclibe e 21% (n = 20) dos pacientes no grupo placebo com um evento de morte neste momento. Os dados de SG ainda estavam imaturos neste momento da análise, com apenas 34% da fração necessária informada (SLAMON *et al.*, 2018).

Na segunda análise interina, havia um total de 275 mortes, com 35% (n = 167) dos pacientes no grupo ribociclibe e 45% (n = 108) dos pacientes no grupo placebo com um evento de morte (HR: 0,72; IC 95%: 0,57 a 0,92; p = 0,00455). Considerou-se uma redução estatisticamente significativa no risco de morte com ribociclibe versus placebo, pois o valor de p cruzou o limite pré-especificado de O'Brien-Fleming de p < 0,01129 e por isso foi considerada a análise final de SG. A mediana da SG não foi alcançada no grupo do ribociclibe e foi de 40,0 meses (IC 95%: 37,0, não estimável) no grupo placebo (SLAMON *et al.*, 2019).

Nas análises de subgrupo de SG, o efeito do tratamento permaneceu consistente com base na linha de terapia. Nos pacientes que receberam tratamento em primeira linha, 27% (n = 63) dos pacientes do grupo ribociclibe e 37% dos pacientes do grupo placebo tiveram um evento de morte (HR de 0,70 (IC95%: 0,48 a 1,02)); e nos pacientes com recidiva precoce ou que receberam tratamento na segunda

linha, 43% (n = 102) dos pacientes do grupo ribociclibe e 55% (n = 60) do grupo placebo tiveram um evento de morte, HR de 0,73 (IC 95%: 0,53 a 1,00) (SLAMON *et al.*, 2019).

Resposta global (Overall Response): definida como a proporção de pacientes com a melhor resposta geral de resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP) de acordo com o RECIST 1.1.

Na primeira análise a taxa de resposta global foi de 32,4% (IC 95%: 28,3% a 36,6%) versus 21,5% (IC 95%: 16,3% a 26,7%) para o ribociclibe mais fulvestranto versus placebo mais fulvestranto, respectivamente, considerando todos os pacientes ($p < 0,001$); e nos pacientes com doença mensurável de base, as taxas de resposta foram de 40,9% (IC 95%: 35,9% a 45,8%) versus 28,7% (IC 95%: 22,1% a 35,3%) ($p = 0,003$) (SLAMON *et al.*, 2018).

Benefício clínico: é a proporção de pacientes com uma melhor resposta global de resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP) ou doença estável (DP) com duração de 24 semanas ou mais, conforme definido no RECIST 1.1.

Na primeira análise a taxa de benefício clínico foi de 70,2% (IC 95%: 66,2% a 74,3%) versus 62,8% (IC 95%: 56,7% a 68,9%) para o ribociclibe mais fulvestranto versus placebo mais fulvestranto, respectivamente, considerando todos os pacientes ($p = 0,020$) e nos pacientes com doença mensurável de base, as taxas de resposta foram de 69,4% (IC 95%: 64,8% a 74,0%) versus 59,7% (IC 95%: 52,5% a 66,8%) ($p = 0,015$) (SLAMON *et al.*, 2018).

Eventos adversos (EAs) e toxicidades laboratoriais: avaliados em termos de tipo, frequência e gravidade conforme a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versão 4.03.

Na análise primária, os EAs mais comuns de qualquer grau relatados em $\geq 30\%$ dos pacientes em ambos os braços foram neutropenia, náusea e fadiga. Os eventos adversos grau 3/4 relatados com mais frequência foram neutropenia e leucopenia, com 53% e 14% para ribociclibe com fulvestranto versus nenhum evento para fulvestranto com placebo. Três pacientes (0,6%) para ribociclibe e nenhum paciente para comparação interromperam o tratamento devido ao prolongamento do intervalo Qt. E, até o momento, não houve relato de casos de torsades de pointes. Os EAs de grau 3 mais comuns que ocorreram em $\geq 10\%$ dos pacientes foram neutropenia e leucopenia. O único evento de grau 4 relatado em $\geq 5\%$ dos pacientes foi neutropenia. Neutropenia febril ocorreu em 1,0% dos pacientes no braço do ribociclibe mais fulvestranto versus 0% dos pacientes no braço placebo mais fulvestranto. Prolongamento do intervalo QT medido por ECG (qualquer grau) ocorreu em 6,2% dos pacientes que

receberam ribociclibe mais fulvestranto e 0,8% dos pacientes que receberam placebo mais fulvestranto. (SLAMON *et al.*, 2018).

No grupo ribociclibe mais fulvestranto, o aumento de ALT grau 3 ocorreu em 32 (6,6%) e, em nove pacientes (1,9%), esse evento foi grau 4. Aumento de AST grau 3 e 4 no mesmo grupo ocorreu, respectivamente, em 23 (4,8%) e seis pacientes (1,2%). No grupo placebo mais fulvestranto, elevações de ALT e AST de grau 3 ocorreram, respectivamente, em um (0,4%) e dois pacientes (0,8%); e não houve eventos de aumento de ALT ou AST grau 4 nesse grupo (SLAMON *et al.*, 2018).

EAs graves ocorreram em 138 (28,6%) e 40 pacientes (16,6%) nos braços de ribociclibe mais fulvestranto e placebo mais fulvestranto, respectivamente; destes, 54 (11,2%) e seis (2,5%) foram atribuídos à medicação do estudo. Os eventos adversos graves, de todos os graus, definidos como mais comuns (reportados em $\geq 1\%$ dos pacientes para ribociclibe mais fulvestranto versus placebo mais fulvestranto, respectivamente) foram pneumonia (1,9% vs. 0%) e dispneia (1,2% vs. 2,1%) (SLAMON *et al.*, 2018).

Na segunda publicação do estudo MONALEESA-3, os eventos adversos foram consistentes com os da análise primária e nenhum novo sinal de segurança foi observado. Os eventos adversos foram geralmente mais frequentes no grupo ribociclibe, e os eventos adversos mais comuns de grau 3 ou 4 foram neutropenia (57,1% no grupo ribociclibe e 0,8% no grupo placebo) e leucopenia (15,5% no grupo ribociclibe e 0% no grupo placebo). Outros eventos adversos importantes de grau 3 ou 4 de interesse especial foram efeitos tóxicos hepatobiliares (13,7% e 5,8%, respectivamente) e intervalo QT prolongado (3,1% e 1,2%, respectivamente). Doença pulmonar intersticial de grau 3 ou 4 foi observada em 1 paciente (0,2%) no grupo ribociclibe e em nenhum paciente no grupo placebo (SLAMON *et al.*, 2019).

5.3.4 Ribociclibe mais IANS comparado ao IANS em primeira linha de tratamento do CM avançado/metastático HR+/HER2-, em mulheres na pré ou peri-menopausa

Com a nova busca por evidências foi acrescentado mais um estudo (IM *et al.*, 2019) nesta comparação, além daquele já incluído pelo demandante (TRIPATHY *et al.*, 2018), ambos são publicações do estudo MONALEESA-7. Apesar de ter referenciado uma apresentação de congresso (TRIPATHY D; SOHN J, 2017), o estudo foi anexado corretamente (TRIPATHY *et al.*, 2018),

MONALEESA-7 é um ECR, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico (realizado em 188 locais em 30 países), que avaliou a eficácia e a segurança da combinação de ribociclibe com tamoxifeno ou

IANs versus placebo com tamoxifeno ou IANs em mulheres em pré-menopausa com câncer de mama avançado RH+/ HER2-. De 17 de dezembro de 2014 a 1 de agosto de 2016 foram randomizados aleatoriamente 672 pacientes: 335 no grupo ribociclibe e 337 no grupo placebo, e foram estratificados pela presença de metástases pulmonares ou hepáticas, quimioterapia prévia para doença avançada e tipo de combinação endócrina (tamoxifeno ou IANs). Todas as pacientes receberam goserrelina (3,6 mg), administrado por via subcutânea no dia 1 de cada ciclo. Pacientes que descontinuaram ribociclibe/placebo ou goserrelina poderiam permanecer no estudo, porém a descontinuação da TE (tamoxifeno ou IANs) conduzia para o fim do tratamento.

Foram considerados os seguintes critérios de elegibilidade:

- Critério de inclusão: paciente com CM avançado (localmente, recorrente ou metastático) não passível de terapia curativa; paciente na pré ou peri-menopausa; pacientes que receberam terapia (neo) adjuvante para CM; paciente com diagnóstico histológico e / ou citologicamente confirmado de CM RH+/ HER2-; paciente deve ter uma doença mensurável ou, se nenhuma doença mensurável estiver presente, pelo menos uma lesão óssea predominantemente lítica; paciente com status de desempenho ECOG 0 ou 1; paciente com função adequada de medula óssea.
- Critério de exclusão: paciente que recebeu um inibidor prévio da CDK4 / 6; paciente na pós-menopausa; pacientes com CM inflamatório na triagem; pacientes que receberam qualquer terapia hormonal anticâncer prévia para CM avançado, exceto por ≤ 14 dias de tamoxifeno ou IANs \pm goserrelina para CM avançado antes da randomização; paciente apresenta algum tumor maligno no momento ou apresentou dentro de 3 anos antes da randomização, com exceção de carcinoma basocelular de células adequadamente tratado, carcinoma epidermóide de células escamosas, câncer de pele não melanomatoso ou câncer cervical ressecado curativamente; paciente com doença cardíaca ativa ou histórico de disfunção cardíaca; paciente com metástases no SNC; paciente que está utilizando outros agentes antineoplásicos; paciente grávidas ou amamentando ou fisiologicamente capaz de engravidar e não usar contracepção altamente eficaz.

O estudo iniciou em novembro de 2014, os primeiros resultados foram publicados em agosto de 2017 e a data prevista para a conclusão do estudo é em dezembro de 2021. Este estudo foi financiado pela Novartis, que participou da coleta e análise dos dados. Também houve a participação de um comitê

independente de monitoramento de dados que avaliou os dados de segurança. Para este estudo foram incluídas duas publicações, descritas a seguir.

Na primeira análise interina, com ponto de corte em 20 de agosto de 2017 e mediana de seguimento de 19,2 meses, foram publicados os resultados para os seguintes desfechos: SLP, SG, taxa de resposta geral, taxa de benefício clínico, tempo para resposta; duração da resposta, tempo médio para deterioração definitiva ($\geq 10\%$), medido pelo escore global do estado de saúde / qualidade de vida do EORTC QLQ-C30 e EAs (TRIPATHY *et al.*, 2018). A segunda análise, teve ponto de corte em 30 de novembro de 2018 e mediana de seguimento de 34,6 meses. Foram publicados os resultados para os desfechos de SLP, SG, tempo até a quimioterapia subsequente e EAs (IM *et al.*, 2019).

Avaliação do risco de viés e limitações

As publicações do MONALEESA-7 foram avaliadas quanto ao risco de viés para o desfecho primário do estudo, por meio da ferramenta Rob 2.0 e semelhante ao julgamento do demandante, o estudo apresentou baixo risco de viés (**ANEXO 8**). Em geral o estudo foi bem conduzido, 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; o cegamento foi realizado em todos os níveis (investigador, paciente e avaliadores de desfecho) e as análises foram realizadas por intenção de tratar. No entanto destacamos algumas limitações do estudo a serem ponderadas na análise de seus resultados:

- No estudo MONALEESA-7, o ribociclib foi combinado com um IANS ou com tamoxifeno, no entanto a combinação de ribociclib com tamoxifeno não é aprovada pela Anvisa, FDA e EMA. Conforme as orientações da bula do medicamento, o ribociclib não é recomendado para ser usado em combinação com tamoxifeno, devido ao risco aumentado de prolongamento do intervalo QT (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2017; NOVARTIS, 2019a; U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION., 2017). Portanto, para a avaliação dos benefícios adicionais é necessário considerar apenas subgrupos de pacientes tratados com IANS.
- Houve um grande desequilíbrio nos eventos de neutropenia entre os grupos ribociclib e placebo e, dado que este é um efeito colateral conhecido dos inibidores de CDK 4/6, isso poderia ter alertado pesquisadores e pacientes para identificar o tratamento designado. No entanto, é menos provável que a perda de ocultação tenha impactado avaliações objetivas, como SG, SLP e taxa de resposta global.

- As análises estatísticas dos subgrupos pré-especificados de SLP e OS não foram desenhadas para testar diferenças no efeito do tratamento entre os grupos de tratamento, portanto, os resultados destas análises devem ser considerados exploratórios e geradores de hipóteses.
- Houve mais pacientes que interromperam o tratamento no grupo placebo em comparação com o grupo ribociclibe, o que resultou em um maior tempo de exposição ao tratamento com ribociclibe do que com placebo; a duração média do tratamento foi de 24 meses no grupo ribociclibe e 12,0 meses no grupo placebo. Apesar da interrupção do tratamento está diretamente relacionada à falha do tratamento, este desbalanço pode gerar resultados tendenciosos de eficácia e segurança.
- Dados incompletos de QVRS.

Resultados

Sobrevida livre de progressão: considerado o desfecho primário, definida como o tempo desde a randomização até a primeira progressão da doença documentada pela versão RECIST 1.1 ou a morte por qualquer causa.

Até a data de corte para a análise interina, houve 318 eventos de progressão no total. Foram menos eventos de progressão no grupo ribociclibe ($n = 131$; 39% dos pacientes) versus o grupo placebo ($n = 187$; 56% dos pacientes) e um HR de 0,55 (IC95%: 0,44 a 0,69; $p < 0,0001$). A mediana da SLP foi de 23,8 meses no grupo ribociclibe (IC 95%: 19,2, não atingido) e 13,0 meses no grupo placebo (IC 95%: 11,0 a 16,4) (TRIPATHY *et al.*, 2018).

Com relação às análises de subgrupos, o efeito do tratamento permaneceu, embora o pequeno tamanho de amostra em alguns subgrupos limite a interpretação destes dados. Em pacientes que receberam um IANS ou tamoxifeno, o HR da SLP foi de 0,57 (IC 95%: 0,44, 0,74) e 0,59 (IC 95%: 0,39, 0,88), respectivamente. Em pacientes que progrediram anteriormente > 12 meses após o final da terapia endócrina o HR foi de 0,75 (IC 95%: 0,28 a 2,02), naqueles que progrediram em ou dentro de 12 meses da terapia endócrina, o HR de 0,59 (IC 95%: 0,40 a 0,87) e naqueles sem terapia endócrina prévia o HR foi de 0,52 (IC 95%: 0,38 a 0,70). Na avaliação da SLP por um comitê central independente ($n=267$), a mediana de tempo de SLP não foi alcançada (IC 95%: 19,9 meses a não alcançado) entre os 133 pacientes do grupo ribociclibe mais terapia endócrina 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) (TRIPATHY *et al.*, 2018).

Na segunda análise, 287 pacientes (126 de 335 pacientes [37,6%] no grupo ribociclibe e 161 de 337 [47,8%] no grupo placebo) tiveram progressão da doença ao receber terapia subsequente ou morreram por qualquer causa. As porcentagens estimadas de pacientes que estavam vivos aos 42 meses e não tiveram progressão da doença ao receber terapia de segunda linha foram 54,6% (IC 95%, 46,8 a 61,8) no grupo ribociclibe e 37,8% (IC 95%, 28,4 a 47,2) no grupo placebo (HR: 0,69; IC 95%, 0,55 a 0,87) (IM *et al.*, 2019).

Sobrevida global (SG): considerado o principal desfecho secundário, definido como o tempo entre a randomização e a morte por qualquer causa.

Na primeira análise os dados de SG estavam imaturos, com 89 mortes registradas no total, sendo 43 (13%) no grupo ribociclibe e 46 (14%) no grupo placebo (TRIPATHY *et al.*, 2018).

No momento da segunda análise interina pré-planejada houve um total de 192 mortes, com uma mediana de 34,6 meses de seguimento. Houve uma redução estatisticamente significativa nas mortes no grupo ribociclibe 25% (n = 83) comparado ao grupo placebo 32% (n = 109), HR de 0,71 [IC 95%: 0,54 a 0,95; p = 0,00973] (IM *et al.*, 2019).

Nas análises de subgrupo, 61 de 248 pacientes (24,6%) no grupo ribociclibe mais IANS e 80 de 247 (32,4%) no grupo placebo morreram, com um HR de 0,70 (IC 95%: 0,50 a 0,98). E dentre os pacientes que receberam ribociclibe mais tamoxifeno 25% (n = 22) ou placebo 32% (n = 29) tiveram um evento de morte, HR: 0,79 (IC 95%: 0,45 a 1,38) (IM *et al.*, 2019).

Resposta global (Overall Response): definida como a proporção de pacientes com a melhor resposta geral de resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP) de acordo com o RECIST 1.1.

Na primeira análise, a proporção de pacientes que tiveram uma taxa de resposta global foi maior no grupo ribociclibe [137 (41%; IC 95%: 36 a 46)] do que no grupo placebo [100 (30%; IC 95%: 25 a 35) p=0,00098] entre os pacientes na população geral. Nos pacientes com doença mensurável de base, a resposta global também foi semelhante, com 137 (51%; IC 95%: 45 a 57) do grupo ribociclibe versus 100 (36%; IC 95%: 31 a 42) do grupo placebo (p = 0,00032) (TRIPATHY *et al.*, 2018).

Benefício clínico: é a proporção de pacientes com resposta completa, parcial ou doença estável com duração de 24 semanas ou mais por RECIST versão 1.1.

Na primeira análise, a proporção de pacientes que tiveram um benefício clínico foi maior no grupo ribociclibe $n = 265$ (79%; IC 95%: 75 a 84) do que no grupo placebo $n = 235$ (70%; IC 95%: 65 a 75), $p = 0,0020$, para toda a amostra. No subgrupo de pacientes com doença mensurável de base, as taxas de benefício clínico foram de 215 (80%; 75–85) e 185 (67%; 62–73), $p = 0,00034$, respectivamente (TRIPATHY *et al.*, 2018).

Qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS): relatada como tempo para deteriorar 10% de escore da escala de QVRS, EORTC QLQ-C30 versão 3.0.

Na primeira análise o tempo médio para deterioração definitiva de mais de 10% do escore da escala global de estado de saúde / qualidade de vida do EORTC QLQ-C30, não foi atingido (IC95% 22,2 meses - não atingido) no grupo do ribociclibe comparado com 21 meses (IC95% 15,4 a 23,0 meses) no grupo placebo (HR 0,70, IC 95%: 0,53 a 0,92; $p = 0,004$). Uma melhora clinicamente significativa (> 5 pontos) da linha de base no escore de dor do EORTC QLQ-C30 foi observada logo em 8 semanas no grupo do ribociclibe e foi mantida (alteração média da linha de base $-5,1$ [desvio padrão DP: 25,2] no grupo ribociclibe e $-3,5$ [DP: 23,8] no grupo placebo) (TRIPATHY *et al.*, 2018).

Na segunda análise este desfecho não foi relatado.

Eventos adversos (EAs) e toxicidades laboratoriais: avaliados em termos de tipo, frequência e gravidade conforme a CTCAE versão 4.03.

Na primeira análise, os EAs de qualquer grau foram relatados em 98% dos pacientes no grupo do ribociclibe e em 94% dos pacientes no grupo do placebo. Os eventos de grau 3 e 4 ocorreram em 63% e 14% dos pacientes tratados com ribociclibe, respectivamente, e 26% e 4% dos pacientes tratados com placebo, respectivamente. O evento adverso mais comum no grupo ribociclibe foi neutropenia; neutropenia de grau 3 ocorreu em 51% dos pacientes tratados com ribociclibe versus 3% dos pacientes tratados com placebo; e neutropenia grau 4 ocorreu em 10% versus 1% dos pacientes, respectivamente. Neutropenia febril ocorreu em 2% dos pacientes tratados com ribociclibe e em 1% dos pacientes tratados com placebo. O prolongamento do intervalo QT foi outro dano notável, e aumentos de $QTcF > 60$ msec ocorreram em 10% dos pacientes no grupo ribociclibe em comparação com 2% dos pacientes no grupo placebo. Sendo que 16% dos pacientes tratados com ribociclibe mais tamoxifeno e 7% com placebo tiveram aumentos no $QTcF > 60$ ms, enquanto nos pacientes em terapia com ribociclibe mais IANS 7% versus nenhum do grupo placebo tiveram um aumento em $QTcF > 60$ ms. Não houve casos de torsades de pointes (TRIPATHY *et al.*, 2018).

EAs graves foram relatados em 18% dos pacientes no grupo do ribociclibe em comparação com 12% no grupo do placebo. Desses eventos, 15 (4%) no grupo do ribociclibe e seis (2%) no grupo do placebo foram atribuídos ao regime do estudo. Onze mortes ocorreram (cinco [1%] de 335 pacientes no grupo ribociclibe e seis [2%] de 337 no grupo placebo) durante ou dentro de 30 dias após o tratamento. A maioria das mortes ocorreu devido à progressão do câncer de mama subjacente (três [1%] no grupo do ribociclibe e seis [2%] no grupo do placebo). As duas mortes restantes no grupo ribociclibe foram devidas a uma hemorragia intracraniana em um paciente com anticoagulação, e a uma hemorragia pré-existente em outro paciente. Não ocorreram mortes relacionadas ao tratamento (TRIPATHY *et al.*, 2018).

Na primeira análise, a duração mediana da exposição ao tratamento em estudo foi de 15,2 meses (intervalo interquartil, IQR: 9,0 a 19,8) no grupo do ribociclibe e 12,0 meses (IQR: 4,6 a 17,4) no grupo placebo. Os motivos mais comuns para a descontinuação foram doença progressiva em 122 (36%) dos 335 pacientes no grupo ribociclibe e em 174 (52%) dos 337 pacientes no grupo placebo; decisão paciente / médico em 22 (7%) e 27 (8%) pacientes, respectivamente; e eventos adversos em 12 (4%) e dez (3%) pacientes, respectivamente (TRIPATHY *et al.*, 2018).

Os EAs relatados na segunda análise de dados foram consistentes com os da análise primária. Os principais EAs de grau 3 ou 4 de interesse especial foram neutropenia (em 63,5% dos pacientes no grupo ribociclibe e 4,5% no grupo placebo), efeitos tóxicos hepatobiliares (em 11% e 6,8%, respectivamente) e intervalo QT prolongado (1,8% e 1,2%, respectivamente) (IM *et al.*, 2019).

5.4. Avaliação da Qualidade da evidência

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada de acordo com os Critérios GRADE (*Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*) (GUYATT GH, OXMAN AD, VIST GE, KUNZ R, FALCK-YTTER Y, ALONSO-COELLO P, 2008). Para a comparação de ribociclibe + letrozol versus monoterapia com letrozol, ou fulvestranto 500 mg e/ ou fulvestranto 250 + IA, em primeira linha de tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM avançado/metastático HR+/HER2-, a qualidade da evidência foi muito baixa para o desfecho de sobrevida livre de progressão (**ANEXO 9**).

Para a comparação do estudo MONALEESA-2, de ribociclibe + letrozol versus placebo + letrozol em primeira linha de tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM localmente avançado/metastático HR+/HER2-, a qualidade da evidência foi alta para os desfechos de SLP e taxa

de resposta global, e foi moderada para os desfechos de eventos adversos e qualidade de vida (**ANEXO 10**).

Para a comparação do estudo MONALEESA-3, de ribociclibe + fulvestranto versus placebo + fulvestranto em primeira e segunda linhas de tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM avançado/metastático HR+/HER2- a qualidade da evidência foi alta para os desfechos de SLP, SG, taxa de resposta global e eventos adversos (**ANEXO 11**).

Para a comparação do estudo MONALEESA-7, de ribociclibe mais IANS ou tamoxifeno versus placebo + IANS ou tamoxifeno em primeira linha de tratamento do CM avançado/metastático HR+/HER2-, em mulheres na pré ou peri-menopausa a qualidade da evidência foi alta para os desfechos de SLP e SG (**ANEXO 12**). Para a comparação do subgrupo do estudo MONALEESA-7, ribociclibe mais IANS versus placebo + IANS em primeira linha de tratamento do CM avançado/metastático HR+/HER2-, em mulheres na pré ou peri-menopausa a qualidade da evidência foi moderada para os desfechos de SLP e SG (**ANEXO 13**).

5.5. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade do tratamento com ribociclibe associado aos inibidores de aromatase (IA) ou fulvestranto comparado às alternativas terapêuticas atualmente disponíveis no rol da ANS para o tratamento de primeira e segunda linhas de mulheres pré, peri ou pós-menopáusicas com CM localmente avançado ou metastático HR+/HER2-. O estudo foi avaliado a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **ANEXO 14** do presente documento.

Tendo em vista que as estimativas de eficácia do ribociclibe e propostas de participação no mercado variam de acordo com os diferentes padrões de tratamento (se indicado para mulheres na pré-menopausa ou pós-menopausa, se usado como primeira ou segunda linha de tratamento, se associado a outras terapias), o demandante apresentou três modelos de custo-efetividade, de acordo com as características das populações incluídas nos estudos MONALEESA-2, MONALEESA-3 e MONALEESA-7. Os modelos são denominados como M-2, M-7 e M-3.

Todos os modelos consideraram a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) como fonte pagadora de serviços de saúde. Foram considerados apenas os custos médicos diretos reembolsados neste contexto. Foi adotado um horizonte temporal de toda a vida (*lifetime*), de 40 anos, assumindo

que todos os pacientes morrerão antes de atingir 100 anos de idade. A duração do ciclo foi de 28 dias e foi empregada uma correção de meio ciclo. Foi aplicada uma taxa de desconto de 5% para os custos e desfechos de efetividade. Os desfechos de efetividade considerados foram anos de vida (AV) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ).

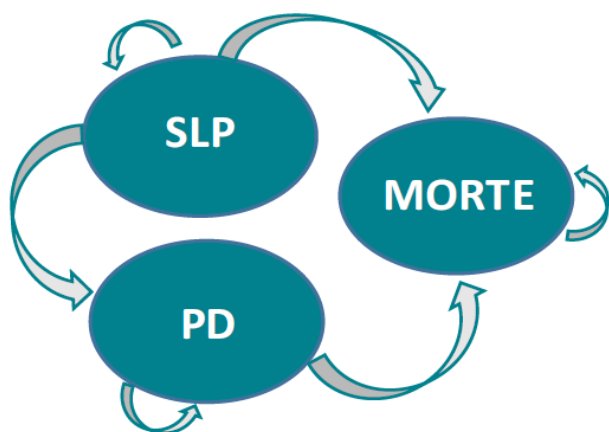
Nos três modelos os custos dos medicamentos foram extraídos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED (agosto de 2018), foram utilizados os valores dos medicamentos de referência com base no preço de fábrica (PF18%) com adição de 18% de imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços (ICMS) e PF0% para aqueles cuja a comercialização está desonerada de ICMS. Foram considerados os custos associados às administrações das medicações por via intramuscular/subcutânea (fulvestranto e goserrelina) e intravascular (quimioterapia). Os procedimentos foram extraídos da Classificação Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 5ª edição.

Demais especificações e resultados dos modelos são apresentados a seguir.

5.5.1. Modelo M-2

Este foi um modelo de sobrevida particionado, que considerou três estados de saúde: sobrevida livre de progressão (SLP), progressão de doença (PD) e morte (por todas as causas) (**FIGURA 9**). Assim como no modelo de Markov, o modelo de sobrevida particionado considera uma coorte teórica que transita entre estados de saúde exclusivos por um período de tempo estabelecido. No entanto, utiliza a proporção da coorte em cada estado de transição através de equações paramétricas de sobrevida (YORK HEALTH ECONOMICS CONSORTIUM, 2016).

Figura 9. Estrutura do modelo M-2.



Fonte: dossiê Novartis.

Apesar do modelo de sobrevida particionado ser o mais utilizado nas demandas de custo-efetividade em oncologia, este modelo apresenta algumas particularidades. Ao invés de se ter uma estimativa ajustada por fatores prognósticos ou outras variáveis clínicas, os valores de sobrevida (SLP ou SG) são estimados com base na variação da resposta do próprio índice ao longo do tempo. E portanto, não é possível revisar transições individuais, o que pode dificultar a avaliação da plausibilidade das extrapolações. Este modelo considera que depois de entrar no estado PD, o paciente só poderia permanecer neste estado ou passar para o estado de morte. A sobrevida pós-progressão (SPP) é calculada como a diferença entre as curvas SG e SLP. Portanto, a natureza das curvas extrapoladas de SLP e SG para cada tratamento estabelece a diferença entre os tratamentos em SPP (WOODS *et al.*, 2017).

A população considerada neste modelo foram mulheres na pós-menopausa, com CM HR+/HER2- localmente avançado ou metastático, que não receberam tratamento sistêmico prévio com TE. Incluindo pacientes com diagnóstico de novo ou que tenham recebido tratamento (neo) adjuvante e tenham tido recidiva em um período maior que 12 meses (recidiva tardia), representando o tratamento em primeira linha. A idade média das pacientes foi de aproximadamente 62 anos, conforme as características da população do estudo MONALEESA-2.

A intervenção foi o ribociclibe administrado na dose de 600 mg por via oral (3 comprimidos), uma vez ao dia, durante três semanas, seguido de uma semana de intervalo, em um ciclo de 28 dias, associado ao letrozol, na dose de 2,5 mg, por 28 dias. Os comparadores utilizados neste modelo foram considerados apropriados: quimioterapia (considerada o principal comparador), letrozol e anastrozol.

Foram utilizados os dados individuais do estudo MONALEESA-2 para as curvas de SG e SLP na comparação ribociclibe + letrozol versus letrozol. E para a comparação com quimioterapia, na ausência de dados de comparação direta, o demandante realizou uma meta-análise em rede, de abordagem Bayesiana.

O estado de SLP foi subdividido em dois sub-estados correspondentes a SLP com resposta (completa ou parcial) e SLP com doença estável. No estado de SLP, o paciente pode apresentar a doença estável, de onde podem transitar para os estados de SLP com resposta, PD ou morte, a cada ciclo mensal. Foi presumido que o estado de PD capture os desfechos clínicos experimentados pelos pacientes à medida que eles passam pelas segundas e posteriores linhas de tratamento. Depois de entrar em PD, só se pode permanecer no estado PD ou passar para o estado de morte. O estado de morte é um estado

absortivo, significando que os pacientes são considerados permanentes nesse estado indefinidamente.

As probabilidades de transição de estados de saúde, valores de *utility*, duração e intensidade do tratamento, e as probabilidades de eventos adversos foram baseados nos dados do estudo MONALEESA-2 e outras fontes publicadas, conforme informado pelo autor. Os parâmetros de custos foram estimados com base em dados de fontes secundárias.

Para a parametrização das curvas de SLP e SG, diversas funções paramétricas de sobrevivência foram testadas e a escolha para parametrização de cada uma das curvas foi definida pela combinação de critérios estatísticos e clínicos. As curvas de melhor ajuste, de acordo com o *Akaike Information Criteria* (AIC), foram submetidas ao crivo de especialistas para a definição daquela que melhor representaria a história natural da doença.

No modelo M-2 também foi conduzido um cenário alternativo, para a comparação entre ribociclibe mais letrozol e palbociclibe mais letrozol. Considerando o palbociclibe como representante da classe de inibidores de CDK4/6. Conforme a mesma metodologia do estudo de custo-efetividade para mesma população do M-2, foram considerados os mesmos três estados de saúde. Os custos dos tratamentos e do estado de saúde em progressão de doença (tratamento + monitoramento), eventos adversos (frequência e custos) e os valores de *utility* também foram considerados e assumidos como os mesmos valores que no caso-base do modelo. Para os custos de aquisição de medicamentos foram considerados PF18% conforme a lista CMED de março 2019. E para as estimativas de eficácia do palbociclibe foram utilizados os dados de uma meta-análises em rede elaborada pelo demandante, com HR de SLP igual a 0,580 (IC 95%: 0,46-0,72) e HR de SG de 0,813 (IC 95%: 0,492-1,345). Os valores de *utility* para os estados e custos de eventos adversos foram utilizados dados do estudo PALOMA-2 (FINN *et al.*, 2016).

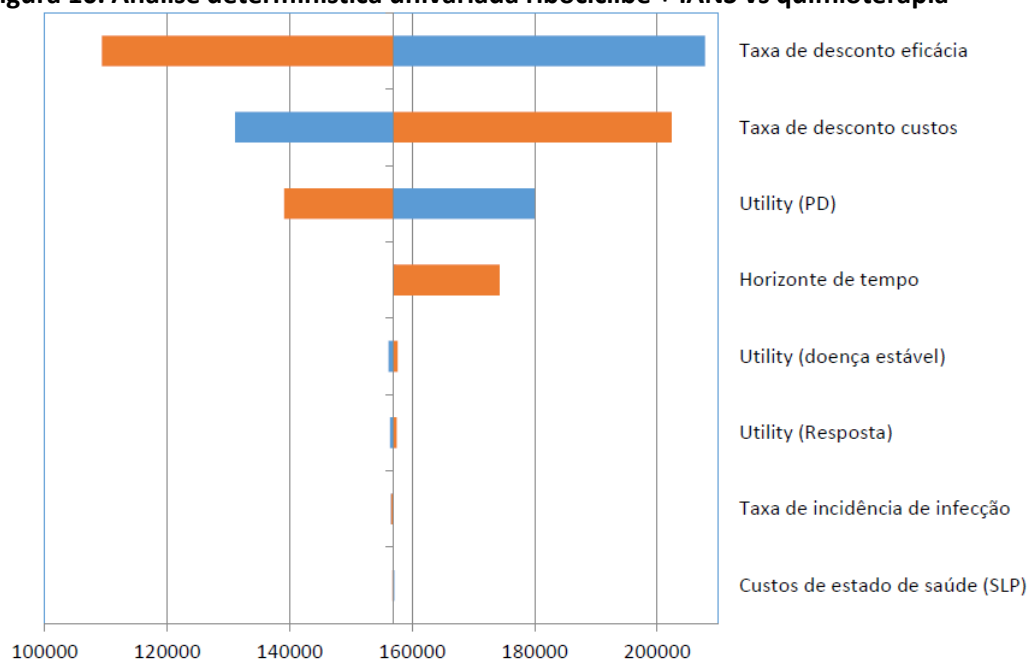
Como resultado da avaliação econômica do modelo M-2 o proponente encontrou uma razão de custo utilidade incremental (RCUI) de R\$ 189.192,00 por AVAQ, e uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 354.743 por anos de vida ganho (AV) para a comparação ribociclibe + IANS versus quimioterapia. Considerando como comparador a classe dos IANS a RCUI foi de R\$ 241.048 por AVAQ, e a RCEI de R\$ 161.825,13 por anos AV, conforme **QUADRO 4**.

Quadro 4. Razão de custo-utilidade incremental (RCUI) do M-2, elaborado pelo proponente

Item	Efetividade (AVAQ)	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCUI
Ribociclibe + letrozol	3,30	-	R\$ 396.505,00	-	-
Quimioterapia	2,54	0,76	R\$ 252.262,00	R\$ 144.244,00	R\$ 189.182,00
Ribociclibe + letrozol	3,84	-	R\$ 456.823,00	-	-
Letrozol	2,61	1,23	R\$ 160.683,00	R\$ 296.140,00	R\$ 241.048,00

O demandante realizou duas análises de sensibilidade, uma determinística unidirecional, que variou os parâmetros-chave pelo seu erro padrão, 95% CI, ou $\pm 25\%$ do valor esperado. Os seguintes parâmetros foram incluídos: taxa de desconto varia entre 0% e 6%; custos: gerenciamento de doenças, aquisição de tratamento, administração e monitoramento variados $\pm 25\%$; utilities: estados de SLP e PD variando de acordo com o erro padrão; disutilities para os eventos adversos; dados clínicos: HR aplicada para SLP/SG variando nos limites do IC 95%; horizonte temporal e doses de intensidade relativa do ribociclibe. De acordo com esta análise a taxa de desconto aplicada às estimativas de eficácia foi a variável que mais impactou nos resultados, seguida da taxa de desconto aplicada aos custos assumidos (**Figura 10**).

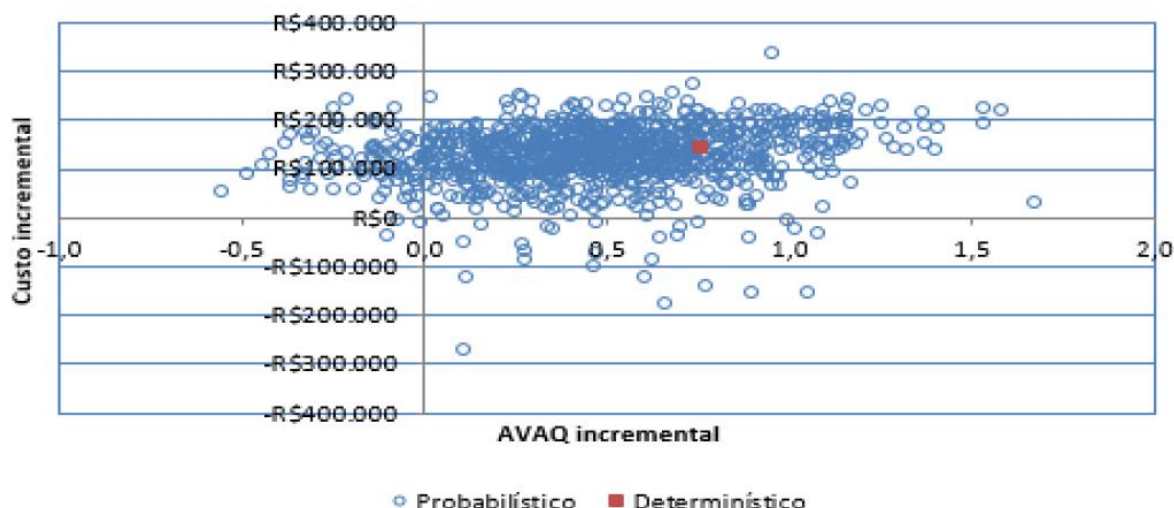
Figura 10. Análise determinística univariada ribociclibe + IANS vs quimioterapia



Fonte: dossiê Novartis.

A análise de sensibilidade probabilística, calculada com 1.000 simulações, incluiu parâmetros clínicos, de custo e de utility. A maior parte das simulações resultaram em razões incrementais no quadrante de maior efetividade e maior custo de ribociclibe, no entanto os resultados das simulações ocupam três quadrantes conforme demonstrados na **Figura 11**.

Figura 11. Análise de sensibilidade probabilística – plano de custo-efetividade.



Fonte: dossiê Novartis.

Na análise de cenário alternativo, para a comparação entre ribociclibe + letrozol e palbociclibe + letrozol, o ribociclibe demonstrou ser uma tecnologia dominante. Desta forma, houve um ganho de 0,22 AV (com taxa de 5% de desconto aplicada) e 0,14 AVAQ (com taxa de 5% de desconto aplicada), com uma economia de R\$ 113.618,00 por paciente tratado com ribociclibe + letrozol.

A seguir destacamos algumas inconsistências no estudo de custo-efetividade modelo-2.

- Não cita as referências que embasaram as probabilidades de transição de estados de saúde, valores de *utility*, duração e intensidade do tratamento, e as probabilidades de eventos adversos.
- O demandante informou que para o braço letrozol foram considerados os dados de SG do estudo PALOMA-1, de Fase II. Mas não ficou claro quais os dados de SG utilizados para o grupo intervenção.
- Foi assumido que a quimioterapia teria o mesmo HR do fulvestranto em monoterapia. No entanto, o requerente não mencionou a referência que embasou esta escolha ou se essa foi arbitrária.

- Os valores de *utility* utilizados no modelo econômico foram ajustados por taxa de resposta. No entanto, o mais plausível seria utilizar os valores de utilidade do estado de SLP daqueles que obtiveram resposta versus aqueles que tinham doença estável.
- Os valores de utilidade coletados do MONALEESA-2 são considerados relativamente altos para pacientes com CM metastático ou avançado comparados aos dados da literatura (PARACHA *et al.*, 2016).
- Não foi informada a referência utilizada para definir o prazo do paciente em cada estado de saúde. A ocupação do estado foi modelada em intervalos mensais (365,25 / 12 meses) ao longo de um horizonte temporal de até 40 anos.
- Sobre a meta-análise em rede realizada pelo demandante não há informações sobre o método de elaboração e resultados detalhados deste estudo. Não há referência.
- No cenário alternativo na comparação de ribociclibe + fulvestranto com palbociclibe + fulvestranto não foram informados detalhes metodológicos da meta-análise em rede elaborada pelo demandante utilizada no modelo. Portanto, a qualidade da evidência da comparação indireta é incerta, devido à ausência das informações.
- Não apresentou a referência que embasou a porcentagem de participação de medicamentos quimioterápicos no mercado.
- Não há embasamento teórico para a premissa adotada de que os eventos adversos graves ocorrem nos primeiros 12 meses de tratamento.
- Não foi possível checar os custos dos procedimentos adotados.
- O demandante inclui custo de administração para os medicamentos letrozol, anastrozol, palbociclibe e tamoxifeno, o que é incoerente, uma vez que estes medicamentos são de administração via oral (tabela 9 do dossiê do demandante).
- Não ficou claro a porcentagem e o cálculo dos eventos adversos considerados na avaliação econômica.
- Custos de seguimento e o custo de fim da vida foram definidos com especialista e não ficou bem estabelecido quais fatores foram levados em consideração no cálculo.
- Sobre a avaliação adicional acrescentada pelo requerente, por meio de comparação indireta com o palbociclibe, não foi informado a fonte da meta-análise em rede utilizada para extrair as estimativas de eficácia. Não foi informada a fonte dos dados para desfechos clínicos, de custos e pressupostos assumidos neste cenário.
- Não foram encaminhadas as planilhas no Excel com a avaliação econômica realizada, portanto não foi possível replicar o modelo ou mesmo conferir os dados utilizados.

- Na análise de cenário alternativo não foi informado a RCUI e RCEI da comparação realizada entre ribociclibe + letrozol e palbociclibe + letrozol.
- Não foram consideradas as taxas e custos de eventos adversos relacionados ao uso de ribociclibe.
- Por fim, destacamos os principais vieses identificados na avaliação econômica: quanto a variabilidade dos dados (foram utilizadas inúmeras fontes de dados); com relação a confiabilidade dos dados (não foi possível conferir a qualidade dos dados utilizados) e sobre a incerteza acerca dos achados; conforme demonstrado na análise de sensibilidade probabilística não há consistência dos resultados (**Figura 11**).

5.5.2. Modelo M-7

Este foi um modelo semi-Markoviano não homogêneo, que considerou três estados de saúde: sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida pós progressão (SPP) e morte. Pacientes no estado SLP permanecem nesse estado ou passam para o estado SPP ou morte. Pacientes na SPP permanecem nesse estado ou transitam para o estado de morte. O estado morte é absoritivo, os pacientes que lá estão permanecem até o final do tempo de modelagem. Para facilitar o rastreamento de óbitos específicos do CM metastático, dois estados de morte foram incluídos no modelo: 1) morte por CM metastático e 2) morte por outras causas. No entanto, o demandante informou que para fins de simplificação apenas um único estado de morte foi apresentado.

O modelo semi-Markoviano não homogêneo utiliza tempos distintos para os ciclos de transição e as taxas instantâneas desta transição dependem do tempo t desde a origem do processo (SHUN-ZHENG YU, 2016). Modelos semi-Markoviano 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.

A população considerada neste modelo foi de mulheres em pré ou peri menopausa, com CM HR+/HER2- localmente avançado ou metastático, que não receberam tratamento sistêmico prévio com TE. Incluindo pacientes com diagnóstico de novo, com recidiva tardia ou precoce. A idade média das pacientes foi de aproximadamente 43 anos, conforme as características da população do estudo MONALEESA-7. O modelo assumiu que os pacientes na condição de CM metastático não alcançariam

uma sobrevida de mais de 40 anos após o diagnóstico, e um horizonte temporal de 40 anos foi usado no caso-base.

A intervenção foi o ribociclibe administrado na dose de 600 mg por via oral (3 comprimidos), uma vez ao dia, durante três semanas, seguido de uma semana de intervalo, em um ciclo de 28 dias, associado ao letrozol 2,5 mg ou anastrozol 1 mg, uma vez por dia, por via oral, por 28 dias. Os comparadores utilizados neste modelo foram considerados apropriados: quimioterapia (considerada o principal comparador), letrozol ou anastrozol, e tamoxifeno. Todos os pacientes foram induzidos à supressão ovariana com implantes subcutâneos de goserrelina no dia 1 de cada ciclo de 28 dias.

Os inputs considerados no modelo incluem as probabilidades de transição nos estados, descontinuação do tratamento, probabilidades de EAs, valores de utility e custos, com base nos dados do estudo MONALEESA-7, com data de corte de 20 de agosto de 2017, na população total (intenção de tratar) acompanhadas por 28 meses para receberem tratamento com ribociclibe + IANS e por 29 meses para o braço placebo + IANS.

Como no momento da análise os dados de SG não estavam disponíveis, 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.

O demandante informou que para a parametrização das curvas de SLP e SG, diversas distribuições foram testadas incluindo 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. 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, devido ao alto número de parâmetros incluídos na distribuição. Para a definição da distribuição para parametrização da curva de SLP para ribociclibe + IANS e placebo + IANS, dados não-paramétricos (curva Kaplan-Meier), o hazard por grupo de tratamento, o hazard ratio do ribociclibe + IANS versus IANS e o tempo médio de sobrevida restrito (RSMT) por grupo de tratamento foram estimados, bem como realizado o ranking de distribuições paramétricas ajustadas à SLP com base nos critérios das estatísticas de ajuste (BIC, AIC, AICc). Por fim, foi definida a utilização do modelo lognormal restrito para a parametrização da SLP e definições das probabilidades de transição de SLP.

Foram considerados os seguintes estudos para a elaboração da rede de evidências utilizada no M-7: (TRIPATHY *et al.*, 2018) para os dados do tratamento com ribociclibe + IANS + goserrelina;

(AUSTRALIAN GROUP NZBCT, 1986) para antraciclina; (ROBERTSON *et al.*, 2016) e (DI LEO *et al.*, 2010) para fulvestranto 500 mg; (SLEDGE *et al.*, 2017) para abemaciclibe + fulvestranto 500 mg; (BONNETERRE *et al.*, 2000; NABHOLTZ *et al.*, 2000) para tamoxifeno; (CRISTOFANILLI *et al.*, 2016) para palbociclibe + fulvestranto 500 mg; (PICCART-GEBHART *et al.*, 2008) para paclitaxel; (MOURIDSEN *et al.*, 2003) para IA; (JOHNSTON *et al.*, 2013) para fulvestranto 250 mg; (JONES *et al.*, 2005) para docetaxel.

As estimativas de comparação indireta (CIT) foram limitadas pela ausência de estudos que avaliaram os tratamentos do CM metastático HR + / HER2- em pacientes pré/ peri-menopausa. MONALEESA-7 foi o único ECR identificado com uma população de pacientes composta inteiramente de mulheres pré / peri-menopáusicas.

Após vários testes para identificar as distribuições de melhor ajuste ao modelo, foi definido o modelo de distribuições restritas de *spline* cúbico (RCS) Weibull para ser utilizado no caso base.

Foram considerados EAs de qualquer causa maior ou igual grau 3, com incidência $\geq 5\%$ para qualquer um dos comparadores de interesse, com base nos dados do estudo MONALEESA-7 e na literatura, não foi informado a referência dos dados da literatura utilizado para os demais comparadores. Os eventos de grau 1-2 não foram considerados no modelo.

Os valores de *utility* considerados foram provenientes do estudo de Xie *et al.* (2016), estudo canadense de validação do questionário EQ-5D-5L (XIE *et al.*, 2016), categorizadas por grupo de tratamento, estado de saúde (pré vs. pós-progressão), status em relação ao tratamento (se em tratamento ou em não tratamento), e se a avaliação ocorreu dentro de 28 dias da morte do paciente. Estimativas de *disutilities* associados aos EAs de grau 3-4 foram estimadas com base no estudo de (LLOYD *et al.*, 2006). O demandante assumiu alguns valores de *disutilities* dos comparadores como iguais devido a ausência de dados na literatura. Também pelo mesmo motivo, foi assumido que todos os valores de *utility* teriam uma duração média de um mês. Os valores de *utilities* para a população geral foram estimados com base nos dados do estudo de (ARA; BRAZIER, 2010a), realizado no Reino Unido.

O custo mensal de tratamento com quimioterápicos foi definido como um custo global, baseado num pool de tratamentos e suas respectivas participações de mercado, para o qual não foram informadas as referências. Os dados de utilização de medicamentos quimioterápicos, em primeira linha, para o tratamento de pacientes com CM RH+ foram extraídos do resumo de congresso *Latin American Cooperative Oncology Group* (LACOG), conduzido no Brasil (BARRIOS *et al.*, 2017).

Também foram incluídos os custos associados às administrações de medicamentos via intramuscular/subcutânea (fulvestranto e goserrelina) e intravascular (quimioterapia), conforme os preços previstos na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 5ª edição.

Os custos de tratamento de EAs foram estimados independentemente da estratégia de tratamento e com base no padrão de uso de recursos e quantidades definidos por especialistas. Os valores atribuídos foram embasados nos preços previstos na CBHPM 5ª edição. Apesar do demandante informar que os EAs foram extraídos dos resultados publicados do MONALEESA-7 e da avaliação da incidência de EAs entre os comparadores, a proporção de EAs relatados como input do modelo, não foi informada, apenas o valor total de gastos.

Foram considerados os custos referentes aos exames necessários para o monitoramento (de função hepática, hemograma, eletrocardiograma e tomografia) e honorários médicos conforme a CBHPM 5ª edição.

Com relação ao custo da progressão, o modelo não inclui estados de saúde explícitos para linhas subsequentes de tratamento. Considera os custos de medicação e administração para o tratamento pós-progressão com base nas avaliações para palbociclibe, ribociclibe e fulvestranto realizadas pelo *National Institute for Health and Care excellence* (NICE) para os tratamentos de CM avançado.

Os custos de final de vida foram estimados com base na opinião de especialistas, foi atribuído um valor fixo de R\$ 15.435,00, composto por estimativas de internação e serviços realizados em domicílio. Não foi detalhado os serviços que compõem estes custos.

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilísticas (PSAs), geradas por amostragem simultânea das distribuições de probabilidade estimadas dos parâmetros de SLP, SPP e tempo até descontinuação (*bootstrap*), dose relativa de intensidade (distribuição normal), valores de *utility* por estado de saúde (distribuição normal multivariada). E uma análise de sensibilidade determinística também foi conduzida, na qual as variáveis taxa de desconto; custos (gerenciamento de doenças, aquisição de tratamento, administração e monitoramento); *utilities* (estados de SLP e PD); *disutilities* para os eventos adversos; dados clínicos (HR aplicada para SLP/SG); horizonte temporal e doses de intensidade relativa do ribociclibe foram variadas em +/- 25%, a fim de avaliar o impacto relativo desses parâmetros nas estimativas de custo-efetividade.

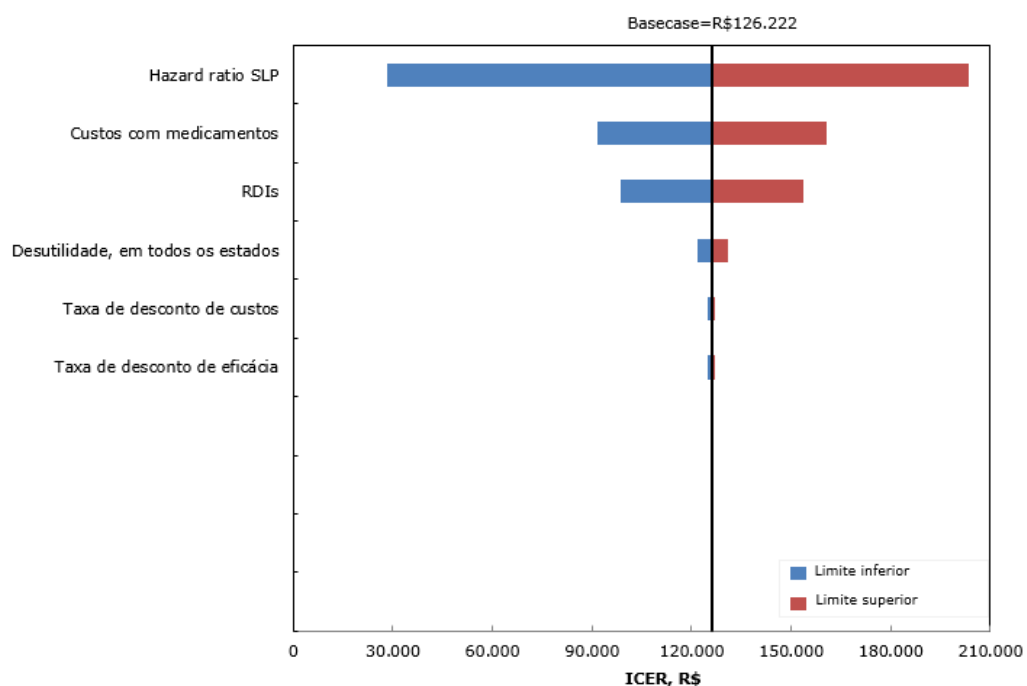
Como resultado da avaliação econômica do modelo M-7, com a população com CM HR+/HER2- localmente avançado/ metastático na pré/peri-menopausa com diagnóstico de novo ou com recidiva tardia ou precoce, o proponente encontrou uma razão de custo utilidade incremental (RCUI) de R\$ 126.222,00 por AVAQ, e uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 146.695,00 por anos de vida ganho (AV) para a comparação ribociclibe + IANS versus quimioterapia. Considerando como comparador a classe dos IANS a RCUI foi de R\$ 309.328,00 por AVAQ, e a RCEI de R\$ 254.635,00 por AV. Quando comparado ao tamoxifeno a RCUI foi de R\$ 230.085,00 por AVAQ, e a RCEI de R\$ 188.424,00 por AV (**Quadro 5**).

Quadro 5. Razão de custo-utilidade incremental (RCUI) e custo-efetividade incremental (RCEI) do M-7, elaborado pelo proponente.

Item	Efetividade incremental (AVAQ)	Efetividade incremental (AV)	Custo incremental	RCUI	RCEI
Ribociclibe + IANS comparado a quimioterapia	1,14	0,98	R\$ 143.413,00	R\$ 126.222,00	R\$ 146.695,00
Ribociclibe + IANS comparado a IANS	1,13	1,38	R\$ 350.791,00	R\$ 309.328,00	R\$ 254.635,00
Ribociclibe + IANS comparado ao tamoxifeno	1,6	1,96	R\$ 368.476,00	R\$ 230.085,00	R\$ 188.424,00

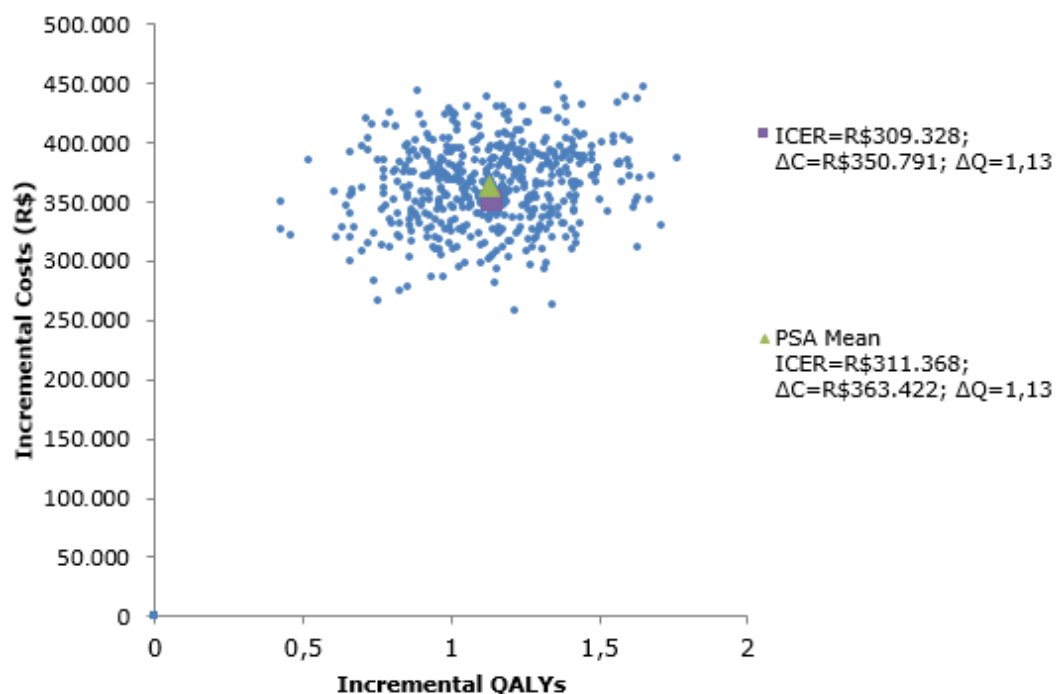
Os parâmetros que mais influenciaram o resultado final na análise de sensibilidade determinística foram as estimativas de eficácia dos comparadores do modelo, obtidas por meio de meta-análises em rede, seguido do custo do medicamento (**Figura 12**). A análise de sensibilidade probabilística demonstrou consistência com os principais resultados do modelo na comparação do ribociclibe + IANS versus quimioterapia (**Figura 13**).

Figura 12. Análise de sensibilidade determinística (ribociclibe + IANS vs quimioterapia).



Fonte: dossiê Novartis.

Figura 13. Análise de sensibilidade probabilística (ribociclibe + IANS vs quimioterapia).



Fonte: dossiê Novartis.

A seguir são descritas as principais premissas e limitações deste modelo.

- Valores de *utility* foram embasados em estudos internacionais (ARA; BRAZIER, 2010b; XIE ET AL., 2016), o que não pode não condizer com os valores para a população do Brasil (SANTOS *et al.*, 2016). No entanto, é uma fonte plausível na ausência de dados específicos para o país.
- Estimativas de *disutilities* associadas aos eventos adversos foram estimadas a partir de um estudo de revisão narrativa (LLOYD *et al.*, 2006), com alto risco de viés, enquanto há dados de uma revisão sistemática disponível (PARACHA *et al.*, 2016).
- O modelo M-7 considerou a mesma SG para todos os tratamentos, devido à ausência de dados na literatura.
- O modelo assumiu que a SPP foi a mesma para todos os tratamentos, no entanto o uso de inibidores da CDK 4/6 após a descontinuação da terapia do estudo foi maior nos pacientes que receberam placebo do que naqueles que receberam ribociclibe (MONALEESA-7), gerando uma maior duração do seguimento após a descontinuação do tratamento no grupo placebo, que provavelmente pode ter influenciado os valores de SLP e SPP.
- Não está claro quais os itens/ fatores compõem os custos da progressão da doença, foi mencionado que foi embasado em avaliações do NICE.
- Não foi detalhado os serviços que compõem os custos de final de vida, estimados com base na opinião de especialistas.
- Os resultados de custo-efetividade são incertos, sendo influenciados principalmente pelas estimativas de eficácia dos comparadores do modelo e pelos custos dos medicamentos.

5.5.3. Modelo M-3

Este foi um modelo semi-Markoviano não homogêneo, construído para estimar a SLP, PPS, AV, AVAQ e custos dos tratamentos de pacientes com CM metastático HR +/- HER2- na pós-menopausa que não receberam ou que receberam até uma linha anterior a terapia endócrina (TE) no cenário avançado, e que supostamente recebem tratamento com ribociclibe + fulvestranto ou outros tratamentos para essa indicação.

Os estados do modelo incluem SLP, SPP e morte. As probabilidades de transição entre os estados de saúde, valores de *utility*, duração e intensidade de tratamento e probabilidade de eventos adversos foram extraídas do estudo MONALEESA-3 (com data de corte de 3 de novembro de 2017) e de outros estudos.

A população considerada no modelo corresponde à população incluída no estudo MONALEESA-3, com média de idade inicial de 63 anos, e dividida em três subgrupos conforme descrito na **Tabela 4**.

Tabela 4. Subgrupos do modelo M-3.

Grupo	Descrição
A	Pacientes sem tratamento prévio (diagnóstico <i>de novo</i>) e pacientes com recidiva tardia, definida como recidiva ocorrida após > 12 meses da (neo) adjuvância.
Bi	Pacientes com recidiva precoce, definida como recidiva ocorrida em até 12 meses após a (neo) adjuvância (TE resistente)
Bii e Biii	Pacientes que falharam ao tratamento em primeira linha com TE (diagnóstico de novo + falha em primeira linha ou que receberam tratamento (neo) adjuvante + falha em primeira linha)

Sendo que a primeira linha de tratamento corresponde aos grupos A e Bi, e a segunda linha aos grupos Bii e Biii.

Os dados de entrada do modelo incluem as probabilidades de transição nos estados, descontinuação do tratamento, probabilidades de EAs, valores de *utility* e custos.

As probabilidades de eventos de SLP para o estado SPP e morte foram estimadas ajustando as distribuições paramétricas de sobrevida aos dados individuais de tempo de falha do paciente MONALEESA-3. Como é improvável que os pacientes com CM metastático HR + / HER2- sejam curados com o tratamento, os modelos de cura misto e não-misto não foram considerados, após várias distribuições serem testadas para alcançar o melhor ajuste. O tempo médio de sobrevida restrito (RSMT) foi calculado e plotado para cada tratamento com base na distribuição de sobrevida de Kaplan Meier e distribuição paramétrica.

As probabilidades de ocorrência de eventos de SLP foram estimadas separadamente para cada um dos três subgrupos pré-especificados, com base nos dados do estudo MONALEESA-3. As probabilidades de transição para SLP para os comparadores foram baseados em estimativas de meta-análise de comparação indireta obtidas por meio de uma revisão não-sistemática da literatura, de acordo com o grupo de interesse e comparador considerado. As probabilidades de SG foram estimadas separadamente para cada um dos três subgrupos pré-especificados do MONALEESA-3. Para cada subgrupo de pacientes, um número de distribuições paramétricas, que se ajustam aos dados do nível do paciente na SPP, foi avaliado com base nos mesmos critérios definidos para SLP.

A SG para pacientes que receberam outros tratamentos além de ribociclibe mais fulvestranto ou fulvestranto foi assumida como sendo igual a do ribociclibe mais fulvestranto.

A probabilidade de morte em qualquer momento do ciclo foi assumida como não menor do que a da população geral, estimada a partir das taxas de mortalidade da população geral pareadas por idade e sexo, derivadas dos dados do IBGE.

EAs considerados no modelo incluíram grau 3 e 4, com incidência maior que 5% para qualquer um dos comparadores de interesse, extraídos do estudo MONALEESA-3 e de outras fontes da literatura para comparadores. Os eventos de grau 1-2 não foram considerados.

Os dados de *utility*, obtidos por meio do questionário EQ-5D-3L, foram extraídos do MONALEESA-3 e analisados usando regressão de equações de estimativas generalizadas (uma extensão da regressão do modelo linear generalizado - GLM). E para os comparadores as estimativas das *utility/ disutilities* associadas aos eventos adversos de grau 3-4 foram estimadas a partir do estudo de (LLOYD *et al.*, 2006).

Para a população geral os valores de *utilities* foram estimados com base em um estudo realizado no Reino Unido, as pacientes foram pareadas por idade e sexo (ARA; BRAZIER, 2010a)

Foram considerados os seguintes custos: de aquisição dos medicamentos, de administração e dispensação, de tratamento dos eventos adversos, de progressão, pós-progressão, seguimento e monitoramento do paciente e custos terminais.

Os custos de medicação foram estimados pelo tempo de entrada no estado, associado com as estimativas da probabilidade e tempo de uso dos medicamentos. A intensidade de exposição ao ribociclib foi calculada com base nos dados individuais dos pacientes do estudo MONALEESA-3, para cada subgrupo de interesse, levando em consideração as reduções de doses para o gerenciamento dos eventos adversos.

O custo mensal de tratamento com quimioterápicos foi embasado em um pool de tratamentos e suas respectivas participações de mercado, extraídos do estudo *Latin American Cooperative Oncology Group* (LACOG), conduzido no Brasil, publicado como resumo de congresso (BARRIOS *et al.*, 2017).

Os custos associados às administrações das medicações por via intramuscular/subcutânea (fulvestranto e gosserrelina) e intravascular (quimioterapia) foram inseridos no modelo, conforme tabela de preço da CBHPM 5ª edição.

Para os custos de tratamento de EAs foram consideradas as quantidades definidas por especialistas e estimados independentemente da estratégia de tratamento, conforme os preços previstos na CBHPM

5ª edição. Os EAs específicos, que foram considerados no modelo, foram definidos com base nos resultados publicados do MONALEESA-3 e da avaliação da incidência de EAs entre os comparadores.

Com relação aos custos de progressão da doença, não foram incluídos estados de saúde para as linhas subsequentes de tratamento. O modelo considera os custos de medicação e administração para o tratamento pós-progressão com base relatórios do NICE de avaliação do ribociclibe, palbociclibe e fulvestranto para os tratamentos de CM avançado.

Quanto aos custos de seguimento, foram considerados os custos referentes aos exames para o monitoramento da função hepática, hemograma, eletrocardiograma e tomografia e honorários médicos, com as frequências definidas na opinião de especialistas. Não foi informada a frequência, mas apenas o valor total dos custos.

Foi inserido no modelo um valor fixo para o custo de final de vida, composto por estimativas de internação e serviços realizados em domicílio, estimados por especialista em R\$ 15.435,00.

Foram realizadas análise de sensibilidade determinística e probabilística. Na análise determinística foram consideradas as variáveis: taxa de desconto; custos de gerenciamento de doenças, de aquisição de tratamento, de administração e monitoramento; valores de *utilities* para os estados de SLP e PD; valores de *disutilities* para os eventos adversos; HR da SLP e da SG, o horizonte temporal e doses de intensidade relativa do ribociclibe. Na análise probabilística (PSA) foram geradas por amostragem simultânea das distribuições de probabilidade estimadas dos seguintes parâmetros do modelo: dose relativa de intensidade (distribuição normal); valores de *utility* por estado de saúde (distribuição normal multivariada); mix de tratamentos para primeira, segunda e terceira linha pós-progressão (Dirichlet [distribuição gamma]); parâmetros de SLP (bootstrap); parâmetros de SPP (bootstrap) e tempo até descontinuação (bootstrap).

Os resultados foram apresentados para os três grupos separados: M-3 grupos A, Bi e Bii/Biii.

Como resultado da avaliação econômica do modelo M-3 grupo A, com a população com CM HR+/HER2- localmente avançado/ metastático na pós-menopausa com diagnóstico de novo ou com recidiva tardia, o proponente encontrou uma RCUI de R\$ 473.330,00 por AVAQ, e uma RCEI de R\$ 426.666,00 por AV para a comparação ribociclibe + fulvestranto versus quimioterapia. Quando comparado a classe dos IANS a RCUI foi de R\$ R\$ 677.445,00 por AVAQ, e a RCEI de R\$ 475.040,00 por AV. Quando comparado ao fulvestranto a RCUI foi de R\$ 749.403,00 por AVAQ, e a RCEI de R\$ 500.122,00 por AV (Quadro 6).

Quadro 6. Razão de custo-utilidade incremental (RCUI) e custo-efetividade incremental (RCEI) do M-3 grupo A, elaborado pelo proponente.

Item	Efetividade incremental (AVAQ)	Efetividade incremental (AV)	Custo incremental	RCUI	RCEI
Ribociclibe + fulvestranto vs quimioterapia	1,17	1,3	R\$ 555.388,00	R\$ 473.330,00	R\$ 426.666,00
Ribociclibe + fulvestranto vs IANS	1,12	1,6	R\$ 761.452,00	R\$ 677.445,00	R\$ 475.040,00
Ribociclibe + fulvestranto vs fulvestranto	0,71	1,06	R\$ 531.392,00	R\$ 749.403,00	R\$ 500.122,00

Como resultado da avaliação econômica do modelo M-3 grupo Bi, com a população com CM HR+/HER2- localmente avançado/ metastático na pós -menopausa com recidiva precoce, o proponente encontrou uma RCUI de R\$551.155,00 por AVAQ, e uma RCEI de R\$425.809,00 por AV para a comparação ribociclibe + fulvestranto versus fulvestranto (**Quadro 7**).

Quadro 7. Razão de custo-utilidade incremental (RCUI) e custo-efetividade incremental (RCEI) do M-3 grupo Bi, elaborado pelo proponente.

Item	Efetividade incremental (AVAQ)	Efetividade incremental (AV)	Custo incremental	RCUI	RCEI
Ribociclibe + fulvestranto vs fulvestranto	0,44	0,57	R\$ 243.435,00	R\$ 551.155,00	R\$ 425.809,00

Como resultado da avaliação econômica do modelo M-3 grupo Bii/Biii, com a população com CM HR+/HER2- localmente avançado/ metastático na pós-menopausa com diagnóstico de novo + falha em 1L de TE ou com recidiva tardia + falha de TE, o proponente encontrou uma RCUI de R\$ 494.658,00 por AVAQ, e uma RCEI de R\$ R\$ 490.437,00 por AV para a comparação ribociclibe + fulvestranto versus quimioterapia. Quando comparado ao fulvestranto a RCUI foi de R\$ 593.210,00 por AVAQ, e a RCEI de R\$ 460.314,00 por AV (**Quadro 8**).

Quadro 8. Razão de custo-utilidade incremental (RCUI) e custo-efetividade incremental (RCEI) do M-3 grupo Bii/Biii, elaborado pelo proponente.

Item	Efetividade incremental (AVAQ)	Efetividade incremental (AV)	Custo incremental	RCUI	RCEI
Ribociclibe + fulvestranto vs quimioterapia	0,64	0,65	R\$ 317.409,00	R\$ 494.658,00	R\$ 490.437,00
Ribociclibe + fulvestranto vs fulvestranto	0,55	0,71	R\$ 324.771,00	R\$ 593.210,00	R\$ 460.314,00

Os parâmetros que mais influenciaram o resultado final na análise de sensibilidade determinística em todos os grupos do M-3 foram o custo com os medicamentos, seguido das estimativas de HR para SLP para os comparadores (**Figura 14,**

Figura 15 e Figura 16).

Figura 14. Análise de sensibilidade determinística (Grupo A, ribociclibe + fulvestranto vs quimioterapia).

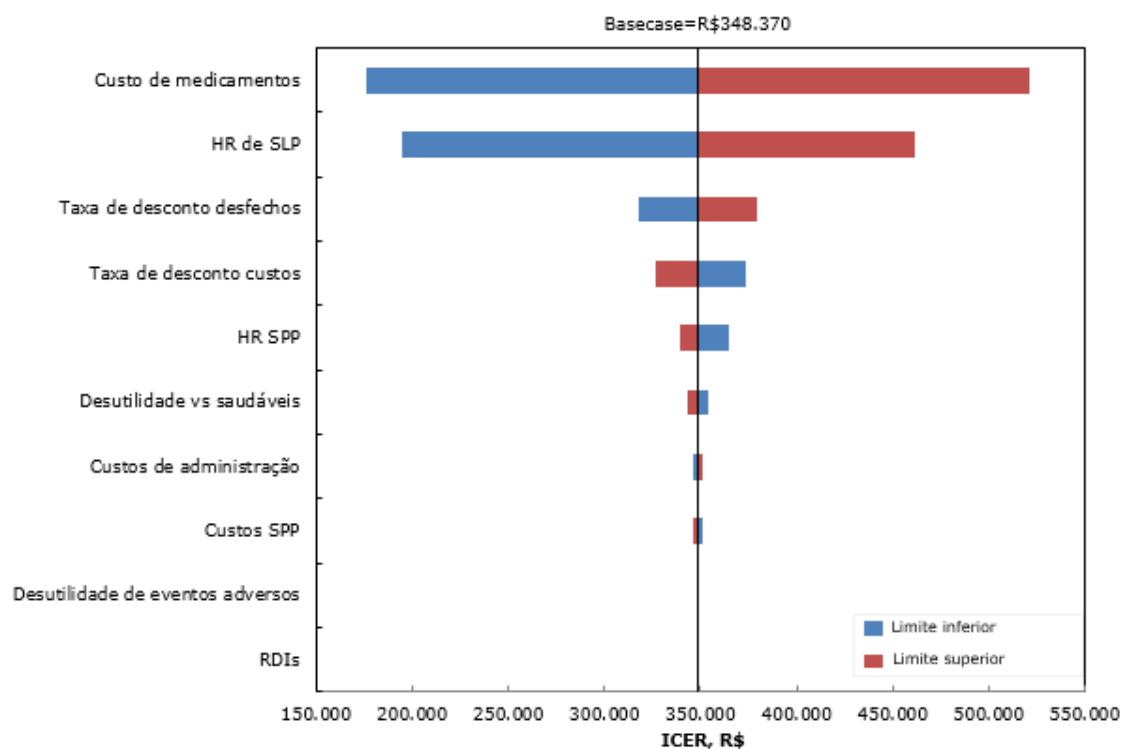


Figura 15. Análise de sensibilidade determinística (grupo Bi, ribociclibe + fulvestranto vs fulvestranto).

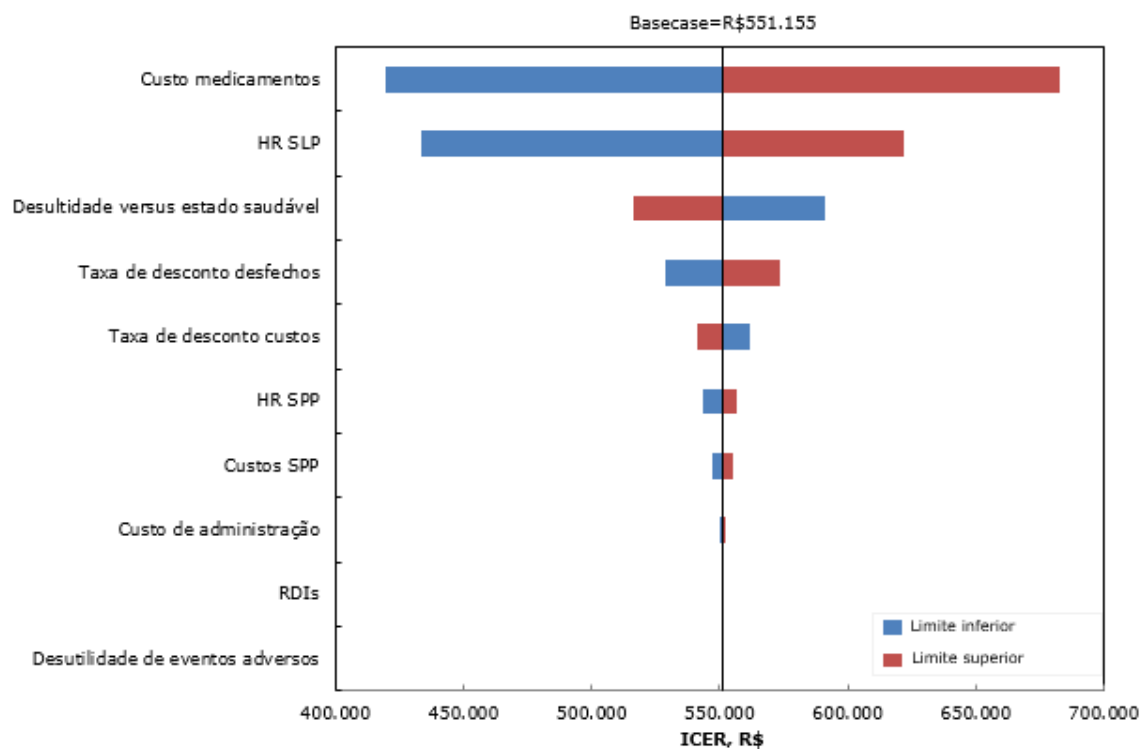
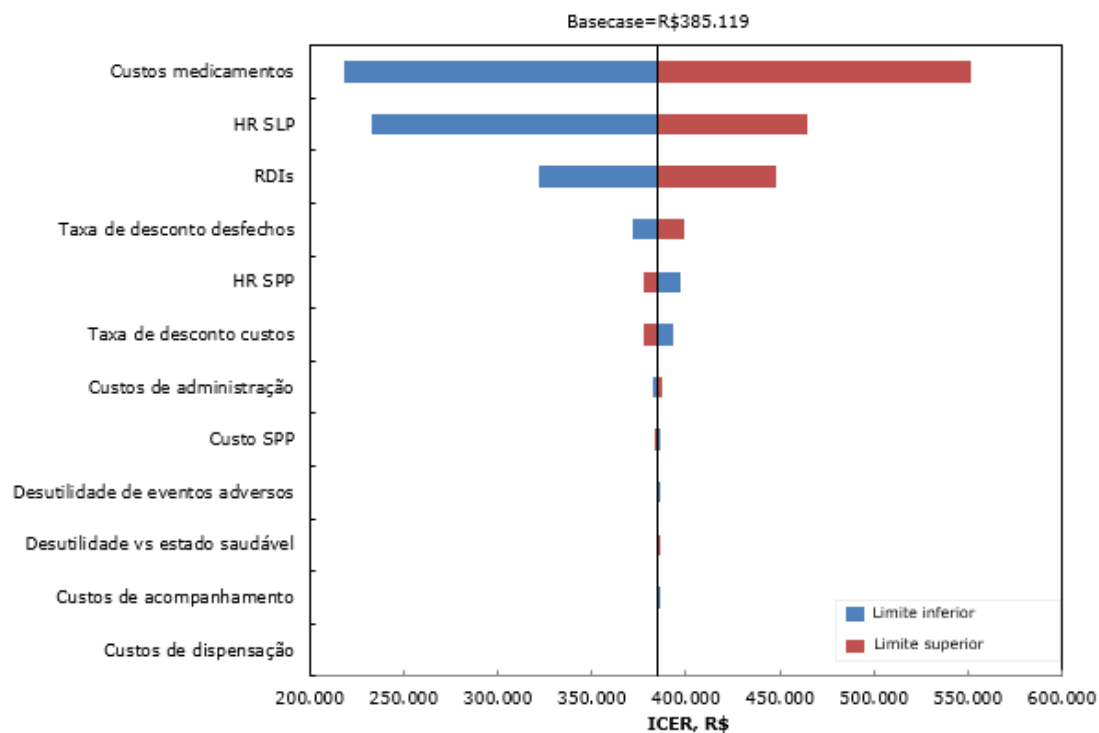


Figura 16. Análise de sensibilidade determinística (M-3 2L: grupo Bii/Biii, ribociclibe + fulvestranto vs quimioterapia).



A análise de sensibilidade probabilística demonstrou ser consistente com a análise do caso-base, com a maioria das simulações concentradas no mesmo quadrante do plano de custo-efetividade, e com baixa dispersão de magnitude entre as simulações em todos os grupos do M-3 (**Figura 17**, **Figura 18** e **Figura 19**).

Figura 17. Análise de sensibilidade probabilística: População M-3 1L (grupo A) – ribociclibe + fulvestranto versus quimioterapia

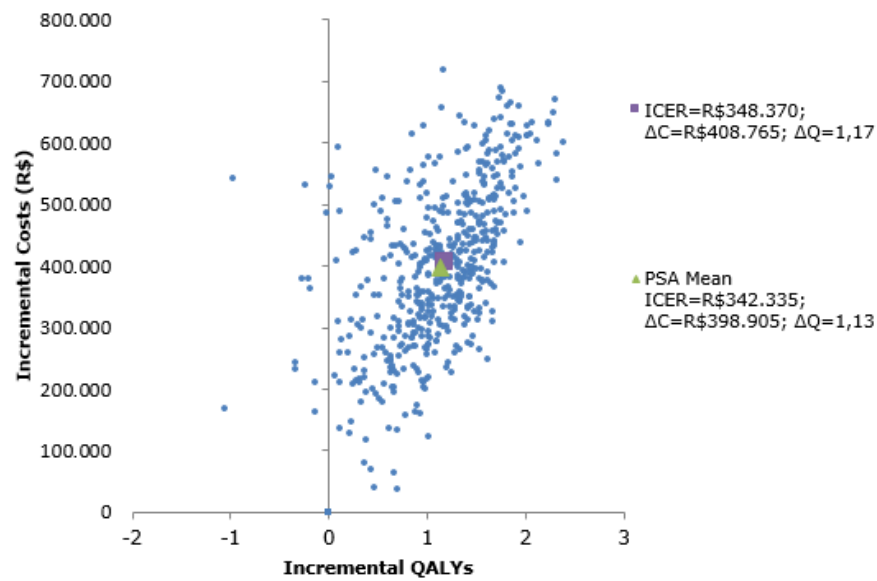


Figura 18. Análise de sensibilidade probabilística: População M-3 1L (grupo Bi)

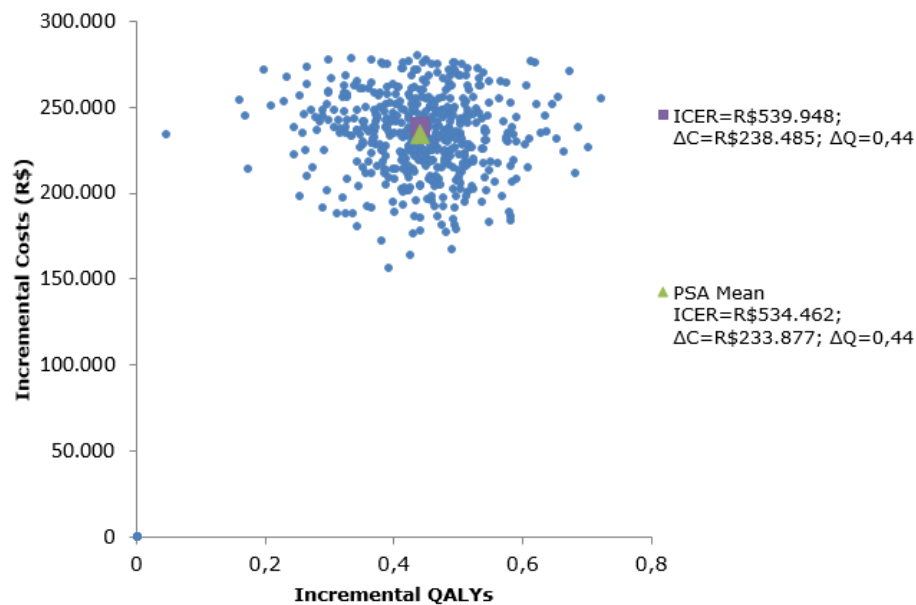
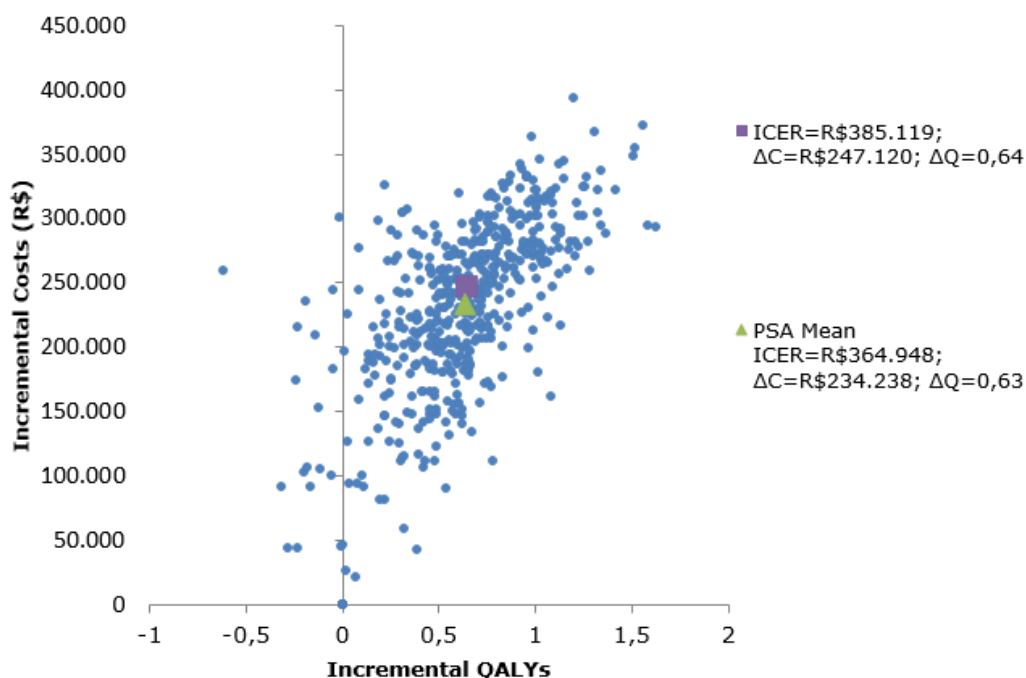


Figura 19. Análise de sensibilidade probabilística: população M-3 2L (GRUPO Bii/Biii)



A seguir são descritas as principais premissas e limitações deste modelo.

- Recursos adicionais de assistência médica que podem ser necessários para monitorar rotineiramente toxicidades e interações medicamentosas. A alta incidência de neutropenia e o risco de prolongamento do intervalo QT e toxicidades hepatobiliares podem levar a visitas mais frequentes a oncologistas e exames de sangue. Esse fator foi considerado na análise econômica submetida.
- O impacto das terapias na pós-progressão não foi abordado na análise econômica apresentada, essa incluiu apenas os custos de medicação e administração para o tratamento pós-progressão.
- As probabilidades de transição para SLP para os comparadores foram embasados em estudo de revisão não-sistemática da literatura, cuja fonte não foi informada.
- Estimativas de *disutilities* associados aos eventos adversos foram estimadas a partir de um estudo de revisão narrativa (LLOYD *et al.*, 2006), com alto risco de viés, enquanto há dados de uma revisão sistemática disponível (PARACHA *et al.*, 2016).
- Valores de *utility* foram embasados em estudos internacionais (ARA; BRAZIER, 2010b; XIE ET AL., 2016), o que pode não condizer com os valores para a população do Brasil (SANTOS *et al.*, 2016) – baixa validade externa. No entanto, é uma fonte plausível quando se tem indisponibilidade de dados nacionais.

- Não está claro quais os itens/ fatores compõe os custos da progressão da doença, foi mencionado que foi embasado em avaliações do NICE.
- Foi considerado a opinião de especialistas para a definição da frequência e padrão de exames de monitoramento; não foram informados os valores da frequência utilizados, apenas os custos.
- Não detalham os serviços que compõem o custo de final de vida, estipulado por especialistas.
- Não apresenta o resultado final separado para primeira e segunda linha, e sim para os três grupos A, Bi e Bii/ Biii.

Por último, destacamos que não é possível mensurar o quanto as limitações identificadas nos modelos M-2, M-3 e M-7 impactam nos resultados apresentados de custo-efetividade.

5.6. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **ANEXO 15** do presente documento.

O demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário com o horizonte temporal de três anos considerando a inclusão de ribociclibe para o tratamento de CM HR+/HER2, na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde. O cálculo de pacientes elegíveis foi estratificado considerando: as especificidades dos diferentes padrões de tratamento, primeira (1L) ou segunda linha (2L); as características das populações incluídas nos estudos MONALEESA-2 (M-2), MONALEESA-3 (M-3 1L + M-3 2L) e MONALEESA-7 (M-7) e no status de menopausa das pacientes (peri/pré ou pós-menopausa). O impacto orçamentário da incorporação de ribociclibe foi estimado pela soma dos impactos de cada análise parcial.

Para a população que seria elegível para o tratamento em primeira linha, o modelo considera as estimativas de prevalência para o primeiro ano e incidências para os dois anos subsequentes, estimados por meio de dados epidemiológicos e aplicados a população beneficiária dos planos de saúde do sexo feminino, acima de 15 anos de idade. A população passível de receber tratamento em 2L foi definida como 40% dos casos prevalentes no primeiro ano. Para os anos seguintes, considerou-se a população estimada em 1L do ano anterior, excluindo-se as pacientes que teriam recebido

ribociclibe ou outro tratamento em 1L, que do ponto de vista clínico não permitissem receber sequencialmente a combinação ribociclibe + fulvestranto em 2L.

Foram considerados dois cenários, o cenário referência, no qual o ribociclibe não é uma opção terapêutica e o cenário projetado, que considera a incorporação do ribociclibe na condição especificada. Nos cenários em que ribociclibe é utilizado como tratamento de 1L, as opções de tratamento consideradas foram os IA (letrozol, anastrozol), fulvestranto 500 mg, tamoxifeno e quimioterapia. Para os tratamentos em 2L e 3L, exemestano associado ao everolimo foi adicionalmente considerado. No cenário em que ribociclibe é considerado como tratamento de 2L, as opções de tratamento consideradas foram os IA (letrozol, anastrozol), tamoxifeno, quimioterapia e exemestano associado ao everolimo. Para os tratamentos em 3L e 4L, os mesmos tratamentos foram considerados. Os impactos orçamentários parciais foram todos estimados com base na diferença entre dois cenários.

O demandante adotou para cada estrato da análise (M-2, M-7, M-3 1L e M-3 2L) uma proposta de participação de mercado para os medicamentos avaliados (**Tabela 5**).

Tabela 5. Propostas de participação de mercado dos medicamentos considerados nos estudos M-2, M-7, M-3 1L E M-3 2L.

Estudo MONALEESA-2	Cenário Referência			Cenário Projetado		
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 1	Ano 2	Ano 3
Ribociclibe + IA	0,00%	0,00%	0,00%	5,00%	12,50%	20,00%
IA	36,00%	36,00%	36,00%	34,00%	31,50%	29,00%
Fulvestranto	4,00%	4,00%	4,00%	3,50%	3,00%	2,50%
Tamoxifeno	10,00%	10,00%	10,00%	9,50%	9,00%	8,50%
Quimioterapia	50,00%	50,00%	50,00%	48,00%	44,00%	40,00%
Estudo MONALEESA-7						
Ribociclib + IA	0,00%	0,00%	0,00%	5,00%	12,50%	20,00%
IA	10,00%	10,00%	10,00%	9,50%	9,00%	8,50%
Fulvestranto	4,00%	4,00%	4,00%	4,00%	3,50%	3,00%
Tamoxifeno	36,00%	36,00%	36,00%	34,00%	31,00%	28,50%
Quimioterapia	50,00%	50,00%	50,00%	47,50%	44,00%	40,00%
MONALEESA-3 1L						
Ribociclibe + fulvest	0,00%	0,00%	0,00%	2,50%	5,00%	10,00%
IA	27,00%	27,00%	27,00%	23,00%	22,00%	20,00%
Fulvestranto	15,00%	15,00%	15,00%	12,50%	11,00%	9,00%
Tamoxifeno	8,00%	8,00%	8,00%	7,00%	7,00%	6,00%
Quimioterapia	50,00%	50,00%	50,00%	55,00%	55,00%	55,00%
MONALEESA-3 2L						

Ribociclibe + fulvest	0,00%	0,00%	0,00%	3,00%	6,00%	12,00%
IA	20,00%	20,00%	20,00%	20,00%	20,00%	19,00%
Tamoxifeno	5,00%	5,00%	5,00%	4,00%	4,00%	4,00%
Quimioterapia	45,00%	45,00%	45,00%	44,00%	43,00%	40,00%
Exemestano + everolimo	30,00%	30,00%	30,00%	29,00%	27,00%	25,00%

Para os custos dos tratamentos, o demandante considerou o preço fábrica (PF18% e PF0% para os medicamentos desonerados de ICMS) da lista de preços da CMED. A posologia utilizada foi conforme descrita na bula dos medicamentos. As estimativas dos períodos livres de progressão foram extraídas de evidências científicas provenientes dos ensaios clínicos randomizados de comparações diretas entre tratamentos, conduzidos dentro da linha de tratamento específica.

Com base nos parâmetros descritos acima o total de pacientes considerados para a estimativa de impacto orçamentário apresentado pelo demandante foi de 22.722 pacientes (**Tabela 6**).

Tabela 6. População considerada pelo demandante, por ano, por estudo.

	2021	2022	2023	Total
M-2	3.390	914	887	5.190
M-7	3.306	2.036	2.252	7.594
M-3 1L	1.174	231	810	2.215
M-3 2L	2.657	4.100	966	7.723
Total	10.528	7.280	4.915	22.722

O impacto orçamentário total da incorporação de ribociclibe para contemplar a sua indicação, obtido pela soma das análises parciais, por ano, foi estimado em R\$ 140.828.503. Os impactos parciais, de acordo com o status de menopausa da mulher, padrão de tratamento e linha de tratamento são descritos na **Tabela 7**.

Tabela 7. Impacto orçamentário incremental, por população dos estudos M-2, M-3 E M-7.

Impacto Incremental	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Acumulado
M-2	R\$ 16.601.439	R\$ 25.105.181	R\$ 17.615.376	R\$ 59.321.996
M-3 1L	R\$ 5.027.430	R\$ 98.385	-R\$ 1.266.723	R\$ 3.859.091
M-3 2L	R\$ 1.179.637	-R\$ 4.605.644	R\$ 17.908.003	R\$ 14.481.996
M-7	R\$ 14.426.162	R\$ 23.502.659	R\$ 25.236.598	R\$ 63.165.419
Total	R\$ 37.234.668	R\$ 44.100.581	R\$ 59.493.253	R\$ 140.828.503

Abaixo destacamos as principais premissas e limitações da análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente.

- Estudo utilizado para calcular as estimativas de prevalência de CM metastático de novo e recorrente dos estágios 0-III da população elegível no Brasil, foi realizado nos Estados Unidos da America (EUA), com base nos dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER). E os próprios autores relatam os achados deste estudo indicam que a coorte utilizada apresenta menor risco que a população do EUA em geral (MARIOTTO *et al.*, 2017). No entanto, esses dados não estão disponíveis para o Brasil e essa adaptação do proponente não configura desvio de qualidade grave.
- Foram utilizados os dados do estudo de Howlader *et al.*, 2014 para estimar a prevalência de pacientes com CM HR+/HER2-. Trata-se um estudo realizado nos EUA, por meio da base de dados do SEER, os dados deste estudo são limitados a um único ano de diagnóstico, o que pode emprestar alguma instabilidade inerente às taxas de incidência observadas (HOWLADER *et al.*, 2014). Além disto, este estudo envolve possíveis variações nas técnicas de laboratório para testar os biomarcadores em vários hospitais, gerando viés de mensuração. Da mesma forma que o item anterior, na ausência de dados nacionais essa adaptação é aceitável.
- O estudo que embasou o cálculo das taxas de progressão dos casos prevalentes do ano -1 e seguintes apresenta algumas limitações que afetam todo o resultado (COLLEONI *et al.*, 2016). Este estudo incluiu pacientes de 1978 a 1985, as terapias sistêmicas adjuvantes utilizadas nesta época não são as mesmas de hoje. Uma melhora significativa na sobrevida livre de recidiva foi de fato demonstrada para pacientes tratados na era moderna. Nestes pacientes não foram utilizados inibidores da aromatase; a duração do tratamento endócrino foi menor do que o recomendado pelas diretrizes atuais e na pré-menopausa nenhum paciente foi tratado com supressão ovariana. Além disso, neste banco de dados utilizado não estava disponível se os pacientes eram HER2+ ou -. Ou seja, os subgrupos de tumores identificados nesta análise incluem grupos heterogêneos de tumores, quando separados em diferentes subpopulações podem se comportar de maneira diferente durante um acompanhamento prolongado.
- Não foi informado o embasamento teórico utilizado para considerar no primeiro ano da análise 60% dos pacientes estariam recebendo o tratamento como 1L e 40% como 2L.
- Também não foi informada referência utilizada para justificar a escolha de que 90% das mulheres na pós-menopausa (diagnóstico de novo e recorrentes), seriam passíveis de receber ribociclibe + IA em 1L, e que 10% receberiam ribociclibe + fulvestranto em 1L.
- O requerente assumiu um valor fixo de custo acompanhamento/monitoramento do paciente nas combinações de tratamentos menos eficazes, cuja somatória dos tempos de tratamento não preenchem o horizonte temporal de 3 anos, no valor de R\$ 3.995,85 por mês. No entanto, não está claro quais são estas combinações menos eficazes que o demandante se refere, qual

a fonte utilizada para consultar os valores dos recursos e qual o embasamento teórico que fundamentou a escolha destes itens que compõem este montante.

- Não foram imputados no modelo de AIO os valores para eventos adversos relacionados ao uso de ribociclibe, a taxa de mortalidade dos pacientes e os custos de tratamento terminal e morte.
- Não foi incluída a referência utilizada para extrair os custos mensais de tratamento com quimioterápicos.
- O demandante acrescenta, na discussão do estudo, que o ribociclibe gera economia ao sistema de saúde quando comparado ao palbociclibe, já que o preço do palbociclibe é o mesmo, independentemente das reduções proporcionais de dose da caixa do medicamento. No entanto este medicamento não foi incluído como comparador no estudo, e de acordo com o estudo de AIO apresentado não há embasamento metodológico suficiente para fazer esta afirmação.

Para entender melhor as incertezas apontadas na AIO foi solicitado, via ANS, que o demandante encaminhasse a planilha em Excel na qual foram realizadas as análises de impacto. Ao analisar os dados contidos nas planilhas de cada modelo parcial (M-2, M-3 1L, M-3 2L e M-7), foram identificadas as inconsistências descritas a seguir:

- A planilha apresentava dados de custos de eventos adversos em dólar americano, utilizados em reais sem fazer a conversão entre as moedas.
- Os custos dos eventos adversos não foram incluídos nos modelos de AIO apresentados pelo demandante, apesar de existirem na planilha enviada.
- A planilha não apresenta a população elegível para o cálculo como descrito no texto do dossiê encaminhado (população que utiliza a saúde suplementar no Brasil), ao contrário traz dados da população definida como *active, medicare, comercial* (não especificado, provavelmente refere-se à população dos Estados Unidos).
- A planilha contém dados ocultos para o cálculo de um horizonte temporal de cinco anos, no entanto no dossiê são apresentados os dados da AIO considerando apenas três anos de horizonte temporal.
- Foram utilizados nos modelos apresentados pelo demandante a estimativa de eficácia considerando a SLP e o tempo de duração do tratamento no período avaliado. No entanto não foi apresentado o racional pragmático da utilização desta medida ao longo do horizonte temporal definido. Sendo que foi considerado que no terceiro ano de tratamento com ribociclibe o tempo de tratamento seria de 1,3 meses, no entanto esta definição não está clara,

pois parte da população elegível também iria entrar no modelo no referido ano (Casos novos) e iriam utilizar o medicamento todos os meses do ano.

AIO recalculado

Tendo em vista as fragilidades do modelo apresentado, é proposta uma nova análise de impacto orçamentário, estratificada conforme a população dos estudos MONALEESA. Também são apresentados distintos cenários descritos a seguir.

Para o cálculo da população elegível, considerou-se parâmetros diferentes daqueles apresentados pelo demandante. Foi inserida a taxa de mortalidade do câncer de mama RH+/HER2- e foram adotados parâmetros do dossiê do Abemaciclibe (SBOC, 2019) (**Tabela 8**).

Tabela 8. Parâmetros da população

Variável	Valor	Referência
Prevalência de câncer mama (CM)	66.477	(IARC/WHO, 2018) Dados do Brasil.
Prevalência de CM RH+HER2-	67,0%	(NIH/ SEER, 2018)
Taxa de crescimento populacional anual	2,60%	(IBGE, 2020)
Prevalência CM ajustada (taxa de crescimento) 2021	68.205	Calculado
Incidência de CM RH+ HER2-	0,085%	(NIH/ SEER, 2018)
Mortalidade CM	1,200%	(NIH/ SEER, 2018)
CM HR+ HER2- de novo	20,0%	Dossiê Abemaciclibe (SBOC, 2019)
CM HR+/HER2- diagnostico de novo Inibidor de Aromatase (IA)	90,0%	Dossiê Ribociclibe (NOVARTIS, 2019b)
CM HR+/HER2- diagnostico de novo fulvestranto	10,0%	Dossiê Ribociclibe (NOVARTIS, 2019b)
Sensível à terapia endócrina (TE)	76,0%	Dossiê Abemaciclibe (SBOC, 2019)
Resistente à TE	24,0%	Dossiê Abemaciclibe (SBOC, 2019)
CM HR+ HER2- progressão	80,0%	Dossiê Abemaciclibe (SBOC, 2019)
CM HR+ HER2- progressão recidiva precoce	20,0%	Dossiê Ribociclibe (NOVARTIS, 2019b)
CM HR+ HER2- progressão recidiva tardia	80,0%	Dossiê Ribociclibe (NOVARTIS, 2019b)
CM HR+/HER2- progressão recidiva tardia IA	90,0%	Dossiê Ribociclibe (NOVARTIS, 2019b)
CM HR+/HER2- progressão recidiva tardia fulvestranto	10,0%	Dossiê Ribociclibe (NOVARTIS, 2019b)
Sensível à TE	76,0%	Dossiê Abemaciclibe (SBOC, 2019)
Resistente à TE	24,0%	Dossiê Abemaciclibe (SBOC, 2019)
..... Pós menopausa	80,00%	Dossiê Abemaciclibe (SBOC, 2019)
..... Pré ou peri/menopausa	20,00%	calculado a partir do dossiê Abemaciclibe (NOVARTIS, 2019b)
População ANS*	24,30%	(ANS, 2019)

* Taxa de cobertura refere-se a percentual da população coberta por plano privado de saúde. Dados atualizados até 12/2019.

A análise considerou um horizonte temporal de cinco anos e a população elegível (contabilizada em 2020) foi ajustada para a prevista em 2021 considerando a taxa prevista de crescimento do IBGE de 0,74 % para o ano. Foram adotados os critérios de estratificação de acordo com as características das populações incluídas nos estudos MONALEESA-2 (M-2), MONALEESA-3 primeira e segunda linhas de tratamento (M-3 1L + M-3 2L) e MONALEESA-7 (M-7) (**Tabela 9**).

Tabela 9. População de mulheres com câncer de mama RH+/HER2- elegível para a AIO.

	2021	2022	2023	2024	2025	Total
M-2	5.104	5.047	4.991	4.935	4.880	24.958
M-7	2.221	2.196	2.172	2.147	2.123	10.860
M-3 1L	951	940	930	919	909	4.650
M-3 2L	520	514	509	503	497	2.544
Total	8.796	8.698	8.601	8.505	8.410	43.011

Com relação aos custos dos medicamentos, os valores foram atualizados de acordo com a lista da CMED de março de 2020. Adotamos o preço de fábrica (PF) 18% de ICMS para todos os medicamentos. Para o letrozol, por não apresentar este valor, foi utilizado PF0%. Para o cálculo do custo do tratamento foram considerados os medicamentos de referência e a posologia descrita na bula, com um total de 13,04 ciclos por ano, considerando o ciclo de 28 dias. Também foram considerados os custos com eventos adversos, estes dados foram extraídos da planilha de AIO enviada pelo demandante, ajustados quanto a paridade do poder de compra (PPP- *Purchasing power parity*) e quanto a inflação, pois na planilha do demandante os valores estavam em dólar americano extraídos em 2013 (**Tabela 10**).

Tabela 10. Preço dos medicamentos e custo dos tratamentos por paciente por ano.

Medicamento	Apresentação	Preço unitário	Custo aquisição mensal	Custo EA***	Custo EA ajustado**	Custo total/ ano com EA demandante	Custo total/ ano com EA ajustado	Custo total/ ano sem EA
Ribociclibe*	200 mg/dose x 21 cp	R\$251,11	R\$ 15.819,75	-	-	-	-	-
Ribociclibe*	200 mg/dose x 42 cp	R\$251,11	R\$ 10.546,52	-	-	-	-	-
Ribociclibe*	200 mg/dose x 63 cp	R\$251,11	R\$ 5.273,26	-	-	-	-	-
Letrozol	2,5 mg x 28 cp	R\$23,51	R\$ 705,16	R\$267,12	R\$673,71	R\$9.459,39	R\$9.865,98	R\$9.192,27
Anastrozol	1 mg x 28 cp	R\$26,56	R\$ 796,85	R\$267,12	R\$673,71	R\$10.654,67	R\$11.061,27	R\$10.387,56
IA (anastrozol ou letrozol)	-	-	-	-	R\$673,71	R\$10.057,03	R\$10.463,62	R\$9.789,91
Ribociclibe + IA	-	-	-	R\$961,67	R\$2.425,47	R\$169.632,19	R\$171.095,98	R\$168.670,51
Fulvestranto**	50 mg/ml sol inj x 5 ml	R\$3.590,50	R\$ 21.543,00 1ºc e R\$ 7.181,00 cs	R\$447,72	R\$1.129,22	R\$115.821,14 1º ano e R\$98.108,43 seguintes	R\$116.502,63 1º anos e R\$98.789,92 seguintes	R\$115.373,41 1º anos e R\$97.660,70 seguintes
Ribociclibe + fulvestranto	-	-	R\$34.709,29 1ºc e R\$19.725,73 cs	R\$962,00	R\$ 2.425,47	R\$273.169,04 1º ano e R\$258.100,94 seguintes	R\$274.632,51 1º ano e R\$259.564,41 seguintes	R\$272.207,04 1º ano e R\$257.138,94 seguintes
Exemestano	25 mg x 30 drg	R\$25,34	R\$ 760,18	-	-	-	-	-
Tamoxifeno	20 mg x 30 cp	R\$7,54	R\$ 226,23	R\$323,54	R\$816,02	R\$3.272,61	R\$3.765,09	R\$2.949,07
Everolimo	10 mg x 30 cp	R\$434,13	R\$ 13.023,97	-	-	-	-	-
Everolimo + Exemestano	-	-	R\$ 13.784,15	R\$75,39	R\$190,14	R\$179.761,63	R\$179.876,38	R\$179.686,24
Quimioterapia	-	-	R\$ 6.517,00	R\$374,26	R\$943,93	R\$78.578,26	R\$79.147,93	R\$78.204,00

*Foi considerado que 51% dos pacientes utilizavam a dose de 600mg/dia, 30% a dose de 400mg/dia e 19% a dose de 200mg/dia (NOVARTIS, 2019b). **Foi considerada a taxa de aplicação de R\$155,39 (SBOC, 2019). ***Valor por paciente, por ano, informado na planilha do demandante. **** Ajustado por PPP (*Purchasing power parity*) e inflação de julho de 2020.

EA: evento adverso; IA: inibidor de aromatase; cp: comprimidos; sol inj: solução injetável; drg: drágea; 1ºc: primeiro ciclo; cs: ciclos seguintes.

Cenários Base

No cenário base, consideramos o quantitativo de mulheres de acordo com a **Tabela 9**, estratificado de acordo com o *market share* definido pelo proponente para os três primeiros anos e nos anos seguintes seguimos a mesma tendência de aumento ou diminuição inicial (**Tabela 11**).

Tabela 11. Participação de mercado dos medicamentos considerados nos estudos M-2, M-7, M-3 1L E M-3 2L nos cenários base e projetado.

<i>Market share</i> Cenário Base					
MONALEESA-2	2021	2022	2023	2024	2025
Ribociclib + IA	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
IA	36,00%	36,00%	36,00%	36,00%	36,00%
Fulvestranto	4,00%	4,00%	4,00%	4,00%	4,00%
Tamoxifeno	10,00%	10,00%	10,00%	10,00%	10,00%
Quimioterapia	50,00%	50,00%	50,00%	50,00%	50,00%
MONALEESA-3 1L	2021	2022	2023	2024	2025
Ribociclib + fulvestranto	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
IA	27,00%	27,00%	27,00%	27,00%	27,00%
Fulvestranto	15,00%	15,00%	15,00%	15,00%	15,00%
Tamoxifeno	8,00%	8,00%	8,00%	8,00%	8,00%
Quimioterapia	50,00%	50,00%	50,00%	50,00%	50,00%
MONALEESA-3 2L	2021	2022	2023	2024	2025
Ribociclib + fulvestranto	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
IA	20,00%	20,00%	20,00%	20,00%	20,00%
Tamoxifeno	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%	5,00%
Quimioterapia	45,00%	45,00%	45,00%	45,00%	45,00%
Exemestano + everolimo	30,00%	30,00%	30,00%	30,00%	30,00%
MONALEESA-7	2021	2022	2023	2024	2025
Ribociclib + IA	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
IA	10,00%	10,00%	10,00%	10,00%	10,00%
Fulvestranto	4,00%	4,00%	4,00%	4,00%	4,00%
Tamoxifeno	36,00%	36,00%	36,00%	36,00%	36,00%
Quimioterapia	50,00%	50,00%	50,00%	50,00%	50,00%

Foram calculados três cenários base em cada um dos modelos (M-2, M-3 1L, M-3 2L e M-7), um cenário base calculado sem inserir o custo de eventos adversos, outro com o custo de eventos adversos informado na planilha do demandante e por último um cenário base considerando os custos dos eventos adversos ajustados para o PPP e inflação conforme consta na **Tabela 10**.

Dessa forma, considerando a população elegível à saúde suplementar e para a indicação proposta, conforme o modelo M-2, o impacto orçamentário total ao final de cinco anos, sem o uso de ribociclibe,

seria de **R\$1.172.344.569,20** em um cenário sem considerar os custos com eventos adversos, de **R\$1.180.669.465,38** considerando os custos de eventos adversos informados na planilha do demandante e de **R\$1.193.341.063,49** considerando os custos de eventos adversos ajustados por PPP e inflação até julho de 2020 (**Tabela 12**).

Considerando a indicação e população elegível no modelo M-3 1L, o impacto orçamentário total ao final de cinco anos, sem o uso de ribociclibe, seria de **R\$265.838.245,23** em um cenário sem considerar os custos com eventos adversos, de **R\$267.476.291,47** considerando os custos de eventos adversos informados na planilha do demandante e de **R\$269.969.615,37** considerando os custos de eventos adversos ajustados por PPP e inflação até julho de 2020 (**Tabela 13**).

Considerando a indicação e população elegível no modelo M-3 2L, o impacto orçamentário total ao final de cinco anos, sem o uso de ribociclibe, seria de **R\$231.998.931,92** em um cenário sem considerar os custos com eventos adversos, de **R\$232.661.924,32** considerando os custos de eventos adversos informados na planilha do demandante e de **R\$233.671.082,27** considerando os custos de eventos adversos ajustados por PPP e inflação até julho de 2020 (**Tabela 14**).

Considerando a indicação e população elegível no modelo M-7, o impacto orçamentário total ao final de cinco anos, sem o uso de ribociclibe, seria de **R\$490.790.208,65** em um cenário sem considerar os custos com eventos adversos, de **R\$494.571.807,28** considerando os custos de eventos adversos informados na planilha do demandante e de **R\$500.327.923,22** considerando os custos de eventos adversos ajustados por PPP e inflação até julho de 2020 (**Tabela 15**).

Tabela 12. Cenários base do modelo M-2.

MONALEESA-2	2021	2022	2023	2024	2025	Total
AIO cenário base sem EA						
Ribociclib + IA	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
IA	R\$17.988.983,59	R\$17.788.406,42	R\$17.590.065,69	R\$17.393.936,46	R\$17.199.994,06	R\$87.961.386,22
Fulvestranto	R\$23.555.425,40	R\$19.716.756,91	R\$19.496.915,07	R\$19.279.524,47	R\$19.064.557,77	R\$101.113.179,61
Tamoxifeno	R\$1.505.255,60	R\$1.488.472,00	R\$1.471.875,54	R\$1.455.464,13	R\$1.439.235,70	R\$7.360.302,98
Quimioterapia	R\$199.583.298,28	R\$197.357.944,51	R\$195.157.403,43	R\$192.981.398,38	R\$190.829.655,79	R\$975.909.700,38
Total	R\$242.632.962,88	R\$236.351.579,84	R\$233.716.259,73	R\$231.110.323,43	R\$228.533.443,32	R\$1.172.344.569,20
AIO cenário base EA demandante						
Ribociclib + IA	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
IA	R\$18.479.814,06	R\$18.273.764,13	R\$18.070.011,66	R\$17.868.531,03	R\$17.669.296,91	R\$90.361.417,81
Fulvestranto	R\$23.646.835,60	R\$19.807.147,89	R\$19.586.298,19	R\$19.367.910,96	R\$19.151.958,76	R\$101.560.151,39
Tamoxifeno	R\$1.670.395,96	R\$1.651.771,04	R\$1.633.353,79	R\$1.615.141,90	R\$1.597.133,07	R\$8.167.795,75
Quimioterapia	R\$200.538.441,82	R\$198.302.438,20	R\$196.091.366,01	R\$193.904.947,28	R\$191.742.907,12	R\$980.580.100,42
Total	R\$244.335.487,44	R\$238.035.121,26	R\$235.381.029,65	R\$232.756.531,17	R\$230.161.295,85	R\$1.180.669.465,38
AIO cenário base EA ajustado						
Ribociclib + IA	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
IA	R\$19.226.926,79	R\$19.012.546,55	R\$18.800.556,66	R\$18.590.930,45	R\$18.383.641,58	R\$94.014.602,03
Fulvestranto	R\$23.785.974,69	R\$19.944.735,57	R\$19.722.351,77	R\$19.502.447,54	R\$19.284.995,25	R\$102.240.504,82
Tamoxifeno	R\$1.921.766,17	R\$1.900.338,48	R\$1.879.149,71	R\$1.858.197,19	R\$1.837.478,29	R\$9.396.929,84
Quimioterapia	R\$201.992.288,40	R\$199.740.074,38	R\$197.512.972,55	R\$195.310.702,91	R\$193.132.988,57	R\$987.689.026,81
Total	R\$246.926.956,04	R\$240.597.694,98	R\$237.915.030,68	R\$235.262.278,09	R\$232.639.103,69	R\$1.193.341.063,49

Tabela 13. Cenários base do modelo M-3 1L.

MONALEESA-3 1L	2021	2022	2023	2024	2025	Total
AIO cenário base sem EA						
Ribociclib + fulvestranto	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
IA	R\$2.513.498,33	R\$2.485.472,83	R\$2.457.759,80	R\$2.430.355,78	R\$2.403.257,32	R\$12.290.344,06
Fulvestranto	R\$16.456.327,90	R\$13.774.551,35	R\$13.620.965,10	R\$13.469.091,34	R\$13.318.910,97	R\$70.639.846,66
Tamoxifeno	R\$224.342,19	R\$221.840,77	R\$219.367,25	R\$216.921,30	R\$214.502,63	R\$1.096.974,15
Quimioterapia	R\$37.182.185,06	R\$36.767.603,70	R\$36.357.644,92	R\$35.952.257,17	R\$35.551.389,51	R\$181.811.080,36
Total	R\$56.376.353,48	R\$53.249.468,65	R\$52.655.737,07	R\$52.068.625,60	R\$51.488.060,43	R\$265.838.245,23
AIO cenário base EA demandante						
Ribociclib + fulvestranto	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
IA	R\$2.582.079,28	R\$2.553.289,10	R\$2.524.819,93	R\$2.496.668,18	R\$2.468.830,33	R\$12.625.686,82
Fulvestranto	R\$16.520.189,03	R\$13.837.700,43	R\$13.683.410,07	R\$13.530.840,05	R\$13.379.971,19	R\$70.952.110,78
Tamoxifeno	R\$248.954,59	R\$246.178,74	R\$243.433,85	R\$240.719,56	R\$238.035,54	R\$1.217.322,27
Quimioterapia	R\$37.360.127,42	R\$36.943.562,00	R\$36.531.641,29	R\$36.124.313,49	R\$35.721.527,39	R\$182.681.171,59
Total	R\$56.711.350,33	R\$53.580.730,28	R\$52.983.305,14	R\$52.392.541,28	R\$51.808.364,45	R\$267.476.291,47
AIO cenário base EA ajustado						
Ribociclib + fulvestranto	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
IA	R\$2.686.469,09	R\$2.656.514,96	R\$2.626.894,82	R\$2.597.604,94	R\$2.568.641,65	R\$13.136.125,47
Fulvestranto	R\$16.617.394,60	R\$13.933.822,15	R\$13.778.460,04	R\$13.624.830,21	R\$13.472.913,35	R\$71.427.420,34
Tamoxifeno	R\$286.418,62	R\$283.225,05	R\$280.067,09	R\$276.944,34	R\$273.856,41	R\$1.400.511,51
Quimioterapia	R\$37.630.977,70	R\$37.211.392,30	R\$36.796.485,28	R\$36.386.204,47	R\$35.980.498,29	R\$184.005.558,04
Total	R\$57.221.260,01	R\$54.084.954,47	R\$53.481.907,23	R\$52.885.583,96	R\$52.295.909,70	R\$269.969.615,37

Tabela 14. Cenários base do modelo M-3 2L.

MONALEESA-3 2L	2021	2022	2023	2024	2025	Total
AIO cenário base sem EA						
Ribociclib + fulvestranto	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
IA	R\$1.018.590,92	R\$1.007.233,63	R\$996.002,98	R\$984.897,54	R\$973.915,94	R\$4.980.641,01
Tamoxifeno	R\$76.708,93	R\$75.853,63	R\$75.007,86	R\$74.171,52	R\$73.344,51	R\$375.086,45
Quimioterapia	R\$18.307.640,90	R\$18.103.510,70	R\$17.901.656,55	R\$17.702.053,08	R\$17.504.675,19	R\$89.519.536,43
Exemestano + everolimo	R\$28.043.162,12	R\$27.730.480,86	R\$27.421.286,00	R\$27.115.538,66	R\$26.813.200,40	R\$137.123.668,04
Total	R\$47.446.102,87	R\$46.917.078,82	R\$46.393.953,39	R\$45.876.660,81	R\$45.365.136,04	R\$231.998.931,92
AIO cenário base EA demandante						
Ribociclib + fulvestranto	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
IA	R\$1.046.383,23	R\$1.034.716,06	R\$1.023.178,98	R\$1.011.770,53	R\$1.000.489,29	R\$5.116.538,09
Tamoxifeno	R\$85.124,61	R\$84.175,47	R\$83.236,91	R\$82.308,82	R\$81.391,08	R\$416.236,88
Quimioterapia	R\$18.395.255,57	R\$18.190.148,47	R\$17.987.328,31	R\$17.786.769,60	R\$17.588.447,12	R\$89.947.949,06
Exemestano + everolimo	R\$28.054.928,04	R\$27.742.115,59	R\$27.432.791,00	R\$27.126.915,38	R\$26.824.450,28	R\$137.181.200,29
Total	R\$47.581.691,44	R\$47.051.155,58	R\$46.526.535,20	R\$46.007.764,33	R\$45.494.777,76	R\$232.661.924,32
AIO cenário base EA ajustado						
Ribociclib + fulvestranto	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
IA	R\$1.088.687,03	R\$1.076.548,17	R\$1.064.544,65	R\$1.052.674,98	R\$1.040.937,66	R\$5.323.392,48
Tamoxifeno	R\$97.934,62	R\$96.842,65	R\$95.762,85	R\$94.695,09	R\$93.639,24	R\$478.874,45
Quimioterapia	R\$18.528.615,93	R\$18.322.021,86	R\$18.117.731,32	R\$17.915.718,61	R\$17.715.958,35	R\$90.600.046,07
Exemestano + everolimo	R\$28.072.836,77	R\$27.759.824,64	R\$27.450.302,60	R\$27.144.231,72	R\$26.841.573,54	R\$137.268.769,27
Total	R\$47.788.074,34	R\$47.255.237,31	R\$46.728.341,42	R\$46.207.320,41	R\$45.692.108,79	R\$233.671.082,27

Tabela 15. Cenários base do modelo M-7.

MONALEESA-7	2021	2022	2023	2024	2025	Total
AIO cenário base sem EA						
Ribociclib + IA	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
IA	R\$2.174.246,33	R\$2.150.003,48	R\$2.126.030,94	R\$2.102.325,70	R\$2.078.884,77	R\$10.631.491,23
Fulvestranto	R\$10.249.332,27	R\$8.579.067,86	R\$8.483.411,25	R\$8.388.821,21	R\$8.295.285,86	R\$43.995.918,45
Tamoxifeno	R\$2.357.856,52	R\$2.331.566,42	R\$2.305.569,46	R\$2.279.862,36	R\$2.254.441,89	R\$11.529.296,65
Quimioterapia	R\$86.841.799,94	R\$85.873.513,87	R\$84.916.024,19	R\$83.969.210,52	R\$83.032.953,82	R\$424.633.502,33
Total	R\$101.623.235,06	R\$98.934.151,63	R\$97.831.035,84	R\$96.740.219,79	R\$95.661.566,34	R\$490.790.208,65
AIO cenário base EA demandante						
Ribociclib + IA	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
IA	R\$2.233.570,77	R\$2.208.666,45	R\$2.184.039,82	R\$2.159.687,78	R\$2.135.607,26	R\$10.921.572,09
Fulvestranto	R\$10.289.106,27	R\$8.618.398,38	R\$8.522.303,24	R\$8.427.279,55	R\$8.333.315,39	R\$44.190.402,83
Tamoxifeno	R\$2.616.535,02	R\$2.587.360,65	R\$2.558.511,58	R\$2.529.984,18	R\$2.501.774,85	R\$12.794.166,28
Quimioterapia	R\$87.257.397,76	R\$86.284.477,77	R\$85.322.405,85	R\$84.371.061,02	R\$83.430.323,69	R\$426.665.666,08
Total	R\$102.396.609,82	R\$99.698.903,26	R\$98.587.260,49	R\$97.488.012,53	R\$96.401.021,19	R\$494.571.807,28
AIO cenário base EA ajustado						
Ribociclib + IA	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
IA	R\$2.323.870,87	R\$2.297.959,71	R\$2.272.337,46	R\$2.247.000,90	R\$2.221.946,84	R\$11.363.115,79
Fulvestranto	R\$10.349.647,85	R\$8.678.264,92	R\$8.581.502,27	R\$8.485.818,51	R\$8.391.201,64	R\$44.486.435,19
Tamoxifeno	R\$3.010.285,36	R\$2.976.720,68	R\$2.943.530,24	R\$2.910.709,88	R\$2.878.255,47	R\$14.719.501,63
Quimioterapia	R\$87.889.989,03	R\$86.910.015,66	R\$85.940.968,98	R\$84.982.727,18	R\$84.035.169,77	R\$429.758.870,62
Total	R\$103.573.793,12	R\$100.862.960,97	R\$99.738.338,95	R\$98.626.256,47	R\$97.526.573,71	R\$500.327.923,22

Cenários Projetados

Nos cenários projetados, consideramos o quantitativo de mulheres de acordo com a **Tabela 9**, estratificado de acordo com o *market share* definido pelo proponente para os três primeiros anos e nos anos seguintes seguimos a mesma tendência de aumento ou diminuição inicial (**Tabela 16**).

Tabela 16. Participação de mercado dos medicamentos considerados nos estudos M-2, M-7, M-3 1L e M-3 2L nos cenários projetados.

<i>Market share</i> Cenário Projetado					
MONALEESA-2	2021	2022	2023	2024	2025
Ribociclib + IA	5,00%	12,50%	20,00%	27,50%	35,00%
IA	34,00%	31,50%	29,00%	25,50%	23,70%
Fulvestranto	3,50%	3,00%	2,50%	2,50%	2,50%
Tamoxifeno	9,50%	9,00%	8,50%	7,50%	5,20%
Quimioterapia	48,00%	44,00%	40,00%	37,00%	33,60%
MONALEESA-3 1L	2021	2022	2023	2024	2025
Ribociclib + fulvestranto	2,50%	5,00%	10,00%	15,00%	20,00%
IA	23,00%	22,00%	20,00%	17,00%	15,00%
Fulvestranto	12,50%	11,00%	9,00%	7,00%	5,00%
Tamoxifeno	7,00%	7,00%	6,00%	6,00%	5,00%
Quimioterapia	55,00%	55,00%	55,00%	55,00%	55,00%
MONALEESA-3 2L	2021	2022	2023	2024	2025
Ribociclib + fulvestranto	3,00%	6,00%	12,00%	15,00%	20,00%
IA	20,00%	20,00%	19,00%	18,00%	16,00%
Tamoxifeno	4,00%	4,00%	4,00%	4,00%	4,00%
Quimioterapia	44,00%	43,00%	40,00%	39,00%	37,50%
Exemestano + everolimo	29,00%	27,00%	25,00%	24,00%	22,50%
MONALEESA-7	2021	2022	2023	2024	2025
Ribociclib + IA	5,00%	12,50%	20,00%	27,50%	35,00%
IA	9,50%	9,00%	8,50%	7,50%	5,20%
Fulvestranto	4,00%	3,50%	3,00%	2,50%	2,50%
Tamoxifeno	34,00%	31,00%	28,50%	25,50%	23,70%
Quimioterapia	47,50%	44,00%	40,00%	37,00%	33,60%

Da mesma forma foram calculados três cenários projetados para cada um dos modelos (M-2, M-3 1L, M-3 2L e M-7), considerando apenas o custo de aquisição dos medicamentos, outro com o custo de eventos adversos informado na planilha do demandante e por último considerando os custos dos eventos adversos ajustados para o PPP e inflação conforme consta na **Tabela 10**.

Considerando a indicação e população elegível no modelo M-2, o impacto orçamentário total ao final de cinco anos, com a inclusão do ribociclibe + IA utilizados como primeira linha de tratamento do CM metastático HR+/ HER2- na pós-menopausa no rol da ANS, seria de **R\$1.775.080.396,26** em um cenário sem considerar os custos com eventos adversos, de **R\$1.786.509.206,42** considerando os custos de eventos adversos informados na planilha do demandante e de **R\$1.799.528.586,15** considerando os custos de eventos adversos ajustados por PPP e inflação até julho de 2020 (**Tabela 17**).

Considerando a indicação e população elegível no modelo M-3 1L, o impacto orçamentário total ao final de cinco anos, com a inclusão do ribociclibe + fulvestranto utilizados como primeira linha de tratamento do CM metastático HR+/ HER2- na pós-menopausa no rol da ANS, seria de **R\$377.100.328,50** em um cenário sem considerar os custos com eventos adversos, de **R\$379.043.716,49** considerando os custos de eventos adversos informados na planilha do demandante e de **R\$382.001.410,66** considerando os custos de eventos adversos ajustados por PPP e inflação até julho de 2020 (

Tabela 18).

Considerando a indicação e população elegível no modelo M-3 2L, o impacto orçamentário total ao final de cinco anos, com a inclusão do ribociclibe + fulvestranto utilizados como segunda linha de tratamento do CM metastático HR+/ HER2- na pós-menopausa no rol da ANS, seria de **R\$275.561.919,80** em um cenário sem considerar os custos com eventos adversos, de **R\$276.429.901,93** considerando os custos de eventos adversos informados na planilha do demandante e de **R\$277.750.849,87** considerando os custos de eventos adversos ajustados por PPP e inflação até julho de 2020 (**Tabela 19**).

Considerando a indicação e população elegível no modelo M-7, o impacto orçamentário total ao final de cinco anos, com a inclusão do ribociclibe + IA utilizados como primeira linha de tratamento do CM metastático HR+/ HER2- na pré ou peri-menopausa no rol da ANS, seria de **R\$759.366.607,35** em um cenário sem considerar os custos com eventos adversos, de **R\$764.470.660,78** considerando os custos de eventos adversos informados na planilha do demandante e de **R\$772.239.729,36** considerando os custos de eventos adversos ajustados por PPP e inflação até julho de 2020 (**Tabela 20**).

Tabela 17. Cenários projetados do modelo M-2.

MONALEESA-2	2021	2022	2023	2024	2025	Total
AIO cenário projetado sem EA						
Ribociclib + IA	R\$43.046.158,33	R\$106.415.484,15	R\$168.366.322,41	R\$228.922.427,13	R\$288.107.198,99	R\$834.857.591,01
IA	R\$16.989.595,61	R\$15.564.855,62	R\$14.169.775,14	R\$12.320.704,99	R\$11.323.329,43	R\$70.368.260,78
Fulvestranto	R\$20.610.997,23	R\$14.787.567,68	R\$12.185.571,92	R\$12.049.702,79	R\$11.915.348,61	R\$71.549.188,22
Tamoxifeno	R\$1.429.992,82	R\$1.339.624,80	R\$1.251.094,21	R\$1.091.598,10	R\$748.402,57	R\$5.860.712,50
Quimioterapia	R\$191.599.966,35	R\$173.674.991,17	R\$156.125.922,74	R\$142.806.234,80	R\$128.237.528,69	R\$792.444.643,75
Total	R\$273.676.710,34	R\$311.782.523,42	R\$352.098.686,41	R\$397.190.667,81	R\$440.331.808,28	R\$1.775.080.396,26
AIO cenário projetado EA demandante						
Ribociclib + IA	R\$43.291.585,55	R\$107.022.210,93	R\$169.326.261,25	R\$230.227.625,98	R\$289.749.839,21	R\$839.617.522,93
IA	R\$17.453.157,73	R\$15.989.543,62	R\$14.556.398,29	R\$12.656.876,15	R\$11.632.287,13	R\$72.288.262,91
Fulvestranto	R\$20.690.981,15	R\$14.855.360,91	R\$12.241.436,37	R\$12.104.944,35	R\$11.969.974,22	R\$71.862.697,01
Tamoxifeno	R\$1.586.876,16	R\$1.486.593,94	R\$1.388.350,72	R\$1.211.356,42	R\$830.509,19	R\$6.503.686,44
Quimioterapia	R\$192.516.904,15	R\$174.506.145,61	R\$156.873.092,81	R\$143.489.660,99	R\$128.851.233,58	R\$796.237.037,14
Total	R\$275.539.504,74	R\$313.859.855,02	R\$354.385.539,44	R\$399.690.463,89	R\$443.033.843,34	R\$1.786.509.206,42
AIO cenário projetado EA ajustado						
Ribociclib + IA	R\$43.665.159,02	R\$107.945.731,24	R\$170.787.418,14	R\$232.214.315,34	R\$292.250.160,01	R\$846.862.783,76
IA	R\$18.158.764,19	R\$16.635.978,23	R\$15.144.892,86	R\$13.168.575,74	R\$12.102.564,04	R\$75.210.775,06
Fulvestranto	R\$20.812.727,85	R\$14.958.551,68	R\$12.326.469,85	R\$12.189.029,71	R\$12.053.122,03	R\$72.339.901,13
Tamoxifeno	R\$1.825.677,87	R\$1.710.304,63	R\$1.597.277,25	R\$1.393.647,89	R\$955.488,71	R\$7.482.396,35
Quimioterapia	R\$193.912.596,86	R\$174.506.145,61	R\$156.873.092,81	R\$143.489.660,99	R\$128.851.233,58	R\$797.632.729,85
Total	R\$278.374.925,78	R\$315.756.711,40	R\$356.729.150,92	R\$402.455.229,67	R\$446.212.568,38	R\$1.799.528.586,15

Tabela 18. Cenários projetados do modelo M-3 1L.

MONALEESA-3 1L	2021	2022	2023	2024	2025	Total
AIO cenário projetado sem EA						
Ribociclib + fulvestranto	R\$6.471.058,17	R\$12.089.385,22	R\$23.909.177,14	R\$35.463.884,73	R\$46.757.949,88	R\$124.691.455,14
IA	R\$2.141.128,21	R\$2.025.200,08	R\$1.820.562,82	R\$1.530.224,01	R\$1.335.142,95	R\$8.852.258,07
Fulvestranto	R\$13.713.606,58	R\$10.101.337,66	R\$8.172.579,06	R\$6.285.575,96	R\$4.439.636,99	R\$42.712.736,25
Tamoxifeno	R\$196.299,41	R\$194.110,68	R\$164.525,44	R\$162.690,98	R\$134.064,14	R\$851.690,65
Quimioterapia	R\$40.900.403,57	R\$40.444.364,07	R\$39.993.409,41	R\$39.547.482,89	R\$39.106.528,46	R\$199.992.188,39
Total	R\$63.422.495,95	R\$64.854.397,70	R\$74.060.253,87	R\$82.989.858,57	R\$91.773.322,43	R\$377.100.328,50
AIO cenário projetado EA demandante						
Ribociclib + fulvestranto	R\$6.493.927,38	R\$12.134.613,64	R\$23.998.625,39	R\$35.596.561,08	R\$46.932.879,23	R\$125.156.606,71
IA	R\$2.199.549,02	R\$2.080.457,78	R\$1.870.236,98	R\$1.571.976,26	R\$1.371.572,41	R\$9.093.792,46
Fulvestranto	R\$13.766.824,19	R\$10.147.646,99	R\$8.210.046,04	R\$6.314.392,02	R\$4.459.990,40	R\$42.898.899,64
Tamoxifeno	R\$217.835,26	R\$215.406,40	R\$182.575,39	R\$180.539,67	R\$148.772,21	R\$945.128,93
Quimioterapia	R\$41.096.140,17	R\$40.637.918,20	R\$40.184.805,42	R\$39.736.744,83	R\$39.293.680,13	R\$200.949.288,75
Total	R\$63.774.276,02	R\$65.216.043,01	R\$74.446.289,22	R\$83.400.213,87	R\$92.206.894,37	R\$379.043.716,49
AIO cenário projetado EA ajustado						
Ribociclib + fulvestranto	R\$6.528.717,80	R\$12.203.418,67	R\$24.134.701,10	R\$35.798.398,77	R\$47.198.995,50	R\$125.864.231,84
IA	R\$2.288.473,67	R\$2.164.567,75	R\$1.945.848,02	R\$1.635.529,04	R\$1.427.023,14	R\$9.461.441,61
Fulvestranto	R\$13.847.828,83	R\$10.218.136,25	R\$8.267.076,02	R\$6.358.254,10	R\$4.490.971,12	R\$43.182.266,31
Tamoxifeno	R\$250.616,29	R\$247.821,92	R\$210.050,32	R\$207.708,26	R\$171.160,26	R\$1.087.357,04
Quimioterapia	R\$41.394.075,48	R\$40.932.531,53	R\$40.476.133,81	R\$40.024.824,91	R\$39.578.548,12	R\$202.406.113,85
Total	R\$64.309.712,07	R\$65.766.476,11	R\$75.033.809,26	R\$84.024.715,08	R\$92.866.698,13	R\$382.001.410,66

Tabela 19. Cenários projetados do modelo M-3 2L.

MONALEESA-3 2L	2021	2022	2023	2024	2025	Total
AIO cenário projetado sem EA						
Ribociclib + fulvestranto	R\$4.248.264,20	R\$7.936.708,50	R\$15.696.428,40	R\$19.401.766,53	R\$25.580.582,45	R\$72.863.750,08
IA	R\$1.018.590,92	R\$1.007.233,63	R\$946.202,83	R\$886.407,79	R\$779.132,75	R\$4.637.567,92
Tamoxifeno	R\$61.367,15	R\$60.682,90	R\$60.006,29	R\$59.337,22	R\$58.675,61	R\$300.069,16
Quimioterapia	R\$17.900.804,43	R\$17.298.910,22	R\$15.912.583,60	R\$15.341.779,34	R\$14.587.229,33	R\$81.041.306,93
Exemestano + everolimo	R\$27.108.390,05	R\$24.957.432,77	R\$22.851.071,67	R\$21.692.430,93	R\$20.109.900,30	R\$116.719.225,72
Total	R\$50.337.416,74	R\$51.260.968,03	R\$55.466.292,79	R\$57.381.721,81	R\$61.115.520,43	R\$275.561.919,80
AIO cenário projetado EA demandante						
Ribociclib + fulvestranto	R\$4.263.277,88	R\$7.966.401,06	R\$15.755.151,38	R\$19.474.351,80	R\$25.676.283,70	R\$73.135.465,83
IA	R\$1.046.383,23	R\$1.034.716,06	R\$972.020,03	R\$910.593,48	R\$800.391,43	R\$4.764.104,23
Tamoxifeno	R\$68.099,68	R\$67.340,37	R\$66.589,53	R\$65.847,05	R\$65.112,86	R\$332.989,50
Quimioterapia	R\$17.986.472,11	R\$17.381.697,42	R\$15.988.736,28	R\$15.415.200,32	R\$14.657.039,27	R\$81.429.145,39
Exemestano + everolimo	R\$27.119.763,77	R\$24.967.904,03	R\$22.860.659,17	R\$21.701.532,31	R\$20.118.337,71	R\$116.768.196,98
Total	R\$50.483.996,68	R\$51.418.058,95	R\$55.643.156,38	R\$57.567.524,96	R\$61.317.164,97	R\$276.429.901,93
AIO cenário projetado EA ajustado						
Ribociclib + fulvestranto	R\$4.286.117,88	R\$8.011.571,72	R\$15.844.485,38	R\$19.584.774,22	R\$25.821.871,98	R\$73.548.821,17
IA	R\$1.088.687,03	R\$1.076.548,17	R\$1.011.317,42	R\$947.407,48	R\$832.750,12	R\$4.956.710,22
Tamoxifeno	R\$78.347,69	R\$77.474,12	R\$76.610,28	R\$75.756,08	R\$74.911,40	R\$383.099,56
Quimioterapia	R\$18.116.868,91	R\$17.507.709,78	R\$16.104.650,06	R\$15.526.956,13	R\$14.763.298,63	R\$82.019.483,50
Exemestano + everolimo	R\$27.137.075,54	R\$24.983.842,18	R\$22.875.252,16	R\$21.715.385,38	R\$20.131.180,15	R\$116.842.735,42
Total	R\$50.707.097,05	R\$51.657.145,95	R\$55.912.315,31	R\$57.850.279,28	R\$61.624.012,28	R\$277.750.849,87

Tabela 20. Cenários projetados do modelo M-7.

MONALEESA-7	2021	2022	2023	2024	2025	Total
AIO cenário projetado sem EA						
Ribociclib + IA	R\$18.730.053,57	R\$46.303.033,69	R\$73.258.807,79	R\$99.607.711,61	R\$125.359.927,16	R\$363.259.533,82
IA	R\$2.065.534,01	R\$1.935.003,14	R\$1.807.126,30	R\$1.576.744,27	R\$1.081.020,08	R\$8.465.427,81
Fulvestranto	R\$10.249.332,27	R\$7.506.684,37	R\$6.362.558,44	R\$5.243.013,26	R\$5.184.553,66	R\$34.546.142,00
Tamoxifeno	R\$2.226.864,49	R\$2.007.737,75	R\$1.825.242,49	R\$1.614.902,50	R\$1.484.174,25	R\$9.158.921,48
Quimioterapia	R\$82.499.709,94	R\$75.568.692,20	R\$67.932.819,35	R\$62.137.215,78	R\$55.798.144,97	R\$343.936.582,24
Total	R\$115.771.494,29	R\$133.321.151,16	R\$151.186.554,36	R\$170.179.587,43	R\$188.907.820,11	R\$759.366.607,35
AIO cenário projetado EA demandante						
Ribociclib + IA	R\$18.836.842,78	R\$46.567.029,96	R\$73.676.492,12	R\$100.175.623,95	R\$126.074.665,49	R\$365.330.654,30
IA	R\$2.121.892,23	R\$1.987.799,81	R\$1.856.433,85	R\$1.619.765,83	R\$1.110.515,78	R\$8.696.407,50
Fulvestranto	R\$10.289.106,27	R\$7.541.098,58	R\$6.391.727,43	R\$5.267.049,72	R\$5.208.322,12	R\$34.697.304,12
Tamoxifeno	R\$2.471.171,96	R\$2.228.005,01	R\$2.025.488,34	R\$1.792.072,13	R\$1.647.001,78	R\$10.163.739,21
Quimioterapia	R\$82.894.527,87	R\$75.930.340,44	R\$68.257.924,68	R\$62.434.585,15	R\$56.065.177,52	R\$345.582.555,66
Total	R\$116.613.541,12	R\$134.254.273,79	R\$152.208.066,41	R\$171.289.096,78	R\$190.105.682,68	R\$764.470.660,78
AIO cenário projetado EA ajustado						
Ribociclib + IA	R\$18.999.390,41	R\$46.968.868,02	R\$74.312.264,23	R\$101.040.063,41	R\$127.162.593,99	R\$368.483.180,07
IA	R\$2.207.677,33	R\$2.068.163,74	R\$1.931.486,84	R\$1.685.250,67	R\$1.155.412,36	R\$9.047.990,95
Fulvestranto	R\$10.349.647,85	R\$7.593.481,80	R\$6.436.126,70	R\$5.303.636,57	R\$5.244.501,02	R\$34.927.393,95
Tamoxifeno	R\$2.843.047,28	R\$2.563.287,25	R\$2.330.294,78	R\$2.061.752,83	R\$1.894.851,51	R\$11.693.233,66
Quimioterapia	R\$83.495.489,58	R\$76.480.813,78	R\$68.752.775,19	R\$62.887.218,11	R\$56.471.634,08	R\$348.087.930,74
Total	R\$117.895.252,46	R\$135.674.614,60	R\$153.762.947,73	R\$172.977.921,60	R\$191.928.992,97	R\$772.239.729,36

Resultado do impacto orçamentário incremental

Considerando como referência os cenários base (sem o uso de ribociclibe) para cada modelo (M-2, M-3 1L, M-3 2L e M-7), ao final de cinco anos a incorporação do ribociclibe associado ao IA ou fulvestranto agregaria um incremento total de **R\$1.034.210.891,68** em um cenário mais realista (com a inclusão dos custos de EA ajustados por PPP e pela inflação até julho de 2020), ou um total de **R\$1.026.137.296,92** em um cenário sem considerar os custos com eventos adversos, ou um total de **R\$1.031.073.997,18** se considerar os custos dos eventos adversos informado nas planilhas do demandante (**Tabela 21**).

Destacamos que, mesmo na tentativa de contornar as incertezas do modelo apresentado pelo demandante, a AIO recalculada também apresenta algumas fragilidades que devem ser levadas em consideração. Uma delas são parâmetros utilizados para o cálculo da população elegível: utilização de referências internacionais devido à ausência de dados brasileiros; a adoção de parâmetros definidos por especialistas retirados do dossiê do abemaciclibe (SBOC, 2019), também devido à ausência de dados na literatura. Também houve inconsistência em relação aos custos dos eventos adversos retirados da planilha enviada pelo proponente, devido a ausência desta estimativa e que, apesar das limitações identificadas, entendemos que foi mais plausível a inclusão destes custos do que considerar a ausência de eventos adversos, por isso são apresentados distintos cenários com a inclusão ou não dos custos dos eventos adversos; além das incertezas quanto a distribuição dos medicamentos no mercado.

Tabela 21. Impacto orçamentário incremental

	2021	2022	2023	2024	2025	Acumulado incremento
Impacto incremental recalculado sem EA						
M-2	R\$ 31.043.747,46	R\$ 75.430.943,58	R\$ 118.382.426,69	R\$ 166.080.344,38	R\$ 211.798.364,95	R\$ 602.735.827,06
M-7	R\$ 14.148.259,23	R\$ 34.386.999,53	R\$ 53.355.518,52	R\$ 73.439.367,64	R\$ 93.246.253,77	R\$ 268.576.398,70
M-3 1L	R\$ 7.046.142,47	R\$ 11.604.929,05	R\$ 21.404.516,80	R\$ 30.921.232,96	R\$ 40.285.262,00	R\$ 111.262.083,28
M-3 2L	R\$ 2.891.313,88	R\$ 4.343.889,21	R\$ 9.072.339,40	R\$ 11.505.061,00	R\$ 15.750.384,39	R\$ 43.562.987,88
Total	R\$55.129.463,04	R\$125.766.761,37	R\$202.214.801,41	R\$281.946.005,98	R\$361.080.265,12	R\$1.026.137.296,92
Impacto incremental recalculado considerando EA demandante						
M-2	R\$ 31.204.017,30	R\$ 75.824.733,76	R\$ 119.004.509,78	R\$ 166.933.932,72	R\$ 212.872.547,49	R\$ 605.839.741,04
M-7	R\$ 14.216.931,30	R\$ 34.555.370,54	R\$ 53.620.805,92	R\$ 73.801.084,25	R\$ 93.704.661,49	R\$ 269.898.853,50
M-3 1L	R\$ 7.062.925,69	R\$ 11.635.312,73	R\$ 21.462.984,09	R\$ 31.007.672,59	R\$ 40.398.529,93	R\$ 111.567.425,02
M-3 2L	R\$ 2.902.305,24	R\$ 4.366.903,37	R\$ 9.116.621,18	R\$ 11.559.760,63	R\$ 15.822.387,21	R\$ 43.767.977,62
Total	R\$55.386.179,52	R\$126.382.320,39	R\$203.204.920,97	R\$283.302.450,19	R\$362.798.126,11	R\$1.031.073.997,18
Impacto incremental recalculado considerando EA ajustado						
M-2	R\$ 31.447.969,74	R\$ 75.159.016,41	R\$ 118.814.120,23	R\$ 167.192.951,58	R\$ 213.573.464,69	R\$ 606.187.522,65
M-7	R\$ 14.321.459,34	R\$ 34.811.653,63	R\$ 54.024.608,78	R\$ 74.351.665,13	R\$ 94.402.419,26	R\$ 271.911.806,14
M-3 1L	R\$ 7.088.452,06	R\$ 11.681.521,64	R\$ 21.551.902,03	R\$ 31.139.131,12	R\$ 40.570.788,43	R\$ 112.031.795,28
M-3 2L	R\$ 2.919.022,71	R\$ 4.401.908,64	R\$ 9.183.973,89	R\$ 11.642.958,87	R\$ 15.931.903,49	R\$ 44.079.767,60
Total	R\$55.776.903,85	R\$126.054.100,33	R\$203.574.604,94	R\$284.326.706,70	R\$364.478.575,86	R\$1.034.210.891,68

5.7. Avaliação por outras agências de ATS

Foram realizadas buscas de avaliações do ribociclibe nas agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde NICE, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – CADTH, *Scottish Medicine Consortium* – SMC e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* - PBAC.

No Reino Unido, desde 2017 o NICE recomenda o uso de ribociclibe, com um inibidor da aromatase, como uma opção para o tratamento do CM avançado ou metastático RH+/ HER2- como terapia inicial endócrina em adultos. O ribociclibe foi recomendado apenas se a empresa fornecesse o desconto acordado no esquema de acesso ao paciente (dado confidencial). Segundo o NICE, as evidências de ensaios clínicos mostram que o ribociclibe mais letrozol melhoram a SLP em comparação com o letrozol isolado, embora não se saiba se essa melhora leva a um benefício de sobrevida. O NICE considerou que o ribociclibe apresentou um uso econômico dentro dos recursos do sistema de saúde inglês (NHS) e pôde ser recomendado após terem recebido um desconto no preço do medicamento (NICE, 2017).

Ainda no Reino Unido, em 2019, no contexto do Fundo para financiamento de medicamentos oncológicos (*Cancer Drugs Fund*), o ribociclibe com fulvestranto foi recomendado como uma opção para o tratamento do CM avançado ou metastático RH+/ HER2-, em pessoas que fizeram terapia endócrina prévia, com as seguintes condições: o exemestano associado a everolimo fosse a alternativa mais adequada (substituição); e se forem seguidas as condições do contrato de acesso gerenciado para ribociclibe com fulvestranto (NICE, 2019).

Para esta última análise, o uso de ribociclibe foi considerado apenas em pessoas cuja doença progrediu até 12 meses após a terapia endócrina neoadjuvante ou adjuvante ou após primeira linha de terapia endócrina para doença avançada. De acordo com a avaliação do NICE, nas evidências de ensaios clínicos, comparado ao fulvestranto isoladamente, o ribociclibe com fulvestranto aumenta o período de tempo antes que a doença progrida em pessoas que tiveram tratamento endócrino anterior. No entanto, não se sabe se o ribociclibe aumenta o tempo que as pessoas vivem porque os resultados finais do estudo não estavam disponíveis no momento da análise. Os resultados de uma comparação indireta de ribociclibe e fulvestranto com exemestano e everolimo foram considerados muito incertos. As estimativas de custo-efetividade também foram ponderadas com muitas incertezas por estarem acima da faixa que o NICE normalmente considera um uso aceitável dos recursos do NHS. Portanto, o ribociclibe com fulvestranto não pôde ser recomendado para uso rotineiro no NHS. De acordo com o NICE são necessários mais dados para resolver as incertezas nas evidências clínicas, por isso o

ribociclibe com fulvestranto é recomendado para essa população no *Cancer Drugs Fund* enquanto esses dados são coletados e avaliados (NICE, 2019).

Além destas análises, há mais dois processos de avaliação do ribociclibe no NICE. Um de ribociclibe com fulvestranto para o tratamento de CM avançado RH+/ HER2-, sem especificar a população da demanda, previsto para publicar a versão final no dia 17 de junho de 2021 (NICE, 2020). E outro de ribociclibe em combinação com terapia endócrina e goserelina para CM avançado RH+/ HER2-, não tratado anteriormente, em mulheres na pré-menopausa, este último a análise foi suspensa (NICE, 2018c).

O CADTH realizou três análises do ribociclibe, todas resultaram em recomendação favorável ao seu uso, desde que fossem seguidas as seguintes condições: a análise de custo-efetividade fosse aprimorada para um nível aceitável e a viabilidade da adoção do impacto no orçamento também fosse abordada.

Em abril de 2018, o CADTH recomendou a incorporação condicional do ribociclibe em combinação com letrozol para o tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM avançado ou metastático RH+/ HER2-, que não receberam tratamento prévio para doença avançada ou metastática. Os pacientes devem ter bom status de desempenho e não devem ser resistentes à terapia prévia com IANS (ou seja, livre de doença por pelo menos um ano após a conclusão da terapia adjuvante prévia com IANS), nem ter metástases ativas ou não controladas para o sistema nervoso central (CADTH, 2018).

Em abril de 2020, o CADTH recomendou a incorporação condicional do ribociclibe em combinação com o fulvestranto como terapia inicial ou após a progressão para o CM avançado ou metastático RH+/ HER2-, em homens e mulheres na pós-menopausa que não receberam tratamento prévio para o CM avançado ou metastático RH+/ HER2- ou que receberam até uma linha de tratamento (CADTH, 2020a).

Em junho de 2020, o CADTH recomendou a incorporação condicional do ribociclibe em combinação com um IANS e um agonista do LHRH como terapia endócrina inicial do CM avançado ou metastático RH+/ HER2-, para mulheres na pré e peri menopausa que não receberam tratamento endócrino prévio para o CM avançado ou metastático (CADTH, 2020). Em todas as recomendações o tratamento deve continuar até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os pacientes devem ter bom desempenho e não ter metástases ativas ou descontroladas no sistema nervoso central.

A agência de ATS da Escócia (SMC), recomendou em 2018 o uso do ribociclibe em combinação com um IA, para o tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM avançado ou metastático RH+/

HER2-, como terapia endócrina inicial (SMC, 2018). E recomendou em 2019, o ribociclibe em combinação com fulvestranto para o tratamento de mulheres com CM metastático localmente avançado RH+/ HER2-, que tiveram recidiva em até 12 meses após a conclusão da terapia endócrina (neo) adjuvante ou aquelas que progrediram na terapia endócrina de primeira linha para CM avançado (SMC, 2019).

Na Austrália, em julho de 2017, o PBAC não recomendou a listagem de ribociclibe mais letrozol como terapia endócrina inicial para pacientes na pré-menopausa com CM avançado RH+/ HER2-, devido a custo-efetividade desfavorável e às incertezas quanto à magnitude do benefício incremental do ribociclibe (PBAC, 2017a). Em novembro de 2017, o PBAC também rejeitou outra submissão de ribociclibe mais IANS para a mesma indicação, alegando que mesmo com uma redução no custo do medicamento ainda permanece uma alta incerteza com relação custo-efetividade e quanto à magnitude do benefício incremental do ribociclibe (PBAC, 2017b).

Em 2018, o PBAC recomendou o uso do ribociclibe associado ao IANS para o tratamento (anastrozol ou letrozol) como terapia inicial endócrina em pacientes com CM inoperável ou metastático localmente avançado RH+/ HER2-. O PBAC considerou que, para alguns pacientes, o ribociclibe fornece SLP adicional em comparação com um IANS isolado, embora seu efeito na SG seja desconhecido. O PBAC considerou que a relação custo-efetividade moderada era altamente incerta, mas que poderia ser trazida para uma faixa aceitável com uma redução do preço (PBAC, 2018). Dessa forma, os seguintes critérios foram estabelecidos pelo PBAC:

- incluir pacientes com status de desempenho de ECOG de 0 a 2;
- não excluir pacientes com CM inflamatório ou metástases cerebrais não controladas; os médicos podem decidir se esses pacientes são adequados para o tratamento com ribociclibe;
- não excluir pacientes com radiação ovariana ou tratamento com agonista LHRH, acetato de goserelina ou acetato de leuprolida, para a indução da supressão ovariana;
- excluir pacientes que desenvolvam progressão da doença durante o tratamento com ribociclibe.

5.8. Implementação

A inclusão do ribociclib no rol da ANS não requer alteração de infraestrutura para a sua correta utilização, trata-se de um medicamento oral. Caso este medicamento seja incorporado ao rol de medicamentos da ANS, este será disponibilizado conforme a indicação aprovada por este órgão e as responsabilidades pela sua aquisição deverão ser das instituições privadas, respeitando-se os acordos de financiamento estabelecidos na saúde suplementar e a garantia da linha de cuidado da doença.

É essencial que sejam estabelecidos mecanismos de controle e monitoramento do tratamento, de forma a alcançar os resultados esperados sem causar danos na saúde do paciente. Os pacientes em uso de ribociclib devem ser monitorados com exames clínicos e laboratoriais, principalmente quanto a neutropenia, hepatotoxicidade e prolongamento do intervalo QT.

5.9. Considerações finais

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do ribociclibe associado a IANS ou fulvestranto para o tratamento de CM avançado ou metastático RH+/HER2- é baseada em quatro estudos, sendo uma revisão sistemática e três ECR de fase III (MONALEESA-2, MONALEESA-3 e MONALEESA-7). Estes estudos diferem entre si em relação à população incluída, medicamento em associação, comparadores e linhas de tratamento; entretanto, são bastante similares em relação ao protocolo de estudo e desfechos avaliados.

Destaca-se que o estudo MONALEESA-2 incluiu apenas pacientes com status de desempenho de ECOG entre 0 e 1, no cenário avançado / metastático de primeira linha de tratamento; foram excluídos pacientes com doença do SNC, câncer inflamatório de mama, doença cardíaca ou disfunção e síndromes de má absorção, pacientes com recidiva em menos de 12 meses após a conclusão da terapia adjuvante também foram excluídos neste estudo. Para esta população específica, observa-se um benefício clínico com a combinação de ribociclibe mais letrozol, em comparação com o placebo mais letrozol, no tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM metastático HR+/ HER2-, que não receberam tratamento prévio para tratamento da doença metastática. Com base na primeira e segunda análises deste estudo, há um ganho aproximado de 9,3 meses de SLP com a terapia combinada de ribociclibe mais letrozol, em comparação à terapia com placebo mais letrozol. Os dados de SG ainda permanecem imaturos e não permitem conclusões sobre algum benefício na SG. O perfil de segurança e QV da combinação ribociclibe mais letrozol parecem aceitáveis, no entanto a terapia combinada exigirá um monitoramento clínico mais próximo quando comparado ao uso da terapia endócrina isoladamente, devido aos EAs como neutropenia, leucopenia, hipertensão, aumento alanina aminotransferase, linfopenia e aumento da aspartato aminotransferase.

Com relação ao uso de ribociclibe em combinação com fulvestranto para mulheres na pós-menopausa com CM avançado HR+/ HER2-, no cenário de primeira ou segunda linha, com base no estudo MONALEESA-3, há um benefício clínico geral associado ao uso de SLP e SG estatisticamente significativo, e um perfil de segurança aceitável, apesar da ausência de dados de QVRS. Os eventos adversos de grau 3 e 4 mais comuns que ocorreram em mais de 10% dos pacientes no grupo de tratamento com ribociclibe mais fulvestranto foram neutropenia e leucopenia. O ribociclibe requer avaliações de segurança mais abrangentes (eletrocardiogramas [ECG], testes da função hepática). É necessário ponderar os efeitos do ribociclibe associado ao fulvestranto no tratamento de mulheres na pós-menopausa como terapia endócrina inicial, entre as vantagens como o benefício clínico no ganho de SLP e SG e desvantagens como os efeitos colaterais graves, principalmente distúrbios do sangue e do sistema linfático (neutropenia grave) e descontinuação por EAs.

Sobre o uso de ribociclibe mais IANS comparado ao placebo mais IANS em primeira linha de tratamento em mulheres na pré ou peri-menopausa, as evidências são embasadas no estudo MONALEESA-7. O qual demonstrou um benefício clínico de ribociclibe em combinação com um IANS (mais supressão ovariana) para mulheres na pré e peri menopausa, com um prolongamento significativo na SLP e SG e um perfil de segurança aceitável. A análise de segurança do ribociclibe mais um IANS não revelou toxicidade inesperada nessa população de pacientes. Embora o tamoxifeno tenha sido incluído em associação com ribociclibe no estudo MONALEESA-7, esta associação não é recomendada devido aos efeitos adversos aditivos no prolongamento do intervalo QTcF. Além disso, relembramos que o acesso à terapia supressora ovariana apropriada deve estar disponível para pacientes na pré-menopausa para atender aos requisitos de elegibilidade ao tratamento, conforme relatado no estudo MONALEESA 7.

A seguir destacamos algumas limitações a serem ponderadas ao considerar as evidências disponíveis. Na revisão sistemática não foi discutida a heterogeneidade nos resultados, sendo que, alguns estudos apresentaram viés em mais de uma categoria da ferramenta de risco de viés da Cochrane, no entanto não foi discutido como o viés pode ter influenciado nos resultados. Devido à estrutura da rede de evidências, a consistência entre comparações diretas e indiretas não pôde ser avaliada, pois não havia, sequer, um loop fechado. Medicamentos como anastrozol, letrozol e exemestano foram agrupados em um único braço (IA) na análise principal da revisão sistemática.

Ainda sobre as limitações, nos estudos MONALEESA em geral, houve um grande desequilíbrio nos eventos de neutropenia entre os grupos ribociclibe e placebo. Como este é um efeito colateral conhecido dos inibidores da CDK 4/6, isso pode ter retirado o cegamento dos pesquisadores e pacientes. A avaliação da QVRS relatada pelo paciente parece ter sido limitada, e insuficiente para captar completamente a experiência de QVRS de todos os pacientes no estudo. Pois, a adesão do paciente ao preenchimento de questionários foi baixa ao final do estudo, o que pode influenciar os achados, e provavelmente existem diferenças sistemáticas nas características dos pacientes que concluem e não concluem os questionários. Houve mais pacientes que interromperam o tratamento no grupo placebo em comparação com o grupo ribociclibe, o que resultou em um maior tempo de exposição ao tratamento com ribociclibe do que com placebo. Apesar da interrupção do tratamento estar diretamente relacionada à falha do tratamento, este desbalanço pode gerar resultados tendenciosos de eficácia e segurança. No estudo MONALEESA-7, o ribociclibe foi combinado com um IANS ou com tamoxifeno, no entanto esta associação não é aprovada pelas agências de regulação de medicamentos (Anvisa, FDA e EMA), devido ao risco aumentado de prolongamento do intervalo QT. Portanto, para a avaliação dos benefícios adicionais é necessário considerar apenas subgrupos de pacientes tratados com IANS.

A avaliação econômica apresentada pelo proponente incluiu três modelos de custo-efetividade, de acordo com as características das populações incluídas nos estudos MONALEESA-2 (modelo de sobrevida particionado), MONALEESA-3 e MONALEESA-7 (modelos semi-Markovianos não homogêneos). Considerando o comparador quimioterapia, o ribociclibe associado a terapia endócrina apresentou RCEI entre R\$ 146.695,00 e R\$ 490.437,00 por AVAQ e um RCUI entre R\$ 126.222,00 e R\$ 494.658,00 nos modelos M-2, M-7, M-3 grupo A e grupo Bii/Biii. Quando comparado a um IANS, o RCEI variou entre R\$161.808,00 e R\$475.040,00 e o RCUI entre R\$241.048,00 e R\$677.445,00 nos modelos M-2, M-7 e M-3 grupo A. Quando comparado ao fulvestranto, o RCEI variou entre R\$425.809,00 e R\$500.122,00 e o RCUI entre R\$551.155,00 e R\$749.403,00 nos modelos M-3 A, Bi e Bii/Biii. Há grande incerteza nos resultados de custo-efetividade, dependendo da taxa de desconto aplicada às estimativas de eficácia e da taxa de desconto aplicada aos custos assumidos no modelo M-2; dependendo das estimativas de eficácia dos comparadores do modelo e do custo do medicamento no modelo M-7; e dependendo dos custos com os medicamentos e das estimativas de HR para SLP para os comparadores no modelo M-3.

Na análise de cenário alternativo, para a comparação entre ribociclibe + letrozol e palbociclibe + letrozol, o ribociclibe demonstrou ser uma tecnologia dominante, com um ganho de 0,22 AV e 0,14 AVAQ. Além disso foi associado a uma economia de R\$ 113.618,00 por paciente tratado com ribociclibe + letrozol. No entanto estes dados devem ser interpretados com cautela, pois os resultados estão sujeitos a importantes limitações, principalmente devido as incertezas quanto à meta-análise em rede realizada pelo demandante e a ausência de dados de RCUI e RCEI desta comparação.

Por fim, destacamos os principais vieses identificados na avaliação econômica: quanto a variabilidade dos dados (foram utilizadas inúmeras fontes de dados, alguns não referenciados); com relação a confiabilidade dos dados (não foi possível conferir a qualidade dos dados utilizados, também foi utilizado dados de resumo de congresso e premissas baseadas na opinião de especialistas) e sobre a incerteza acerca dos achados. Ademais, não foram encaminhadas as planilhas no Excel com a avaliação econômica realizada, portanto não foi possível replicar o modelo ou mesmo conferir os dados utilizados. Não foi possível mensurar o quanto as limitações identificadas nos modelos M-2, M-3 e M-7 impactam nos resultados apresentados de custo-efetividade.

A análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente subestimou os valores do impacto da incorporação do ribociclibe no rol da ANS. Dessa forma, foi proposto um novo cálculo do impacto orçamentário, para contornar as principais incertezas. Ao final de cinco anos é previsto um incremento de total de 1,03 bilhão com a incorporação do ribociclibe associado ao IA ou fulvestranto, considerando o cenário mais realista (com a inclusão dos custos de EA ajustados por PPP e pela inflação até julho de 2020). Mesmo na

tentativa de contornar as incertezas do modelo algumas limitações no AIO permanecem, principalmente devido à ausência de dados de boa qualidade para definir a população elegível, incertezas quanto aos custos relacionados aos eventos adversos e distribuição dos medicamentos no mercado ao longo do período avaliado. No entanto entendemos que novo impacto orçamentário apresentado é mais condizente com realidade caso o ribociclibe seja incorporação no rol da ANS.

Destacamos algumas barreiras e facilitadores na implementação desta tecnologia. O monitoramento de neutropenia, que não é um requisito para a monoterapia com letrozol, e o custo do ribociclibe são fatores limitantes relacionados ao uso de ribociclibe. Mas o fato de este medicamento ser administrado via oral e apresentar uma dosagem que reduz o desperdício ao realizar o ajuste da dosagem, são pontos facilitadores com relação a implementação do ribociclibe.

Por último, destacamos que com base na pergunta estruturada neste relatório e nas evidências disponíveis, não se pode discernir se existe uma preferência por um inibidor específico da CDK 4/6 (ribociclibe, abemaciclibe ou palbociclibe), se eles podem ser considerados terapeuticamente equivalentes ou um sequenciamento apropriado de todos os tratamentos, pois este não foi o objetivo deste relatório.

6. REFERÊNCIAS

AMB. *Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama*. [S.l.: s.n.], 2010.

ANS, A. N. DE S. S. *Sistema de Informações de Beneficiários-SIB/ANS/MS e População - IBGE/Datasus/2012*. . [S.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>>. , 2019

ARA, R.; BRAZIER, J. E. Populating an economic model with health state utility values: Moving toward better practice. *Value in Health*, v. 13, n. 5, p. 509–518, 2010a. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20230546/>>. Acesso em: 24 jul. 2020.

ARA, R.; BRAZIER, J. E. Populating an economic model with health state utility values: Moving toward better practice. *Value in Health*, v. 13, n. 5, p. 509–518, 2010b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x>>.

AUSTRALIAN GROUP NZBCT. A randomized trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and cytotoxic therapy given sequentially or in combination. The Australian and New Zealand Breast Cancer Trials Group, Clinical Oncological Society of Australia. *Journal of Clinical Oncology*, v. 4, n. 2, p. 186–193, Feb. 1986. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2868074/>>. Acesso em: 24 jul. 2020.

AYYAGARI, R. *et al.* Progression-free Survival With First-line Endocrine-based Therapies Among Postmenopausal Women With HR+/HER2– Metastatic Breast Cancer:: A Network Meta-analysis. *Clinical Therapeutics*, v. 40, n. 4, p. 628- 639.e3, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.03.004>>.

BARRIOS, C. *et al.* Abstract P6-16-04: Real World data and patterns of care of metastatic breast cancer (MBC) in Brazil: First results of LACOG 0312 retrospective study. 15 Feb. 2017, [S.l.]: American Association for Cancer Research (AACR), 15 Feb. 2017. p. P6-16-04-P6-16-04. Disponível em: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/77/4_Supplement/P6-16-04>. Acesso em: 24 jul. 2020.

BMJ BEST PRACTICE. *Metastatic breast cancer - Symptoms, diagnosis and treatment*. Disponível em: <<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/718/>>. Acesso em: 29 jun. 2020.

BONNETERRE, J. *et al.* Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: Results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 18, n. 22, p. 3748–3757, 15 Nov. 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11078487/>>. Acesso em: 24 jul. 2020.

BØTTCHER, T. M.; COLD, S.; JENSEN, A. B. *Treatment of advanced HR+/HER2– breast cancer with new targeted agents in combination with endocrine therapy: a review of efficacy and tolerability based on available randomized trials on*

everolimus, ribociclib, palbociclib and abemaciclib. Acta Oncologica. [S.l.]: Taylor and Francis Ltd. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30375908/>>. Acesso em: 22 jul. 2020. , 1 Feb. 2019

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE 2018. 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. *Brasil. Ministério da Saúde- MS. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE . Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS.*, p. 38, 2018. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes,>>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.* . [S.l: s.n.], , 2019

BRASIL, D. C. DA A. N. DE S. S. Resolução normativa - RNº 428 de 7 de novembro de 2017. , 2017. Disponível em: <<https://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=MzUwMg==>>. Acesso em: 14 aug. 2020.

CADTH. *Kisqali for Advanced or Metastatic Breast Cancer*. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/kisqali-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details>>. Acesso em: 15 jul. 2020.

CARDOSO, F. *et al.* 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology*, v. 29, n. 8, p. 1634–1657, Aug. 2018. Disponível em: <<https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/advanced-breast-cancer>>. Acesso em: 14 jul. 2020.

COLLEONI, M. *et al.* Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: Results from the international breast cancer study group trials I to V. *Journal of Clinical Oncology*, v. 34, n. 9, p. 927–935, 2016.

COSTA, R. *et al.* *Meta-analysis of selected toxicity endpoints of CDK4/6 inhibitors: Palbociclib and ribociclib. Breast*. [S.l.]: Churchill Livingstone. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28618307/>>. Acesso em: 22 jul. 2020. , 1 Oct. 2017

CRISTOFANILLI, M. *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, phas. *The Lancet Oncology*, v. 17, n. 4, p. 425–439, 1 Apr. 2016. Disponível em: <<http://www.thelancet.com/article/S1470204515006130/fulltext>>. Acesso em: 24 jul. 2020.

DI LEO, A. *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*, v. 28,

n. 30, p. 4594–4600, 20 Oct. 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20855825/>>. Acesso em: 24 jul. 2020.

DING, W. *et al.* *The CDK4/6 inhibitor in HR-positive advanced breast cancer. Medicine (United States)*. [S.l.]: Lippincott Williams and Wilkins. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29768351/>>. Acesso em: 22 jul. 2020. , 1 May 2018

DRUGBANK. *Ribociclib*. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB11730>>. Acesso em: 12 feb. 2020.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Kisqali*. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali>>. Acesso em: 22 jul. 2020.

FINN, R. S. *et al.* Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 20, p. 1925–1936, 17 Nov. 2016. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1607303>>. Acesso em: 26 jul. 2020.

GIULIANO, M. *et al.* Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Oncology*, v. 20, n. 10, p. 1360–1369, 1 Oct. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31494037/>>. Acesso em: 22 jul. 2020.

GOOGLE PATENTS. *BR112013010167A2 - sais de dimetilamida do ácido 7-ciclopentil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-7h-pirrol[2,3-d]pirimidino-6-carboxílico e processos para sua produção*. Disponível em: <<https://patents.google.com/patent/BR112013010167A2/pt#legalEvents>>. Acesso em: 12 feb. 2020.

GUO, Q. *et al.* *Comparative Efficacy of CDK4/6 Inhibitors Plus Aromatase Inhibitors Versus Fulvestrant for the First-Line Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. Targeted Oncology*. [S.l.]: Springer-Verlag France. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30941621/>>. Acesso em: 22 jul. 2020. , 2019

GUYATT, G. H. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 336, n. 7650, p. 924–926, Apr. 2008.

GUYATT GH, OXMAN AD, VIST GE, KUNZ R, FALCK-YTTER Y, ALONSO-COELLO P, S. H. G. W. G. *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*. - *PubMed - NCBI*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>>. Acesso em: 11 feb. 2020.

HECHT, K. A.; SELBY, C. *Review of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors for the Treatment of Hormone Receptor–*

Positive Advanced Breast Cancer. Annals of Pharmacotherapy. [S.l.]: SAGE Publications Inc. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30079740/>>. Acesso em: 22 jul. 2020. , 1 Feb. 2019

HIGGINS, J. *et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training*. Disponível em: <<https://training.cochrane.org/handbook>>. Acesso em: 16 jul. 2020.

HORTOBAGYI, G. N. *et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 18, p. 1738–1748, 2016.

HORTOBAGYI, G. N. Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 trial. *Breast cancer research*, v. 20, n. 1, p. 123, 2018. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01649724/full>>.

HORTOBAGYI, G. N. *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. Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology*, v. 29, n. 7, p. 1541-1547, 2018. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01630059/full>>.

HOWLADER, N. *et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. Journal of the National Cancer Institute*, v. 106, n. 5, 2014.

IARC/WHO. International Agency for Research on Cancer - IARC - Globocan. breast cancer prevalence for Brazil (Estimated number of prevalent cases (1-year)). 2018. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=20&type=2&statistic=1&prevalence=1&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&gro>.

IBGE, I. B. D. G. E. E. Painel de Indicadores | IBGE. 2020.

IM, S.-A. *et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 4, p. 307–316, 25 Jul. 2019. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1903765>>.

INCA. *A situação do câncer de mama no Brasil : Síntese de dados dos sistemas*. [S.l.: s.n.], 2019a.

INCA. *A situação do câncer de mama no Brasil : Síntese de dados dos sistemas*. [S.l.: s.n.], 2019b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//a_situacao_ca_mama_brasil_2019.pdf>.

INCA. *Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil*. [S.l.: s.n.], 2017.

JANNI, W. *et al.* First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+ , HER2– advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 169, n. 3, p. 469–479, 1 Jun. 2018a.

JANNI, W. *et al.* First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+ , HER2– advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 169, n. 3, p. 469–479, 5 Jun. 2018b. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01708404/full>>.

JOHNSTON, S. R. D. *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, multicentr. *The Lancet Oncology*, v. 14, n. 10, p. 989–998, Sep. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23902874/>>. Acesso em: 24 jul. 2020.

JONES, S. E. *et al.* Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 23, n. 24, p. 5542–5551, 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16110015/>>. Acesso em: 24 jul. 2020.

KASSEM, L. *et al.* Hematological adverse effects in breast cancer patients treated with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer*, v. 25, n. 1, p. 17–27, 2018.

KOHLER, B. A. *et al.* Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, v. 107, n. 6, Jun. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25825511/>>. Acesso em: 21 jun. 2020.

LEE, K. W. C. *et al.* The impact of ethnicity on efficacy and toxicity of cyclin D kinase 4/6 inhibitors in advanced breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 174, n. 1, p. 271–278, 28 Feb. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30465154/>>. Acesso em: 22 jul. 2020.

LLOYD, A. *et al.* Health state utilities for metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer*, v. 95, n. 6, p. 683–690, 2006.

LOBBEZOO, D. J. A. *et al.* Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: The hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 141, n. 3, p. 507–514, Oct. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24104881/>>. Acesso em: 29 jun. 2020.

LOIBL, S.; GIANNI, L. *HER2-positive breast cancer. The Lancet*. [S.l.]: Lancet Publishing Group. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939064/>>. Acesso em: 29 jun. 2020. , 17 Jun. 2017

MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO BRASIL, M. *Câncer de mama metastático RH positivo, HER-2 negativo: Primeira linha de tratamento*. [S.l.: s.n.], 2018. Disponível em: <<https://mocbrasil.com/wp-login.php?action=login>>. Acesso em: 13 jul. 2020.

MARIOTTO, A. B. *et al.* Estimation of the Number of Women Living with Metastatic Breast Cancer in the United States. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, v. 26, n. 6, p. 809–815, Jun. 2017. Disponível em: <<http://cebp.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1055-9965.EPI-16-0889>>.

MEDSCAPE. *Dosagem de Kisqali (ribociclib), indicações, interações, efeitos adversos e mais*. Disponível em: <<https://reference.medscape.com/drug/kisqali-ribociclib-1000154#10>>. Acesso em: 13 feb. 2020.

MESSINA, C. *et al.* CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 172, n. 1, p. 9–21, 27 Nov. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30054831/>>. Acesso em: 22 jul. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS). Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde - 2018. p. 1–97, 2018.

MOURIDSEN, H. *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*, v. 21, n. 11, p. 2101–2109, 1 Jun. 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12775735/>>. Acesso em: 24 jul. 2020.

NABHOLTZ, J. 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. *Journal of Clinical Oncology*, v. 18, n. 22, p. 3758–3767, 15 Nov. 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11078488/>>. Acesso em: 24 jul. 2020.

NCCN, N. C. C. N. *Clinical Practice Guidelines. Breast Cancer*. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx>. Acesso em: 14 jul. 2020.

NICE. Advanced Breast cancer. Diagnosis and treatment. 2018a.

NICE. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management, NICE guideline. n. July 2018, p. 62, 2018b. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources/early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141532913605>>.

NICE, N. I. FOR H. AND C. EXCELLENCE. *Project information | Ribociclib in combination with endocrine therapy and goserelin for previously untreated hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer in premenopausal women (ID1307)*. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10261>>. Acesso em: 15 jul. 2020c.

NICE, N. I. FOR H. AND C. EXCELLENCE. *Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance [TA496]*. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta496>>. Acesso em: 15 jul. 2020.

NICE, N. I. FOR H. AND C. EXCELLENCE. *Ribociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer. Technology appraisal guidance [TA593]*. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta593>>. Acesso em: 15 jul. 2020.

NICE, N. I. FOR H. AND C. EXCELLENCE. *Ribociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer [ID3755]*. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10675>>. Acesso em: 15 jul. 2020.

NIH/ SEER, S. E. AND E. R. P. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. 2018. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>>.

NIH - NATIONAL CANCER INSTITUTE. *Breast Cancer Treatment (Adult) (PDQ®)–Health Professional Version - National Cancer Institute*. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq>>. Acesso em: 10 feb. 2020.

NOVARTIS. *Bula: Kisqali (succinato de ribociclibe)*. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351171671201751/?substancia=26178&situacaoRegistro=V>>. Acesso em: 14 jul. 2020a.

NOVARTIS. KisqaliTM (succinato de ribociclibe) no tratamento do câncer de mama RH+/HER2- localmente avançado ou metastático. Avaliação do Impacto Orçamentário (AIO). 2019b.

O'SHAUGHNESSY, J. *et al.* Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 168, n. 1, p. 127–134,

1 Feb. 2018.

OUZZANI, M. *et al.* Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, v. 5, n. 1, p. 210, Dec. 2016.

PARACHA, N. *et al.* Health state utility values in locally advanced and metastatic breast cancer by treatment line: a systematic review. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, v. 16, n. 5, p. 549–559, 2016.

PATTERSON-LOMBA, O. *et al.* Systematic literature review of clinical trials of endocrine therapies for premenopausal women with metastatic HR+ HER2– breast cancer. *The Breast Journal*, v. 25, n. 5, p. 880–888, 9 Sep. 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tbj.13345>>.

PBAC. *Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Ribociclib: Tablet, 200 mg; Kisqali®*. Disponível em: <<https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/Ribociclib-psd-march-2018>>. Acesso em: 15 jul. 2020.

PBAC. *Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Ribociclib: Tablet 200 mg; Kisqali®*. Disponível em: <<https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/ribociclib-psd-july-2017>>. Acesso em: 15 jul. 2020a.

PBAC. *Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Ribociclib: Tablet 200 mg; Kisqali®*. Disponível em: <<https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/ribociclib-psd-november-2017>>. Acesso em: 15 jul. 2020b.

PETRELLI, F. *et al.* Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Research and Treatment*. [S.l.]: Springer New York LLC. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30659432/>>. Acesso em: 22 jul. 2020. , 30 Apr. 2019

PICCART-GEBHART, M. J. *et al.* Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 26, n. 12, p. 1980–1986, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18421049/>>. Acesso em: 24 jul. 2020.

PRAT, A. *et al.* Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, v. 21, n. 1, p. 33–43, 1 Jan. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838010/>>. Acesso em: 22 jul. 2020.

ROBERTSON, J. F. R. *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. *The Lancet*, v. 388, n. 10063, p. 2997–3005, 17 Dec. 2016. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32389-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32389-3)>. Acesso em: 20 feb. 2020.

ROSSI, V. *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*, v. 11, n. 11, p. 1661, 26 Oct. 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6694/11/11/1661>>.

RUGO, H. S.; VIDULA, N.; MA, C. Improving Response to Hormone Therapy in Breast Cancer: New Targets, New Therapeutic Options. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, n. 36, p. e40–e54, 29 May 2016. Disponível em: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_159198>. Acesso em: 14 jul. 2020.

SANT, M. *et al.* Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *International Journal of Cancer*, v. 106, n. 3, p. 416–422, 1 Sep. 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12845683>>. Acesso em: 10 feb. 2020.

SANTEN, R. J. Risk of breast cancer with progestins: Critical assessment of current data. 2003, [S.l.]: Elsevier Inc., 2003. p. 953–964. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14667988/>>. Acesso em: 21 jun. 2020.

SANTOS, M. *et al.* Brazilian valuation of EQ-5D-3L health states. *Medical Decision Making*, v. 36, n. 2, p. 253–263, 2016.

SBOC. Carcinoma de mama. 2017. Disponível em: <<https://www.s boc.org.br/diretrizes-s boc-publico/item/carcinoma-de-mama>>.

SBOC, S. B. DE O. C. . *Verzenios® (abemaciclib) associado a inibidor de aromatase como terapia endócrina inicial para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo.* . [S.l.: s.n.]. , 2019

SENKUS, E. *et al.* Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, v. 26, p. v8–v30, Sep. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26314782/>>. Acesso em: 21 jun. 2020.

SHEA, B. J.; REEVES, B. C.; WELLS, G.; THUKU1, M.; *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, v. 358, p. 4008, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008><http://www.bmj.com/>>. Acesso em: 20 feb. 2020.

SHEA, B. J.; REEVES, B. C.; WELLS, G.; THUKU, M.; *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, v. 358, n. j4008, p. j4008, 21 Sep. 2017. Disponível em: <<http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>>.

SHIMOI, T. *et al.* First-line endocrine therapy for postmenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer*, v. 27, n. 3, p. 340–346, 1 May 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043218/>>. Acesso em: 22 jul. 2020.

SHUN-ZHENG YU. *Semi-Markov Process - an overview.* Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/topics/computer-science/semi-markov-process>>. Acesso em: 9 mar. 2020.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 69, n. 1, p. 7–34, 1 Jan. 2019. Disponível em: <<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21551>>. Acesso em: 21 jun. 2020.

SLAMON, D. J. *et al.* Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2019.

SLAMON, D. J. *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*, v. 36, n. 24, p. 2465–2472, 2018.

SLEDGE, G. W. *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*, v. 35, n. 25, p. 2875–2884, 1 Sep. 2017. Disponível em: <<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.73.7585>>. Acesso em: 24 jul. 2020.

SMC. *ribociclib (Kisqali)*. Disponível em: <<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ribociclib-kisqali-fullsubmission-129518/>>. Acesso em: 15 jul. 2020.

SMC. *ribociclib (Kisqali)*. Disponível em: <<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ribociclib-kisqali-full-smc2198/>>. Acesso em: 15 jul. 2020.

SONKE, G. S. *et al.* Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 167, n. 3, p. 659–669, 22 Oct. 2018.

SPAZZAPAN, S. *et al.* C11 Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib 1 letrozole in hormone receptor-positive (HR1), HER2-negative (HER2À) advanced breast cancer (ABC). 2017, [S.l: s.n.], 2017.

STERNE, J. A. C. *et al.* RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*, v. 366, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462531/>>. Acesso em: 22 jun. 2020.

SUSAN G. KOMEN®. *Molecular subtypes of breast cancer [Internet]*. Disponível em: <<https://www.komen.org/BreastCancer/SubtypesofBreastCancer.html>>. Acesso em: 10 feb. 2020.

THOMSEN, C. *et al.* ABC3 Consensus: Assessment by a German Group of Experts. *Breast Care*, v. 11, n. 1, p. 61–70, 2016.

TRIPATHY, D. *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*, v. 19, n. 7, p. 904–915, 1 Jul. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29804902/>>. Acesso em: 17 jul. 2020.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *KISQALI (ribociclib) Tablets*. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209092Orig1s000TOC.cfm>. Acesso em: 22 jul. 2020.

VERMA, S. *et al.* Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 170, n. 3, p. 535–545, 1 Aug. 2018.

VERMA, S. *et al.* HER Story: The Next Chapter in HER-2-Directed Therapy for Advanced Breast Cancer. *The Oncologist*, v. 18, n. 11, p. 1153–1166, Nov. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24212500/>>. Acesso em: 21 jun. 2020.

WANG, L. *et al.* CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy improve overall survival in advanced HR+/HER2– breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Journal*, n. November, p. 1–5, 2019.

WOODS, B. *et al.* Partitioned Survival Analysis For Decision Modelling in Health Care: a Critical Review Report. *NICE Decision Support Unit*, n. June, p. 1–72, 2017.

XIE ET AL. ORIGINAL ARTICLE A Time Trade-off-derived Value Set of the EQ-5D-5L for Canada. v. 54, n. 1, p. 98–105, 2016.

XIE, F. *et al.* A Time Trade-off-derived Value Set of the EQ-5D-5L for Canada. *Medical Care*, v. 54, n. 1, p. 98–105, 1 Jan. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26492214/>>. Acesso em: 24 jul. 2020.

YARDLEY, D. A. *et al.* Efficacy and Safety of Ribociclib With Letrozole in US Patients Enrolled in the MONALEESA-2 Study. *Clinical Breast Cancer*, v. 19, n. 4, p. 268–277.e1, 1 Aug. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31160171/>>. Acesso em: 22 jul. 2020.

YORK HEALTH ECONOMICS CONSORTIUM. *Partitioned Survival Model [online]*. Disponível em:

<<https://yhec.co.uk/glossary/partitioned-survival-model/>>. Acesso em: 10 feb. 2020.

ZHANG, T. *et al.* Effect of first-line endocrine therapy in patients with hormone-sensitive advanced breast cancer: a network meta-analysis. *OncoTargets and Therapy*, v. Volume 11, p. 2647–2656, May 2018. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/effect-of-first-line-endocrine-therapy-in-patients-with-hormone-sensit-peer-reviewed-article-OTT>>.

ANEXO 1

Tabela 22. Estratégias de busca realizada pelo demandante, setembro de 2018.

PUBMED

BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS

((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast 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 "LEE011" OR "Kisqali" OR "CDK inhibitor" OR "CDK4/6 inhibitor")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR metaanalysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study"[pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))))

Resultados: 206 títulos.

BUSCA ECONÔMICA

((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast 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 ((("Economics" OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))))

Resultados: 7 títulos.

LILACS**BUSCA SIMPLES**

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

Resultado: 0 títulos.

BUSCA ECONÔMICA

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

Resultado: 0 títulos.

CRD**BUSCA SIMPLES**

(Breast Neoplasms) AND (ribociclib OR kisqali)

Resultados: 5 títulos.

COCHRANE**BUSCA SIMPLES**

(Breast Neoplasms) AND (ribociclib OR kisqali)

Resultados: 1 título (revisão completa).

ANEXO 2

ANÁLISE DE REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Kisqali™ (succinato de ribociclib) no tratamento do câncer de mama RH+/HER2- localmente avançado ou metastático: Revisão Sistemática de eficácia e segurança

Tabela 23. Checklist recomendado pela ANS para avaliação da qualidade de revisão sistemática de ensaio clínico randomizado.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág. nº
Título e resumo							
Título	1	Identifica o relato como revisão sistemática, metanálise ou ambos.	X				Capa
Resumo estruturado	2	Elabora resumo estruturado, incluindo: antecedentes, objetivos, fonte de dados, critérios de elegibilidade, participantes, intervenção, síntese dos métodos, resultados, limitações, conclusões, implicações dos resultados e número de registro da revisão sistemática.	X				Pág. 10
Introdução							
Fundamentação	3	Descreve o racional da revisão no contexto atual das evidências.	X				Pág. 51 - 53
Objetivos	4	Estrutura a questão no formato PICO.	X				Pág. 57

Métodos				
Protocolo e registro	5	Indica se existe um protocolo da revisão, se pode ser acessado via Web e, se disponível, fornece informações sobre o registro de número do protocolo.	X	-
Critérios de elegibilidade	6	Especifica as características dos estudos utilizados para definir os critérios, fornecendo o racional.	X	Pág. 61
Fonte de informação	7	Descreve todas as fontes de informações pesquisadas, com período da busca, contato com autores.	X	Pág. 58
Busca	8	Apresenta pelo menos uma estratégia de busca na íntegra e garante sua reprodutibilidade.	X	Pág. 59 - 61
Seleção dos estudos	9	Descreve o processo da seleção dos estudos: triagem, elegibilidade, estudos incluídos e excluídos.	X	Pág. 61
Processo de coleta e dados	10	Descreve o método de extração (dois revisores independentes, ficha clínica, resolução de divergências).	X	Pág. 61 - 62
Dados coletados	11	Lista e define todas as variáveis para cada dado pesquisado (ex.: PICO, fonte de recursos) e quaisquer pressuposições e simplificações feitas.	X	Pág. 57
Risco de viés nos estudos individuais	12	Descreve os métodos usados para avaliar o risco de viés dos estudos individuais, insere o conceito de “viés em nível de desfecho” e define como esta informação será usada nas análises.	X	Pág. 62
Medidas de efeito	13	Define as medidas utilizadas (ex.: risco relativo, razão de chance, diferenças em médias.).	X	Pág. 57

Síntese dos resultados	14	Descreve métodos de manipulação dos dados e combinação dos resultados dos estudos, se realizado, incluindo medidas de consistência para cada metanálise.	X	Pág. 62
Risco de viés entre os estudos	15	Especifica qualquer acesso ao risco de vieses que possa afetar a revisão (ex.: viés de publicação, de relato de desfecho).	X	-
Análises adicionais	16	Descreve análises de sensibilidade, de subgrupos, meta-regressão, indicando quais foram pré-especificadas em protocolo.	X	-
Resultados				
Seleção dos estudos	17	Indica os números de estudos triados, submetidos à avaliação da elegibilidade e incluídos na revisão, bem como as razões das exclusões, em cada estágio, idealmente com o diagrama de fluxo.	X	Pág. 63
Características dos estudos	18	Apresenta, para cada estudo, o tamanho de amostra, PICO, período de seguimento, sempre com citações.	X	Pág. 64 - 108
Risco de viés entre os estudos	19	Apresenta dados sobre o risco de viés de cada estudo e, se disponível, qualquer acesso em nível de desfecho.	X	Pág. 64 - 108
Resultados dos estudos individuais	20	Apresenta para todos os desfechos considerados (benefícios e danos) as estimativas de efeito, intervalo de confiança, idealmente com gráfico de floresta (Forest plot).	X	Pág. 64 - 108
Síntese dos resultados	21	Apresenta resultados para cada metanálise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	X	-
Risco de viés nos estudos	22	Apresenta resultados de qualquer risco de viés.	X	-
Análises adicionais	23	Fornece resultados de análises adicionais, se realizadas (ex: sensibilidade, subgrupos, meta-regressão).	X	-

Discussão				
Sumário da evidência	24	Sumariza os principais achados, incluindo a força da evidência para cada desfecho principal; considera sua relevância para grupos-chaves (ex.: profissionais de saúde, usuários, gestores e outros).	X	Pág. 109 - 121
Limitações	25	Discute as limitações nos estudos, em nível de desfechos (risco de viés) e em nível de revisão (viés de seleção, publicação).	X	Pág. 109 - 121
Conclusões	26	Fornece uma interpretação geral dos resultados no contexto das demais evidências e implicações para pesquisas futuras.	X	Pág. 109 - 121
Outros				
Conflito de interesse	27	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.	X	-
Referências	28	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X	Pág. 123 - 131
<p><i>Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Ensaios Clínicos Randomizados. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).</i></p>				
Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"				
Item	Não / Parcial	Justificativa		
Protocolo e registro	Não	Não há registro de protocolo da revisão sistemática realizada pelo proponente.		
Busca	Parcial	<p>O proponente utilizou uma estratégia de busca restrita, com a inclusão de termos relacionados ao delineamento dos estudos (como ensaio clínico randomizado) e termos relacionando a randomização e cegamento.</p> <p>O proponente não apresentou a data completa da busca, apenas mês e ano, o que dificulta a sua reprodução.</p>		

Seleção dos estudos	Parcial	Não apresentou estudos excluídos após leitura completa com justificativas.
Risco de viés entre os estudos	Parcial	Não foi avaliado o risco de viés por desfecho.
Resultados dos estudos individuais	Parcial	Os resultados dos estudos individuais foram apresentados apenas em forma de texto, por tipo de estudo incluído.
Limitações	Parcial	Não pondera as limitações dos estudos nos resultados encontrados.
Conflito de interesse	Não	O proponente não apresenta declaração de conflitos de interesse.

ANEXO 3

Tabela 24. Estratégias de busca realizada pelos pareceristas, 14/04/2020.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
PubMed	Search (("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast 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 "LEE011" OR "Kisqali" OR "CDK inhibitor" OR "CDK4/6 inhibitor" OR Ribociclib)	631
LILACS	("Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama") AND ("ribociclib" OR "kisqali")	0
CRD	("Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama") AND ("ribociclib" OR "kisqali")	5
COCHRANE	(MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all tree OR "Breast Neoplasms") AND (ribociclib OR kisqali)	29
Clinicaltrial	(ribociclib OR LEE011 OR Kisqali) AND ("Breast Cancer Metastatic" OR "Metastatic breast cancer" OR "Breast Neoplasms")	51

ANEXO 4

Tabela 25. Estudos excluídos pelos pareceristas e seus respectivos motivos.

Estudo	Motivo da exclusão
(SPAZZAPAN <i>et al.</i> , 2017)	Resumo de congresso.
(COSTA <i>et al.</i> , 2017)	Contém estudos já incluídos para a comparação de interesse.
(MESSINA <i>et al.</i> , 2018)	Não apresenta a comparação de interesse.
(DING <i>et al.</i> , 2018)	Contém estudos já incluídos para a comparação de interesse.
(KASSEM <i>et al.</i> , 2018)	Contém estudos já incluídos para a comparação de interesse.
(HORTOBAGYI, 2018)	Dados já incluído nas publicações do estudo MONALEESA-2.
(ZHANG <i>et al.</i> , 2018)	Contém estudos já incluídos para a comparação de interesse.
(WANG <i>et al.</i> , 2019)	Contém estudos já incluídos para a comparação de interesse.
(ROSSI <i>et al.</i> , 2019)	Contém estudos já incluídos para a comparação de interesse.
(PATTERSON-LOMBA <i>et al.</i> , 2019)	Contém estudos já incluídos para a comparação de interesse.
(GUO <i>et al.</i> , 2019)	Contém estudos já incluídos para a comparação de interesse.
(LEE <i>et al.</i> , 2019)	Contém estudos já incluídos para a comparação de interesse.
(BØTTCHER; COLD; JENSEN, 2019)	Contém estudos já incluídos para a comparação de interesse.
(HECHT; SELBY, 2019)	Contém estudos já incluídos para a comparação de interesse.
(GIULIANO <i>et al.</i> , 2019)	Contém estudos já incluídos para a comparação de interesse.
(PETRELLI <i>et al.</i> , 2019)	Contém estudos já incluídos para a comparação de interesse.
(YARDLEY <i>et al.</i> , 2019)	Dados do estudo MONALEESA 2 para o subgrupo pacientes dos EUA.
(SHIMOI <i>et al.</i> , 2020)	Contém estudos já incluídos para a comparação de interesse.
(PRAT <i>et al.</i> , 2020)	Estudo de fase 2, não apresenta desfecho de interesse.






























ANEXO 5

Tabela 26. Avaliação do rigor metodológico conforme a ferramenta AMSTAR-2.

Critério	Julgamento
1. As perguntas da pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	Sim
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justificou algum desvio significativo do protocolo?	Não
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão?	Não
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de busca na literatura?	Não
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicado?	Sim
6. Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicado?	Sim
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Não
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	Parcial Sim
9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim
11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados?	Não se aplica
12. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	Não
13. Os autores da revisão foram responsáveis pelo RoB em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Não
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória para e discussão de alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Não
15. Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada sobre o viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Não
16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido pela realização da revisão?	Sim














ANEXO 6

Tabela 27. Avaliação do risco de viés das publicações do estudo MONALEESA-2 (RoB 2.0).

Domínios do risco de viés							
		D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Estudos	Hortobagyi et al. 2016						
	Hortobagyi et al. 2018						
	Janni et al. 2018						
	Verma et al. 2018						
	O'Shaughnessy et al. 2018						
	Sonke et al. 2017						
Domínios:		Julgamento:					
D1: Risco de viés decorrente do processo de randomização				Alto			
D2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas				Moderado			
D3: Risco de viés devido à falta de dados de resultados				Baixo			
D4: Risco de viés na medição do resultado							
D5: Risco de viés na seleção do resultado relatado							
















ANEXO 7

Tabela 28. Avaliação do risco de viés das publicações do estudo MONALEESA-3 (RoB 2.0).

Domínios do risco de viés						
	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Estudos	Slamon et al., 2018					
	Slamon et al., 2019					
Domínios:					Julgamento:	
D1: Risco de viés decorrente do processo de randomização						Alto
D2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas						Moderado
D3: Risco de viés devido à falta de dados de resultados						Baixo
D4: Risco de viés na medição do resultado						
D5: Risco de viés na seleção do resultado relatado						

ANEXO 8

Tabela 29. Avaliação do risco de viés das publicações do estudo MONALEESA-7 (RoB 2.0).

Domínios do risco de viés							
		D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Estudos		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
	Tripathy et al., 2018						
	Im et al., 2019						
Domínios:					Julgamento:		
D1: Risco de viés decorrente do processo de randomização						Alto	
D2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas						Moderado	
D3: Risco de viés devido à falta de dados de resultados						Baixo	
D4: Risco de viés na medição do resultado							
D5: Risco de viés na seleção do resultado relatado							

ANEXO 9

Tabela 30. Avaliação da qualidade geral da evidência, pela metodologia GRADE (AYYAGARI ET AL. 2018).

Avaliação da qualidade							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Sobrevida livre de Progressão									
5	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	RIBO + IA x IA: 0,57 (IC95%: 0,46; 0,71) RIBO + IA x FUL 250 +IA: 0.70 (IC95%: 0,53; 0,94) RIBO + IA x FUL 500: 0.71 (IC95%: 0,52; 0,98) RIBO + IA x PALBO + IA: 1.02 (IC95%: 0,76; 1,36)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

CI: intervalo de confiança

a. Estudos incluídos nesta meta-análise de rede Bayesiana apresentaram viés em mais de uma categoria da ferramenta Risk of Bias da Cochrane, no entanto não foi discutido como o viés pode ter influenciado os resultados.

b. Não foi apresentado o valor da heterogeneidade calculada. Medicamentos anastrozol, letrozol e exemestano foram agrupados em um único braço (IA).

c. Não incluiu estudos que comparassem diretamente a intervenção avaliada.

ANEXO 10

Tabela 31. Avaliação da qualidade geral da evidência, pela metodologia GRADE (MONALEESA-2).

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineament o do estudo	Risco de viés	Inconsistê ncia	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ribociclibe mais letrozol	Placebo mais letrozol	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Sobrevida Livre de Progressão (seguimento: mediana 26 meses)												
1 ^a	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	140/334 (41.9%)	205/334 (61.4%)	HR 0.568 (0.457 para 0.704)	196 menos por 1.000 (de 261 menos para 126 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Taxa de resposta global (seguimento: mediana 26 meses)												
1 ^a	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Pacientes tratados com ribociclibe mais letrozol vs placebo mais letrozol: Todos pacientes: 42,5% (IC95%: 37,2–47,8) vs 28,7% (IC95%: 23,9–33,6) Pacientes com doença mensurável no baseline: 54,5% (IC95%: 48,4–60,6) vs 38,8% (IC95%: 32,7–44,9)			⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE	

Eventos adversos (seguimento: mediana 26 meses)

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineament o do estudo	Risco de viés	Inconsistê ncia	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ribociclibe mais letrozol	Placebo mais letrozol	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
1 ^a	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	Ribociclibe mais letrozol (n = 334) vs placebo + letrozol (n = 330) EAs por todas as causas: 85 (25,4%) versus 51 (15,5%); Mais comuns (≥1,5%): pneumonia (1,8% vs 0,9%), dor abdominal (1,5% vs 0%), dispnéia (1,5% vs 0,6%) e vômitos (1,5% vs 0,6%); Pelo menos uma redução da dose: 192 pacientes (57,5%) vs 26 (7,9%); Pelo menos uma redução de dose devido a um EA: 182 pacientes (54,5%) vs 14 pacientes (4,2%); EAs de qualquer grau mais freqüentes (≥20% em qualquer braço de tratamento): Neutropenia 76,9 % vs 5,8 % Náusea 53,3 % vs 30,6 % Fadiga 41,3 % vs 32,4 % Diarréia 38,3 % vs 24,5 % Alopecia 34,4 % vs 16,1 % Vômito 33,5 % vs 16,7 % Artralgia 33,2 % vs 32,7 % Leucopenia 32,9 % vs 4,5 % Constipação 27,8 % vs 21,5 % Dor de cabeça 26,9 % vs 20,9 % Ondas de calor 24,6 % vs 25,5 % Dor nas costas 24,3 % vs 20,3 % Tosse 23,1 % vs 21,2 % Erupção cutânea 22,2 % vs 8,8 % Anemia 21,3 % vs 5,8 % Diminuição do apetite 20,7 % vs 15,8 % LFTs anormais* 20,1 % vs 6,4 % ^c			⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE	

Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ribociclibe mais letrozol	Placebo mais letrozol	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
1 ^d	ensaios clínicos randomizados	grave ^e	não grave	não grave	não grave	nenhum	<p>Não foram relatadas diferenças clinicamente significativas na QVRS entre os pacientes nos dois grupos de tratamento.</p> <p>Houve uma redução clinicamente significativa (> 5 pontos) no escore de dor na semana 8 e foi mantida até o ciclo 15 no braço ribociclibe.</p> <p>Análise exploratória da área sob a curva (AUC) indicaram redução significativa na média da AUC para dor em todas as pacientes (diferença média: -1.952; IC 95%: -3.826 a -79; p=0,0412) que receberam ribociclibe + letrozol versus placebo + letrozol.</p> <p>Tempo para deterioração do status de saúde global / escore de QVRS em pelo menos 10% também foi semelhante entre os grupos de tratamento (HR = 0,94, IC 95%, 0,72-1,24)</p> <p>Pontuações para todos outros domínios EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-BR23 foram mantidos a partir da linha de base e foram semelhantes entre os braços</p>				⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio

Explicações:

- Baseado nos resultados Hortobagyi et al., 2018, que apresenta os dados do estudo MONALEESA-2
- A quantidade de eventos adversos podem ter retirado o cegamento dos médicos e / ou pacientes.
- LFTs anormais incluem 'aumento da alanina aminotransferase', 'aumento do aspartato aminotransferase' e 'aumento da bilirrubina no sangue'.
- Baseado nos resultados Verma et al., 2018, que apresenta os dados do estudo MONALEESA-2.
- A baixa adesão das participantes em responder o questionário ao longo do estudo pode ter influenciado os achados.

ANEXO 11

Tabela 32. Avaliação da qualidade geral da evidência, pela metodologia GRADE (MONALEESA-3).

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ribociclibe + fulvestranto	Placebo + fulvestranto	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Sobrevida Livre de progressão (seguimento: mediana 39 meses)												
1 ^a	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	283/484 (58.5%)	193/242 (79.8%)	HR 0.59 (0.49 para 0.71)	187 menos por 1.000 (de 255 menos para 119 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Sobrevida Global (seguimento: mediana 39)												
1 ^a	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	167/484 (34.5%)	108/242 (44.6%)	HR 0.72 (0.57 para 0.92)	100 menos por 1.000 (de 160 menos para 27 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Taxa de resposta global (seguimento: mediana 20 meses)												
1 ^b	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Taxa de resposta global: 32,4% (IC 95%: 28,3% a 36,6%) para o ribociclibe mais fulvestranto versus 21,5% (IC 95%: 16,3% a 26,7%) para placebo mais fulvestranto (p <0,001) em todos os pacientes. Nos pacientes com doença mensurável de base, as taxas de resposta foram de 40,9% (IC 95%: 35,9% a 45,8%) versus 28,7% (IC 95%: 22,1% a 35,3%) (p = 0,003)				⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

Eventos adversos

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ribociclibe + fulvestranto	Placebo + fulvestranto	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
1 ^a	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Eventos adversos foram geralmente mais frequentes no grupo ribociclibe, e os eventos adversos mais comuns de grau 3 ou 4 foram neutropenia (57,1% no grupo ribociclibe e 0,8% no grupo placebo) e leucopenia (15,5% no grupo ribociclibe e 0% no grupo placebo). Outros eventos adversos chave de grau 3 ou 4 de interesse especial foram efeitos tóxicos hepatobiliares (13,7% e 5,8%, respectivamente) e intervalo QT prolongado (3,1% e 1,2%, respectivamente). Doença pulmonar intersticial de grau 3 ou 4 foi observada em 1 paciente (0,2%) no grupo ribociclibe e em nenhum paciente no grupo placebo				⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confiança; **HR:** Hazard Ratio

Explicações: a. Baseado nos resultados Slamon et al., 2019, que apresenta os dados do estudo MONALEESA-3.

b. Baseado nos resultados Slamon et al., 2018, que apresenta os dados do estudo MONALEESA-3.

ANEXO 12

Tabela 33. Avaliação da qualidade geral da evidência, pela metodologia GRADE (MONALEESA-7).

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ribociclibe + IANS ou tamoxifeno	Placebo + IANS ou tamoxifeno	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Sobrevida Livre de progressão (seguimento: mediana 34 meses)												
1ª	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	126/335 (37.6%)	161/337 (47.8%)	HR 0.69 (0.55 para 0.87)	117 menos por 1.000 (de 177 menos para 46 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Sobrevida Global (seguimento: mediana 34 meses)												
1ª	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	83/335 (24.8%)	109/337 (32.3%)	HR 0.71 (0.54 para 0.95)	81 menos por 1.000 (de 133 menos para 13 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

ANEXO 13

Tabela 34. Avaliação da qualidade geral da evidência, pela metodologia GRADE (MONALEESA-7, subgrupo).

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ribociclibe + IANS	Placebo + IANS	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)	Certeza	Importância
Sobrevida Livre de progressão (seguimento: mediana 19)												
1 ^b	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	92/248 (37.1%)	132/247 (53.4%)	HR 0.57 (0.44 para 0.74)	181 menos por 1.000 (de 249 menos para 102 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Sobrevida Global (seguimento: mediana 34 meses)												
1 ^a	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	61/248 (24.6%)	80/247 (32.4%)	HR 0.70 (0.50 para 0.98)	84 menos por 1.000 (de 146 menos para 5 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confiança; **HR:** Hazard Ratio; **IANS:** Inibidor de aromatase não-esteroidal (letrozol ou anastrozol)

Explicações

a. Baseado nos resultados Im et al., 2019, que apresenta os dados do estudo MONALEESA-7

b. Baseado nos resultados Tripathy et al., 2018, que apresenta os dados do estudo MONALEESA-7

c. As análises estatísticas dos subgrupos não foram desenhadas para testar diferenças no efeito do tratamento entre os grupos de tratamento, portanto, os resultados destas análises devem ser considerados exploratórios e geradores de hipóteses.

ANEXO 14

ANÁLISE DE ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Kisqali™ (succinato de ribociclib) no tratamento do câncer de mama RH+/HER2- localmente avançado ou metastático: Análises de custo-efetividade.

Tabela 35. Checklist recomendado pela ANS para avaliação da qualidade da avaliação econômica.

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	X				Capa
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.			X		Capa
Resumo	3	Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.	X				Pág. 8 - 29
Antecedentes e objetivos	4	Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.	X				Pág. 30 - 31
Métodos analíticos							

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	X				Pág. 33 - 34; 67 - 68; 102 - 103
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		X			-
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.			X		Pág. 34, 68 e 105
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	X				Pág. 33 - 34; 67 - 68; 102 - 103
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	X				Pág. 34, 68 e 105
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	X				Pág. 35, 69 e 105
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	X				Pág. 35, 69 e 105

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.			X		Pág. 37 - 47; 71 - 84; 108 - 126
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.			X		Pág. 37 - 47; 71 - 84; 108 - 126
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.			X		Pág. 48 - 58; 89 - 95; 127 - 136
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				X	
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.	X				Pág. 35, 70 e 106
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.	X				Pág. 59, 96 e 135
Resultados							

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.	X				Pág 63 - 66; 98 - 100; 137 - 146
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.			X		Pág 63 - 66; 98 - 100; 137 - 146
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	X				Pág 63 - 66; 98 - 100; 137 - 146
Discussão							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.			X		Pág. 147 - 154
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			-

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				Pág. 155 - 162
<p><i>Fontes:</i> Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed. Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27. Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.</p>							
Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"							
Item	Não / Parcial	Justificativa					
Identificação	Parcial	Não apresenta o nome da equipe técnica e filiação. Apenas o nome da instituição responsável.					
Contexto e localização	Não	Não descreve o sistema de saúde suplementar e suas particularidades.					
Perspectiva do estudo	Parcial	Informa que o estudo é realizado no âmbito da saúde suplementar, no entanto não há uma definição de quais aspectos são relevantes nesta perspectiva. Não há informação sobre o reembolso e co-pagamento.					
Mensuração da efetividade	Parcial	Foram utilizadas inúmeras fontes de dados, alguns não referenciados, não foi possível conferir a qualidade dos dados utilizados.					
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	Parcial	Utiliza estimativas baseada em estudos internacionais para dados de utility disponíveis para a população brasileira, também foi utilizado dados de resumo de congresso e premissas baseadas na opinião de especialistas.					
Estimativa de recursos e custos	Parcial	Não foi detalhado os serviços que compõe alguns dos custos, como o custo de final de vida; algumas premissas foram baseadas na opinião de especialistas.					

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Estimativa de custos e desfechos incrementais	Parcial	Nos modelos M-7, M-3 A, Bi e Bii/Biii não relata os valores de AV, AVAQ e custo total de cada intervenção, apenas os valores incrementais.					
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	Parcial	Não discute as limitações do estudo e seu impacto nos resultados.					
Conflito de interesse	Não	Não declarado					

ANEXO 15

ANÁLISE DE ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Kisqali™ (succinato de ribociclibe) no tratamento do câncer de mama RH+/HER2- localmente avançado ou metastático: Avaliação do Impacto Orçamentário.

Tabela 36. Checklist recomendado pela ANS para avaliação da qualidade da análise de impacto orçamentário.

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	X				Pág. 12 - 13
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.			X		Pág. 14 - 40
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	X				Pág. 31 - 32
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	X				Pág. 5
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.			X		Pág. 5

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	X				Pág. 26 - 30
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	X				Pág. 26 - 30
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	X				Pág. 26 - 30
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).	X				Pág. 26 - 30
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).	X				Pág. 26 - 30
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.			X		Pág. 14 - 30
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.	X				Pág. 14 - 30

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.	X				Pág. 14 - 30
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	X				Pág. 33 - 37
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.			X		Pág. 33 - 37
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).			X		Pág. 33 - 37
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).		X			–
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				X	–
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	X				Pág. 30
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	X				Pág. 42 - 45

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	X				Pág. 42 - 45
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			X		Pág. 46 - 51
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			-
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				Pág. 52 - 53

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item	Não / Parcial	Justificativa
Identificação da tecnologia	Parcial	Ao longo do texto presume-se a intervenção, apesar de não ter um item específico para a descrição da intervenção em cada análise parcial.
Horizonte temporal	Parcial	Apesar de ter informado que foi adotado o horizonte temporal de 3 anos, de acordo com as recomendações das diretrizes do Ministério da Saúde, que recomendam um período entre 3 e 5 anos. O mais adequado seria um horizonte temporal mais longo, de 5 anos por exemplo, para considerar a expectativa de difusão da tecnologia no sistema de saúde e a condição de doença crônica.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Método	Parcial	Utiliza estimativas internacionais para calcular as taxas de prevalência de CM metastático de novo e recorrente dos estágios 0-III e de CM HR+/HER2- da população elegível no Brasil, sendo que os próprios autores relatam os achados deste estudo indicam que a coorte utilizada apresenta menor risco que a população em geral, além de outras limitações. O estudo que embasou o cálculo das taxas de progressão dos casos prevalentes do ano -1 e seguintes apresenta algumas limitações que afeta todo o resultado como a inclusão de pacientes entre o período de 1978 a 1985, as terapias sistêmicas adjuvantes utilizadas nesta época não são as mesmas de hoje. Uma melhora significativa na sobrevida livre de recidiva foi de fato demonstrada para pacientes tratados na era moderna. Além de várias limitações deste estudo. Não foi informado o embasamento teórico utilizado para considerar no primeiro ano da análise 60% dos pacientes estariam recebendo o tratamento como 1L e 40% como 2L. Também não foi informada referência utilizada para justificar a escolha de que 90% das mulheres na pós-menopausa (diagnóstico de novo e recorrentes), seriam passíveis de receber ribociclibe + IA em 1L, e que 10% receberiam ribociclibe + fulvestranto em 1L.					
Componentes e fontes (comparadores)	Parcial	Não foi incluída a referência utilizada para extrair os custos mensais de tratamento com quimioterápicos. O requerente assumiu um valor fixo de custo acompanhamento/monitoramento do paciente nas combinações de tratamentos menos eficazes. A fonte utilizada para consultar os valores dos recursos e qual o embasamento teórico que fundamentou a escolha destes itens que compõem este montante não foi informada.					
Custos associados	Parcial	Não foram considerados os custos de tratamento terminal e morte no modelo de AIO.					
Custos não incluídos	Não	Não foram imputados no modelo de AIO os valores para eventos adversos relacionados ao uso de ribociclibe, a taxa de mortalidade dos pacientes e os custos de tratamento terminal e morte.					
Discussão	Parcial	Não discute as limitações do estudo e seu impacto no resultado.					
Conflito de interesse	Parcial	Não declara.					

ANEXO 16

Documento: Kisqali™ (succinato de ribociclibe) no tratamento do CM RH+/HER2- localmente avançado ou metastático.