

**Dossiê ANS – KISQALI™ (SUCCINATO DE
RIBOCICLIBE) para o tratamento de câncer de
mama RH+/HER2- localmente avançado ou
metastático**

Dr. Renan Orsati Clara

**Gerente Geral
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SBOC**

São Paulo

2019

Dr. Renan Orsati Clara

Análise de custo-efetividade – KISQALI™ (succinato de ribociclibe) para o tratamento do câncer de mama RH+/HER2- localmente avançado ou metastático

Análise de custo-efetividade apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do KISQALI™ (succinato de ribociclibe) para o tratamento de do câncer de mama RH+/HER2- localmente avançado ou metastático. O presente dossiê respeita as Políticas de Transparência da SBOC.

São Paulo

2019

Sumário

| | |
|--|----|
| Resumo Executivo: | 9 |
| 1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA:..... | 30 |
| 2 OBJETIVOS: | 31 |
| 3 MÉTODOS: | 31 |
| 3.2.1. 3.1. MODELO M-2..... | 32 |
| 3.1.1 População:..... | 32 |
| 3.1.2 Intervenção:..... | 33 |
| 3.1.3 Comparadores..... | 33 |
| 3.1.4 Perspectiva:..... | 33 |
| 3.1.5 Horizonte Temporal..... | 33 |
| 3.1.6 Duração do ciclo:..... | 34 |
| 3.1.7 Taxa de desconto:..... | 34 |
| 3.1.8 Desfechos:..... | 34 |
| 3.1.9 Definição de razão de custo-efetividade incremental: | 34 |
| 3.1.10 Estrutura do modelo: | 35 |
| 3.1.11 Estimativas do modelo (dados de entrada ou inputs do modelo): | 36 |
| 3.1.11.1 Probabilidades de transição do modelo: | 36 |
| 3.1.11.2 Valores de <i>Utility</i> :..... | 45 |
| 3.1.11.3 Custos: | 46 |
| 3.1.12 Análises de sensibilidade: | 56 |
| 3.1.12.1 Análise de sensibilidade determinística: | 56 |
| 3.1.12.2 Análise de sensibilidade probabilística:..... | 56 |
| 3.1.12.3 Análise de Cenário: | 57 |
| 3.1.13 RESULTADOS M-2..... | 58 |
| 3.1.13.1 Análise de Determinística univariada: | 59 |
| 3.1.13.2 Análise de sensibilidade probabilística:..... | 60 |
| 3.1.13.3 Análise de cenário alternativo: | 61 |
| 3.2. MODELO M-7:..... | 61 |
| 3.2.1. População:..... | 62 |
| 3.2.2. Intervenção:..... | 62 |
| 3.2.3. Comparadores:..... | 63 |
| 3.2.4. Perspectiva:..... | 63 |
| 3.2.5. Horizonte temporal: | 63 |
| 3.2.6. Duração do ciclo:..... | 63 |
| 3.2.7. Taxa de desconto:..... | 64 |
| 3.2.8. Desfechos:..... | 64 |
| 3.2.9. Definição da razão de custo-efetividade incremental: | 64 |
| 3.2.10. Estrutura do modelo: | 64 |

| | |
|--|-----|
| 3.2.11. Estimativas do modelo (dados de entrada ou <i>inputs</i> do modelo): | 65 |
| 3.2.12. Probabilidades de transição do modelo: | 66 |
| 3.2.12.1. Probabilidades SLP para os tratamentos nos estudos: | 66 |
| 3.2.12.2. Probabilidade de transição para SLP para os comparadores: | 69 |
| 3.2.12.3. SG pós progressão para pacientes recebendo ribociclibe +IA e placebo + IA: .. | 73 |
| 3.2.12.4. SG para pacientes recebendo outros tratamentos: | 74 |
| 3.2.12.5. Mortalidade na população geral: | 74 |
| 3.2.12.6. Probabilidade de eventos adversos: | 75 |
| 3.2.13. Valores de <i>utility</i> : | 76 |
| 3.2.14. Custos: | 79 |
| 3.2.15. Análises de sensibilidade: | 86 |
| 3.2.15.1. Análise de sensibilidade determinística: | 86 |
| 3.2.15.2. Análise de sensibilidade probabilística:..... | 87 |
| 3.2.16. Resultados:..... | 88 |
| 3.3. MODELOS M-3: | 91 |
| 3.3.1. Ribociclibe + fulvestranto em 1L e2L nas mulheres pós-menopáusicas com CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático (estudo M-3) | 91 |
| 3.3.2. População:..... | 92 |
| 3.3.3. Intervenção:..... | 92 |
| 3.3.4. Comparadores | 93 |
| 3.3.3. Perspectiva:..... | 94 |
| 3.3.4. Horizonte temporal: | 94 |
| 3.3.5. Duração do ciclo:..... | 94 |
| 3.3.6. Taxa de desconto: | 95 |
| 3.3.7. Desfechos:..... | 95 |
| 3.3.8. Definição da razão de custo-efetividade incremental: | 95 |
| 3.3.9. Estrutura do modelo: | 95 |
| 3.3.10. Estimativas do modelo (dados de entrada ou <i>inputs</i> do modelo) | 96 |
| 3.3.11. Probabilidades de transição do modelo: | 97 |
| 3.3.11.1. Probabilidades para os eventos SLP para os tratamentos utilizados nos estudos: 97 | |
| 3.3.11.2. Probabilidade de transição para SLP para os comparadores: | 101 |
| 3.3.11.3. SG pós progressão:..... | 105 |
| 3.3.11.4. SG para pacientes recebendo outros tratamentos: | 108 |
| 3.3.11.5. Mortalidade na população geral: | 108 |
| 3.3.11.6. Probabilidade de eventos adversos: | 108 |
| 3.3.12. Valores de <i>utility</i> : | 109 |
| 3.3.13. Custos | 113 |
| 3.3.14. Análises de sensibilidade: | 119 |
| 3.3.14.1. Análise de sensibilidade determinística: | 119 |

| | |
|---|-----|
| 3.3.14.2. Análise de sensibilidade probabilística:..... | 120 |
| 3.3.15. Resultados:..... | 121 |
| 4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS: | 129 |
| 5. Referências | 136 |

Sumário de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Definições das populações | 11 |
| Tabela 2. Intervenções e comparadores | 11 |
| Tabela 3. Parâmetros adotados nos modelos de custo-efetividade | 12 |
| Tabela 4. Parametrização das curvas de sobrevida para as intervenções nos estados de saúde do modelo | 13 |
| Tabela 5. Estimativas de razão de risco relativas ao comparador do respectivo estudo, estimados por meta-análises. | 14 |
| Tabela 6. Estimativas de razão de risco (<i>Hazard ratios - HR</i>) relativas ao comparador do estudo M-2..... | 15 |
| Tabela 7 - Eventos adversos de grau ≥ 3 e incidência $\geq 5\%$ | 15 |
| Tabela 8. Valores de <i>utility</i> modelos M-7 e M-3 | 16 |
| Tabela 9. Valores de <i>utility</i> do modelo M-2 | 17 |
| Tabela 10. <i>Disutilities</i> atribuídos aos eventos adversos específicos | 17 |
| Tabela 11. Custo dos tratamentos considerado | 18 |
| Tabela 12. Custo do tratamento dos eventos adversos | 19 |
| Tabela 13. Análise de sensibilidade: parâmetros amostrados e suas distribuições nos modelos..... | 21 |
| Tabela 14. Preço do tratamento com palbociclibe..... | 21 |
| Tabela 15. Parâmetros de eficácia assumidos para o palbociclibe em relação ao letrozol. | 22 |
| Tabela 16. Resultados dos modelos de custo-efetividade e desfechos de efetividade | 22 |
| Tabela 17. AIC por função paramétrica de sobrevivência e comparador. | 38 |
| Tabela 18. HR utilizados para a comparação indireta - SLP. | 39 |
| Tabela 19. AIC por função paramétrica de sobrevivência e comparador. | 40 |
| Tabela 20. HR utilizados para a comparação indireta - SG..... | 42 |
| Tabela 21. Taxa de resposta objetiva. | 43 |
| Tabela 22. Incidência de eventos adversos. | 45 |

| | |
|---|----|
| Tabela 23. Dados de <i>utility</i> utilizados no modelo. | 46 |
| Tabela 24. Disutility por evento adverso | 46 |
| Tabela 25. Custo de aquisição de medicamentos..... | 48 |
| Tabela 26. Principais tratamentos quimioterápicos no Brasil (câncer de mama RH positivo). | 49 |
| Tabela 27. Definição dos esquemas de tratamento. | 50 |
| Tabela 28. Custo mensal de tratamento - quimioterapia. | 50 |
| Tabela 29. Custo de aquisição de medicamentos – tratamento pós progressão (segunda linha)..... | 52 |
| Tabela 30. Custo de aquisição de medicamentos – tratamento pós progressão (terceira linha)..... | 52 |
| Tabela 31. Custo de manejo de eventos adversos. | 53 |
| Tabela 32. Custo de acompanhamento dos pacientes em SLP. | 54 |
| Tabela 33. Custo de acompanhamento dos pacientes em progressão. | 55 |
| Tabela 34. Preço do tratamento com palbociclibe:..... | 58 |
| Tabela 35. Parâmetros de eficácia assumidos para o palbociclibe em relação ao letrozol. | 58 |
| Tabela 36. Resultados da análise de custo-utilidade e custo-efetividade..... | 59 |
| Tabela 35. Estudos considerados na elaboração do modelo. | 70 |
| Tabela 38. Resultado do CIT de ECRs. | 73 |
| Tabela 39. Eventos adversos considerados no modelo M-7. | 76 |
| Tabela 40. Valores de utility para os estados do modelo M-7. | 77 |
| Tabela 41. Valores de disutility por eventos adversos utilizados no modelo M-7. | 78 |
| Tabela 42. Custo de tratamento no modelo M-7. | 80 |
| Tabela 43. Principais tratamentos quimioterápicos no Brasil (câncer de mama RH positivo). | 81 |
| Tabela 44. Definição dos esquemas de tratamento. | 82 |
| Tabela 45. Custo mensal de tratamento - quimioterapia. | 83 |
| Tabela 46. Custos com eventos adversos do modelo M-7..... | 84 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 47. Custos de seguimento do modelo M-7. | 86 |
| Tabela 48. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade probabilística (M-7). | 88 |
| Tabela 49. Resultados custo-efetividade do estudo M-7..... | 89 |
| Tabela 50. Comparadores considerados no modelo M-3..... | 94 |
| Tabela 51. Estimativas de comparação diretas (modelo M-3)..... | 102 |
| Tabela 52. Estimativas de comparação indireta (M-3) | 103 |
| Tabela 53. HR de comparações diretas e respectivos estudos (modelo M-3) | 104 |
| Tabela 54. Comparações indiretas resultantes da metanálise de rede (modelo M-3) | 105 |
| Tabela 55. Taxa de eventos adversos modelo M-3..... | 109 |
| Tabela 56. Valores utility Grupo A (modelo M-3)..... | 110 |
| Tabela 57. Valores de utility Grupo Bi (modelo M-3) | 111 |
| Tabela 58. Valores de utility do Grupo Bii/Biii (modelo M-3)..... | 111 |
| Tabela 59. Desutility dos eventos adversos (modelo M-3) | 112 |
| Tabela 60. Custos de tratamento do modelo M-3 | 114 |
| Tabela 61. Principais tratamentos quimioterápicos no Brasil (câncer de mama RH positivo). | 114 |
| Tabela 62. Definição dos esquemas de tratamento. | 115 |
| Tabela 63. Custo mensal de tratamento - quimioterapia. | 116 |
| Tabela 64. Custos de manejo de evento adverso (modelo M-3) | 117 |
| Tabela 65. Custos de seguimento (modelo M-3)..... | 119 |
| Tabela 66. Resultado do modelo M-3 (Grupo A) | 121 |
| Tabela 67. Resultado do modelo M-3 (Grupo Bi) | 122 |
| Tabela 68. Resultado do modelo M-3 (Grupo Bii/Biii)..... | 123 |

Sumário de Figuras

| | |
|--|-----|
| Figura 1. Esquematização do modelo M-2..... | 36 |
| Figura 2. Diagrama de tornado (estudo M-2). | 60 |
| Figura 3. Resultados da análise de sensibilidade probabilística (estudo M-2)..... | 61 |
| Figura 4. Representação do modelo (estudo M-7). | 65 |
| Figura 5. Diagrama de tornado do estudo M-7..... | 90 |
| Figura 6. Resultados da análise probabilística do estudo M-7. | 91 |
| Figura 7. Representação do modelo M-3. | 96 |
| Figura 8. Diagrama tornado do modelo M-3 (Grupo A) | 124 |
| Figura 9. Diagrama tornado do modelo M-3 (Grupo Bi) | 124 |
| Figura 10. Diagrama tornado modelo M-3 (Grupo Bii/Biii) | 125 |
| Figura 11. População M-3 1L (grupo A) – ribociclibe + fulvestranto versus quimioterapia | 126 |
| Figura 12. População M-3 1L (grupo Bi) | 127 |
| Figura 13. População M-3 2L (grupo Bii/Biii) | 128 |

RESUMO EXECUTIVO:

INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA:

O câncer da mama (CM) é o tipo de câncer mais frequente e incidente entre as mulheres em todo o mundo e representa uma carga de doença global altamente significativa, com alta incidência, prevalência e taxas de mortalidade.

A hormonioterapia é o principal tratamento, mas sua efetividade é comprometida por causa da resistência intrínseca ou desenvolvida com o uso das terapias, o que representa um grande desafio clínico e a necessidade de avaliação de novas opções terapêuticas mais eficazes para o tratamento dessa condição clínica.

As terapias direcionadas com inibidores de quinase ciclina-dependentes CDK4/6 em combinação com um IA ou fulvestranto, ou inibidor de mTOR (everolimo) em combinação com IA esteroideal, atuam em uma variedade de mecanismos de resistência à TE, inibindo vias de sinalização alternativas, demonstrando melhorar a sobrevida livre de progressão (SLP) quando comparada à TE padrão, em primeira ou segunda linhas de tratamento.

Ribociclibe (Kisqali™) é um inibidor CDK4/6 aprovado no Brasil para o tratamento de CM HR+/HER2- localmente avançado ou metastático, em combinação com um IA ou fulvestranto. Quando administrado em mulheres na pré/peri menopausa, o tratamento deve ser combinado a um LHRH (goserrelina).

Os três estudos pivotais, que compõem o programa MONALEESA, permitiram a avaliação do ribociclibe em associação com IA (letrozol e anastrozol), fulvestranto, em primeira e em segunda linhas, em mulheres na pré/peri menopausa e na pós-menopausa com CM HR+/HER2-localmente avançado/metastático. Seus resultados demonstraram que o uso de ribociclibe, em associação com IA ou fulvestranto, foi significativamente superior ao respectivo comparador em monoterapia (mais placebo) no desfecho SLP e desfechos secundários avaliados, com magnitude de redução de risco para progressão consistente e clinicamente relevante em todos os estudos, independentemente do status de menopausa da paciente, tratamento associado e respectivo comparador em monoterapia ou linha de tratamento. Além disso, o perfil de segurança do ribociclibe se demonstrou aceitável e altamente gerenciável, com sucesso na resolução dos eventos adversos por meio de redução de dose ou, em menor proporção, por interrupção do tratamento.

Ainda que a avaliação das evidências científicas apresentadas na presente submissão tenham demonstrado, com alto grau de confiabilidade (por serem estudos que apresentaram baixo risco de viés), que o ribociclibe associado ao IA ou fulvestranto é eficaz e seguro no tratamento das pacientes que sua indicação contempla, há a necessidade de avaliar sua viabilidade econômica no contexto dos sistemas de saúde, em âmbito nacional. Dessa forma, o propósito do presente estudo foi avaliar as relações de custo-efetividade do ribociclibe associado ao IA ou fulvestranto em relação aos comparadores atualmente disponíveis no sistema de saúde suplementar para subsidiar a tomada de decisão em relação à incorporação do ribociclibe nessa perspectiva.

OBJETIVO:

Avaliar as relações de custo-efetividade do tratamento com ribociclibe associado aos inibidores de aromatase (IA) ou fulvestranto comparados às alternativas terapêuticas atualmente disponíveis, no tratamento de primeira e segunda linhas de mulheres pré, peri ou pós-menopáusicas com câncer de mama (CM) HR+/HER2- localmente avançado ou metastático.

MÉTODO:

Devido aos diferentes padrões de tratamento nas populações de pacientes que estão contempladas na indicação de uso do ribociclibe, e suas consequente variações de parâmetros que são utilizados no modelo, a elaboração de um único modelo matemático não seria capaz de atender a todas as especificações de sua indicação. Desta forma, cinco modelos matemáticos foram conduzidos, adotando como critério de estratificação os critérios de 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)].

Modelos matemáticos de sobrevida particionado e semi-Markovianos não homogêneos foram desenvolvidos para estimarem a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da introdução do ribociclibe ao tratamento preconizado com IA ou fulvestranto no tratamento de pacientes a partir dos 18 anos com CM HR+/HER2- localmente avançado ou metastático em primeira e segunda linhas. Para cada modelo, mais de um RCEI foi calculado, uma vez que foram definidos dois desfechos para efetividade (anos de vida ajustados pela qualidade – AVAQ e anos de vida ganhos - AV) e, para algumas comparações, mais de um comparador por modelo foi considerado.

Populações:

Cinco populações foram definidas com base nos critérios de elegibilidade dos estudos do programa MONALEESA, derivadas dos três estudos pivotais, conforme resumo na tabela abaixo:

Tabela 1. Definições das populações

| MODELO CEA | CM HR+/HER2- | | | | Status de menopausa | | Associação com | | Linha de tratamento | |
|-------------------------------|---------------------|------------------|-----------------|--------------|---------------------|---------------|----------------|--------------|---------------------|----|
| | Diagnóstico de novo | Recidiva precoce | Recidiva tardia | Falha pós TE | Pre/Perimenopausa | Pós-menopausa | IA | Fulvestranto | 1L | 2L |
| MONALEESA-2 (M-2) | X | | X | | | X | X | | X | |
| MONALEESA-7 (M-7) | X | X | X | | X | | X | | X | |
| MONALEESA-3 1L (M-3 A) | X | | | | | X | | X | X | |
| MONALEESA-3 1L (M-3 Bi) | | X | | | | X | | X | X | |
| MONALEESA-3 2L (M-3 Bii/Biii) | | | | X | | X | | X | | X |

Intervenções e comparadores:

As intervenções e os comparadores assumidos, por modelo, foram definidos com base em diretrizes clínicas e padrão de tratamento no Brasil e estão resumidos conforme:

Tabela 2. Intervenções e comparadores

| MODELO CEA | INTERVENÇÃO | COMPARADORES |
|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| MONALEESA-2 (M-2) | Ribociclibe + IA | Quimioterapia IA |
| MONALEESA-7 (M-7) | Ribociclibe + IA | Quimioterapia IA Tamoxifeno |
| MONALEESA-3 1L (M-3 A) | Ribociclibe + Fulvestranto | Quimioterapia IA Fulvestranto |
| MONALEESA-3 1L (M-3 Bi) | Ribociclibe + Fulvestranto | Fulvestranto |
| MONALEESA-3 2L (M-3 Bii/Biii) | Ribociclibe + Fulvestranto | Fulvestranto Quimioterapia |

IA: inibidores de aromatase

Os seguintes parâmetros abaixo foram comumente adotados nos cinco modelos de custo-efetividade:

Tabela 3. Parâmetros adotados nos modelos de custo-efetividade

| PARÂMETRO | DEFINIÇÃO |
|---------------------------|---|
| Perspectiva | Sistema de Saúde Suplementar como comprador dos serviços de saúde |
| Horizonte temporal | 40 anos (<i>lifetime</i>) |
| Taxa de desconto | 5% |
| Duração do ciclo | 28 dias |
| Desfechos | AVAC e anos de vida ganhos |

AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade

Estrutura do modelo:

O modelo M-2 é um modelo de sobrevida particionado. Os modelos M-7, M-3 A, M-3 Bi e M-3 Bii/Biii são modelos semi-Markovianos não homogêneos. Os estados de saúde dos modelos incluem sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida pós progressão (SPP) (ou progressão de doença – PD- no modelo M-2) e morte. Os pacientes no estado SLP podem permanecer nesse estado ou passar para o estado SPP/PD ou morte. Os pacientes na SPP/PD podem permanecer nesse estado ou transitar para o estado de morte. Os pacientes que entram no estado morte permanecem no estado durante todo o horizonte de tempo de modelagem (estado absoritivo).

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

Probabilidades de transição dos modelos:

Para os braços intervenção dos modelos, as probabilidades de eventos de SLP foram estimadas ajustando uma distribuição paramétrica aos dados individuais de tempo de falha do paciente dos respectivos estudos pivotais utilizados em cada modelo. Para as transições de SPP/PD de cada modelo, foi assumido a mesma probabilidade para todos os tratamentos, incluindo os comparadores, com base na parametrização definida. As probabilidades de morte em qualquer ciclo do modelo foram assumidas como não sendo menor do que a da população geral, onde foram consideradas as taxas de mortalidade

da população geral brasileira pareadas por idade e sexo, derivadas dos dados da tabela de vida específica do Brasil.

Uma série de distribuições foi testada, em modelagens restritas (onde um único parâmetro da distribuição de sobrevida pode variar entre os grupos) e irrestritas (todos os parâmetros da distribuição de sobrevida pode variar entre os grupos), utilizando o Flexsurv, um pacote R para modelagem paramétrica de dados de sobrevida. As distribuições a serem usadas no modelo foram selecionadas com base nas estatísticas de ajuste [Bayesian Information Criteria (BIC), Critérios de Informação de Akaike (AIC) e AIC com Correção (AICc)], na inspeção visual das distribuições de sobrevida, nas funções de risco (*hazard*), nas razões de risco (*hazard*) dependentes do tempo e nas plotagens de gráficos diagnóstico dos efeitos do tratamento, além da avaliação da plausibilidade clínica das curvas obtidas, por meio de validação com especialista. A mesma distribuição definida foi utilizada para os braços intervenção e controle.

Após a aplicação de todas as abordagens para a escolha das distribuições a serem utilizadas, as seguintes distribuições, por estado de saúde e para cada modelo, foram definidas para as parametrizações das curvas e estimativas das probabilidades de transição entre os estados:

Parametrização das curvas de sobrevida para as intervenções os estados de saúde do modelo:

Tabela 4. Parametrização das curvas de sobrevida para as intervenções nos estados de saúde do modelo

| MODELO CEA | SLP | SG |
|--------------------------------------|---------------------|---------------|
| MONALEESA-2 (M-2) | Gama | Gama |
| MONALEESA-7 (M-7) | Log-normal restrita | Weibull |
| MONALEESA-3 1L (M-3 A) | Log-normal restrita | Log-logística |
| MONALEESA-3 1L (M-3 Bi) | Exponencial | Exponencial |
| MONALEESA-3 2L (M-3 Bii/Biii) | Exponencial | Exponencial |

CEA: modelos de custo-efetividade; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global

Para estimar as probabilidades de transição do estado de SLP para os outros comparadores definidos nos modelos que não os comparadores utilizados nos estudos, estimativas de razão de risco (*Hazard ratios - HR*) relativas ao comparador do respectivo

estudo (IA ou fulvestranto) foram consideradas, sendo estas provenientes de meta-análises em rede de comparações indiretas, calculadas pela abordagem Bayesiana (M-2) ou frequentista (M-3 e M-7). No caso da estimativa de eficácia da quimioterapia, que foi tratada no modelo como um pool de possíveis opções (ver descrição a diante), considerou-se, em todos os modelos, o HR específico da molécula de maior eficácia, a fim de adotar uma perspectiva mais conservadora de análise, uma vez que estimativas de menores eficácias favoreceriam o grupo ribociclibe. Os HR resultantes das meta-análises utilizados estão explicitados abaixo.

Tabela 5. Estimativas de razão de risco relativas ao comparador do respectivo estudo, estimados por meta-análises.

| MODELO CEA | SLP |
|--------------------------------------|--|
| | Comparador e HR (IC 95%) |
| MONALEESA-2 (M-2) | Quimioterapia: 1,88 (0,48-7,38) |
| MONALEESA-7 (M-7) | Tamoxifeno: 1,26 (0,97, 1,64) Paclitaxel: 1,44 (1,22 , 1,69) Docetaxel: 0,88 (0,67 , 1,14) |
| MONALEESA-3 1L (M-3 A) | Paclitaxel: 1,80 (1,37 , 2,38) Docetaxel: 1,10 (0,78 , 1,56) IA: 1,25 (1,00 , 1,57) |
| MONALEESA-3 1L (M-3 Bi) | NA |
| MONALEESA-3 2L (M-3 Bii/Biii) | Paclitaxel 1,53 (0,89, 2,65) Docetaxel 0,94 (0,52, 1,68) |

SLP: sobrevida livre de progressão; NA: não se aplica; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança

*(*os dados para o único comparador considerado no modelo –fulvestranto- foram obtidos diretamente do estudo)*

Para SG/SPP, estimativas provenientes de meta-análise de comparação indireta somente foi possível de ser realizada para o modelo M-2. Para os demais modelos, assumiu-se, de maneira conservadora, as mesmas probabilidades obtidas pela parametrização das curvas dos estudos com o ribociclibe, por conta da ausência de evidências para os comparadores.

Para o modelo M-2, a seguinte razão de risco foi utilizada:

Tabela 6. Estimativas de razão de risco (*Hazard ratios* - *HR*) relativas ao comparador do estudo M-2.

| MODELO CEA | SLP Comparador e HR (IC 95%) |
|-------------------|---------------------------------|
| MONALEESA-2 (M-2) | Quimioterapia: 1,88 (0,48-7,38) |

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

A probabilidade de morte em qualquer ciclo do modelo, proveniente das estimativas dos estudos, foi assumida como não inferior às probabilidades de mortalidade por idade e sexo para a população em geral, que foram baseadas na tabela de vida definida com base nos dados do IBGE.

Eventos adversos

Os eventos adversos (EAs) considerados no modelo foram os EAs de grau 3 ou maior, de todas as causas, com uma incidência $\geq 5\%$ para qualquer um dos comparadores de interesse. A ocorrência dos eventos adversos assumida considerou as frequências obtidas nos estudos pivotais com ribociclib e, para os demais comparadores, nas estimativas obtidas dos estudos por meio de revisão da literatura. Os EAs considerados são apresentados na tabela abaixo. As respectivas frequências, para cada tratamento considerado, são reportadas nas seções correspondentes dos modelos.

Tabela 7 - Eventos adversos de grau ≥ 3 e incidência $\geq 5\%$

| EVENTO ADVERSO | |
|--------------------|----------------------------|
| Náusea | Aumento de ALT |
| Neutropenia febril | Aumento de GGT |
| Embolia pulmonar | Infecção |
| Vômitos | Neutropenia |
| Anemia | Neutropenia, assintomática |
| Diarreia | Pneumonia |

| | |
|--------------------------------------|------------|
| Fadiga | Estomatite |
| Hipertensão | Dor |
| Diminuição da contagem de leucócitos | |

Valores de utility

Os valores de *utility* para os estados de saúde foram obtidos com base nos resultados de avaliação de qualidade de vida dos estudos pivotais do programa MONALEESA e com dados provenientes de revisão de literatura, quando disponíveis. Apenas para o modelo M-2, que é um modelo de sobrevida particionado, os valores de *utility* para os demais comparadores são os mesmos dos braços do estudo M-2, sendo que a diferença entre os tratamentos se dá pelo tempo em que o paciente permanece no estado de saúde. Para os demais modelos, os valores de *utility* foram descontados por *disutilities* atribuídos aos eventos adversos específicos, de acordo com o perfil de EA do tratamento, e obtidos por revisão de literatura. Declínios nos valores de *utility* relacionados ao ganho da idade também foram considerados. Os valores obtidos, por estado de saúde, são reportados conforme abaixo:

Tabela 8. Valores de *utility* modelos M-7 e M-3

| ESTADO DE SAÚDE | Valores de utility | | | |
|--|--------------------|-------|--------|--------------|
| | M-7 | M-3 A | M-3 Bi | M-3 Bii/Biii |
| SLP em tratamento (ribo + comparador) | 0,8208 | 0,766 | 0,77 | 0,766 |
| SLP em tratamento (comparador + placebo) | 0,813 | 0,782 | 0,756 | 0,755 |
| SLP sem tratamento | 0,7788 | 0,731 | 0,816 | 0,778 |
| SPP/SG | 0,7491 | 0,732 | 0,701 | 0,692 |
| Fase terminal | -0,1932 | | | -0,112 |

Tabela 9. Valores de *utility* do modelo M-2

| ESTADO DE SAÚDE | M-2 |
|------------------------|------|
| SLP com resposta | 0,85 |
| SLP com doença estável | 0,83 |
| Doença em progressão | 0,78 |

Tabela 10. *Disutilities* atribuídos aos eventos adversos específicos

| EVENTO ADVERSO | Disutility |
|--------------------------------------|------------|
| Anemia | 0,115 |
| Diminuição da contagem de leucócitos | 0,15 |
| Diarreia | 0,103 |
| Fadiga | 0,115 |
| Hipertensão | 0,115 |
| Aumento de ALT | 0,115 |
| Aumento de GGT | 0,115 |
| Infecção | 0,116 |
| Neutropenia | 0,15 |
| Dor | 0,115 |
| Pneumonia | 0,116 |
| Síndrome PPE | 0,116 |
| Estomatite | 0,151 |
| Embolismo Pulmonar | 0,05 |
| Vômito | 0,05 |
| Nausea | 0,021 |

Custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados à aquisição dos medicamentos considerados, de administração e dispensação das opções terapêuticas parenterais, de tratamento dos eventos adversos, de progressão ou linhas subsequentes pós-progressão, seguimento e monitoramento do paciente e custos terminais.

Os custos de aquisição de medicamentos foram definidos com base no preço fábrica (PF18%), com aplicação de 18% de imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços (ICMS) publicado na lista de março 2019. Os custos dos comparadores foram estimados com base nos custos mensais de tratamento, multiplicados pelo tempo em SLP de cada terapia, sob a premissa de que o tratamento é interrompido de acordo com a progressão da doença. Já as terapias combinadas com ribociclibe tiveram seus custos calculados de acordo com as curvas de tempo em tratamento e intensidade de dose, de ambos os medicamentos, com base nos dados dos estudos pivotais. O tratamento quimioterápico teve seu custo estimado a partir do perfil de tratamento praticado no país e um custo médio foi calculado conforme a participação de mercado de cada medicamento. Para terapias administradas com base na área de superfície corporal (ASC) ou peso, dados estimados para a população brasileira foram considerados. Para medicamentos com administração via parenteral, os custos associados à administração foram considerados [via intramuscular (fulvestranto), subcutânea (goserrelina) e intravascular (quimioterapia)].

Os preços de todos os tratamentos considerados, que diferem a depender do modelo, conforme definições apresentadas acima na seção de intervenção e controle, foram definidos conforme:

Tabela 11. Custo dos tratamentos considerado

| Medicamento | Preço de lista | mg/μg por caixa | Via de administração | Custo administração (R\$) |
|---------------------|----------------|-----------------|----------------------|---------------------------|
| Ribociclibe 200mg | 5.054,40 | 4.200 | Oral | NA |
| Ribociclibe 400mg | 10.108,81 | 8.400 | Oral | NA |
| Ribociclibe 600mg | 15.163,21 | 12.600 | Oral | NA |
| Letrozol 2,5 mg | 730,5 | 1 | Oral | NA |
| Tamoxifeno 20 mg | 216,84 | 600 | Oral | NA |
| Quimioterapia | 6.516,83 | NA | IV | 486,19 |
| Fulvestranto 500 mg | 6882,97 | 500 | IM | 263,85 |

| | | | | |
|---------------------|--------|-----|------|--------|
| Gosserrelina 3,6 mg | 700,44 | 3,6 | SC | 263,85 |
| Anastrozol 1,0 mg | 712,86 | 28 | Oral | NA |

Os custos do tratamento dos EAs foram calculados multiplicando a incidência de EAs pelo custo de manejo desses eventos. O custo total de todos os EAs por paciente foi calculado pela soma desses custos entre os eventos e foram aplicados integralmente no primeiro ciclo do modelo, sob a premissa de que os eventos adversos graves ocorrem nos primeiros 12 meses de tratamento. Os custos de tratamento de EAs (por evento) foram estimados independentemente da estratégia de tratamento e foram estimados com base no padrão de recursos definido por especialista, sendo custeados de acordo com Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 5ª edição, conforme apresentados abaixo:

Tabela 12. Custo do tratamento dos eventos adversos

| Evento Adverso | Custo (R\$) |
|----------------------------------|-------------|
| Função hepática anormal | 513,78 |
| Anemia | 4.350,53 |
| Contagem de leucócitos diminuída | 1.367,75 |
| Diarreia | 1.860,65 |
| Fadiga | 439,38 |
| Hipertensão | 3.343,98 |
| Aumento de ALT | 513,78 |
| Aumento de GGT | 513,78 |
| Infecção | 4.557,02 |
| Neutropenia | 19.517,22 |
| Neutropenia, assintomática | 4.798,15 |
| Dor | 1.352,93 |
| Pneumonia | 4.557,02 |
| Neuropatia do nervo periférico | 218,82 |
| Síndrome da Eritrodisestesia | 1.028,55 |
| Palma-plantar | 1.099,94 |
| Estomatite | 2.290,00 |
| Vômito | 2.290,00 |
| Náusea | 2.290,00 |
| Embolismo Pulmonar | 2.593,00 |

Os modelos M-7, M3-A, M-3 Bi e M-3 Bii/Biii, diferentemente do modelo M-2, não incluem estados de saúde explícitos para linhas subsequentes de tratamento. No entanto, o modelo considera os custos de medicação e administração para o tratamento pós-progressão, aplicados uma única vez, no momento da progressão. Para o modelo M-2, os valores utilizados referem-se aos preços praticados no mercado, com base no preço fábrica (PF18%), com aplicação de 18% de imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços (ICMS) publicado na lista de março 2019.

Os custos de acompanhamento foram estimados com base na opinião de especialista atuante na saúde suplementar e os valores atribuídos foram baseados na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 5ª edição. Um valor fixo foi atribuído ao custo de final de vida, composto por estimativas de internação e serviços realizados em domicílio, baseados na opinião de especialistas, foi definido em R\$ 15.435,00

Análises de sensibilidade e cenário alternativo:

As análises de sensibilidade determinística univariada e probabilísticas foram conduzidas para avaliar as incertezas do modelo.

A análise de sensibilidade inclui o gráfico de tornado, nos quais um parâmetro numérico é variado para medir seu impacto na relação custo-benefício. Os parâmetros incluídos nas parcelas de tornado foram variados em +/- 25%, a fim de avaliar o impacto relativo desses parâmetros nas estimativas de custo-efetividade. As variáveis consideradas foram:

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

Para a análise de sensibilidade probabilística, diversos parâmetros foram variados simultaneamente para gerar amostragens de distribuições de probabilidade estimadas. O número de simulações realizadas variou foi de 1.000 iterações para o modelo M-2 e 500 para os demais modelos elaborados.

Os parâmetros amostrados e as respectivas distribuições utilizadas nos modelos estão resumidas abaixo:

Tabela 13. Análise de sensibilidade: parâmetros amostrados e suas distribuições nos modelos

| Modelos | Parâmetros | Distribuição |
|---------------|---|---------------------|
| M7, M3 | Dose relativa de intensidade | Normal |
| | Valores de utility por estado de saúde | Normal multivariada |
| | Parâmetros de SLP | Bootstrap |
| | Parâmetros de SPP | Bootstrap |
| | Tempo até descontinuação | Bootstrap |
| M-3 | Mix de tratamentos para primeira, segunda e terceira linha pós-progressão | Dirichlet (gama) |
| M-2 | Distribuições de sobrevida para SLP e SG | Normal multivariada |
| | Custos | Gama |
| | <i>Disutility</i> | Gama |

Um cenário alternativo, que considerou a população M-2 para comparar o custo-efetividade do ribociclibe em relação ao palbociclibe, também foi conduzido.

Os custos de aquisição de medicamentos foram definidos com base no preço fábrica (PF18%), com aplicação de 18% de imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços (ICMS) publicado na lista de março 2019.

Tabela 14. Preço do tratamento com palbociclibe

| Medicamento | Preço de lista (R\$) | mg/ μ g por caixa | Via de administração | Custo administração (R\$) |
|---------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|---------------------------|
| Palbociclibe 125 mg | 15.632,00 | 2653,8 | Oral | NA |
| Letrozol 2,5 mg | 631,00 | 686,00 | Oral | NA |

As estimativas de eficácia, com base em meta-análises em rede, que foram assumidas, são resumidas conforme a seguir.

Tabela 15. Parâmetros de eficácia assumidos para o palbociclibe em relação ao letrozol.

| Parâmetros | Valores adotados |
|------------|----------------------------------|
| SLP | HR (IC 95%): 0,580 (0,46-0,72) |
| SG | HR (IC 95%): 0,813 (0,492-1,345) |

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global. HR: hazard ratio, IC: intervalo de confiança

A metodologia assumida é a mesma descrita no caso-base e os valores de utility para os estados e custos de eventos adversos do modelo assumidos para essa comparação são os mesmos. As frequências de eventos adversos utilizadas foram baseadas no estudo PALOMA-2.

RESULTADOS:

Considerando o comparador quimioterapia, o ribociclibe associado a TE apresentou RCEI variando entre R\$ 120-180 mil por AVAQ em primeira linha nas mulheres pré/perí e pós-menopáusicas, a R\$ 317 mil por AVAQ em segunda linha nas mulheres pós-menopáusicas.

Os resultados dos modelos de custo-efetividade para os demais comparadores e desfechos de efetividade estão resumidos conforme tabela abaixo:

Tabela 16. Resultados dos modelos de custo-efetividade e desfechos de efetividade

| M-2 | | | |
|---------------|-------------------|-------------------------|--------------------|
| | Custo incremental | AVAQ incremental | RCUI |
| Quimioterapia | R\$ 144.244 | 0,76 | R\$ 189.192 |
| | | AV incremental | RCEI |
| | | 0,41 | R\$ 354.743 |
| IA | R\$ 296.140 | AVAQ incremental | RCUI |
| | | 1,23 | R\$ 241.048 |
| | | AV incremental | RCEI |
| | | 1,83 | R\$ 161.808 |

| M-7 | | | |
|-----------------------|-------------------|------------------|-------------|
| | Custo incremental | AVAQ incremental | RCUI |
| Quimioterapia | R\$ 143.413 | 1,14 | R\$ 126.222 |
| | | AV incremental | RCEI |
| | | 0,98 | R\$ 146.695 |
| IA | R\$ 350.791 | AVAQ incremental | RCUI |
| | | 1,13 | R\$ 309.328 |
| | | AV incremental | RCEI |
| | | 1,38 | R\$ 254.635 |
| Tamoxifeno | R\$ 368.476 | AVAQ incremental | RCUI |
| | | 1,60 | R\$ 230.085 |
| | | AV incremental | RCEI |
| | | 1,96 | R\$ 188.424 |
| M-3 1L (M-3 A) | | | |
| | Custo incremental | AVAQ incremental | RCUI |
| Quimioterapia | R\$ 555.388 | 1,17 | R\$ 473.330 |
| | | AV incremental | RCEI |
| | | 1,3 | R\$ 426.666 |
| IA | R\$ 761.452 | AVAQ incremental | RCUI |
| | | 1,12 | R\$ 677.445 |
| | | AV incremental | RCEI |
| | | 1,6 | R\$ 475.040 |
| Fulvestranto | R\$ 531.392 | AVAQ incremental | RCUI |
| | | 0,71 | R\$ 749.403 |
| | | AV incremental | RCEI |
| | | 1,06 | R\$ 500.122 |
| M-3 1L (M-3 Bi) | | | |
| | Custo incremental | AVAQ incremental | RCUI |
| Fulvestranto | R\$ 243.435 | 0,44 | R\$ 551.155 |
| | | AV incremental | RCEI |
| | | 0,57 | R\$ 425.809 |
| M-3 2L (M-3 Bii/Biii) | | | |
| | Custo incremental | AVAQ incremental | RCUI |
| Quimioterapia | R\$ 317.409 | 0,64 | R\$ 494.658 |
| | | AV incremental | RCEI |
| | | 0,65 | R\$ 490.437 |
| Fulvestranto | R\$ 324.771 | AVAQ incremental | RCUI |
| | | 0,55 | R\$ 593.210 |
| | | AV incremental | RCEI |
| | | 0,71 | R\$ 460.314 |

Análise de sensibilidade e cenário alternativo:

Nas análises de sensibilidade determinísticas univariadas, as variáveis com maior grau de incerteza, que mais impactaram na estimativa da RCEI para o desfecho de efetividade AVAQ foram as estimativas de eficácias comparadores do modelo,

obtidas por meio de meta-análises em rede. Para o modelo M-2, a taxa de desconto aplicada aos desfechos de eficácia foi a que teve maior impacto nas estimativas da RCEI por AVAQ.

Em relação às análises probabilísticas, os achados entre todos os modelos demonstraram ser consistentes com os resultados principais dos estudos.

Em relação à análise de cenário, o ribociclibe + letrozol demonstrou ser uma tecnologia dominante em relação ao palbociclibe + letrozol. 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, o que evidencia que o ribociclibe gera economias ao sistema de saúde quando comparado à alternativa de sua classe.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES:

Para avaliar a viabilidade econômica da incorporação do ribociclibe no contexto do Sistema de Saúde Suplementar (SSS), dois tipos de estudo de avaliações econômicas foram realizados, sendo estes representados por estudos de custo-efetividade e análise de impacto orçamentário.

Na presente análise de custo-efetividade, cinco modelos foram originalmente elaborados, desenvolvidos com base nas definições das boas práticas de pesquisa para modelos econômicos, de modo a mimetizar a história natural da doença e capturar sua complexidade. Para tanto, além dos parâmetros de eficácia, as probabilidades de eventos adversos e os custos de seus tratamentos foram também contemplados na dinâmica dos modelos. Ainda, as propostas de modelo apresentadas não limitaram seus resultados aos comparadores utilizados nos estudos, uma vez que não necessariamente tais comparadores representam o padrão de tratamento local, o que pode limitar a utilização dos resultados na tomada de decisão dos gestores em saúde.

Os resultados dos estudos sugerem que o tratamento com ribociclibe associado aos IA ou fulvestranto, independente do status de menopausa ou linha de tratamento administrado, proporciona ganhos significativos em efetividade, com um custo adicional ao sistema. As RCEIs por AVAQ variaram entre R\$ 120-180 mil na comparação entre ribociclibe + IA e quimioterapia no tratamento em primeira linha de mulheres na pré/peri e pós-menopausa, sendo da ordem de R\$ 490 mil na comparação entre ribociclibe + fulvestranto e quimioterapia no tratamento em segunda linha de mulheres na pós-menopausa.

O Brasil não possui um limiar de custo-efetividade formalmente definido, tanto para o sistema público, quanto para o sistema privado de saúde. Entretanto, a adoção de até três Produtos Internos Brutos (PIB) *per capita*, conforme recomendado pela OMS, tem sido informalmente utilizada para permitir discussões sobre priorização de incorporações com base nesse critério. Porém, recentemente, a OMS retirou a recomendação, por considerar que esse limiar não possui a especificidade necessária para a tomada de decisão em todos os países, podendo levar a decisões errôneas na alocação de recursos. No Brasil, esse valor de três PIB per capita é estimado em R\$ 94.761,00, valor este que, se assumido-o como limiar para custo-efetividade, não permitiria considerar o ribociclibe custo-efetivo em relação aos comparadores considerados.

Análises de custo-efetividade (ACE) podem informar decisões sobre como maximizar retornos em saúde com recursos limitados e a custo-efetividade de uma tecnologia é um critério utilizado na tomada de decisão em muitos países que adotam a Avaliação de Tecnologias em Saúde como parte do processo de incorporação de novas tecnologias. No entanto, em muitos países, os orçamentos de saúde não são grandes o suficiente para financiar todas as intervenções com razões de custo-efetividade incremental (RCEI) abaixo do limiar aceito de disposição a pagar, e cada vez mais outros critérios têm ganhado destaque na composição da tomada de decisão. Isto porque, ainda que importantes, limitações importantes existem com os métodos tradicionais de ACE, especialmente porque eles pressupõem a existência de apenas uma suposição importante – o orçamento dos sistemas de saúde. No entanto, evidências sugerem que muitos outros constructos afetam os tomadores de decisão, tais como a organização do sistema de saúde, os custos de implementação da mudança, questões políticas, perspectiva e valoração pela sociedade do benefício de uma dada tecnologia, que devem ser consideradas na tomada de decisão em saúde. De especial importância são as limitações atreladas às incertezas estruturais e incertezas em relação aos parâmetros de entrada de eficácia e custos do modelo, que devem ser sempre consideradas na interpretação cautelosa dos achados de um estudo de CE, independente da tendência do resultado.

Ainda que as RCEIs estejam acima de um limiar adotado, os resultados devem ser interpretados dentro de uma priorização de contexto clínico da proposta de incorporação da tecnologia e da viabilidade de sua incorporação. A relevância do CM é indiscutível, especialmente no cenário avançado, como no caso do CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático, de indicação para o uso do ribociclibe. o CM HR+/HER2-

localmente avançado/metastático é uma doença incurável e, por isso, o objetivo do tratamento é otimizar o tempo de sobrevida com qualidade de vida, com perfil aceitável de eventos adversos. Os estudos do programa MONALEESA demonstraram que o uso de ribociclibe, independente da associação, foi significativamente superior ao respectivo comparador em monoterapia no desfecho SLP, prolongando de forma significativa o tempo até a progressão da doença, com perfil de segurança aceitável e altamente gerenciável.

Além de sua eficácia e segurança demonstradas, o ribociclibe foi altamente favorável nos desfechos que mensuram os benefícios do tratamento para os pacientes (desfechos PRO – do inglês *Patients-Reported Outcomes*). Porque a linha de tratamento do CM melhorou muito nos últimos anos, as pacientes vivem mais com a condição clínica, tendo esta um impacto substancial em suas vidas. Consequentemente, a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) tem se tornado um desfecho de relevância crescente na prática clínica, sendo considerado parte integrante do tratamento de pacientes com câncer. Nos estudos MONALEESA, o uso de ribociclibe melhorou significativamente a qualidade de vida das pacientes mais jovens, na peri/pré-menopausa, em relação ao tratamento em monoterapia de sua associação; e, nas mulheres pós-menopáusicas, promoveu a manutenção da qualidade de vida, independentemente de sua associação, melhorando precocemente o sentimento de dor, entre a oitava semana e 15º ciclo de tratamento, quando associado ao IA.

Tais achados são extremamente importantes, haja visto que o CM é uma experiência muito onerosa para a vida da paciente, marcada por desafios físicos, emocionais e psicológicos. Além de ser uma experiência traumática, que muda a vida do paciente, está associado a altos níveis de ansiedade, dor física e sofrimento emocional, com prejuízo na auto-imagem e auto-estima, sexualidade e feminilidade da mulher. Especialmente as mulheres mais jovens enfrentam questões específicas da idade que prejudicam ainda mais sua QVRS. Com o tratamento sistêmico, muitas mulheres expressam preocupação com a fertilidade, experimentando início súbito da menopausa, por causa da supressão ovariana. Além do grave impacto pessoal nas pacientes, a manifestação clínica da doença difere em relação às mulheres com idade mais avançada, sendo que os tumores identificados ao diagnóstico são, geralmente, maiores e mais agressivos, exigindo tratamentos mais intensos e custosos em comparação com mulheres com idade mais avançada.

Porque as análises de custo-efetividade são feitas sobre a perspectiva do pagador, os resultados podem acabar superestimados em relação às análises que poderiam ser

feitas sob a perspectiva da sociedade. Como as mulheres jovens estão no mercado de trabalho, a condição clínica ou o tratamento podem interromper a carreira e ter um impacto negativo duradouro em sua renda familiar, deixando de contribuir como força de trabalho, gerando prejuízos econômicos significantes. A escolha da perspectiva pode influenciar fortemente as estimativas da RCEI e, desta forma, a tomada de decisão também deveria incorporar resultados de ACE com base na perspectiva da sociedade, como já acontece em alguns países.

Enquanto que a ACE ainda é um critério utilizado para alocação de recursos em saúde, o interesse em avaliar o *affordability* também aumentou na última década. A diferenciação do conceito de custo-efetividade e o *affordability* pode ser confusa porque a ACE parece explicar o *affordability*, por avaliar o valor de uma intervenção em relação a uma medida de limiar de disposição a pagar por melhorias na saúde. No entanto, a ACE aborda o *affordability* apenas indireta e incompletamente. As avaliações de impacto orçamentário (AIO) são uma parte essencial de uma avaliação econômica abrangente de uma intervenção de saúde, cada vez mais exigidas para reembolso por parte das autoridades regulatórias em vários países, incluindo o Brasil. AS AIOs são complementares às ACEs, fornecendo aos tomadores de decisão informações adicionais sobre as consequências financeiras da cobertura e do reembolso de novas tecnologias e viabilidade de sua incorporação. Nesse sentido, a análise de impacto orçamentário conduzida na presente proposta de incorporação (apresentada em documento independente) evidenciou um investimento incremental acumulado em 3 anos de R\$ 140.828.503,00, o que não torna inviável a incorporação do ribociclibe, principalmente se ponderada pelos seus benefícios altamente relevantes para o paciente, além de não requerer investimentos adicionais para sua implementação no sistema.

É importante ressaltar, ainda, que o ribociclibe oferece um valor incomparável aos sistemas de saúde, pois sua posologia não difere a depender da especificidade da população indicada (mulheres na pré/peri e pós-menopausa), combinação utilizada (IA ou fulvestranto) e linhas de tratamento (primeira e segunda linhas). Além disso, seu esquema de precificação aprovado é mais vantajoso na perspectiva do pagador/gestor de saúde, pois ocorrem reduções de preço proporcionais às reduções de dose da apresentação, nas ocasiões em que o paciente precisa reduzir a dose para o gerenciamento dos eventos adversos. Mais que isso, todas as apresentações disponíveis utilizam a mesma dosagem de ribociclibe (200mg), não permitindo ocorrer perdas de medicamento por conta das reduções de dose. Dessa forma, quando

comparado a uma alternativa de mesma classe, como o palbociclibe, o ribociclibe gera economia ao sistema de saúde, já que o preço do palbociclibe é o mesmo, independentemente das reduções proporcionais de dose da caixa do medicamento, e as dosagens são distintas entre as apresentações (125 mg, 100 mg ou 75 mg). Tal esquema de precificação acarreta em maior custo do tratamento e desperdício de medicamentos, porque a dose anterior não pode ser dividida ou guardada para uso posterior e, dessa forma, as cápsulas não consumidas do suprimento anterior, antes da troca de dose, precisam ser descartadas. O impacto prático dessa diferença na posologia e esquema de precificação foi evidenciado por estudos que utilizaram dados provenientes de vida real, estimando um prejuízo variando entre USD 3604 a USD 5471 por paciente em 8,7 meses em amostra de 1242 pacientes estudada.

Estudos de custo-efetividade comparando ribociclibe e palbociclibe, ambos associados ao letrozol no tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM HR+/HER2-localmente avançado ou metastático, evidenciaram que o uso de ribociclibe é uma estratégia dominante (*cost saving*) na perspectiva do sistema de saúde privado norte-americano ou mesmo custo-efetiva na perspectiva do Sistema Nacional de Saúde da Espanha. Os estudos utilizaram modelos de mesma lógica e método, porém custeados conforme as perspectivas de cada país. O modelo norte-americano adotou um horizonte temporal de 40 anos e o modelo espanhol um horizonte de 15 anos. Os resultados do estudo norte-americano evidenciaram que o ribociclibe mais letrozol foi dominante versus palbociclibe mais letrozol, com uma economia de custo de \$ 43.037 e um ganho de 0,086 AVAQs. O estudo espanhol evidenciou um maior benefício (0,437 e 0,285 anos de vida ganhos e anos de vida ajustados pela qualidade adquiridos, respectivamente) e um custo ligeiramente superior (€ 439,86) para o ribociclibe + letrozol em comparação com o palbociclib + letrozole. As RCEIs foram de € 1.007,69 por AV ganho e € 1.543,62 por AVAQ ganho, respectivamente. Cabe ressaltar que nesse estudo espanhol o ribociclibe só não foi dominante porque existem diferenças importantes no preço do medicamento naquele país (ribociclibe 600 mg € 4.444,44 e palbociclibe 125 mg € 3.600). No estudo norte-americano, assim como os preços praticados no Brasil, existe uma paridade de preços entre as moléculas (EUA: ribociclibe 600 mg USD 10.950 e palbociclibe 125 mg 10.963; Brasil: ribociclibe 600 mg: R\$ 15.163,21 e palbociclibe 125 mg: 15.632,18). Essa discussão dos resultados é apresentada pelos próprios autores do estudo, que evidenciaram que uma redução de apenas 0,50% no preço do ribocilbe já o tornaria a opção de escolha de tratamento, dominando o palbociclibe. Se os preços fossem equiparados, segundo a análise dos autores, as economias com o uso do

ribociclib como opção de inibidor de CDK4/6 seriam de € 16.321,32 por paciente tratado.

Porque o modelo apresentado na presente proposta de incorporação do ribociclibe ao SSS é o mesmo modelo que os dois estudos publicados utilizaram e porque permite a inclusão do palbociclibe como opção de comparação, a mesma análise foi conduzida utilizando dados de contexto nacional, para avaliar as relações de custo-efetividade sob a perspectiva do SSS do Brasil. Utilizando a metodologia do estudo de custo-efetividade para a população de mulheres na pós-menopausa com CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático, detalhadamente descrita no presente dossiê, a avaliação do custo-efetividade do ribociclibe, comparado ao palbociclibe, ambos em associação ao letrozol, evidenciou resultados consistentes com os estudos conduzidos em outros países, demonstrando que o ribociclibe é dominante em relação ao palbociclibe na perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro. Assim, foi observado um incremento descontado de 0,14 AVAQS e 0,22 AV ganhos e uma economia de R\$ 113.618 por paciente tratado. A ampliação dessas análises para a associação dos inibidores CDK4/6 com fulvestranto não foi conduzida, pois as populações diferem de forma substancial entre os estudos e o palbociclibe não foi avaliado em associação ao fulvestranto em primeira linha, de modo que as populações não são comparáveis entre si. Além disso, o palbociclibe não pode ser avaliado em mulheres pré-menopáusicas em associação ao IA, pois ele não foi estudado nessa população.

Desta forma, diante do discutido, pode-se concluir que o ribociclibe é o único inibidor CDK 4/6 que, associado aos IA ou fulvestranto, demonstrou retardar de forma significativa a progressão da doença em pacientes pre, peri e pós menopausa com CM avançado/metastático em primeira e segunda linhas, nas condições de diagnóstico *de novo* e nos casos em que ocorrem recidivas precoces ou tardias após tratamento adjuvante, mantendo ou melhorando a QVRS, com um perfil de segurança aceitável e gerenciável mediante redução de dose. Além de sua superioridade clínica quando comparado às monoterapias com TE, os resultados dos estudos econômicos demonstram a viabilidade econômica de sua incorporação na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar, sendo a opção mais econômica de sua classe para o sistema.

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA:

O câncer da mama (CM) é o tipo de câncer mais frequente e incidente entre as mulheres em todo o mundo e representa uma carga de doença global altamente significativa, com alta incidência, prevalência e taxas de mortalidade. O CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático é incurável e, por isso, é considerado uma doença grave, cujo tratamento foca na otimização do tempo de sobrevida com qualidade de vida, com perfil aceitável de eventos adversos.

A hormonioterapia é o principal tratamento, mas sua efetividade é comprometida por causa da resistência intrínseca ou desenvolvida com o uso das terapias, o que representa um grande desafio clínico e a necessidade de avaliação de novas opções terapêuticas mais eficazes para o tratamento dessa condição clínica.

As terapias direcionadas com inibidores de quinase ciclina-dependentes CDK4/6 em combinação com um IA ou fulvestranto, ou inibidor de mTOR (everolimo) em combinação com IA esteroide, atuam em uma variedade de mecanismos de resistência à TE, inibindo vias de sinalização alternativas, que também estão envolvidas na proliferação celular do tumor, demonstrando melhorar a sobrevida livre de progressão (SLP) quando comparada à TE padrão, em primeira ou segunda linhas de tratamento.

Ribociclib (Kisqali™) é um inibidor CDK4/6 aprovado no Brasil para o tratamento de CM HR+/HER2- localmente avançado ou metastático, em combinação com um IA ou fulvestranto, já recomendado por diversas diretrizes clínicas nacionais e internacionais. Quando administrado em mulheres na pré/peri menopausa, o tratamento deve ser combinado a um LHRH (goserrelina).

Os três estudos pivotais, que compõem o programa MONALEESA, permitiram a avaliação do ribociclib em associação com IA (letrozol e anastrozol), fulvestranto, em primeira e em segunda linhas, em mulheres na pré/peri menopausa e na pós-menopausa com CM HR+/HER2-localmente avançado/metastático. Seus resultados demonstraram que o uso de ribociclib, em associação com IA ou fulvestranto, foi significativamente superior ao respectivo comparador em monoterapia (mais placebo) no desfecho SLP, prolongando de forma significativa o tempo até a progressão da doença. Além disso, a magnitude de redução de risco para progressão foi consistente e clinicamente relevante em todos os estudos, independentemente do *status* de menopausa da paciente, tratamento associado e respectivo comparador em monoterapia ou linha de tratamento em que os tratamentos foram administrados. Ainda,

dentro de cada condição e comparador estudados, os resultados também foram similares e consistentes em todas as análises de subgrupos consideradas, bem como para os desfechos secundários de taxas de resposta global e taxa de benefício clínico.

Ainda que a avaliação das evidências científicas apresentadas na presente submissão tenham demonstrado, com alto grau de confiabilidade (por serem estudos que apresentaram baixo risco de viés), que o ribociclibe associado ao IA ou fulvestranto é eficaz e seguro no tratamento das pacientes que sua indicação contempla, há a necessidade de avaliar sua viabilidade econômica no contexto dos sistemas de saúde, em âmbito nacional. Os resultados provenientes das análises de custo-efetividade combinadas às de avaliação de impacto orçamentário fornecem os mais importantes dados para os tomadores de decisão em saúde. Dessa forma, o propósito do presente estudo foi avaliar as relações de custo-efetividade do ribociclibe associado ao IA ou fulvestranto em relação aos comparadores atualmente disponíveis no sistema de saúde suplementar (SSS) para subsidiar a tomada de decisão em relação à incorporação do ribociclibe nessa perspectiva.

2 OBJETIVOS:

Avaliar as relações de custo-efetividade do tratamento com ribociclibe associado aos inibidores de aromatase (IA) ou fulvestranto em relação às alternativas terapêuticas atualmente disponíveis, no tratamento de primeira e segunda linhas de mulheres pré, peri ou pós-menopáusicas com câncer de mama (CM) HR+/HER2- localmente avançado ou metastático.

3 MÉTODOS:

A análise de custo-efetividade foi conduzida com base na indicação do ribociclibe para o tratamento de pacientes > 18 anos com CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático, associado a um inibidor de aromatase (letrozol ou anastrozol) ou fulvestranto podendo ser utilizado no tratamento em primeira e segunda linhas. No caso do tratamento das mulheres na pré/peri-menopausa, a terapia endócrina está associada também a um agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH).

Entretanto, porque os padrões de tratamento são diferentes na mulher na pré-menopausa e pós-menopausa, porque o ribociclibe pode ser em mais de uma linha,

associado a diferentes terapias endócrinas (TE), e porque as estimativas de eficácia e propostas de participação de mercado variam nesses contextos, um único modelo de custo-efetividade não seria capaz integrar todas essas especificações, motivo pelo qual mais de um modelo foi elaborado.

O critério de estratificação adotado para dar conta dessas especificações foi a estratificação das análises de acordo com as características das populações incluídas nos estudos do programa MONALEESA [estudos MONALEESA-2 (M2), MONALEESA-3 e MONALEESA-7 (M7)]. Os modelos são denominados como M-2, M-7, M-3 A, M-3 Bi e M-3 Bii/Biii, conforme definições a seguir.

Desta forma, modelos matemáticos de sobrevida particionado e semi-Markovianos não homogêneos foram desenvolvidos para estimarem a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da introdução do ribociclibe ao tratamento preconizado com IA ou fulvestranto em relação aos tratamentos já disponíveis no SSS. Para cada modelo, mais de um RCEI foi calculado, uma vez que foram definidos dois desfechos para efetividade (anos de vida ajustados pela qualidade – QALY e anos de vida salvos - AV) e, para algumas comparações, mais de um comparador por modelo foi considerado.

3.2.1. 3.1. MODELO M-2

Ribociclibe + IA em 1L nas mulheres pós-menopáusicas com CM HR+/HER2- localmente avançado ou metastático (estudo M-2)

Um modelo de sobrevida particionado foi construído para estimar a SLP, sobrevida pós-progressão (SPP), anos de vida ganho (AV), AVAQs e custos dos tratamentos do CM metastático HR +/- HER2- em pacientes na pós-menopausa que não receberam nenhum TE prévio no cenário avançado, e que supostamente recebem tratamento com ribociclibe associado ao letrozol ou outros tratamentos para essa indicação. O modelo foi desenvolvido no Microsoft Excel. As probabilidades de transição de estados de saúde, valores de utility, duração e intensidade do tratamento, e as probabilidades de eventos adversos foram baseados nos dados do estudo MONALEESA-2 e outras fontes publicadas. Os parâmetros de custos foram estimados com base em dados de fontes secundárias. A relação custo-efetividade incremental (RCEI) foi expressa em termos do custo incremental por AVAQ ganho. O detalhamento do método é descrito a seguir.

3.1.1 População:

A população alvo avaliada foi de mulheres na pós-menopausa, com CM HR+/HER2- localmente avançado ou metastático, que não receberam tratamento sistêmico prévio com TE. Essa população inclui as 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 incluída no estudo MONALEESA-2.

3.1.2 Intervenção:

A intervenção de interesse é o ribociclibe associado ao letrozol. Foi assumido que o ribociclibe foi administrado na dose de 600 mg por via oral (3 comprimidos), uma vez ao dia, por via oral, 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. Essa descrição corresponde ao braço intervenção do estudo MONALEESA-3.

3.1.3 Comparadores

O modelo permite considerar diferentes comparadores no caso-base. Entretanto, a quimioterapia foi considerada o principal comparador, porque é o tratamento mais utilizado no cenário nacional em primeira linha LACOG¹, e está incluído no rol da ANS. Os comparadores considerados no modelo foram:

- Quimioterapia;
- Letrozol e anastrozol: foram considerados como classe, de inibidores de aromatase (IA);

3.1.4 Perspectiva:

Foi adotada a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) como fonte pagadora de serviços de saúde. Foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados neste contexto, sendo excluídos os custos indiretos, não aplicáveis à perspectiva adotada.

3.1.5 Horizonte Temporal

Foi considerado um horizonte temporal de toda a vida, de extensão de 40 anos, assumindo que todos os pacientes morrerão antes de atingir 100 anos de idade, para avaliação da relação de custo e efetividade dos diferentes tratamentos avaliados. Esse horizonte de tempo é assumido como o horizonte de toda vida (*lifetime*) consistente com as boas práticas recomendadas para análise de custo-efetividade ^{2,3}.

3.1.6 Duração do ciclo:

A periodicidade do ciclo é de 28 dias (aproximadamente mensal). A correção de meio ciclo foi empregada.

3.1.7 Taxa de desconto:

Uma taxa de desconto de 5% foi aplicada para os custos e desfechos de efetividade, conforme especificado pelas Diretrizes Metodológicas de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde⁴.

3.1.8 Desfechos:

Os desfechos de efetividade considerados foram anos de vida (AV) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ).

Todas as medidas de eficácia foram calculadas na forma descontada e não descontada, com o desconto aplicado anualmente, começando no final do primeiro ano do período de projeção do modelo. Os resultados foram apresentados considerando as estimativas descontadas.

3.1.9 Definição de razão de custo-efetividade incremental:

Para cada comparação, as medidas de custo-efetividade incluíram o custo por AV ganhos e o custo por AVAQ salvo.

A razão de custo efetividade incremental foi calculada para cada um dos desfechos considerados, conforme as seguintes fórmulas:

$$RCEI: (Cost_{RIB+IA} - Cost_{Comparador}) / (AV_{RIB+IA} - AV_{Comparador})$$

$$RCEI: (Cost_{RIB+IA} - Cost_{Comparador}) / (AVAQ_{RIB+IA} - AVAQ_{Comparador})$$

3.1.10 Estrutura do modelo:

Um modelo de sobrevida particionado foi construído para avaliar o custo-efetividade do tratamento em primeira linha de pacientes na pós-menopausa com CM HR+/HER2- com ribociclibe + letrozol em relação aos comparadores definidos. Os estados do modelo incluem sobrevida livre de progressão (SLP), progressão de doença (PD) e um único estado para a morte (todas as causas). O estado de SLP foi subdividido em dois sobestados correspondentes a SLP com resposta (completa ou parcial) e SLP com doença estável. Esses estados adicionais foram usados para gerar pesos de *utility* específicos do tratamento e da média de resposta dentro do estado de PD, capturando, assim, os benefícios de qualidade de vida (QV) da resposta do tumor.

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

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

A apresentação esquemática do modelo é representada conforme figura abaixo:

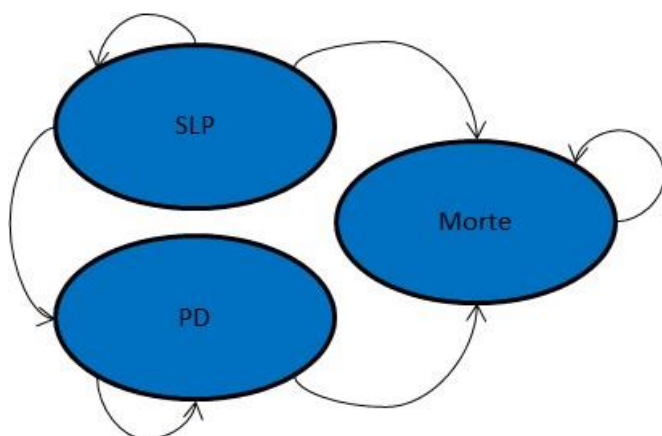


Figura 1. Esquematização do modelo M-2.

3.1.11 Estimativas do modelo (dados de entrada ou inputs do modelo):

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

3.1.11.1 Probabilidades de transição do modelo:

Com mencionado previamente, o modelo econômico baseia-se em uma abordagem de sobrevida particionada para determinar a proporção de pacientes em cada estado de saúde previamente definido (SLP, com resposta ou doença estável, PD e morte). Essa abordagem apoia-se em dois pilares principais: SG e SLP. A primeira é utilizada para determinar os pacientes que estão vivos, enquanto a segunda é utilizada para determinar o número de pacientes vivos e livres de progressão. A combinação das duas informações é utilizada para se estimar o número de pacientes com PD, conforme a Equação 1

Equação 1. Definição geral de um modelo de sobrevida particionado.

$$SLP = P_{SLP}(t)$$

$$Morte = 1 - P_{SG}(t)$$

$$PD = P_{SG}(t) - P_{SLP}(t)$$

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

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

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

Dados individuais do estudo MONALEESA-2 para ribociclibe + letrozol e letrozol: no caso da comparação entre a terapia *add-on* com Kisqali™ (succinato de ribociclibe) e letrozol (monoterapia), foram utilizados os dados individuais do estudo MONALEESA-2 para as curvas de SG e SLP para definir as probabilidades de transição de cada opção terapêutica. Inicialmente foi selecionado o tipo de modelo de poderia ser utilizado para cada desfecho (modelos de efeito proporcional ou modelos de sobrevida independentes), baseado na inspeção visual do gráfico do log do Hazard cumulativo. Curvas paralelas no gráfico indicam que a suposição de riscos proporcionais mantém o significado de que a sobrevida pode ser analisada usando um modelo de riscos proporcionais. Por outro lado, as curvas não paralelas indicam que o efeito do tratamento muda com o tempo e que a suposição de riscos proporcionais não é válida. Sob essas condições, recomenda-se que os modelos de sobrevivência independentes sejam ajustados aos dados de cada braço do estudo. Isso permitiria a variação nos parâmetros de forma (localização) e escala (taxa) entre os braços de tratamento, o que levaria a diferenças de sobrevivência que variam ao longo do tempo quando aplicadas no modelo econômico.

HR de comparação indireta para os comparadores (network meta-analysis): uma vez que não existem dados de comparação direta entre Kisqali™ (succinato de ribociclibe) e os outros comparadores incluídos na análise (anastrozol, e quimioterapia) a estratégia de parametrização das curvas individuais não é possível de ser realizada. Neste caso, deve ser recorrer a uma estimativa das curvas dos comparadores por meio de uma comparação indireta, aplicando-se os HR dos mesmos em relação a curva parametrizada do comparador comum que, no caso, é o letrozol. É importante ressaltar que esta é uma prática comum na elaboração de modelos econômicos e, quando seguindo os devidos requisitos de boas práticas, não traz inconsistências significativas aos resultados⁵. Para tanto, uma meta-análise em rede, de abordagem Bayesiana, foi conduzida.

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

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

A distribuição de escolha para parametrização de cada uma das curvas foi definida pela combinação de critérios estatísticos e clínicos. As curvas de melhor ajuste, de acordo com o *Akaike Information Criteria* (AIC), foram submetidas ao crivo de especialistas para a definição daquela que melhor representaria a história natural da doença (plausibilidade clínica).

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

Os parâmetros definidos para a modelagem dos dados de eficácia utilizados no modelo estão descritos nas seções a seguir.

3.1.11.1.1 Probabilidades para os eventos SLP para os tratamentos utilizados nos estudos:

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

A Tabela 17 apresenta os valores do AIC para as funções paramétricas avaliadas, por comparador.

Tabela 17. AIC por função paramétrica de sobrevivência e comparador.

| Rank [*] | Função | Ribociclib | Letrozol |
|-------------------|--------------------|------------|----------|
| 1 | Log-normal | 874,33 | 1.223,73 |
| 2 | Gamma generalizada | 879,62 | 1.225,73 |
| 3 | Gamma | 878,09 | 1.226,08 |
| 4 | Weibull | 878,48 | 1.226,60 |

| | | | |
|---|---------------|--------|----------|
| 5 | Log-logística | 877,45 | 1.228,11 |
| 6 | Gompertz | 880,17 | 1.228,63 |
| 7 | Exponencial | 874,87 | 1.232,03 |

* Pelo critério AIC de letrozol.

As distribuições de melhor ajuste de acordo com o critério AIC foram log-normal, gamma generalizada e gamma. No entanto, o especialista consultado considerou que predição das funções log-normal, gamma generalizada e log-logística, de que aproximadamente 5% dos pacientes estariam em SLP em 5 anos de acompanhamento, é exagerada. Segundo o mesmo, as funções de Weibull e gamma apresentam valores de SLP mais plausíveis, em longo prazo, sendo a função gamma aquela que projeta valores mais conservadores. Dessa forma, a curva de eleição para a parametrização da SLP foi a função gamma.

3.1.11.1.2 Probabilidade de transição para SLP para os comparadores:

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

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

Os HR para SLP foram obtidos por meio de uma meta-análise em rede conduzida, cujos resultados são apresentados na tabela abaixo.

Tabela 18. HR utilizados para a comparação indireta - SLP.

| Comparador | HR (vs. letrozol) | IC95% |
|----------------------------------|-------------------|-------------|
| Fulvestranto + anastrozol | 0,810 | 0,670-0,980 |
| Fulvestranto | 0,800 | 0,640-1,000 |
| Quimioterapia | 1,880 | 0,480-7,380 |
| Tamoxifeno | 1,190 | 0,952-1,493 |

3.1.11.1.3 SG para intervenção:

Os dados de SG não estavam maduros na ocasião do corte de dados de janeiro de 2017 para a análise do desfecho primário, dado o número insuficiente de eventos alcançados no braço do ribociclibe. Embora os dados existentes forneçam provas convincentes da eficácia comparativa do ribociclibe ao placebo, a extrapolação direta em longo prazo destes dados está sujeita a incerteza significativa devido à falta de maturidade nas estimativas de sobrevivência. Portanto, os dados do estudo PALOMA-1, de Fase II, também foram incorporados ao modelo como uma fonte de dados alternativa para modelar a SG para o letrozol.

A análise visual do gráfico do log do hazard cumulativo para SG demonstrou que o modelo de hazard proporcional não era apropriado, já que as curvas se cruzaram no tempo de 5 meses e 10 meses. Assim, uma série de modelos independentes foram ajustados aos dados do nível do paciente de cada braço do MONALEESA-2.

Conforme mencionado previamente, as curvas de SG de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) + letrozol e letrozol (monoterapia) foram ajustadas por meio de uma variedade de funções paramétricas de sobrevivência. A Tabela 19 apresenta os valores do AIC para cada uma dessas funções.

Tabela 19. AIC por função paramétrica de sobrevivência e comparador.

| Rank [*] | Função | Ribociclibe | Letrozol |
|-------------------|--------------------|-------------|----------|
| 1 | Log-normal | 301,88 | 258,19 |
| 2 | Gamma | 300,95 | 258,74 |
| 3 | Log-logística | 300,97 | 258,79 |
| 4 | Weibull | 300,88 | 258,88 |
| 5 | Gamma generalizada | ** | 260,11 |
| 6 | Gompertz | 300,60 | 260,63 |
| 7 | Exponencial | 297,41 | 260,75 |

^{*} Pelo critério AIC de letrozol.

^{**} Não houve convergência do modelo de otimização. Dessa forma, os parâmetros da função não puderam ser estimados.

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

- Log-normal, gamma,
- Log-logística
- Weibull.

A seleção da curva de melhor ajuste se deu por critérios exclusivamente clínicos. É importante ressaltar que os resultados de AIC de letrozol balizaram a escolha da melhor distribuição paramétrica para a SG, uma vez que os dados de eficácia para comparação indireta serão extrapolados por meio deste comparador.

O especialista consultado inicialmente sugeriu que as curvas log-normal e log-logística seriam as que apresentariam comportamento mais plausível para representar a SG das pacientes, pois apresentam uma taxa de mortalidade acelerada, inicialmente, evoluindo para uma taxa constante posteriormente. Esse comportamento seria explicado pela presença de pacientes resistentes a terapia endócrina, cujo câncer evoluiria rapidamente, levando ao óbito, enquanto aquelas com a doença de evolução lenta e mais responsivas ao tratamento teriam uma sobrevida maior. No entanto, a comparação dos resultados das curvas parametrizadas com dados de mortalidade de longo prazo concluiu que as curvas log-normal, log-logística, gamma generalizada e exponencial superestimaram a sobrevida das pacientes. Dos modelos restantes, Weibull, gamma e Gompertz, todos apresentaram ajustes razoáveis ao que seria esperado em mundo real. Dessa forma, optou-se pela função **gamma** para parametrizar a SG de letrozol. De acordo com as boas práticas de análise de sobrevivência, a curva de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) deve seguir a mesma distribuição.

3.1.11.1.4 SG para comparadores:

Os HR utilizados para a comparação indireta com Kisqali™ (succinato de ribociclibe) foram obtidos a partir de uma meta-análise de rede conduzida pelo demandante (Tabela 20). No entanto, as comparações indiretas só foram possíveis para palbociclibe + letrozol e fulvestranto (monoterapia) *versus* letrozol, que não são comparadores de interesse. Dessa forma, adotou-se a premissa de que a quimioterapia teria o mesmo HR de fulvestranto em monoterapia. Em especial, para quimioterapia, trata-se de uma premissa conservadora, uma vez que é sabido que o tratamento quimioterápico apresenta resultados inferiores aos de fulvestranto nesta população de pacientes.

Tabela 20. HR utilizados para a comparação indireta - SG.

| Comparador | HR (vs. letrozol) | IC95% |
|----------------------------------|-------------------|-------------|
| Fulvestranto + anastrozol | 0,880 | 0,630-1,230 |
| Fulvestranto | 0,880 | 0,630-1,230 |
| Quimioterapia | 0,880 | 0,630-1,230 |
| Tamoxifeno | 0,962 | 0,709-1,316 |

3.1.11.1.5 Mortalidade na população geral:

Para assegurar que a probabilidade de morte aumentava com o tempo à medida que os pacientes envelhecessem, a probabilidade de morte em qualquer ciclo do modelo foi assumida como não sendo menor do que a da população geral, que foi estimada a partir das taxas de mortalidade da população geral pareadas por idade e sexo, derivadas dos dados da tabela de vida específica do Brasil, com base nos dados do IBGE⁶.

3.1.11.1.6 Taxa de resposta objetiva

A taxa de resposta objetiva foi utilizada no modelo econômico para a definição das probabilidades de transição dos pacientes em SLP com doença estável para o estado de SLP com resposta ao tratamento. O modelo permite também utilizar a taxa de benefício clínico como alternativa.

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

Para cada estratégia de tratamento no modelo, estimou-se a proporção de respondedores combinando a probabilidade de resposta no grupo de letrozol e placebo do estudo MONALEESA-2 com os odds ratios do evento comparando o tratamento versus letrozol.

As etapas de cálculo para modelagem de resposta via odds ratios são descritas nas seções a seguir.

Passo um:

Converteu-se a probabilidade em odds de um evento no braço letrozol e placebo do MONALEESA-2:

$$O_{let} = \frac{\hat{P}_{let}}{1 - \hat{P}_{let}}$$

Passo dois:

Aplicou-se o odds ratio para o evento comparando o tratamento versus letrozol ao odds para o evento do passo um:

$$O_{treatment} = O_{Let} \times OR$$

Passo três:

Converteu-se o odds do evento com o tratamento para uma probabilidade, com base na seguinte equação:

$$\hat{P}_{treatment} = \frac{O_{treatment}}{1 + O_{treatment}}$$

A Tabela 21 apresenta os valores de OR utilizados, bem como, a taxa de resposta objetiva calculada.

Tabela 21. Taxa de resposta objetiva.

| Comparador | OR (vs. letrozol) | Taxa de resposta objetiva |
|----------------------------------|-------------------|---------------------------|
| Letrozol | - | 28,7% |
| Ribociclib + letrozol | 1,42 | 36,4% |
| Fulvestranto + anastrozol | 1,03 | 29,4% |
| Fulvestranto | 1,03 | 29,4% |
| Quimioterapia | 1,03 | 29,4% |

| | | |
|-------------------|-------|-------|
| Tamoxifeno | 0,541 | 17,9% |
|-------------------|-------|-------|

OR: *odds ratio*.

3.1.11.1.7 Taxa de descontinuação do tratamento

Assumiu-se que pacientes tratados com as alternativas terapêuticas consideradas no modelo seriam tratados continuamente até a progressão da doença, por não haver dados de tempo em tratamento nos estudos clínicos utilizados como referência. Já para os pacientes tratados com ribociclibe e letrozol, as curvas de tempo em tratamento do estudo MONALEESA-2 foram utilizadas, por estarem disponíveis os dados individuais dos pacientes.

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

- Gompertz,
- Log-normal
- Log-logística
- Gamma generalizada
- Spline de um nó

As opções produziram extrapolações de curva que foram muito próximas, sendo todas as distribuições testadas eram passíveis de serem utilizadas.

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

3.1.11.1.8 Probabilidade de eventos adversos:

Os eventos adversos (EAs) considerados no modelo incluíram os eventos adversos de qualquer causa maior ou igual grau 3, com incidência $\geq 5\%$ para qualquer um dos comparadores de interesse, provenientes do estudo MONALEESA-2 e literatura disponível para os demais comparadores. Os eventos de grau 1-2 não foram considerados porque geralmente são autolimitados e, portanto, provavelmente não estão associados a custos substanciais de tratamento ou reduções na QVRS.

Os dados do MONALEESA-2 foram utilizados para estimar a incidência de EAs de grau 3+ para o ribociclibe + IA e IA em monoterapia. A incidência de EAs de grau 3 + de todas as causas para os comparadores baseou-se em informações publicadas de estudos

clínicos, identificados com base em revisão de literatura. Para os comparadores para os quais dados de vários estudos estavam disponíveis, a incidência foi calculada agrupando o número de eventos nos braços de teste.

A tabela abaixo resume os eventos considerados, pelo como as respectivas frequências.

Tabela 22. Incidência de eventos adversos.

| Comparador | Diarreia | Fadiga | Infecções | Náusea | Neutropenia febril | Embolia pulmonar | Vômitos |
|------------------------------|----------|--------|-----------|--------|--------------------|------------------|---------|
| Letrozol | 0,9% | 0,9% | 2,7% | 0,6% | 0,0% | 0,3% | 0,9% |
| Ribociclib + letrozol | 2,4% | 3,0% | 8,1% | 2,4% | 1,2% | 1,2% | 3,6% |
| Quimioterapia | 5,3% | 2,4% | 0,7% | 1,6% | 0,9% | 0,7% | 2,2% |

3.1.11.2 Valores de *Utility*:

De acordo com os requisitos do NICE e de outras organizações de ATS, os *utilities* para os estados de saúde aplicadas no modelo foram identificadas por meio de uma revisão sistemática da literatura e da análise dos dados de resultados relatados pelo paciente no MONALEESA-2.

Os dados de *utility* provenientes do estudo MONALEESA-2 basearam-se no instrumento EQ-5D, que inclui 5 dimensões que determinam a qualidade de vida dos pacientes.

Os valores de *utility* foram calculados por meio do mapeamento dos questionários EQ-5D e regressão linear de efeitos mistos e estão apresentados na Tabela 23. É importante ressaltar que os valores obtidos do estudo não apresentaram diferença estatisticamente significativa quando estratificados por tratamento, isto é, a qualidade de vida do paciente é definida exclusivamente pelo seu estado de saúde, independente do tratamento utilizado. Dessa forma, os dados de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) e letrozol (monoterapia) foram agrupados, gerando um valor único de *utility* por estado de saúde. A diferenciação da qualidade de vida entre os comparadores se dá exclusivamente pelo tempo em que passam em cada um dos estados do modelo, consequência do efeito do tratamento ao qual as pacientes são submetidas.

Tabela 23. Dados de *utility* utilizados no modelo.

| <i>Utilities</i> | Valor |
|------------------------|-------|
| SLP com resposta | 0,85 |
| SLP com doença estável | 0,83 |
| Doença em progressão | 0,78 |
| Morte | 0,00 |

Estimativas de *disutilities* associados aos EAs de grau 3-4 foram estimadas a partir da literatura publicada, como o estudo da preferência do paciente por estados de saúde para mCM publicados por Lloyd et al. ⁷. Uma vez que os valores não foram estimados para todos os eventos considerados no estudo de Lloyd e cols., alguns valores de *disutilities* foram assumidos ser como sendo os mesmos. Como não se identificou dados robustos sobre a duração dos EAs, foi assumido que todos os valores de *utility* teriam uma duração média de um mês.

Tabela 24. Disutility por evento adverso

| Evento adverso | Disutility | Duração (dias) |
|--------------------|------------|----------------|
| Diarreia | -0,103 | 30 |
| Fadiga | -0,115 | 30 |
| Infecção | -0,116 | 30 |
| Náusea | -0,021 | 30 |
| Neutropenia febril | -0,15 | 30 |
| Embolismo pulmonar | -0,05 | 30 |
| Vômito | -0,05 | 30 |

3.1.11.3 Custos:

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados à aquisição de medicamentos, administração e dispensação de medicações parenterais, de tratamento dos eventos adversos, de progressão, pós-progressão, seguimento e monitoramento do paciente e custos terminais:

3.1.11.3.1 Custo dos tratamentos:

Custo de tratamento em primeira linha

O custo mensal com aquisição de medicamentos foi definido com base no preço fábrica (PF18%), com aplicação de 18% de imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços (ICMS). Para aqueles medicamentos cuja a comercialização está desonerada de ICMS foram utilizados seus respectivos PF 0%⁸. Para a padronização dos custos de tratamento foram utilizados os valores dos medicamentos de referência, conforme a lista de medicamentos de referência publica pela ANVISA⁹.

A posologia foi definida conforme a orientação de bula dos medicamentos. Os custos de medicação por ciclo foram calculados multiplicando os dias esperados de medicação recebida por ciclo pelos custos esperados da medicação por dia de uso. Para qualquer ciclo do modelo, os dias esperados de uso da medicação para cada estratégia de tratamento foram calculados considerando o tempo até descontinuação.

Os custos de medicação por dia de uso foram calculados pela multiplicação dos custos por unidade (por exemplo, mg) pelo número de unidades usadas por dia. Os custos por unidade foram obtidos dividindo o preço de lista por embalagem / frasco pelo número de mg / ug por embalagem. Para terapias administradas com base na área de superfície corporal (ASC), a dose planejada por dia de uso foi estimada multiplicando-se a dose prescrita por metro quadrado (m²) de superfície corporal pela estimativa média de ASC médio para a média da idade, obtido por dados do IBGE (superfície corporal média de 1,66m²).

A Tabela 25 apresenta a dose diária recomendada, custo unitário e custo mensal de aquisição de medicamentos para todos os comparadores utilizados na análise.

É importante ressaltar que a intensidade da dose foi ajustada para Kisqali™ (succinato de ribociclib), baseado na proporção de pacientes recebendo cada dose, conforme dados individuais dos pacientes obtidos do estudo MONALEESA-2.

Tabela 25. Custo de aquisição de medicamentos.

| Tratamento | | Dose diária | Intensidade da dose | Dose mensal (mg) | Unidades por apresentação | Dose unitária | Preço da apresentação | Custo mensal | Adm. Custo/mês | Proporção | Total custo/mês |
|---------------------------|--------------------|-------------|---------------------|------------------|---------------------------|---------------|-----------------------|--------------|----------------|-----------|-----------------|
| Ribociclibe | | 600,0 mg | 79,5% | 10889,0 mg | 63 | 200,0 mg | R\$ 15.163 | R\$ 13.104 | 108 | 100% | 13104 |
| | | 400,0 mg | 79,5% | 7259,3 mg | 42 | 200,0 mg | R\$ 10.109 | R\$ 8.736 | 108 | 100% | 8736 |
| | | 200,0 mg | 79,5% | 3629,7 mg | 21 | 200,0 mg | R\$ 5.054 | R\$ 4.368 | 108 | 100% | 4368 |
| Associação com letrozol | | 2,5 mg | 100,0% | 76,1 mg | 14 | 2,5 mg | | R\$ 0 | 0 | 0% | 794 |
| | | 2,5 mg | 100,0% | 76,1 mg | 28 | 2,5 mg | R\$ 631 | R\$ 686 | 108 | 100% | |
| Palbociclibe | | 125,0 mg | 93,0% | 2653,8 mg | 21 | 125,0 mg | R\$ 15.632 | R\$ 15.804 | 108 | 100% | 15912 |
| Associação com letrozol | | 2,5 mg | 100,0% | 76,1 mg | 14 | 2,5 mg | | R\$ 0 | 0 | 0% | 794 |
| | | 2,5 mg | 100,0% | 76,1 mg | 28 | 2,5 mg | R\$ 631 | R\$ 686 | 108 | 100% | |
| Letrozol (monoterapia) | | 2,5 mg | 100,0% | 76,1 mg | 14 | 2,5 mg | R\$ 0 | R\$ 0 | 0 | 0% | 794 |
| | | 2,5 mg | 100,0% | 76,1 mg | 28 | 2,5 mg | R\$ 631 | R\$ 686 | 108 | 100% | |
| Fulvestranto | Ataque | 500,0 mg | 100,0% | 543,5 mg | 2 | 250,0 mg | R\$ 6.883 | R\$ 7.482 | 264 | 100% | 7746 |
| | Doses subsequentes | 500,0 mg | 100,0% | 543,5 mg | 2 | 250,0 mg | R\$ 6.883 | R\$ 7.482 | 264 | 100% | 7746 |
| Associação com anastrozol | | 1,0 mg | N/A | 30,4 mg | 28 | 1,0 mg | R\$ 713 | R\$ 775 | 108 | 100% | 883 |
| Fulvestranto | Ataque | 500,0 mg | 100,0% | 1087,1 mg | 2 | 250,0 mg | R\$ 6.883 | R\$ 14.964 | 264 | 100% | 15228 |
| | Doses subsequentes | 500,0 mg | 100,0% | 543,5 mg | 2 | 250,0 mg | R\$ 6.883 | R\$ 7.482 | 264 | 100% | 7746 |
| QT (MONO + COMBINADO) | | | | | | | | | | | 6287 |
| Tamoxifeno | | 20,0 mg | N/A | 608,8 mg | 30 | 10,0 mg | R\$ 106 | R\$ 215 | 0 | 0% | 328 |

O custo mensal de tratamento com quimioterápicos foi definido como um custo global, baseado num *pool* de tratamentos e suas respectivas participações de mercado. Os dados de utilização de medicamentos quimioterápicos, em primeira linha, para o tratamento de pacientes com câncer de mama RH positivo fora extraídos de um estudo do *Latin American Cooperative Oncology Group* (LACOG), conduzido no Brasil. Esse estudo levantou o percentual de participação de regimes quimioterápicos para essa indicação, bem como, os percentuais de utilização de monoterapia e regimes, conforme a Tabela 26.

Tabela 26. Principais tratamentos quimioterápicos no Brasil (câncer de mama RH positivo).

| Tratamento | Participação |
|-----------------------|--------------|
| Monoterapia | 53% |
| Paclitaxel | 60% |
| Capecitabina | 18% |
| Docetaxel | 13% |
| Gencitabina | 3% |
| Vinorelbina | 3% |
| Platina | 2% |
| Regimes | 43% |
| EC/AC | 52% |
| FEC/FAC | 29% |
| Taxano + platina | 12% |
| Gemcitabina + 5-FU | 3% |
| Gemcitabina + Platina | 3% |
| Outros | 4% |

Os regimes quimioterápicos foram definidos de acordo com as bulas dos medicamentos e tem seus padrões de uso definidos na Tabela 27.

Tabela 27. Definição dos esquemas de tratamento.

| Tratamento | Posologia |
|------------------------------|---|
| Paclitaxel | Paclitaxel, 80 mg/m ² EV, nos D1, D8 e D15, a cada 4 semanas |
| Capecitabina | Capecitabina: 1250 mg/m ² VO 2 vezes ao dia, por 2 semanas, ciclo de 21 dias. |
| Docetaxel | Docetaxel, 100 mg/m ² EV, a cada 3 semanas |
| Gemcitabina | Gencitabina: 1.250 mg/m ² , administrada por infusão intravenosa de 30 minutos, nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias |
| Vinorelbina | Vinorelbina: 25 - 30 mg/m ² IV no D1. Repetir o ciclo a cada 7 dias. |
| Platina | Cisplatina: 80 mg/m ² IV no D1. Repetir o ciclo a cada 21 dias. |
| EC/AC | Doxorrubicina: 60 mg/m ² IV no D1 - Ciclofosfamida 600 mg/m ² no D1. Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos. |
| FEC/FAC | Ciclofosfamida: 500 mg/m ² IV no D1 - Doxorrubicina: 50mg/m ² no D1 - Fluoracila: 50 mg/m ² no D1, repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos. |
| Taxano + platina | Docetaxel 100 mg/m ² no D1 + Cisplatina: 80 mg/m ² IV no D1. Repetir o ciclo a cada 21 dias. |
| Gemcitabina + 5-FU | Gencitabina: 1.250 mg/m ² nos Dias 1, 8 e 15. Fluoracila: 50 mg/m ² no D1 - Repetir a cada 28 dias |
| Gemcitabina + Platina | Gencitabina: 1.250 mg/m ² nos Dias 1, 8 e 15. Cisplatina: 80 mg/m ² IV no D1. Repetir o ciclo a cada 28 dias. |

Conforme as posologia definidas na Tabela 27 e a participação de mercado dos quimioterápicos definida na Tabela 26 foi possível estimar o custo médio mensal do tratamento quimioterápico, conforme a Tabela 28.

Tabela 28. Custo mensal de tratamento - quimioterapia.

| Tratamento | Participação de mercado [*] | Custo mensal |
|---------------------|--------------------------------------|---------------|
| Paclitaxel | 33% | R\$ 11.823,95 |
| Capecitabina | 10% | R\$ 3.490,54 |
| Docetaxel | 7% | R\$ 13.075,75 |
| Gemcitabina | 2% | R\$ 6.203,25 |

| | | |
|------------------------------|------------|---------------------|
| Vinorelbina | 2% | R\$ 4.119,88 |
| Platina | 1% | R\$ 496,01 |
| EC/AC | 23% | R\$ 681,62 |
| FEC/FAC | 13% | R\$ 569,33 |
| Taxano + platina | 5% | R\$ 13.571,76 |
| Gemcitabina + 5-FU | 1% | R\$ 6.204,57 |
| Gemcitabina + Platina | 1% | R\$ 6.699,27 |
| Monoterapia | 55% | R\$ 9.833,57 |
| Regimes | 45% | R\$ 2.492,61 |
| Custo médio mensal | - | R\$ 6.516,83 |

* A participação de mercado foi redistribuída, em relação a Tabela 26 para excluir a categoria "Outros".

Custo de tratamento após progressão (2ª e 3ª linha)

O modelo simula o tratamento de linhas subsequentes após progressão de doença. O custeio do tratamento em 2ª e 3ª linha seguiu a mesma metodologia do tratamento em primeira linha.

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

Os custos das terapias subsequentes (segunda e terceira linha) foram aplicados uma única vez, no momento da progressão. Esta premissa foi adotada como forma de limitar a complexidade do modelo e não resulta em viés significativo, uma vez que é aplicado igualmente a todos os comparadores.

A opções de tratamento selecionadas são aquelas com indicação para o tratamento da população elegível de foco deste dossiê e inclusas no rol de procedimentos de reembolso obrigatório da ANS¹⁰.

A Tabela 29 apresenta o custo mensal de tratamento com os medicamentos em segunda linha. Já a Tabela 30 apresenta estes custos para a terceira linha de tratamento.

Tabela 29. Custo de aquisição de medicamentos – tratamento pós progressão (segunda linha).

| Segunda Linha- Terapia endócrina | | | Ribociclibe+ LTZ | Letrozol | Palbociclibe+ LTZ | Fulvestranto +Ana | Fulvestranto | QT (MONO + COMBINADO) | Tamoxifeno |
|-------------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|-------------|----------------------|----------------------|--------------|--------------------------|-------------|
| | Duração Tx. | Custo mensal Tx. | % pacientes | % pacientes | % pacientes | % pacientes | % pacientes | % pacientes | % pacientes |
| Everolimo + exemestano | 6,9 | 12.665 | 40% | 30% | 40% | 70% | 70% | 30% | 40% |
| Tamoxifeno | 2,8 | 215 | 5% | 5% | 5% | 5% | 5% | 5% | 0% |
| IA | 3,9 | 731 | 15% | 10% | 15% | 25% | 25% | 30% | 30% |
| Fulvestranto | 4,2 | 9.264 | 45% | 60% | 45% | 0% | 0% | 35% | 30% |

Tabela 30. Custo de aquisição de medicamentos – tratamento pós progressão (terceira linha).

| Terceira Linha- Terapia endócrina | | | Ribociclibe +LTZ | Letrozol | Palbociclibe +LTZ | Fulvestranto +Ana | Fulvestranto | QT (MONO+ COMBINADO) | Tamoxifeno |
|--------------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|-------------|----------------------|----------------------|--------------|-------------------------|-------------|
| | Duração Tx. | Custo mensal Tx. | % pacientes | % pacientes | % pacientes | % pacientes | % pacientes | % pacientes | % pacientes |
| Exemestano + everolimo | 3,6 | £12.665 | 30% | 30% | 30% | 40% | 40% | 30% | 30% |
| IA | 3,3 | £731 | 5% | 5% | 5% | 10% | 10% | 5% | 5% |
| Fulvestranto | 3,6 | £9.109 | 30% | 30% | 30% | 0% | 0% | 30% | 30% |
| Quimioterapia | 3,6 | £6.517 | 35% | 35% | 35% | 50% | 50% | 35% | 35% |

Custos de administração/dispensação:

Foram considerados os custos associados às administrações das medicações por via intramuscular/subcutânea (fulvestranto e goserrelina) e intravascular (quimioterapia), conforme tabela de preço das medicações apresentada acima. Tais valores estão de acordo com os previstos na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 5ª edição.

Custo de eventos adversos

Os custos do tratamento dos EAs foram calculados multiplicando a incidência de EAs pelo custo esperado desses eventos. O custo total de todos os EAs por paciente foi calculado pela soma desses custos entre os eventos. Os custos de tratamento de EAs (por evento) 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 Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 5ª edição. Os EAs específicos que foram considerados no modelo foram definidos com base nos resultados publicados do MONALEESA-2 e da avaliação da incidência de EAs entre os comparadores.

Os custos de manejo de eventos adversos foram aplicados integralmente no primeiro ciclo do modelo, sob a premissa de que os eventos adversos graves ocorrem nos primeiros 12 meses de tratamento.

Os valores atribuídos aos EAs estão descritos na tabela abaixo:

Tabela 31. Custo de manejo de eventos adversos.

| Evento adverso | Custo por evento |
|---------------------------|-------------------------|
| Diarreia | R\$ 1.860,65 |
| Fadiga | R\$ 439,38 |
| Infecções | R\$ 4.557,02 |
| Náusea | R\$ 2.290,00 |
| Neutropenia febril | R\$ 19.517,22 |

| | |
|-------------------------|--------------|
| Embolia pulmonar | R\$ 2.593,00 |
| Vômitos | R\$ 2.290,00 |

Custos de seguimento:

Os custos do monitoramento da doença dependem do status de SLP e PD da população, com a PD sendo associada a uma carga de custos maior em relação à doença do SLP.

O padrão de uso de recursos para o acompanhamento dos pacientes em SLP e pós progressão foi definido de acordo com a opinião de especialistas e custeado com base na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), 5ª edição.

O padrão de uso de recursos, bem como, os custos unitários utilizados e o custo total mensal estão apresentados na Tabela 32, para SLP, e Tabela 33, para pós progressão.

Tabela 32. Custo de acompanhamento dos pacientes em SLP.

| Item | Pacientes em uso | Utilização mensal | Custo (em R\$) | Custo mensal (em R\$) |
|-----------------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------------|
| Consulta com clínico | 100% | 1 | 84 | 84,00 |
| Consulta com oncologista | 33% | 1 | 84 | 28,00 |
| Hospitalização | 2% | 14 (dias) | 701 | 98,00366 |
| Bioquímica | 33% | 1 | 35 | 12,00 |
| Hemograma completo | 30% | 1 | 16 | 5,00 |
| Cintilografia óssea | 8% | 1 | 366 | 29,00 |
| Raio-x | 6% | 2 | 61 | 4,00 |
| Tomografia computadorizada | 20% | 1 | 1.136 | 227,00 |

| | |
|---|-------------------|
| Custo total de acompanhamento em SLP | R\$ 486,00 |
|---|-------------------|

Tabela 33. Custo de acompanhamento dos pacientes em progressão.

| Item | Pacientes em uso | Utilização mensal | Custo (em R\$) | Custo mensal (em R\$) |
|--|-------------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------------|
| Consulta com clínico | 100% | 1 | 84 | 84,00 |
| Consulta com oncologista | 100% | 0,5 | 84 | 42,00 |
| Tratamento em ambulatório | 100% | 0,2 | 237 | 39,00 |
| Internação oncológica | 100% | 0,5 (dias) | 701 | 350,00 |
| Bioquímica | 33% | 1 | 35 | 12,00 |
| Hemograma completo | 30% | 1 | 16 | 5,00 |
| Eletrocardiograma | 4% | 0,1 | 45 | 0,20 |
| Tomografia computadorizada | 52% | 0,5 | 1.136 | 266,00 |
| Ultrassom de fígado | 13% | 0,1 | 153 | 3,00 |
| Ressonância magnética | 15% | 0,3 | 1.140 | 57,00 |
| PET Scan | 13% | 0,3 | 2.718 | 94,00 |
| Custo total de acompanhamento em progressão | | | | R\$ 952,00 |

Custo de fim da vida

O custo do tratamento de paciente terminal foi definido com base no padrão de uso de recursos determinado segundo a opinião de especialistas. O custo atribuído ao fim da vida foi de R\$ 15.435.

3.1.12 Análises de sensibilidade:

3.1.12.1 Análise de sensibilidade determinística:

Uma análise de sensibilidade determinística unidirecional foi realizada variando cada parâmetro-chave pelo seu erro padrão, 95% CI, ou $\pm 10\%$ do valor esperado (caso base) com base na disponibilidade dos dados. Os seguintes parâmetros foram incluídos como parte da análise de sensibilidade de uma via:

- Taxa de desconto varia entre 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
- Doses de intensidade relativa do ribociclibe

3.1.12.2 Análise de sensibilidade probabilística:

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

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

Os principais parâmetros na análise de sensibilidade probabilística incluíram:

- Dados clínicos
- Dados de custo
- Dados de *utility*

A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 simulações. Um resumo das distribuições aplicadas na análise de sensibilidade probabilística é fornecido abaixo. As

distribuições utilizadas seguem as recomendações descritas nos manuais de avaliação econômica em saúde.

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

3.1.12.3 Análise de Cenário:

Uma análise de cenário, considerando o comparador palbociclibe + letrozol, foi adicionalmente considerada. O mesmo modelo utilizado na população M-2 foi considerado, pois ele permite a inclusão do palbociclibe + letrozol como comparador.

Conforme a mesma metodologia do estudo de custo-efetividade para a população de mulheres na pós-menopausa com CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático descrita detalhadamente acima, 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. O desconto de 5% foi aplicado tanto aos custos quanto nas medidas de efetividade do modelo (anos de vida ganho e AVAQ). O horizonte temporal assumido foi de vida toda (40 anos).

Os custos de aquisição de medicamentos foram definidos com base no preço fábrica (PF18%), com aplicação de 18% de imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços (ICMS) publicado na lista de março 2019.

Tabela 34. Preço do tratamento com palbociclibe:

| Medicamento | Preço de lista (R\$) | mg/ μ g por caixa | Via de administração | Custo administração (R\$) |
|---------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|---------------------------|
| Palbociclibe 125 mg | 15.632,00 | 2653,8 | Oral | NA |
| Letrozol 2,5 mg | 631,00 | 686,00 | Oral | NA |

As estimativas de eficácia, com base em meta-análises em rede, que foram assumidas, são resumidas conforme a tabela abaixo.

Tabela 35. Parâmetros de eficácia assumidos para o palbociclibe em relação ao letrozol.

| Parâmetros | Valores adotados |
|------------|----------------------------------|
| SLP | HR (IC 95%): 0,580 (0,46-0,72) |
| SG | HR (IC 95%): 0,813 (0,492-1,345) |

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global. HR: hazard ratio, IC: intervalo de confiança

Os valores de utility para os estados e custos de eventos adversos do modelo assumidos para essa comparação são os mesmos que os adotados no modelo para as outras comparações. As frequências de eventos adversos utilizadas foram baseadas no estudo PALOMA-2¹¹.

3.1.13 RESULTADOS M-2

Para o modelo M-2, que considerou a população com CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático na pós-menopausa com diagnóstico de novo ou com recidiva tardia, o custo incremental da incorporação do ribociclibe + IA comparado ao tratamento com quimioterapia foi de R\$ 144.244,00 e o benefício incremental quantificado por anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) foi de 0,76, o que equivale a uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI)

de R\$ 189.192,00. Quando o benefício foi quantificado por anos de vida ganho (AV), o ganho incremental foi de 0,41, o que equivale a uma razão de custo utilidade incremental (RCEI) de R\$ 354.743,00

Quando o comparador considerado foi a classe dos IA, o custo incremental da incorporação do ribociclibe + IA foi de R\$ 296.140 e o benefício incremental quantificado por AVAQ foi de 1,23, o que equivale a uma RCUI de R\$ 189.192,00. Quando o benefício foi quantificado por AV ganho, o ganho incremental foi de 0,41, o que equivale a uma RCEI de R\$ 241.048.

Os resultados são resumidos na Tabela 36.

Tabela 36. Resultados da análise de custo-utilidade e custo-efetividade

| M-2 | | | |
|-------------------|-------------|-------------------------|--------------------|
| Custo incremental | | AVAQ incremental | RCUI |
| Quimioterapia | R\$ 144.244 | 0,76 | R\$ 189.192 |
| | | AV incremental | RCEI |
| | | 0,41 | R\$ 354.743 |
| IA | R\$ 296.140 | AVAQ incremental | RCUI |
| | | 1,23 | R\$ 241.048 |
| | | AV incremental | RCEI |
| | | 1,83 | R\$ 161.808 |

3.1.13.1 Análise de Determinística univariada:

De acordo com as variáveis definidas para a análise de sensibilidade determinística univariada, na comparação entre ribociclibe + IA versus quimioterapia, a taxa de desconto aplicada às estimativas de eficácia foi a que mais impactou nos resultados, seguida da taxa de desconto aplicada aos custos assumidos.

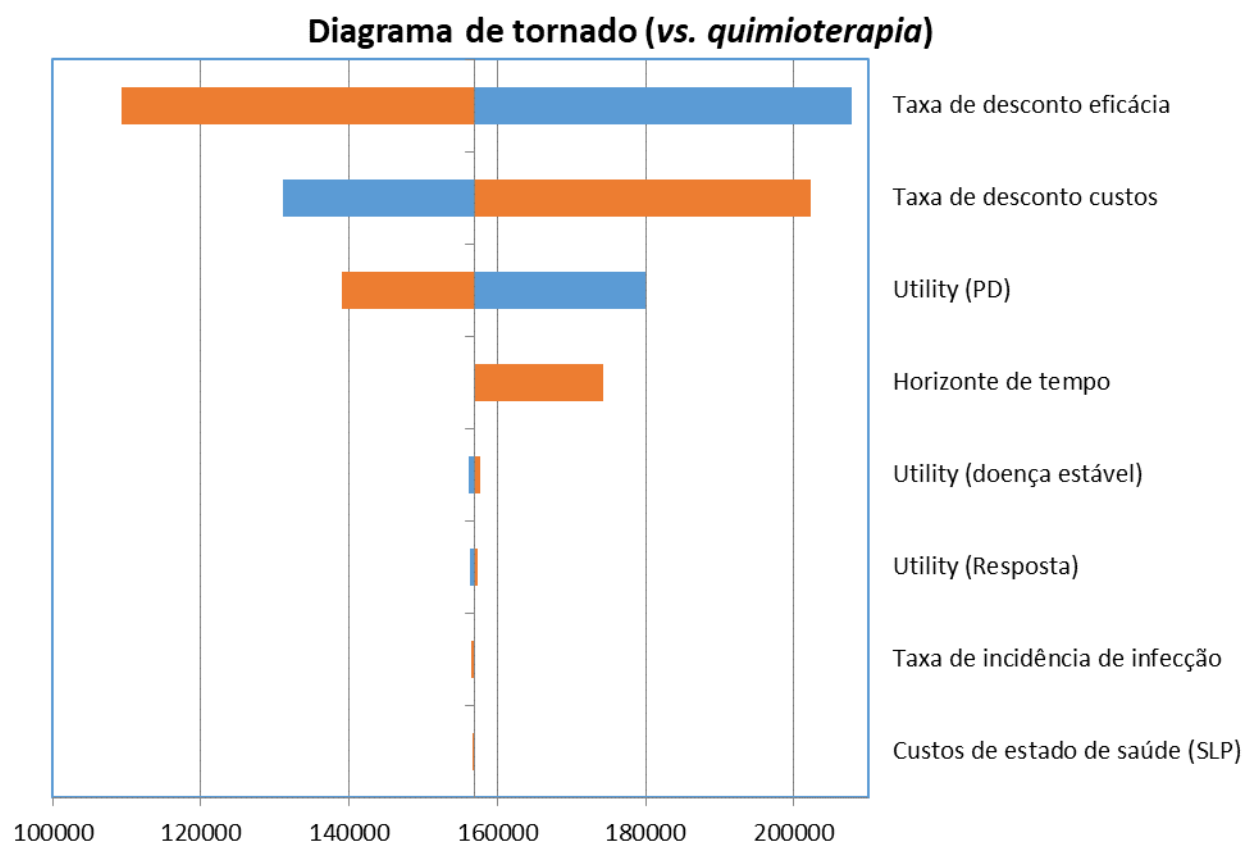


Figura 2. Diagrama de tornado (estudo M-2).

3.1.13.2 Análise de sensibilidade probabilística:

A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 simulações.

Os resultados das análises de sensibilidade demonstraram que a maior parte das simulações resultaram em razões incrementais no quadrante de maior efetividade e maior custo de ribociclibe em relação aos diferentes comparadores, demonstrando consistência dos achados.

Os resultados estão apresentados na Figura 3 para o desfecho AVAQ.

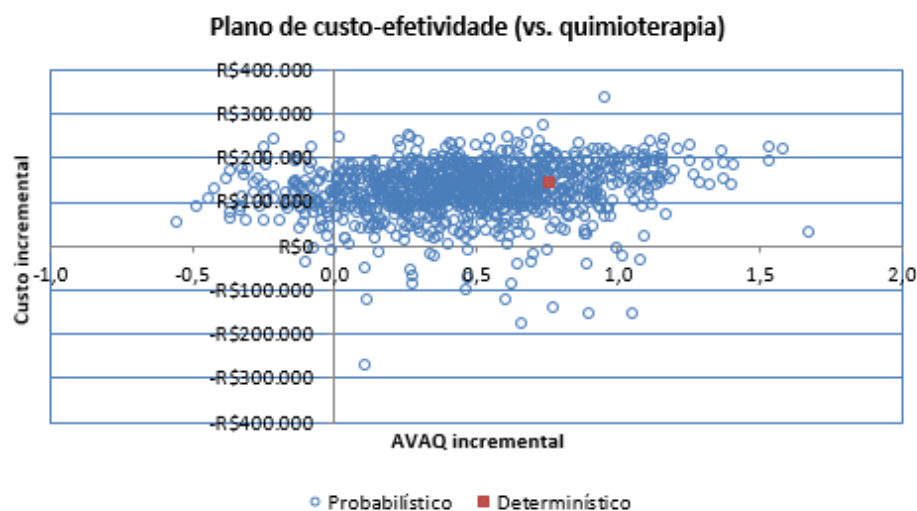


Figura 3. Resultados da análise de sensibilidade probabilística (estudo M-2).

3.1.13.3 Análise de cenário alternativo:

Na comparação entre o ribociclibe + letrozol e o 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, o que evidencia que o ribociclibe gera economias ao sistema de saúde quando comparado à alternativa de sua classe.

3.2. MODELO M-7:

Ribociclibe + IA em 1L nas mulheres pré/peri menopáusicas com CM HR+/HER2- localmente avançado ou metastático (estudo M-7)

Um modelo semi-Markoviano não homogêneo foi construído para estimar a SLP, sobrevida pós-progressão (PPS), anos de vida ganho (AV), AVAQs e custos dos tratamentos do CM metastático HR +/- HER2- em pacientes na pré ou peri-menopausa que não receberam nenhum TE prévio no cenário avançado, e que supostamente recebem tratamento com ribociclibe associado a IA ou outros tratamentos para essa indicação. O modelo foi desenvolvido no Microsoft Excel. As probabilidades de transição de estados de saúde, valores de *utility*, duração e intensidade do

tratamento, e as probabilidades de eventos adversos foram baseados nos dados do estudo MONALEESA-7 e outras fontes publicadas. Os parâmetros de custos foram estimados com base em dados de fontes secundárias no contexto nacional. A relação custo-efetividade incremental (RCEI) foi expressa em termos do custo incremental AVAQ ou AV ganho.

O detalhamento do método é descrito a seguir.

3.2.1. População:

O custo-efetividade do ribociclibe + foi avaliado considerando a população de mulheres em pré/peri menopausa com CM HR +/- HER2- localmente avançado ou metastático que não receberam tratamento sistêmico prévio com TE. Essa população incluí as pacientes com diagnóstico de novo, ou que tivera recidivaram em mais de 12 meses após o término da (neo) adjuvância (recidiva tardia) ou que recidivaram em até 12 meses da (neo) adjuvância (recidiva precoce).

Como a indicação licenciada para o ribociclibe em mulheres pré e peri-menopausadas no Brasil está limitada ao seu uso em combinação com IAs (e não com o tamoxifeno), os dados utilizados referem-se às análises de subgrupo que consideraram os IA como terapia associada e como comparador.

A idade média das pacientes foi de aproximadamente 43 anos, conforme as características da população incluída no estudo MONALEESA-7.

3.2.2. Intervenção:

A intervenção considerada foi o ribociclibe associado a um IA (letrozol ou anastrozol). Foi assumido que o ribociclibe foi administrado em dose de 600 mg (3 comprimidos), uma vez por dia, por via oral, durante três semanas, seguido de uma semana de intervalo, em um ciclo de 28 dias, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A terapia com IA considerada foi letrozol 2,5 mg ou anastrozol 1 mg, uma vez por dia, por via oral, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os pacientes que receberam ribociclibe associado a um IA também foram induzidos à supressão ovariana com implantes subcutâneos de goserrelina no dia 1 de cada ciclo de 28 dias. Essa descrição corresponde ao braço intervenção do estudo MONALEESA-7.

3.2.3. Comparadores:

O modelo permite considerar diferentes comparadores no caso-base. Entretanto, a quimioterapia foi considerada o principal comparador, porque é o tratamento mais utilizado no cenário nacional em primeira linha LACOG¹, e está incluído no rol da ANS. Os comparadores considerados no modelo foram:

- Quimioterapia;
- Letrozol e anastrozol: foram considerados como classe, de inibidores de aromatase (IA);
- Tamoxifeno;

Os pacientes que receberam quaisquer um dos tratamentos também foram submetidos à supressão ovariana com goserrelina, com dosagem semelhante à descrita para os pacientes que recebem ribociclibe associado ao IA.

3.2.4. Perspectiva:

Foi adotada a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) como fonte pagadora de serviços de saúde. Foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados neste contexto, sendo excluídos os custos indiretos, não aplicáveis à perspectiva adotada.

3.2.5. Horizonte temporal:

Assumindo uma média de idade de entrada no modelo de 43 anos, com base na idade média dos pacientes incluídos no estudo MONALEESA-7¹², e assumindo que os pacientes na condição de CM metastático não alcançariam uma sobrevida de mais de 40 anos após o diagnóstico, um horizonte temporal de 40 anos foi usado no caso-base. Esse horizonte de tempo é assumido como o horizonte de toda vida (*lifetime*) consistente com as boas práticas recomendadas para análise de custo-efetividade^{2,3}.

3.2.6. Duração do ciclo:

A periodicidade do ciclo é de 28 dias (aproximadamente mensal), condizente com a posologia da intervenção. A correção de meio ciclo foi empregada.

3.2.7. Taxa de desconto:

Uma taxa de desconto de 5% foi aplicada para os custos e desfechos de efetividade, conforme especificado pelas Diretrizes Metodológicas de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde⁴.

3.2.8. Desfechos:

Os desfechos de efetividade considerados foram anos de vida (AV) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ).

Todas as medidas de eficácia foram calculadas na forma descontada e não descontada, com o desconto aplicado anualmente, começando no final do primeiro ano do período de projeção do modelo. Os resultados foram apresentados considerando as estimativas descontadas.

3.2.9. Definição da razão de custo-efetividade incremental:

Para cada comparação, as medidas de custo-efetividade incluíram o custo por AV ganhos e o custo por AVAQ salvo.

A razão de custo efetividade incremental foi calculada para cada um dos desfechos considerados, conforme as seguintes fórmulas:

$$RCEI: (Cost_{RIB+IA} - Cost_{Comparador}) / (AV_{RIB+IA} - AV_{Comparador})$$

$$RCEI: (Cost_{RIB+IA} - Cost_{Comparador}) / (AVAQ_{RIB+IA} - AVAQ_{Comparador})$$

3.2.10. Estrutura do modelo:

Trata-se de um modelo de coorte semi-Markoviano, não homogêneo, com estados definidos em progressão e morte. Modelos não homogêneos incluem matrizes de transição dependentes do tempo, que são necessárias quando as taxas de mortalidade específicas por idade são utilizadas. Modelos Semi-Markov permitem a inclusão de estados de túnel com probabilidades de transição definidas no tempo a partir da entrada de um estado, necessários nos casos onde a probabilidade de transição para fora do estado pode aumentar ou diminuir ao longo do tempo desde a entrada no estado.

Os estados do modelo incluem sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida pós progressão (SPP) e morte. Os pacientes no estado SLP podem permanecer nesse estado ou passar para o

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

A apresentação esquemática do modelo é representada conforme figura abaixo:

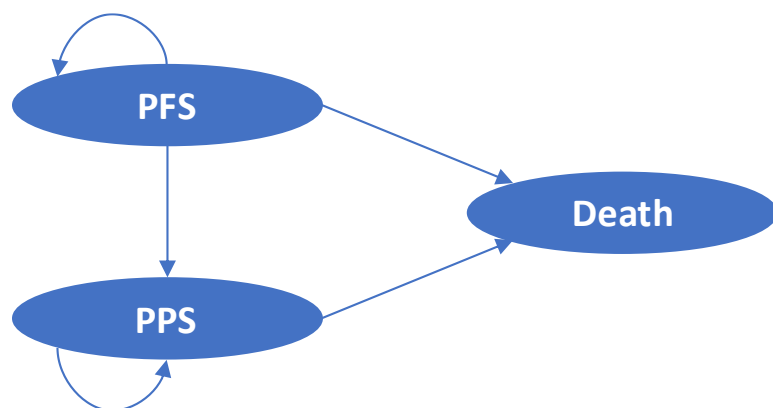


Figura 4. Representação do modelo (estudo M-7).

3.2.11. Estimativas do modelo (dados de entrada ou *inputs* do modelo):

Os dados de entrada do modelo incluem as probabilidades de transição nos estados, descontinuação do tratamento, probabilidades de EAs, valores de *utility* e custos. Sempre que possível, os dados de entrada do modelo foram baseados nos resultados do estudo MONALEESA-7, com data de corte de 20 de agosto de 2017 com base na população total

(intenção de tratar) acompanhadas por 28 meses para receberem tratamento com ribociclibe + IA e por 29 meses para o braço placebo + IA. Assumiu-se que o braço placebo + IA forneceu os dados para ser utilizados para o comparador IA em monoterapia.

3.2.12. Probabilidades de transição do modelo:

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

3.2.12.1. Probabilidades SLP para os tratamentos nos estudos:

Para os pacientes que recebem ribociclibe mais um IA e gosserrelina e aqueles que recebem um IA + gosserrelina, as probabilidades de transições do estado SLP para o estado SPP e morte foram estimadas ajustando a distribuição de sobrevida paramétrica aos dados individuais de tempo de falha do paciente do estudo MONALEESA-7. As probabilidades de progressão e morte a partir do estado de SLP foram estimadas combinando as probabilidades de eventos SLP com as probabilidades dos eventos SLP serem morte ou progressão. Essa abordagem foi usada porque a proporção de eventos SLP que representa as mortes é pequena e insuficiente para obter estimativas confiáveis da forma da distribuição de sobrevida para morte.

As distribuições paramétricas de sobrevida foram ajustadas aos dados individuais de tempo de falha do paciente MONALEESA-7 usando o Flexsurv, um pacote R para modelagem paramétrica de dados de sobrevida ¹³. Uma série de distribuições paramétricas foi testada, em modelagens restritas (onde um único parâmetro da distribuição de sobrevida pode variar entre os grupos) e irrestritas (todos os parâmetros da distribuição de sobrevida pode variar entre os grupos), incluindo:

- Exponencial;
- Weibull;
- Log-logistic;
- Lognormal;
- Gompertz;
- gama generalizada;
- F generalizada

- Distribuições restritas de spline cúbico (RCS).

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

As distribuições a serem usadas no modelo foram selecionadas com base na testagem de diversas abordagens para validar a distribuição de melhor ajuste. As abordagens testadas incluíram as estatísticas de ajuste, a inspeção visual das distribuições de sobrevida, as funções de hazard, as razões de hazard dependentes do tempo, as plotagens de gráficos diagnóstico dos efeitos do tratamento e a avaliação da plausibilidade clínica.

As medidas de ajuste estatístico incluíram os Critérios de Informação de Akaike (AIC), AIC com Correção (AICc) e Bayesian Information Criteria (BIC). O AIC é comumente usado como um meio para comparar a qualidade de um modelo em relação a outros modelos que foram ajustados aos mesmos dados. O AICc inclui um termo adicional baseado no número de parâmetros no modelo e, portanto, penaliza modelos com um número maior de parâmetros. Da mesma forma, em comparação com o AIC e o AICc, o BIC penaliza modelos com mais parâmetros. Nas análises, o critério BIC foi usado como medida primária de ajuste estatístico, uma vez que essa estatística impõe uma penalidade relativamente alta no número de parâmetros incluídos na distribuição e, portanto, evita a influência indevida na cauda da distribuição, o que pode ter um grande efeito em longo prazo nas projeções de sobrevida.

O tempo médio de sobrevida restrito (RSMT) foi calculado e plotado para cada tratamento com base na distribuição de sobrevida da Kaplan Meier e distribuição paramétrica. RMST é igual à área sob a distribuição de sobrevida em cada ponto no tempo e fornece uma estimativa da sobrevida média ou esperada até aquele momento (nos casos em que a premissa de riscos proporcionais poderia não estar contemplada).

As distribuições de sobrevida para o grupo de tratamento e controle foram assumidas como sendo da mesma classe (por exemplo, ambas Weibull). A justificativa para assumir a mesma distribuição é que ela facilita a comparação de estatísticas de ajuste entre distribuições e parametrização do efeito de tratamento e evita a consideração de um número incontável de

combinações potenciais de distribuições. Além disso, dado o grande número de distribuições consideradas, incluindo distribuições com muitos parâmetros (por exemplo, a distribuição F generalizada tem 4 parâmetros; as distribuições RCS têm 6 parâmetros, não incluindo os nós), presumiu-se ser possível identificar distribuições adequadas sem a necessidade de relaxar essa suposição.

Para a definição da distribuição para parametrização da curva de SLP para ribociclibe + IA e placebo + IA, dados não-paramétricos (curva Kaplan-Meier), o hazard por grupo de tratamento, o hazard ratio do ribociclibe + IA versus IA e o RMST 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).

As cinco principais distribuições, de acordo com a estatística de ajuste BIC, foram as seguintes:

1. Lognormal restrito
2. RCS lognormal restrito
3. Gamma generalizada restrita
4. Lognormal irrestrita
5. Log-logistic restrita

As cinco melhores distribuições de ajuste baseadas no AIC e AICc incluem o lognormal restrito e o RCS lognormal restrito, que são consistentes com o critério BIC. No entanto, a distribuição gamma generalizada irrestrita foi a melhor distribuição de ajuste baseada na estatística formal. Isto é esperado, uma vez que as estatísticas AIC e AICc penalizam menos os parâmetros adicionais que a estatística BIC e a distribuição gamma generalizada irrestrita tem 6 parâmetros, enquanto a distribuição restrita lognormal tem apenas 3 parâmetros.

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

3.2.12.2. Probabilidade de transição para SLP para os comparadores:

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

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

Os HR para SLP para os outros comparadores versus AI foram baseados em estimativas de meta-análise de comparação indireta obtidas por meio de uma revisão não-sistemática da literatura. As comparações indiretas foram calculadas usando a abordagem frequentista (método Bucher). Para as conexões envolvendo mais de um estudo, as estimativas de HR foram agrupadas por meta-análise de efeitos aleatórios ¹⁴.

É importante destacar que os pacientes pré- / peri-menopausa historicamente não foram incluídos nos ECRs de tratamentos de primeira linha para mCM ¹⁵. Até onde é de conhecimento, o MONALEESA-7 é o único ECR publicado em 20 anos que incluiu uma população 100% composta de pacientes na pré / peri-menopausadas. Como tal, estimativas de comparação indiretas ancoradas nessa população não foram viáveis. Para conexões envolvendo ECRs que excluíssem tais pacientes, assumiu-se que o efeito relativo do tratamento não seria modificado pelo status da menopausa.

Os ECRs eram elegíveis se fossem estudos de Fase III e incluíssem mulheres pré / peri-menopausadas com HR + / HER2-ABC. Se nenhum estudo com esses critérios fosse identificado, foram considerados os estudos que incluíram apenas mulheres na pós-menopausa e pacientes com tumores HER2 +. Se nenhum ensaio de Fase III era identificado, os ensaios da Fase II foram considerados.

Os estudos que foram considerados para a elaboração da rede de evidências são resumidos na tabela abaixo:

Tabela 37. Estudos considerados na elaboração do modelo.

| Estudo | Tratamento | Controle | Pre-/Peri-Menopausa | Mediana SLP (meses) | | HR (95%CI) | Notas |
|------------------------------------|------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------|--------------------|---|
| | | | | Tratamento | Controle | | |
| MONALEE SA-7¹⁶ | Ribociclib + AI + Goserrelina | AI + Goserrelina | 100% | 27,5 | 13,8 | 0,57 (0,44 , 0,74) | |
| ANZBCTG COSA¹⁷ | Antraciclina | Tamoxifeno | 0% | Não reportado | Não reportado | 1,00 (1,00 , 1,00) | Apenas 25% tinham status de RH conhecido (ER +), HRs para SLP e SG no subgrupo ER + não foram relatados, HR assumido como sendo 1,0, ¹⁷ |
| CONFIRM¹⁸ | Fulvestranto 500 mg | Fulvestranto 250 mg | 0% | 6,5 | 5,5 | 0,80 (0,68 , 0,94) | O status de HER2 não foi avaliado ¹⁸ |
| FALCON¹⁹ | Fulvestranto 500 mg | IA | 0% | 16,6 | 13,8 | 0,80 (0,64 , 1,00) | Inclui apenas pacientes que receberam tratamento de primeira linha para mCM, menos de 1% dos pacientes eram ER-, e <1% eram HER2 +, ¹⁹ |
| MONARCH -2²⁰ | Abemaciclibe + Fulvestranto 500 mg | Fulvestranto 500 mg | 18% | 16,4 | 9,3 | 0,42 (0,25 , 0,70) | O estudo incluiu pacientes que receberam tratamento de primeira e segunda linha para mCM, bem como mulheres pré e pós-menopausa. Pelo menos 40% dos pacientes estavam recebendo tratamento de segunda linha para mCM. Aproximadamente 80% dos pacientes estavam na pós-menopausa; abemaciclibe vs placebo, por linha de terapia não foram fornecidos, OBSERVAÇÃO: o HR é específico para o subgrupo pré e peri-menopausada, enquanto que os valores medianos da SLP são para a população total, ²⁰ |
| North American²⁰ | Tamoxifeno | IA | 0% | 5,6 | 11,1 | 1,44 (1,16 , 1,72) | 39% dos pacientes tinham status de RH desconhecido (o status de HER2 não foi avaliado) ²¹ |
| PALOMA-3²² | Palbociclibe + Fulvestranto 500 mg | Fulvestranto 500 mg | 21% | 9,5 | 5,6 | 0,50 (0,29 , 0,87) | O estudo incluiu pacientes que receberam tratamento de primeira e segunda linha para mCM, bem como mulheres na pré e pós-menopausa. Aproximadamente 45% dos pacientes estavam recebendo tratamento de segunda linha para mCM; os valores correspondentes para primeira linha e maior que segunda linha foram ~ 25% e ~ 30%, respectivamente, Aproximadamente 80% dos pacientes estavam na pós-menopausa, HRs para SLP para abemaciclibe versus placebo, por linha de terapia, não foram fornecidos neste artigo, OBSERVAÇÃO: Tanto a FC quanto os valores medianos de PFS relatados aqui são específicos para o subgrupo pré e peri-menopausa, |

| | | | | | | | |
|---|---------------------|--------------|----|-----|-----|----------------------|--|
| Piccart-Gebhart NMA²³ | Paclitaxel | Antraciclina | 0% | 5,1 | 7,2 | 1,19 (1,04, 1,36) | Meta-análise de taxanos agente único vs AC agente único AC em 1ª linha do mCM; Nos estudos de taxano, aproximadamente 90% dos pacientes receberam paclitaxel; 10% docetaxel ²³ |
| PO25²⁴ | IA | Tamoxifeno | 0% | 9,4 | 6,0 | 0,70 (0,60, 0,82) | Inclui apenas pacientes recebendo tratamento de primeira linha para mCM, 33% dos pacientes tinham status de RH desconhecido (o status de HER2 não foi avaliado), HR baseado em análise multivariada, NOTA: HR baseada no modelo de regressão multivariada de Cox, enquanto que os valores medianos da SLP foram não ajustados, ²⁴ |
| SoFEA²⁵ | Fulvestranto 250 mg | Examestano | 0% | 4,8 | 3,4 | 0,95 (0,79, 1,14) | O estudo incluiu pacientes que receberam tratamento de primeira e segunda linha para mCM, no entanto, pelo menos 80% eram de segunda linha, aproximadamente 7% dos pacientes eram HER2+, enquanto ~ 33% tinham status desconhecido ²⁵ . |
| TARGET²⁶ | Tamoxifeno | IA | 0% | 8,3 | 8,2 | 0,99 (0,86, 1,12) | Inclui apenas pacientes que receberam tratamento de primeira linha para o mCM, 39% dos pacientes tinham status de RH desconhecido (o status de HER2 não foi avaliado) ²⁶ |
| Tax 311²⁷ | Docetaxel | Paclitaxel | 0% | 5,7 | 3,6 | 0,61 (0,50, 0,75) | Aproximadamente 50% estavam recebendo terapia de 1ª linha, os pacientes eram HER2+ ou HER2-, o HR foi baseado no Log rank statistics (HR Cox não relatado) ²⁷ |

As estimativas de comparação indireta (CIT) são limitadas pela falta de ensaios clínicos randomizados que avaliaram os tratamentos em mCM HR + / HER2- em pacientes pré / pós-menopausa. MONALEESA-7 foi o único ECR identificado com uma população de pacientes composta inteiramente de mulheres pré / peri-menopáusicas. Apenas dois outros ECR - PALOMA-3 e MONARCH-2 - incluíram pacientes pré e peri-menopausa na população ITT. Nenhum dos outros ECR incluíram mulheres pré-menopáusicas. É importante destacar que as populações de pacientes dos estudos PALOMA-3 e MONARCH-2 são substancialmente diferentes do estudo MONALEESA-7. Em particular, os ensaios PALOMA-3 e MONARCH-2 incluíram mulheres pré e pós-menopáusicas, enquanto o ensaio MONALEESA-7 incluiu apenas mulheres pré-peri-menopáusicas. Além disso, os estudos PALOMA-3 e MONARCH-2 incluíram pacientes que progrediram após receberem ET para doença avançada, enquanto MONALEESA-7 excluiu pacientes com terapia hormonal prévia para doença avançada. A mediana de SLP no braço fulvestranto de PALOMA-3 foi de 4,6 meses, enquanto que foi de 9,3 meses no braço do fulvestranto no estudo MONARCH-2.^{28 29}. Como os dados de HR para PALOMA-3 e MONARCH-2 para mulheres pré e peri-menopausadas excluindo apenas pacientes com TE anterior para doença avançada não estão disponíveis, não é possível comparar diretamente os resultados de PALOMA-3 ou MONARCH-2 com o do MONALEESA-7. Embora os métodos de CIT ajustados à população possam ser usados (por exemplo, comparação indireta ajustada por pareamento [MAIC]), tais abordagens exigiriam generalização tanto para a população de PALOMA-3 quanto para a de MONARCH-2.

Os resultados do CIT de ECRs para os tratamentos do mCM HR + / HER2-ABC são mostrados na Tabela abaixo:

Tabela 38. Resultado do CIT de ECRs.

| Comparador | HR vs. IA (95%CI) |
|------------------|----------------------|
| IA | 1.00 (n/a , n/a) |
| Ribociclibe + AI | 0.57 (0.44 , 0.74) |
| Tamoxifeno | 1.26 (0.97 , 1.64) |
| Paclitaxel | 1.44 (1.22 , 1.69) |
| Docetaxel | 0.88 (0.67 , 1.14) |

Para representar o tratamento com quimioterapia, adotou-se no modelo, de modo conservador, a estimativa obtida com o uso de docetaxel, que apresentou maior eficácia, em detrimento ao paclitaxel, que tem menor eficácia, uma vez que se utilizada a estimativa de menor eficácia, o grupo do ribociclibe seria mais favorecido.

3.2.12.3. SG pós progressão para pacientes recebendo ribociclibe +IA e placebo + IA:

Análises de SPP estratificadas por tratamento demonstraram que a SPP entre os grupos do MONALEESA-7 foi estatisticamente diferente entre os dois grupos de pacientes (logrank p-value = 0,008). No entanto, comparações de SPP podem estar enviesadas, uma vez que nem todos os pacientes randomizados em ambos os braços progrediram no momento da análise ³⁰. Embora o uso de inibidores da proteína quinase após a descontinuação da terapia do estudo tenha sido ligeiramente maior em pacientes que receberam placebo do que naqueles que receberam o ribociclibe (9,5% vs. 7,2%), isso pode refletir a maior duração do seguimento após a descontinuação do tratamento no grupo placebo. Em qualquer caso, é improvável que essa magnitude de diferença seja suficiente para explicar a diferença observada entre os grupos na SPP. É mais provável que essa diferença se deva ao viés de seleção associado à maior taxa de progressão no grupo placebo. Como não há outro raciocínio clínico ou biológico para o PPS diferir dependendo do tratamento inicial recebido, presume-se que a SPP seja a mesma para todos os tratamentos, sendo, portanto, estimado com base nos dados agrupados para todos os pacientes que progrediram no estudo MONALEESA-7.

Um número de distribuições paramétricas, que se ajustam aos dados do nível do paciente para SG, foi avaliado com base nos mesmos critérios definidos para SLP.

As distribuições paramétricas ajustadas à SPP foram ordenadas de acordo com as estatísticas de ajuste (BIC, AIC, AICc).

As cinco principais distribuições, de acordo com a estatística de ajuste BIC, foram as seguintes:

1. Gompertz
2. RCS Weibull
3. Exponential
4. RCS Log-logistic
5. Weibull

As distribuições de melhor ajuste de acordo com AIC e AICc foram consistentes com as distribuições de acordo com o BIC, exceto que o Weibull não ficou entre as cinco principais distribuições com base nesses critérios.

As distribuições paramétricas de sobrevida e os HR para o período de seguimento foram avaliados para todas as 5 melhores distribuições, bem como as projeções de longo prazo, finalizando com a definição do **modelo RCS Weibull** para ser utilizado para o caso base. Deve-se notar que, considerando-se que a SPP foi a mesma para todos os tratamentos, a escolha da distribuição paramétrica usada para a SG tem um impacto relativamente pequeno nos AVAQS incrementais e no custo-efetividade.

3.2.12.4. SG para pacientes recebendo outros tratamentos:

Como não há dados de SG para os comparadores, foi assumido que a SG foi a mesma para todos os tratamentos.

3.2.12.5. Mortalidade na população geral:

Para assegurar que a probabilidade de morte aumentava com o tempo à medida que os pacientes envelhecessem, a probabilidade de morte em qualquer ciclo do modelo foi assumida

como não sendo menor do que a da população geral, que foi estimada a partir das taxas de mortalidade da população geral pareadas por idade e sexo, derivadas dos dados da tabela de vida específica do Brasil, com base nos dados do IBGE⁶.

3.2.12.6. Probabilidade de eventos adversos:

Os eventos adversos (EAs) considerados no modelo incluíram os eventos adversos de qualquer causa maior ou igual grau 3, com incidência $\geq 5\%$ para qualquer um dos comparadores de interesse, provenientes do estudo MONALEESA-7 e literatura disponível para os demais comparadores. Os eventos de grau 1-2 não foram considerados porque geralmente são autolimitados e, portanto, provavelmente não estão associados a custos substanciais de tratamento ou reduções na QVRS.

Os dados do MONALEESA-7 foram utilizados para estimar a incidência de EAs de grau 3+ para o ribociclib + IA e IA em monoterapia. A incidência de EAs de grau 3 + de todas as causas para os comparadores baseou-se em informações publicadas de estudos clínicos, identificados com base em revisão de literatura. Para os comparadores para os quais dados de vários estudos estavam disponíveis, a incidência foi calculada agrupando o número de eventos nos braços de teste.

A tabela abaixo resume os eventos considerados, pelo como as respectivas frequências.

Tabela 39. Eventos adversos considerados no modelo M-7.

| Evento Adverso Grade 3+ | Ribociclib + IA | IA | Tamoxifeno | Quimioterapia |
|--------------------------------------|--------------------|--------|------------|---------------|
| Fonte | M7 CSR | M7 CSR | 31 | 32 |
| Anemia | 2.7% | 1.8% | 0.0% | 7.0% |
| Diminuição da contagem de leucócitos | 6.0% | 0.0% | 0.0% | 0.0% |
| Diarreia | 1.5% | 0.3% | 0.0% | 8.0% |
| Fadiga | 1.2% | 0.0% | 11.0% | 8.0% |
| Hipertensão | 0.0% | 0.0% | 0.0% | 3.0% |
| Aumento de ALT | 5.4% | 1.5% | 0.0% | 1.0% |
| Aumento de GGT | 0.0% | 0.0% | 0.0% | 2.0% |
| Infecção | 0.0% | 0.0% | 5.0% | 0.0% |
| Neutropenia | 0.0% | 2.1% | 0.0% | 6.0% |
| Neutropenia, assintomática* | 41.5% | 0.0% | 0.0% | 0.0% |
| Dor | 0.3% | 0.3% | 18.0% | 0.0% |
| Pneumonia | 0.0% | 0.0% | 0.0% | 2.0% |
| Estomatite | 0.6% | 0.3% | 0.0% | 7.0% |

* Para os inibidores CDK4 / 6, a neutropenia foi assumida por assintomáticos

3.2.13. Valores de *utility*:

Dentro de cada estado de saúde, os valores de *utilities* foram estimados pelo tempo desde a entrada no estado. Para o estado SLP, os valores de *utilities* dependentes do tempo foram calculados combinando as estimativas da probabilidade de as pacientes estarem ou não em tratamento, pelo tempo desde a entrada no estado, com estimativas de valores de *utilities* para pacientes que estavam ou não em tratamento. Os valores de *utility* foram ajustados considerando os declínios na qualidade de vida relacionados à idade.

Os *utilities* foram 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.

Os valores do EQ-5D-5L foram baseados dos dados de Xie e colegas^{33,34}. Os valores de utilidade do EQ-5D-5L entre os pacientes do subgrupo IA do MONALEESA-7 foram analisados por meio de regressão de equações de estimativas generalizadas (extensão de regressão do modelo linear generalizado [GLM] para análise de dados com correlação da variável dependente entre observações) para estimar os valores de utility para os estados de saúde mutuamente exclusivos a seguir, controlando pelos valores do utility de base:

- SLP em tratamento (ribociclib e IA)
- SLP em tratamento (placebo e IA)
- SLP sem tratamento

Os pacientes puderam contribuir com múltiplas observações para a análise. Para serem incluídos na análise, os pacientes deveriam ter uma avaliação inicial e pelo menos uma avaliação pós-linha de base.

Para a terapia com ribociclibe + IA e IA em monoterapia, os valores médios de utility para a SLP no tratamento foram assumidos para capturar os efeitos dos EAs na QVRS.

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

Após a seleção do modelo mais adequado (modelo nº 6), os valores de *utilities* preditos para os estados de saúde considerados foram:

Tabela 40. Valores de utility para os estados do modelo M-7.

| Estado de Saúde | Utility | Intervalo de Confiança 95% | Erro padrão |
|--|---------|----------------------------|-------------|
| Estado de Saúde | 0,8208 | 0,8077 0,8340 | 0,0067 |
| SLP em tratamento (ribociclib e fulvestranto) | 0,8130 | 0,7979 0,8282 | 0,0077 |
| SLP em tratamento (placebo e fulvestranto) | 0,7788 | 0,7228 0,8348 | 0,0286 |
| SLP sem tratamento | 0,7491 | 0,7238 0,7745 | 0,0129 |

| | | | |
|--|---------|-----------------|--------|
| Fase terminal (<i>disutility</i>) | -0,1932 | -0,3373 -0,0491 | 0,0735 |
|--|---------|-----------------|--------|

Para os pacientes que receberam ribociclibe associado ao IA ou um IA, valores de *utilities* médios para a SLP no tratamento foram assumidos para capturar os efeitos dos EAs na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).

***Utilities/Disutilities* para os comparadores:**

Para outros comparadores, os valores de *utilities* durante a SLP foram calculados combinando as estimativas do valor de *utility* para SLP em não tratamento com a estimativa do decréscimo nos AVAQs associados aos EAs. Este último foi calculado combinando as estimativas de *disutilities* associadas aos EAs, a incidência de EAs e a duração esperada dos EAs. Estimativas de *disutilities* associados aos EAs de grau 3-4 foram estimadas a partir da literatura publicada, como o estudo da preferência do paciente por estados de saúde para mCM publicados por Lloyd et al. ⁷. Uma vez que os valores não foram estimados para todos os eventos considerados no estudo de Lloyd e cols., alguns valores de *disutilities* foram assumidos ser como sendo os mesmos. Como não se identificou dados robustos sobre a duração dos EAs, foi assumido que todos os valores de *utility* teriam uma duração média de um mês.

Tabela 41. Valores de *disutility* por eventos adversos utilizados no modelo M-7.

| Evento adverso | Disutility | Assumption |
|---|-------------------|--|
| Anemia | 0,115 | Assumido como o mesmo que fadiga |
| Diminuição da contagem de leucócitos | 0,15 | Assumido como o mesmo que neutropenia febril |
| Diarreia | 0,103 | N/A |
| Fadiga | 0,115 | N/A |
| Hipertensão | 0,115 | Assumido como o mesmo que fadiga |
| Aumento de ALT | 0,115 | Assumido como o mesmo que fadiga |
| Aumento de GGT | 0,115 | Assumido como o mesmo que fadiga |
| Infecção | 0,116 | N/A |

| | | |
|---------------------|-------|--|
| Neutropenia | 0,15 | Assumido como o mesmo que neutropenia febril |
| Dor | 0,115 | Assumido como o mesmo que fadiga |
| Pneumonia | 0,116 | N/A |
| Síndrome PPE | 0,151 | N/A |

Valores de utility para população geral:

Utilities da população geral do Reino Unido, pareados por idade e sexo, foram usados para ajustar os valores de *utility* para declínios relacionados à idade na QVRS, por causa da ausência de dados nacionais que pudessem ser considerados³⁵, estimados com base na seguinte fórmula:

Utility EQ-5D = 0.9508566 + 0.0212126 x homens - 0.0002587 x idade_anos - 0.0000332 x idade_anos

Os declínios de *utility* específicos da idade foram aplicados subtraindo-se a diferença no *utility* da idade atual versus a idade de entrada no modelo do *utility* específico do estado e do comparador / tratamento.

3.2.14. Custos:

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados à aquisição de medicamentos, administração e dispensação de medicações parenterais, de tratamento dos eventos adversos, de progressão, pós-progressão, seguimento e monitoramento do paciente e custos terminais:

Custo dos tratamentos:

Os preços de aquisição de medicamentos foram definidos com base no preço fábrica (PF18%), com aplicação de 18% de imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços (ICMS). Para aqueles medicamentos cuja a comercialização está desonerada de ICMS foram utilizados seus respectivos PF 0%³⁶. Para a padronização dos custos de tratamento foram utilizados os valores dos medicamentos de referência, conforme a lista de medicamentos de referência publicada pela ANVISA³⁷. Os PF foram definidos de acordo com a lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com atualização de agosto de 2018³⁶.

Os custos de medicação foram estimados pelo tempo desde a entrada no estado, combinando as estimativas da probabilidade de estar em terapia pelo tempo desde o início da terapia com estimativas de custos para os pacientes que permaneceram em terapia.

Os custos de medicação por ciclo foram calculados multiplicando os dias esperados de medicação recebida por ciclo pelos custos esperados da medicação por dia de uso. Para qualquer ciclo do modelo, os dias esperados de uso da medicação para cada estratégia de tratamento foram calculados considerando o tempo até descontinuação.

Os custos de medicação por dia de uso foram calculados pela multiplicação dos custos por unidade (por exemplo, mg) pelo número de unidades usadas por dia. Os custos por unidade foram obtidos dividindo o preço de lista por embalagem / frasco pelo número de mg / ug por embalagem. Para terapias administradas com base na área de superfície corporal (ASC) ou peso, a dose planejada por dia de uso foi estimada multiplicando-se a dose prescrita por metro quadrado (m²) de superfície corporal ou por kg de peso corporal pela estimativa média de ASC ou peso corporal médio para a média da idade, obtido por dados do IBGE (61,20 Kg e superfície corporal média de 1,65m²).

A intensidade de exposição ao ribociclibe foi calculada com base nos dados individuais dos pacientes do estudo MONALEESA-7, para cada subgrupo de interesse. Esse cálculo se faz necessário, uma vez que muitos pacientes sofrem reduções de doses para o gerenciamento dos eventos adversos. A partir do ciclo 27 em diante, as proporções médias de dias em cada dose durante os 6 ciclos anteriores (21-26) foram utilizadas.

Tabela 42. Custo de tratamento no modelo M-7.

| Medicamento | Preço de lista | mg/µg por caixa | Via de administração | Custo administração (R\$) |
|--------------------------|----------------|-----------------|----------------------|---------------------------|
| Ribociclibe 200mg | 5.054,40 | 4.200 | Oral | NA |
| Ribociclibe 400mg | 10.108,81 | 8.400 | Oral | NA |
| Ribociclibe 600mg | 15.163,21 | 12.600 | Oral | NA |
| Letrozol 2,5 mg | 730,50 | 1 | Oral | NA |

| | | | | |
|-----------------------------|----------|-----|------|--------|
| Gosserelelina 3,6 mg | 700,44 | 3,6 | SC | 263,85 |
| Tamoxifeno 20 mg | 216,84 | 600 | Oral | NA |
| Quimioterapia | 6.516,83 | NA | IV | 486,19 |

O custo mensal de tratamento com quimioterápicos foi definido como um custo global, baseado num *pool* de tratamentos e suas respectivas participações de mercado. Os dados de utilização de medicamentos quimioterápicos, em primeira linha, para o tratamento de pacientes com câncer de mama RH positivo foram extraídos de um estudo do *Latin American Cooperative Oncology Group* (LACOG), conduzido no Brasil. Esse estudo levantou o percentual de participação de regimes quimioterápicos para essa indicação, bem como, os percentuais de utilização de monoterapia e regimes, conforme tabela abaixo:

Tabela 43. Principais tratamentos quimioterápicos no Brasil (câncer de mama RH positivo).

| Tratamento | Participação |
|---------------------|--------------|
| Monoterapia | 53% |
| Paclitaxel | 60% |
| Capecitabina | 18% |
| Docetaxel | 13% |
| Gencitabina | 3% |
| Vinorelbina | 3% |
| Platina | 2% |
| Regimes | 43% |
| EC/AC | 52% |
| FEC/FAC | 29% |

| | |
|------------------------------|-----|
| Taxano + platina | 12% |
| Gemcitabina + 5-FU | 3% |
| Gemcitabina + Platina | 3% |
| Outros | 4% |

Os regimes quimioterápicos foram definidos de acordo com as bulas dos medicamentos e tem seus padrões de uso definidos na Tabela 44.

Tabela 44. Definição dos esquemas de tratamento.

| Tratamento | Posologia |
|---------------------------|---|
| Paclitaxel | Paclitaxel, 80 mg/m ² EV, nos D1, D8 e D15, a cada 4 semanas |
| Capecitabina | Capecitabina: 1250 mg/m ² VO 2 vezes ao dia, por 2 semanas, ciclo de 21 dias. |
| Docetaxel | Docetaxel, 100 mg/m ² EV, a cada 3 semanas |
| Gemcitabina | Gencitabina: 1.250 mg/m ² , administrada por infusão intravenosa de 30 minutos, nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias |
| Vinorelbina | Vinorelbina: 25 - 30 mg/m ² IV no D1. Repetir o ciclo a cada 7 dias. |
| Platina | Cisplatina: 80 mg/m ² IV no D1. Repetir o ciclo a cada 21 dias. |
| EC/AC | Doxorrubicina: 60 mg/m ² IV no D1 - Ciclofosfamida 600 mg/m ² no D1. Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos. |
| FEC/FAC | Ciclofosfamida: 500 mg/m ² IV no D1 - Doxorrubicina: 50mg/m ² no D1 - Fluoracila: 50 mg/m ² no D1, repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos. |
| Taxano + platina | Docetaxel 100 mg/m ² no D1 + Cisplatina: 80 mg/m ² IV no D1. Repetir o ciclo a cada 21 dias. |
| Gemcitabina + 5-FU | Gencitabina: 1.250 mg/m ² nos Dias 1, 8 e 15. Fluoracila: 50 mg/m ² no D1 - Repetir a cada 28 dias |

Gemcitabina + Platina Gencitabina: 1.250 mg/m² nos Dias 1, 8 e 15. Cisplatina: 80 mg/m² IV no D1.
Repetir o ciclo a cada 28 dias.

Conforme as posologia definidas na Tabela 44 e a participação de mercado dos quimioterápicos definida na Tabela 43 foi possível estimar o custo médio mensal do tratamento quimioterápico, conforme a Tabela 45 .

Tabela 45. Custo mensal de tratamento - quimioterapia.

| Tratamento | Participação de mercado* | Custo mensal |
|------------------------------|--------------------------|---------------------|
| Paclitaxel | 33% | R\$ 11.823,95 |
| Capecitabina | 10% | R\$ 3.490,54 |
| Docetaxel | 7% | R\$ 13.075,75 |
| Gemcitabina | 2% | R\$ 6.203,25 |
| Vinorelbina | 2% | R\$ 4.119,88 |
| Platina | 1% | R\$ 496,01 |
| EC/AC | 23% | R\$ 681,62 |
| FEC/FAC | 13% | R\$ 569,33 |
| Taxano + platina | 5% | R\$ 13.571,76 |
| Gemcitabina + 5-FU | 1% | R\$ 6.204,57 |
| Gemcitabina + Platina | 1% | R\$ 6.699,27 |
| Monoterapia | 55% | R\$ 9.833,57 |
| Regimes | 45% | R\$ 2.492,61 |

| | | |
|---------------------------|----------|---------------------|
| Custo médio mensal | - | R\$ 6.516,83 |
|---------------------------|----------|---------------------|

* A participação de mercado foi redistribuída, em relação a Tabela 26 para excluir a categoria “Outros”.

Custos de administração/dispensação:

Foram considerados os custos associados às administrações das medicações por via intramuscular/subcutânea (fulvestranto e goserrelina) e intravascular (quimioterapia), conforme tabela de preço das medicações apresentada acima. Tais valores estão de acordo com os previstos na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 5ª edição.

Custos do tratamento dos eventos adversos:

Os custos do tratamento dos EAs foram calculados multiplicando a incidência de EAs pelo custo esperado desses eventos. O custo total de todos os EAs por paciente foi calculado pela soma desses custos entre os eventos. Os custos de tratamento de EAs (por evento) 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 Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 5ª edição. Os EAs específicos que foram considerados no modelo foram definidos com base nos resultados publicados do MONALEESA-7 e da avaliação da incidência de EAs entre os comparadores.

Os valores atribuídos aos EAs estão descritos na Tabela abaixo:

Tabela 46. Custos com eventos adversos do modelo M-7.

| Evento Adverso | Custo (R\$) |
|-------------------------|--------------------|
| Função hepática anormal | 513,78 |
| Anemia | 4.350,53 |

| | |
|---|-----------|
| Contagem de leucócitos diminuída | 1.367,75 |
| Diarreia | 1.860,65 |
| Fadiga | 439,38 |
| Hipertensão | 3.343,98 |
| Aumento de ALT | 513,78 |
| Aumento de GGT | 513,78 |
| Infecção | 4.557,02 |
| Neutropenia | 19.517,22 |
| Neutropenia, assintomática | 4.798,15 |
| Dor | 1.352,93 |
| Pneumonia | 4.557,02 |
| Neuropatia do nervo periférico | 218,82 |
| Síndrome da Eritrodisestesia Palma-plantar | 1.028,55 |
| Estomatite | 1.099,94 |

Custos da progressão:

O modelo não inclui estados de saúde explícitos para linhas subsequentes de tratamento. No entanto, o modelo considera os custos de medicação e administração para o tratamento pós-progressão. Com base na revisão de avaliações anteriores de tecnologias do NICE para os tratamentos de CM avançado (TA 495, TA496, TA503 e ID 916) ³⁸⁻⁴¹, existem várias opções de tratamento disponíveis após a progressão da doença na segunda linha. O custo atribuído representou uma estimativa média de valor desses tratamentos, da ordem de R\$ 9.747,49.

Custos de seguimento:

Foram considerados os custos referentes aos exames necessários para o monitoramento (função hepática, hemograma, eletrocardiograma e tomografia), bem como os honorários médicos. As frequências consideradas foram ao primeiro mês de tratamento, enquanto em terapia e no acompanhamento de qualquer um dos estados de saúde. As necessidades para o acompanhamento foram definidas com base na opinião de especialistas. Os valores foram estimados foram obtidos da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 5ª edição.

Tabela 47. Custos de seguimento do modelo M-7.

| Tratamento | Custo (R\$) |
|----------------|-------------|
| Ribociclibe+IA | 85,19 |
| IA | 51,15 |
| Tamoxifeno | 18,9 |
| Quimioterapia | 139,3 |

Custos de final de vida:

Um valor fixo foi atribuído ao custo de final de vida, composto por estimativas de internação e serviços realizados em domicílio, sendo este estimado com base na opinião de especialista e em R\$ 15.435,00.

3.2.15. Análises de sensibilidade:

3.2.15.1. Análise de sensibilidade determinística:

Uma análise de sensibilidade determinística foi realizada para explorar o impacto da mudança de pressupostos sobre os principais valores de parâmetros do modelo na RCEI. A análise de sensibilidade inclui o gráfico de tornado, nos quais uma variável numérica é variada em uma faixa especificada para medir seu impacto na relação custo-benefício. Os parâmetros incluídos nas parcelas de tornado foram variados em +/- 25%, a fim de avaliar o impacto relativo desses

parâmetros nas estimativas de custo-efetividade. Essa abordagem para a variação do parâmetro fornece uma avaliação da sensibilidade relativa dos resultados do modelo às alterações nos valores dos parâmetros, sem levar em conta a precisão relativa de tais estimativas. As variáveis consideradas foram:

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

3.2.15.2. Análise de sensibilidade probabilística:

Análises probabilísticas (PSAs) foram geradas por amostragem simultânea das distribuições de probabilidade estimadas dos parâmetros do modelo. Para os parâmetros selecionados derivados do estudo MONALEESA-7 (isto é, distribuições de parâmetros de sobrevida e distribuições de eventos por tipo), o modelo amostra a partir das distribuições de bootstrap para essas estimativas de parâmetros. O uso das distribuições de bootstrap para as estimativas de parâmetros assegura que os parâmetros das distribuições de sobrevivência SLP e SPP, bem como os outros parâmetros derivados de MONALEESA-7, estejam correlacionados adequadamente.

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

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

Tabela 48. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade probabilística (M-7).

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

3.2.16. Resultados:

Para o modelo M-7, que considerou a população com CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático na pré/peri-menopausa com diagnóstico de novo ou com recidiva tardia ou precoce, o custo incremental da incorporação do ribociclibe + IA comparado ao tratamento com quimioterapia foi de R\$ 143.413,00 e o benefício incremental quantificado AVAQ foi de 1,14, o que equivale a uma RCUI de R\$ 126.222,00. Quando o benefício foi quantificado por AV ganho, o ganho incremental foi de 0,98, o que equivale a uma RCEI de R\$ 146.695

Quando o comparador considerado foi a classe dos IA, o custo incremental da incorporação do ribociclibe + IA foi de R\$ 350.791 e o benefício incremental quantificado por AVAQ foi de 1,13, o que equivale a uma RCUI de R\$ 309.328. Quando o benefício foi quantificado por AV ganho, o ganho incremental foi de 1,38, o que equivale a uma RCEI de R\$ 254.635.

Quando o comparador considerado foi o tamoxifeno, o custo incremental da incorporação do ribociclibe + IA foi de R\$ 368.476 e o benefício incremental quantificado por AVAQ foi de 1,6, o que equivale a uma RCUI de R\$ 230.085. Quando o benefício foi quantificado por AV ganho, o ganho incremental foi de 1,96, o que equivale a uma RCEI de R\$ 188.424.

Os dados são resumidos na tabela abaixo:

Tabela 49. Resultados custo-efetividade do estudo M-7.

| M-7 | | | |
|----------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------|
| | Custo incremental | AVAQ incremental | RCUI |
| Quimioterapia | R\$ 143.413 | 1,14 | R\$ 126.222 |
| | | AV incremental | RCEI |
| | | 0,98 | R\$ 146.695 |
| IA | R\$ 350.791 | AVAQ incremental | RCUI |
| | | 1,13 | R\$ 309.328 |
| | | AV incremental | RCEI |
| Tamoxifeno | R\$ 368.476 | 1,38 | R\$ 254.635 |
| | | AVAQ incremental | RCUI |
| | | 1,6 | R\$ 230.085 |
| | | AV incremental | RCEI |
| | | 1,96 | R\$ 188.424 |

3.2.16.1. Análise de sensibilidade determinística univariada

Por meio da análise de sensibilidade univariada foi possível analisar os parâmetros que mais influenciam o resultado final por meio da variação de um parâmetro por vez.

A variável com maior grau de incerteza, que mais impactou na estimativa da RCEI para o desfecho de efetividade AVAQ foi as estimativas de eficácia dos comparadores do modelo, obtidas por meio de meta-análises em rede.

Neste caso, os resultados podem ser demonstrados no diagrama a seguir (ribociclibe + IA versus quimioterapia):

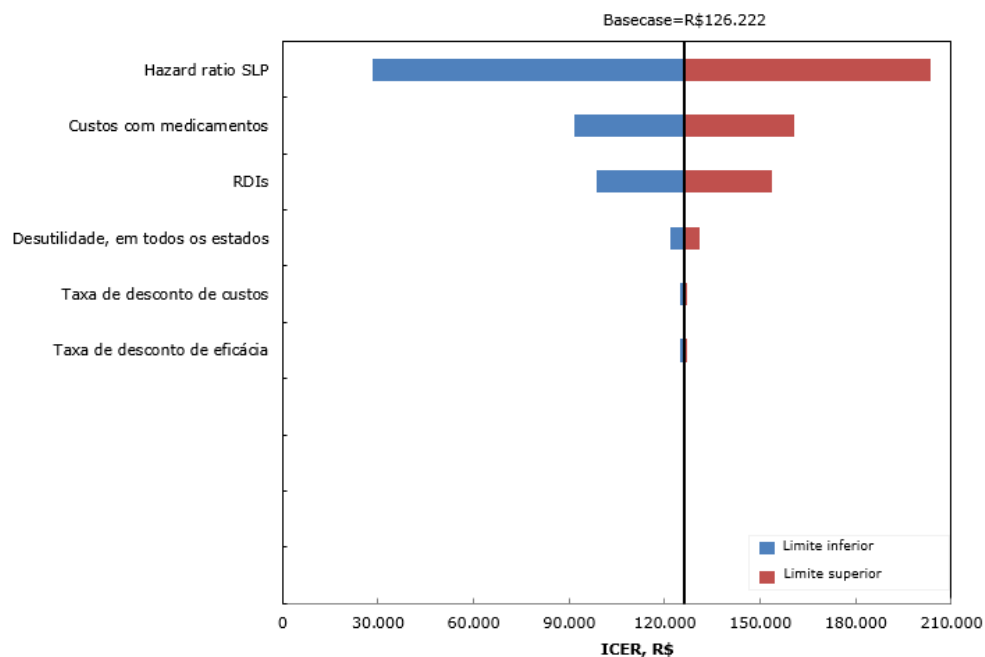


Figura 5. Diagrama de tornado do estudo M-7.

3.2.16.2. Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística demonstrou consistência com os achados principais do modelo, com base em 500 simulações realizadas, na comparação do ribociclib + IA versus quimioterapia. O resultado pode ser visualizado conforme gráfico abaixo:

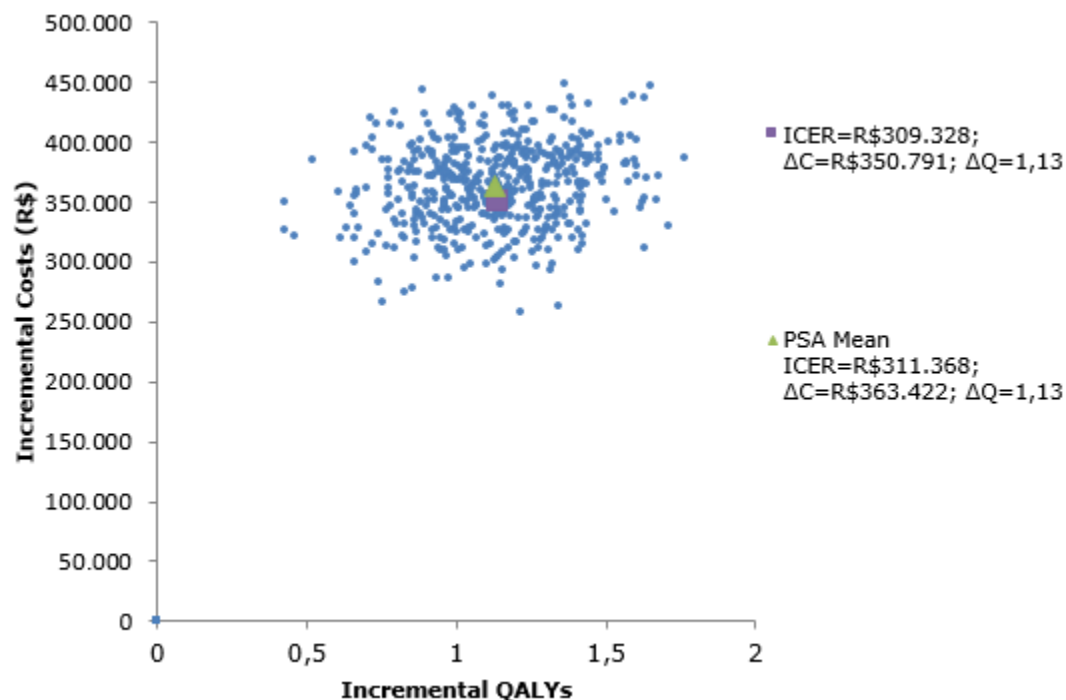


Figura 6. Resultados da análise probabilística do estudo M-7.

3.3. MODELOS M-3:

3.3.1. Ribociclibe + fulvestranto em 1L e2L nas mulheres pós-menopáusicas com CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático (estudo M-3)

Um modelo semi-Markoviano não homogêneo foi construído para estimar a SLP, sobrevida pós-progressão (PPS), anos de vida ganho (AV), AVAQs e custos dos tratamentos do CM metastático HR +/- HER2- em pacientes na pós-menopausa que não receberam ou que receberam até uma da linha anterior de terapia endócrina (TE) no cenário avançado, e que supostamente recebem tratamento com ribociclibe + fulvestranto ou outros tratamentos para essa indicação. O modelo foi desenvolvido no Microsoft Excel. Probabilidades de transição entre os estados de saúde, valores de *utility*, duração e intensidade de tratamento e probabilidade de eventos adversos foram baseados nos dados do estudo MONALEESA-3 e outras fontes publicadas. Os parâmetros de custo foram estimados com base em dados de fontes secundárias no contexto nacional. A relação custo-efetividade incremental (RCEI) foi expressa em termos do custo incremental por AVAQ ou AV ganho. O detalhamento do método é descrito a seguir.

3.3.2. População:

O custo-efetividade do ribociclibe + fulvestranto foi avaliado considerando a população de mulheres na pós-menopausa com CM HR + / HER2- localmente avançado ou metastático e que não receberam ou receberam até uma linha de tratamento prévio com TE. Esta população corresponde à população incluída no estudo pivotal MONALEESA-3, com média de idade inicial de 63 anos, que pode ser segmentada, no modelo, em três subgrupos pré-especificados, conforme a definição do estudo MONALEESA-3, a saber:

| 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) |

Os resultados serão apresentados por grupo considerado, uma vez que, no estudo MONALEESA-3, a associação de ribociclibe + fulvestranto foi avaliada em 1L (diagnóstico de novo ou recorrência pós (neo) adjuvância em ≤ 12 meses ou em > 12 meses, todos sem tratamento em 1L prévio) e em 2L (diagnóstico de novo que falhou a um tratamento sistêmico em 1L com TE ou que apresentou recorrência pós (neo) adjuvância > 12 meses, recebeu e falhou a um tratamento sistêmico em 1L com TE), não sendo adequado a apresentar as estimativas agrupadas, por se tratar de populações distintas, com estratégias de tratamento que diferem a depender da condição. Dessa forma, para fins de avaliação do modelo por parte do grupo técnico, há a necessidade de se alterar a população para acompanhamento dos resultados atribuídos à população específica.

3.3.3. Intervenção:

A intervenção de interesse é o ribociclibe na dose de 600 mg por via oral (3 comprimidos), uma vez ao dia, por via oral, durante três semanas, seguido de uma semana de intervalo, em um ciclo de 28 dias, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O fulvestranto foi administrado na dose de 500 mg, a cada 2 semanas nos primeiros 28 dias, seguido de uma vez a cada 28

dias, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Essa descrição corresponde ao braço intervenção do estudo MONALEESA-3.

3.3.4. Comparadores:

O modelo permite considerar diferentes comparadores no caso-base. Entretanto, para fins do presente relatório, apenas os comparadores já disponíveis no rol da ANS e que representam as principais opções clínicas de tratamento serão consideradas. A escolha dos comparadores obedecerá às recomendações de diretrizes clínicas, bem como ao padrão de tratamento nacional, com base nos dados do estudo publicado da LACOG¹ (Anexo X). Desta forma, o comparador selecionado difere a depender do subgrupo definido (A, Bi e Bii/Biii), conforme:

Grupo A: Mulheres na pós-menopausa com CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático de diagnóstico *de novo* ou que recorreram em mais de 12 meses após a (neo) adjuvância (recidiva tardia): O principal comparador definido para essa população foi a quimioterapia, que representa o padrão de tratamento mais utilizado na prática clínica (50%) (Estudo LACOG¹, inserir refs). Para essa população, o inibidor de aromatase não esteroide, que também é uma opção bastante utilizada na prática clínica, e o fulvestranto, o comparador utilizado no estudo, também foram considerados como comparadores nas análises.

Grupo Bi: Mulheres na pós-menopausa com CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático que recorreram em até 12 meses após a (neo) adjuvância (recidiva precoce): O comparador definido para essa população foi o fulvestranto, já que essa população, que recorre durante a adjuvância ou em menos de 12 meses após o término da adjuvância, é considerada terapia hormônio resistente, não sendo preconizado na prática clínica o inibidor de aromatase como opção sequencial de tratamento⁴².

Grupo Bii/Biii: Mulheres na pós-menopausa com CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático com diagnóstico de novo ou que receberam tratamento (neo) adjuvante e recidivaram (recidiva precoce ou tardia), mas que falharam a um tratamento de 1L com TE. Para esses casos, que representam a administração de ribociclibe + fulvestranto em 2L, os comparadores definidos foram quimioterapia, o padrão mais comumente utilizado no cenário nacional LACOG¹, e fulvestranto, o comparador do estudo.

A tabela abaixo resume os comparadores considerados:

Tabela 50. Comparadores considerados no modelo M-3.

| Grupo | Comparadores |
|------------|---|
| A | <ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia <ul style="list-style-type: none"> • Letrozol • Fulvestranto |
| Bi | <ul style="list-style-type: none"> • Fulvestranto |
| Bii e Biii | <ul style="list-style-type: none"> • Fulvestranto • Quimioterapia |

3.3.3. Perspectiva:

Foi adotada a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) como fonte pagadora de serviços de saúde. Foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados neste contexto, sendo excluídos os custos indiretos, não aplicáveis à perspectiva adotada.

3.3.4. Horizonte temporal:

Assumindo uma idade média na entrada do modelo de 63 anos de idade, com base na idade média dos pacientes incluídos no estudo MONALEESA-3⁴³, e assumindo que todos os pacientes não mais estariam vivos ao atingirem 100 anos de idade, um horizonte temporal de 40 anos foi usado no caso-base. Esse horizonte de tempo corresponde a uma projeção de horizonte de toda vida (*lifetime*), consistente com as boas práticas recomendadas para análise de custo-efetividade^{2,3}.

3.3.5. Duração do ciclo:

A periodicidade do ciclo é de 28 dias (aproximadamente mensal), condizente com a posologia da intervenção. A correção de meio ciclo foi empregada.

3.3.6. Taxa de desconto:

Uma taxa de desconto de 5% foi aplicada para os custos e desfechos de efetividade, conforme especificado pelas Diretrizes Metodológicas de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde⁴.

3.3.7. Desfechos:

Os desfechos de efetividade considerados foram anos de vida (AV) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ).

Todas as medidas de eficácia foram calculadas na forma descontada e não descontada, com o desconto aplicado anualmente, começando no final do primeiro ano do período de projeção do modelo. Os resultados foram apresentados considerando as estimativas descontadas.

3.3.8. Definição da razão de custo-efetividade incremental:

Para cada comparação, as medidas de custo-efetividade incluíram o custo por AV ganhos e o custo por AVAQ.

A razão de custo efetividade incremental foi calculada para cada um dos desfechos considerados, conforme as seguintes fórmulas:

$$\text{RCEI: } (\text{Cost}_{\text{RIB +fulvest}} - \text{Cost}_{\text{Comparador}}) / (\text{AV}_{\text{RIB +fulvest}} - \text{AV}_{\text{Comparador}})$$
$$\text{RCEI: } (\text{Cost}_{\text{RIB +fulvest}} - \text{Cost}_{\text{Comparador}}) / (\text{AVAQ}_{\text{RIB+fulvest}} - \text{AVAQ}_{\text{Comparador}})$$

3.3.9. Estrutura do modelo:

Trata-se de um modelo de coorte semi-Markoviano, não homogêneo, com estados definidos em progressão e morte. Modelos não homogêneos incluem matrizes de transição dependentes do tempo, que são necessárias quando as taxas de mortalidade específicas por idade são utilizadas. Modelos Semi-Markov permitem a inclusão de estados de túnel, com probabilidades de transição definidas no tempo a partir da entrada de um estado, necessários nos casos onde a probabilidade de transição para fora do estado pode aumentar ou diminuir ao longo do tempo desde a entrada no estado.

Os estados do modelo incluem sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida pós progressão (SPP) e morte. Os pacientes no estado SLP podem permanecer nesse estado ou passar para o estado SPP ou morte. Os pacientes na SPP podem permanecer nesse estado ou transitar para

o estado de morte. Os pacientes que entram no estado morte permanecem lá pela duração do horizonte de tempo de modelagem (estado absorvivo). O estado SPP inclui um total de 66 estados de túnel. Com um ciclo de 28 dias, os 66 túneis permitem que as probabilidades de morte após a progressão variem no tempo desde a progressão até os primeiros cinco anos após a progressão, onde após esse período, a probabilidade de morte é considerada constante. Dois estados de morte foram incluídos no modelo: 1) morte por mCM e 2) morte por outras causas que não mCM. Para fins de simplificação esquemática do modelo, um único estado de morte é apresentado. Embora o modelo não inclua estados para considerar o paciente como em tratamento ou sem o tratamento, os custos e *utility* podem depender do status dos pacientes em relação à estarem ou não em tratamento e, portanto, os custos e *utility* foram estimados combinando as informações do tempo até a descontinuação do tratamento pelo tempo no estado, com valores de custo e *utility* condicionados ao status de tratamento do paciente. As probabilidades de transição não foram calculadas condicionadas ao status dos pacientes (se em tratamento ou não).

A apresentação esquemática do modelo é representada conforme figura abaixo:

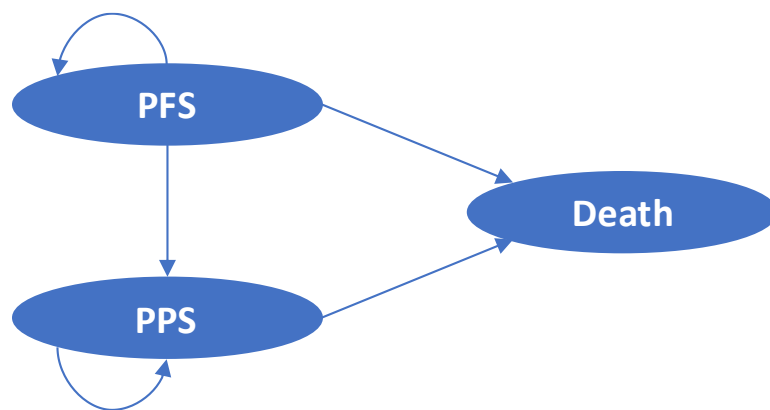


Figura 7. Representação do modelo M-3.

3.3.10. Estimativas do modelo (dados de entrada ou *inputs* do modelo)

Os dados de entrada do modelo incluem as probabilidades de transição nos estados, descontinuação do tratamento, probabilidades de EAs, valores de *utility* e custos. Sempre que possível, os dados de entrada do modelo foram baseados nos resultados do estudo MONALEESA-3, com data de corte de 3 de novembro de 2017, onde o braço dos pacientes que receberam tratamento com ribociclibe + fulvestranto foi acompanhado por 26 meses e o braço

dos pacientes que receberam placebo + fulvestranto foi acompanhado por 25 meses. Assumiu-se que o braço placebo + fulvestranto forneceu os dados para ser utilizados para o comparador fulvestranto em monoterapia. Probabilidades de transição, descontinuação do tratamento e valores de *utility* foram estimados por subgrupos, como descrito anteriormente.

3.3.11. Probabilidades de transição do modelo:

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

3.3.11.1. Probabilidades para os eventos SLP para os tratamentos utilizados nos estudos:

Para os pacientes que receberam ribociclibe mais fulvestranto ou monoterapia com fulvestranto, as probabilidades de eventos de SLP para o estado SPP e morte foram estimadas ajustando a distribuição de sobrevida paramétrica aos dados individuais de tempo de falha do paciente do estudo MONALEESA-3. As probabilidades de progressão e morte a partir do estado de SLP foram estimadas combinando as probabilidades de eventos SLP com as probabilidades dos eventos SLP serem morte ou progressão. Essa abordagem foi usada porque a proporção de eventos SLP que representa as mortes é pequena e insuficiente para obter estimativas confiáveis da forma da distribuição de sobrevida para morte.

As distribuições paramétricas de sobrevida foram ajustadas aos dados individuais de tempo de falha do paciente MONALEESA-3 usando o Flexsurv, um pacote R para modelagem paramétrica de dados de sobrevida¹³. Uma série de distribuições paramétricas foi testada, em modelagens restritas (onde um único parâmetro da distribuição de sobrevida pode variar entre os grupos) e irrestritas (todos os parâmetros da distribuição de sobrevida pode variar entre os grupos), e incluiu as seguintes distribuições:

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

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

As distribuições a serem usadas no modelo foram selecionadas com base na testagem de diversas abordagens para validar a distribuição de melhor ajuste. As abordagens testadas incluíram as estatísticas de ajuste, a inspeção visual das distribuições de sobrevida, as funções de hazard, as razões de hazard dependentes do tempo, as plotagens de gráficos diagnóstico dos efeitos do tratamento e a avaliação da plausibilidade clínica.

As medidas de estatística de ajuste incluíram os Critérios de Informação de Akaike (AIC), AIC com Correção (AICc) e o *Bayesian Information Criteria* (BIC). O AIC é comumente usado como meio para comparar a qualidade de um modelo em relação a outros modelos que foram ajustados aos mesmos dados. O AICc inclui um termo adicional baseado no número de parâmetros no modelo e, portanto, penaliza modelos com maior número de parâmetros. Da mesma forma, em comparação com o AIC e o AICc, o BIC penaliza modelos com mais parâmetros. Nas análises, o critério BIC foi usado como medida primária de ajuste estatístico, uma vez que essa estatística impõe uma penalidade relativamente alta no número de parâmetros incluídos na distribuição e, portanto, evita a influência indevida na cauda da distribuição, o que pode ter um grande efeito em longo prazo nas projeções de sobrevida.

O tempo médio de sobrevida restrito (RSMT) foi calculado e plotado para cada tratamento com base na distribuição de sobrevida da Kaplan Meier e distribuição paramétrica. RMST é igual à área sob a distribuição de sobrevida em cada ponto no tempo e fornece uma estimativa da sobrevida média ou esperada até aquele momento (nos casos em que a premissa de riscos proporcionais poderia não estar contemplada).

As distribuições de sobrevida para o grupo de tratamento e controle foram assumidas como sendo da mesma classe (por exemplo, ambas Weibull). A justificativa para assumir a mesma distribuição é que ela facilita a comparação de estatísticas de ajuste entre distribuições e parametrização do efeito de tratamento e evita a consideração de um número incontável de

combinações potenciais de distribuições. Além disso, dado o grande número de distribuições consideradas, incluindo distribuições com muitos parâmetros (por exemplo, a distribuição F generalizada tem 4 parâmetros; as distribuições RCS têm 6 parâmetros, não incluindo os nós), presumiu-se ser possível identificar distribuições adequadas sem a necessidade de relaxar essa suposição.

Definição das distribuições de sobrevida do caso-base ajustadas à SLP empregada para cada subgrupo de pacientes (A, Bi e Bii/Biii) e respectivos braços dos estudos:

As probabilidades de ocorrência de eventos de SLP para pacientes que receberam ribociclibe com fulvestranto ou fulvestranto em monoterapia foram estimadas separadamente para cada um dos três subgrupos pré-especificados, com base nos dados do estudo MONALEESA-3, conforme:

SLP no Grupo A:

Para a definição da distribuição para parametrização da curva de SLP para o grupo A, dados não-paramétricos (curva Kaplan-Meier), o hazard por grupo de tratamento, o hazard ratio do ribociclibe + fulvestranto versus fulvestranto e o RMST 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).

As cinco principais distribuições, que melhor se ajustaram a curva, de acordo com a estatística de ajuste BIC, foram as seguintes:

1. Lognormal restrito
2. Exponencial
3. Gama restrita generalizada
4. RCS lognormal restrito
5. Lognormal irrestrito

As principais distribuições de ajuste baseadas no AIC e AICc foram semelhantes às aquelas baseadas no BIC, exceto que a distribuição exponencial não ficou entre as cinco melhores distribuições ajustadas com base nesses critérios.

As inspeções visuais que compararam as distribuições de sobrevida paramétricas com as curvas Kaplan Meyer durante o período de seguimento do estudo, bem como a comparação dos hazard da distribuição paramétrica e não-paramétrica, além das projeções de longo prazo da SLP (40 anos), baseadas nas distribuições paramétricas de sobrevida e no RMST, permitiram definir o **modelo lognormal restrito** como distribuição adotada para parametrização da curva de SLP e probabilidades de transição de SLP no grupo A.

SLP no Grupo Bi:

Para a definição da distribuição para parametrização da curva de SLP para o grupo Bi, dados não-paramétricos (curva Kaplan-Meier), o hazard por grupo de tratamento, o hazard ratio do ribociclib + fulvestranto versus fulvestranto e o RMST por grupo de tratamento foram estimados, bem como realizado o ranking de distribuições paramétricas ajustadas à SLP considerando as estatísticas de ajuste (BIC, AIC, AICc).

As cinco principais distribuições, de acordo com a estatística de ajuste BIC, foram as seguintes:

1. Lognormal restrito
2. Exponencial
3. Lognormal irrestrito
4. Gama restrita generalizada
5. RCS lognormal restrito

As melhores distribuições de ajuste baseadas no AIC e AICc foram semelhantes às aquelas baseadas no BIC, exceto que a distribuição exponencial não ficou entre as cinco melhores distribuições ajustadas com base nesses critérios.

As inspeções visuais que compararam as distribuições de sobrevida paramétricas com as curvas Kaplan Meyer durante o período de seguimento do estudo, bem como a comparação dos hazard da distribuição paramétrica e não-paramétrica, além das projeções de longo prazo da SLP (40 anos), baseadas nas distribuições paramétricas de sobrevida e no RMST, permitiram definir o **modelo exponencial** como distribuição adotada para a parametrização das curvas de SLP e probabilidades de transição de SLP para o grupo Bi.

SLP no Grupos Bii/Biii

Para a definição da distribuição para parametrização da curva de SLP para o grupo Bii/Biii, dados não-paramétricos (curva Kaplan-Meier), o hazard por grupo de tratamento, o hazard ratio do ribociclib + fulvestranto versus fulvestranto e o RMST por grupo de tratamento foram estimados, bem como realizado o ranking de distribuições paramétricas ajustadas à SLP considerando as estatísticas de ajuste (BIC, AIC, AICc).

As cinco principais distribuições, de acordo com a estatística de ajuste BIC, foram as seguintes:

1. Exponential;
2. Lognormal restrita
3. Log-logistic restrita
4. Weibull restrita
5. Gompertz restrita

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

3.3.11.2. Probabilidade de transição para SLP para os comparadores:

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

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

Os HR para SLP para os outros comparadores versus fulvestranto 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 (A, e Bii/Biii) e comparador considerado. Para o grupo Bi, porque apenas o fulvestranto foi adotado como comparador, as

estimativas de comparação indireta não são aplicáveis, sendo as estimativas para transição obtidas utilizando-se os dados do estudo, uma vez que o fulvestranto foi o comparador do estudo.

Para a análise dos pacientes do Grupo A, os ensaios que incluíram mulheres pós-menopáusicas com mCM HR + que não receberam tratamentos anteriores foram incluídos. Quando necessário, foram utilizados ensaios que incluíram mulheres na pré-menopausa, pacientes com tumores HER2 + e pacientes que receberam tratamento para mCM. Estudos com palbociclibe foram incluídos, pois os inibidores de CDK4/6 foram considerados como classe, de modo a contribuir com a construção da rede e agregar precisão nas estimativas da comparação indireta.

As estimativas de comparação direta obtidas pelos manuscritos dos ensaios clínicos randomizados considerados são apresentadas abaixo:

Tabela 51. Estimativas de comparação diretas (modelo M-3).

| | Braço do estudo | | HR (95%CI) | Comentário |
|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| | Experimental | Controle | | |
| MONALEESA-3 ⁴³ | Ribociclib + Fulvestrant 500 mg | Fulvestrant 500 mg | 0.58 (0.42 , 0.80) | Pacientes do grupo A |
| PALOMA-2 ⁴⁴ | Palbociclib + AI | AI | 0.58 (0.46 , 0.72) | |
| MONARCH-3 ⁴⁵ | Abemaciclib + AI | AI | 0.54 (0.41 , 0.72) | |
| MONALEESA-2 | Ribociclib + AI | AI | 0.57 (0.46 , 0.70) | |
| CONFIRM ¹⁸ | Fulvestrant 500 mg | Fulvestrant 250 mg | 0.80 (0.68 , 0.94) | |
| FALCON ¹⁹ | Fulvestrant 500 mg | AI | 0.80 (0.64 , 1.00) | |
| PO25 ²⁴ | AI | Tamoxifen | 0.70 (0.60 , 0.82) | |
| North American ²¹ | Tamoxifen | AI | 1.44 (1.16 , 1.72) | |

| | | | | |
|--|----------------|----------------|--------------------|-------------------------|
| TARGET ²⁶ | Tamoxifen | AI | 0.99 (0.86 , 1.12) | |
| ANZBCTG COSA ¹⁷ | Anthracyclines | Tamoxifen | 1.00 (1.00 , 1.00) | |
| Piccart-Gebhart NMA ²³ | Paclitaxel | Anthracyclines | 1.19 (1.04, 1.36) | |
| Tax 311 ²⁷ | Docetaxel | Paclitaxel | 0.61 (0.50 , 0.75) | Inclui 2L de tratamento |

As estimativas de comparação indireta resultantes das meta-análises em rede e que foram utilizadas no modelo são apresentadas na tabela abaixo:

Tabela 52. Estimativas de comparação indireta (M-3)

| Comparador | HR (95%CI) |
|--|--------------------|
| Fulvestranto 500 mg | 1,00 (n/a , n/a) |
| Ribociclibe + Fulvestranto 500 mg | 0,58 (0,42 , 0,80) |
| Ribociclibe + IA | 0,71 (0,52 , 0,97) |
| IA | 1,25 (1,00 , 1,57) |
| Paclitaxel | 1,80 (1,37 , 2,38) |
| Docetaxel | 1,10 (0,78 , 1,56) |

Para representar o tratamento com quimioterapia, adotou-se no modelo, de modo conservador, a estimativa obtida com o uso de docetaxel, que apresentou maior eficácia, em detrimento ao paclitaxel, que apresentou menor eficácia, uma vez que, se utilizada a estimativa de menor eficácia, o grupo do ribociclibe seria mais favorecido.

Para a análise dos pacientes do grupo Bii/Biii, os estudos que incluíram mulheres na pós-menopausa com mCM HR + que receberam um ou mais tratamentos foram incluídos. Quando necessário, foram utilizados estudos que incluíram mulheres na pré-menopausa, pacientes com tumores HER2 +, pacientes que não receberam tratamento para mCM e pacientes que receberam mais de um tratamento com mCM HER2 +.

As medidas de efeito (HR) das comparações diretas e os respectivos estudos são listados abaixo:

Tabela 53. HR de comparações diretas e respectivos estudos (modelo M-3)

| | Braço do estudo | | HR (95%CI) | Comentário |
|--|----------------------------------|--------------------|--------------------|--|
| | Experimental | Controle | | |
| MONALEESA-3 ⁴³ | Ribociclib + Fulvestrant 500 mg | Fulvestrant 500 mg | 0.54 (0.33 , 0.87) | |
| PALOMA-3 ⁴⁶ | Palbociclib + Fulvestrant 500 mg | Fulvestrant 500 mg | 0.45 (0.34 , 0.59) | HR para mulheres na pós-menopausa foram utilizados, incluindo pacientes em 1L e 3L |
| Trial 0021 ⁴⁷ | Fulvestrant 250 mg | AI | 0.92 (0.74 , 1.14) | |
| CONFIRM ¹⁸ | Fulvestrant 500 mg | Fulvestrant 250 mg | 0.80 (0.68 , 0.94) | |
| SoFEA ²⁵ | Fulvestrant 250 mg | Exemestane | 0.95 (0.79 , 1.14) | Incluiu pacientes em 1L |
| EFFECT ⁴⁸ | Fulvestrant 250 mg | Exemestane | 0.96 (0.82 , 1.13) | Incluiu pacientes em 1L |
| BOLERO-2 ⁴⁹ | Everolimus + Exemestane | Exemestane | 0.53 (0.41 , 0.70) | Pacientes em 2L apenas |
| TAMRAD ⁵⁰ | Everolimus + Exemestane | Tamoxifen | 0.54 (0.36 , 0.81) | |
| ANZBCTG COSA ¹⁷ | Anthracyclines | Tamoxifen | 1.00 (1.00 , 1.00) | Incluiu pacientes em 1L |
| Piccart-Gebhart NMA ²³ | Paclitaxel | Anthracyclines | 1.19 (1.04, 1.36) | Incluiu pacientes em 1L |
| Tax 311 ²⁷ | Docetaxel | Paclitaxel | 0.61 (0.50 , 0.75) | Incluiu pacientes em 1L |

As estimativas de comparação indireta resultantes das meta-análises em rede e que foram utilizadas no modelo são apresentadas na tabela abaixo:

Tabela 54. Comparações indiretas resultantes da metanálise de rede (modelo M-3)

| Comparador | HR (95%CI) |
|---|--------------------|
| Fulvestranto 500 mg | 1,00 (n/a , n/a) |
| Ribociclibe + Fulvestranto 500 mg | 0,54 (0,33 , 0,87) |
| Palbociclibe + Fulvestranto 500 mg | 0,45 (0,34 , 0,59) |
| IA | 1,36 (1,04, 1,78) |
| Everolimo + Exemestano | 0,70 (0,49 , 0,98) |
| Tamoxifeno | 1,29 (0,76 , 2,19) |
| Docetaxel | 0,94 (0,52, 1,68) |
| Paclitaxel | 1,53 (0,89, 2,65) |

Para representar o tratamento com quimioterapia, adotou-se, de modo conservador, a estimativa obtida com o uso de docetaxel, de maior eficácia, em detrimento ao paclitaxel, que tem menor eficácia, uma vez que se utilizava a estimativa de menor eficácia, o grupo do ribociclibe seria mais favorecido.

3.3.11.3. SG pós progressão:

Pacientes recebendo ribociclibe + fulvestranto ou fulvestranto em monoterapia:

Foram estimados usando dados individuais de tempo de falha dos pacientes do estudo MONALEESA-3, usando métodos semelhantes aos descritos para SLP.

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 e são detalhadas conforme:

SG Grupo A:

Para a definição da distribuição para parametrização da curva de SPP para o grupo A, os dados não-paramétricos (curva Kaplan-Meier) e os hazards dos dois braços foram agrupados, pois não houve diferenças entre os tratamentos. As distribuições paramétricas ajustadas à SPP foram ordenadas de acordo com as estatísticas de ajuste (BIC, AIC, AICc).

As cinco principais distribuições, de acordo com a estatística de ajuste BIC, foram as seguintes:

1. Gompertz
2. Weibull
3. Log-logística
4. Exponencial
5. Gamma Generalizada

As distribuições de melhor ajuste de acordo com AIC e AICc foram semelhantes às aquelas de acordo com o critério BIC, exceto que a distribuição exponencial não ficou entre as cinco principais.

Os hazard rates durante o período de seguimento do estudo para as 5 melhores distribuições paramétricas de sobrevida para SPP demonstraram serem consistentes com os dados não-paramétricos.

As projeções de longo prazo da SPP para essas cinco distribuições evidenciaram que a distribuição exponencial foi a mais otimista, sendo a log-logística uma projeção intermediária entre todas as demais. Cabe ressaltar que essas projeções não incluem a mortalidade geral da população, que é capturada separadamente no modelo.

O **modelo Log-logístico** teve uma qualidade de ajuste relativamente forte de acordo com o BIC e não produziu projeção de SPP que fosse muito otimista ou muito pessimista em comparação com as outras distribuições, sendo, portanto, o modelo definido para o caso-base.

Grupo Bi:

Para a definição da distribuição para parametrização da curva de SPP para o grupo Bi, os dados não-paramétricos (curva Kaplan-Meier) e os hazards dos dois braços foram agrupados, pois não houve diferenças entre os tratamentos. As distribuições paramétricas ajustadas à SPP foram ordenadas de acordo com as estatísticas de ajuste (BIC, AIC, AICc).

As cinco principais distribuições, de acordo com a estatística de ajuste BIC, foram as seguintes:

1. Exponencial
2. Weibull
3. Gompertz
4. Log-Logística
5. Lognormal

As cinco principais distribuições de acordo com o AIC e o AICc são idênticas às cinco principais pelo BIC.

As distribuições durante o período de seguimento do estudo para as 5 melhores distribuições paramétricas de sobrevida para SPP demonstraram ser consistentes com os dados não-paramétricos, exceto as distribuições log-logística e lognormal, que excedem ligeiramente a curva de Kaplan-Meier no final do seguimento. Quando avaliadas em relação ao hazard, demonstraram ser consistentes com os dados não-paramétricos.

As projeções de longo prazo para SPP para essas cinco distribuições foram consideradas adequadas. Dado que o **modelo Exponencial** teve o melhor ajuste de acordo com o BIC, excelente ajuste visual e hazards consistentes com os hazards não-paramétricos ao final do seguimento do estudo, ele foi utilizado para o caso-base.

Grupo Bii/Biii:

Para a definição da distribuição para parametrização da curva de SPP para o grupo Bii/Biii, os dados não-paramétricos (curva Kaplan-Meier) e os hazards dos dois braços foram agrupados, pois não houve diferenças entre os tratamentos. As distribuições paramétricas ajustadas à SPP foram ordenadas de acordo com as estatísticas de ajuste (BIC, AIC, AICc).

As cinco principais distribuições, de acordo com a estatística de ajuste BIC, foram as seguintes:

1. Exponencial
2. Gompertz
3. Weibull
4. Log-logística
5. Lognormal

Todas as cinco distribuições paramétricas tiveram excelente adaptação visual à curva de Kaplan-Meier durante todo o período experimental, embora as distribuições log-logísticas e log-normais foram ligeiramente superiores à curva de Kaplan-Meier ao final do seguimento.

Os hazards durante o seguimento do estudo para as cinco melhores distribuições paramétricas de sobrevida para SPP ajustaram-se bem aos dados não-paramétricos. O modelo exponencial produziu um hazard constante, que correspondeu próximo às taxas de risco não-paramétricas. O modelo Weibull mostrou taxas de risco praticamente idênticas aos hazards não-paramétricos ao final do seguimento.

As projeções de longo prazo para as distribuições exponencial e Weibull foram semelhantes, com uma probabilidade zero de sobrevivência em aproximadamente 96 meses, enquanto a distribuição de Gompertz chegou a zero em aproximadamente 70 meses.

Com base nesses dados, a distribuição **exponencial** foi selecionada para uso no caso base. Esta distribuição teve o melhor ajuste estatístico e um excelente ajuste visual e apresentou hazards consistentes com aqueles observados no estudo MONALEESA-3.

3.3.11.4. SG para pacientes recebendo outros tratamentos:

Conforme observado, não houve diferenças significativas na SPP para pacientes que receberam ribociclibe mais fulvestranto versus fulvestranto no MONLEESA-3. Análises de Forsythe e cols. demonstraram que, controlando o tipo de tratamento (quimioterapia vs terapia hormonal / alvo), linha de terapia (primeira vs subsequente) e medida de progressão (PFS vs TTP), um ganho de um mês na SLP foi associado com o ganho de 0,78 mês na SG ⁵¹. SG para pacientes que receberam outros tratamentos além de ribociclibe mais fulvestranto ou fulvestranto foi assumida como sendo o mesmo que para ribociclibe mais fulvestranto.

3.3.11.5. Mortalidade na população geral:

Para assegurar que a probabilidade de morte aumentava com o tempo à medida que os pacientes envelhecessem, a probabilidade de morte em qualquer ciclo do modelo foi assumida como não sendo menor do que a da população geral, que foi estimada a partir das taxas de mortalidade da população geral pareadas por idade e sexo, derivadas dos dados da tabela de vida específica do Brasil, com base nos dados do IBGE⁶.

3.3.11.6. Probabilidade de eventos adversos:

Os eventos adversos (EAs) considerados no modelo incluíram os eventos adversos de qualquer causa maior ou igual grau 3, com incidência $\geq 5\%$ para qualquer um dos comparadores de interesse, provenientes do estudo MONALEESA-3 e literatura disponível para os demais comparadores. Os eventos de grau 1-2 não foram considerados porque geralmente são autolimitados e, portanto, provavelmente não estão associados a custos substanciais de tratamento ou reduções na QVRS.

Os dados do MONALEESA-3 foram utilizados para estimar a incidência de EAs de grau 3+ para o ribociclibe e o fulvestranto em combinação e fulvestranto em monoterapia. A incidência de EAs

de grau 3 + de todas as causas para os comparadores baseou-se em informações publicadas de estudos clínicos, identificados com base em revisão de literatura. Para os comparadores para os quais dados de vários estudos estavam disponíveis, a incidência foi calculada agrupando o número de eventos nos braços de teste.

A tabela abaixo resume os eventos considerados, pelo como as respectivas frequências.

Tabela 55. Taxa de eventos adversos modelo M-3.

| Eventos adversos Graus 3+ | Ribociclib + Fulvestranto | Quimio terapia | Letrozol | Fulvestranto |
|--------------------------------------|---------------------------|----------------|----------|--------------|
| Fonte | 43 | 52 | 11,53,54 | 29,43,55 |
| Anemia | 3% | 7% | 1% | 2% |
| Diminuição da contagem de leucócitos | 14% | 0% | 1% | 0% |
| Diarreia | 1% | 8% | 1% | 0% |
| Fadiga | 2% | 8% | 1% | 1% |
| Hipertensão | 0% | 3% | 0% | 0% |
| Aumento de ALT | 0% | 1% | 2% | 2% |
| Aumento de GGT | 0% | 2% | 0% | 0% |
| Infecção | 0% | 0% | 3% | 3% |
| Neutropenia | 0% | 6% | 1% | 1% |
| Neutropenia, assintomática* | 53% | 0% | 0% | 0% |
| Dor | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Pneumonia | 0% | 2% | 0% | 0% |
| Estomatite | 0% | 27% | 0% | 0% |

* Para os inibidores CDK4 / 6, a neutropenia foi assumida como assintomática

3.3.12. Valores de utility:

De acordo com o posicionamento do NICE, de agosto de 2017, o EQ-5D-3L deve ser usado para as análises dos caso-base até que novas pesquisas sejam realizadas para melhor entender o impacto da adoção do EQ-5D-5L ⁵⁶. Portanto, os valores de utility correspondentes aos que

seriam obtidos por meio do EQ-5D-3L foram estimados usando as respostas dos itens do paciente ao EQ-5D-5L e o algoritmo de mapeamento de resposta desenvolvido por van Hout e colegas ⁵⁷ e no Actual Mapped UK EQ-5D-3L Values (Valores do Índice EQ-5D-5L) ³⁴.

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

- SLP em tratamento (ribociclib e fulvestranto)
- SLP em tratamento (placebo e fulvestranto)
- SLP sem tratamento
- SG

Para a terapia com ribociclib + fulvestranto e fulvestranto em monoterapia, os valores médios de *utility* para a SLP no tratamento levaram em conta os efeitos dos EAs na QVRS.

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

Grupo A:

Após a seleção do modelo mais adequado (modelo nº 5), os valores de *utilities* preditos para os estados de saúde foram:

Tabela 56. Valores utility Grupo A (modelo M-3)

| Estado de Saúde | Utility | IC 95% | Erro padrão |
|---|---------|----------------|-------------|
| SLP em tratamento (ribociclib e fulvestranto) | 0,766 | 0,6888, 0,7735 | 0,007 |
| SLP em tratamento (placebo e fulvestranto) | 0,782 | 0,7516, 0,7808 | 0,009 |
| SLP sem tratamento | 0,731 | 0,7649, 0,7995 | 0,022 |
| SPP | 0,732 | 0,6928, 0,7716 | 0,020 |

Grupo Bi:

Após a seleção do modelo mais adequado (modelo nº 5), os valores de *utilities* preditos para os estados de saúde foram:

Tabela 57. Valores de utility Grupo Bi (modelo M-3)

| Estado de Saúde | Utility | IC 95% | Erro padrão |
|---|---------|--------------|-------------|
| SLP em tratamento (ribociclib e fulvestranto) | 0,770 | 0,753, 0,788 | 0,009 |
| SLP em tratamento (placebo e fulvestranto) | 0,756 | 0,733, 0,779 | 0,012 |
| SLP sem tratamento | 0,816 | 0,761, 0,870 | 0,028 |
| SPP | 0,701 | 0,665, 0,736 | 0,018 |

Grupo Bii/Biii

Após a seleção do modelo mais adequado (modelo nº 5), os valores de *utilities* preditos para os estados de saúde foram:

Tabela 58. Valores de utility do Grupo Bii/Biii (modelo M-3)

| Estado de Saúde | Utility | IC 95% | Erro padrão |
|---|---------|----------------|-------------|
| SLP em tratamento (ribociclib e fulvestranto) | 0,766 | 0,748, 0,785 | 0,009 |
| SLP em tratamento (placebo e fulvestranto) | 0,755 | 0,730, 0,779 | 0,013 |
| SLP sem tratamento | 0,778 | 0,699, 0,857 | 0,040 |
| SPP | 0,692 | 0,641, 0,743 | 0,26 |
| Fase terminal (disutility) | -0,112 | -0,160, -0,065 | 0,024 |

Utilities/Disutilities para os comparadores:

Para outros comparadores, os valores de *utility* para SLP foram calculados combinando as estimativas do valor de *utility* para SLP em não tratamento com a estimativa do decréscimo nos

AVAQs associados aos EAs. Estes últimos foram calculados combinando as estimativas das *disutilities* associadas aos EAs, a incidência de EAs e a duração esperada dos EAs. Estimativas das *disutilities* associadas aos eventos adversos de grau 3-4 foram estimadas a partir do estudo de Lloyd et cols.⁷. Uma vez que os valores não foram estimados para todos os eventos considerados no estudo de Lloyd e cols., alguns valores de *disutilities* foram assumidos ser como sendo os mesmos. Como não se identificou dados robustos sobre a duração dos EAs, foi assumido que todos os valores de *utility* teriam uma duração média de um mês.

Tabela 59. Desutility dos eventos adversos (modelo M-3)

| Evento Adverso | Disutility | Premissa |
|---|------------|--|
| Anemia | 0,115 | Assumido como o mesmo que fadiga |
| Diminuição da contagem de leucócitos | 0,15 | Assumido como o mesmo que neutropenia febril |
| Diarreia | 0,103 | N/A |
| Fadiga | 0,115 | N/A |
| Hipertensão | 0,115 | Assumido como o mesmo que fadiga |
| Aumento de ALT | 0,115 | Assumido como o mesmo que fadiga |
| Aumento de GGT | 0,115 | Assumido como o mesmo que fadiga |
| Infecção | 0,116 | N/A |
| Neutropenia | 0,15 | Assumido como o mesmo que neutropenia febril |
| Dor | 0,115 | Assumido como o mesmo que fadiga |
| Pneumonia | 0,116 | N/A |
| Síndrome PPE | 0,116 | N/A |
| Estomatite | 0,151 | N/A |

Valores de *utility* para população geral

Utilities da população geral do Reino Unido, pareados por idade e sexo, foram usados para ajustar os valores de *utility* para declínios relacionados à idade na QVRS, por causa da ausência de dados nacionais que pudessem ser considerados³⁵, estimados com base na seguinte fórmula:

Utility EQ-5D = 0.9508566 + 0.0212126 x homens - 0.0002587 x idade_anos - 0.0000332 x idade_anos

Os declínios de *utility* específicos da idade foram aplicados subtraindo-se a diferença no *utility* da idade atual versus a idade de entrada no modelo do *utility* específico do estado e do comparador / tratamento.

3.3.13. Custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados à aquisição de medicamentos, de administração e dispensação, de tratamento dos eventos adversos, de progressão, pós-progressão, seguimento e monitoramento do paciente e custos terminais:

Custos dos tratamentos

Os preços de aquisição de medicamentos foram definidos com base no preço fábrica (PF18%), com aplicação de 18% de imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços (ICMS). Para aqueles medicamentos cuja a comercialização está desonerada de ICMS foram utilizados seus respectivos PF 0%³⁶. Para a padronização dos custos de tratamento foram utilizados os valores dos medicamentos de referência, conforme a lista de medicamentos de referência publicada pela ANVISA³⁷. Os PF foram definidos de acordo com a lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com atualização de agosto de 2018³⁶.

Os custos de medicação foram estimados pelo tempo desde a entrada no estado, combinando as estimativas da probabilidade de estar em terapia pelo tempo desde o início da terapia com estimativas de custos para os pacientes que permaneceram em terapia.

Os custos das medicações por ciclo foram calculados multiplicando os dias esperados de medicação recebida por ciclo pelo custo esperado de medicação por dia de uso. Para qualquer ciclo do modelo, os dias esperados de uso da medicação para cada estratégia de tratamento foram calculados considerando o tempo até descontinuação.

Os custos de medicação por dia de uso foram calculados multiplicando os custos por unidade (por exemplo, mg) pelo número de unidades usadas por dia. Os custos por unidade foram obtidos dividindo o preço de lista por embalagem / frasco pelo número de mg / ug por embalagem. Para terapias administradas com base na área de superfície corporal (ASC) ou peso, a dose planejada por dia de uso foi estimada multiplicando-se a dose prescrita por metro quadrado de ASC ou por

kg de peso corporal pela média estimada de ASC ou peso corporal médio para a média da idade, obtido por dados do IBGE (62,32 Kg e superfície corporal média de 1,66m²).

A intensidade de exposição ao ribociclibe foi calculada com base nos dados individuais dos pacientes do estudo MONALEESA-3, para cada subgrupo de interesse. Esse cálculo se faz necessário, uma vez que muitos pacientes sofrem reduções de doses para o gerenciamento dos eventos adversos. A partir do ciclo 27 em diante, as proporções médias de dias em cada dose durante os 6 ciclos anteriores (21-26) foram utilizadas.

Os custos dos tratamentos utilizados no modelo estão resumidos na tabela abaixo:

Tabela 60. Custos de tratamento do modelo M-3

| Medicamento | Preço de lista | Mg/ug por caixa | Via de administração | Custo administração (R\$) |
|----------------------------|----------------|-----------------|----------------------|---------------------------|
| Ribociclibe 200mg | 5054,40 | 4200 | Oral | NA |
| Ribociclibe 400mg | 10108,81 | 8400 | Oral | NA |
| Ribociclibe 600mg | 15163,21 | 12600 | Oral | NA |
| Fulvestranto 500 mg | 6882,97 | 500 | IM | 263,85 |
| Letrozol 2,5 mg | 730,50 | 70 | Oral | NA |
| Quimioterapia | 6.516,83 | NA | IV | 486,19 |

O custo mensal de tratamento com quimioterápicos foi definido como um custo global, baseado num *pool* de tratamentos e suas respectivas participações de mercado. Os dados de utilização de medicamentos quimioterápicos, em primeira linha, para o tratamento de pacientes com câncer de mama RH positivo foram extraídos de um estudo do *Latin American Cooperative Oncology Group* (LACOG), conduzido no Brasil. Esse estudo levantou o percentual de participação de regimes quimioterápicos para essa indicação, bem como, os percentuais de utilização de monoterapia e regimes, conforme a Tabela 61.

Tabela 61. Principais tratamentos quimioterápicos no Brasil (câncer de mama RH positivo).

| Tratamento | Participação |
|--------------------|--------------|
| Monoterapia | 53% |
| Paclitaxel | 60% |

| | |
|------------------------------|------------|
| Capecitabina | 18% |
| Docetaxel | 13% |
| Gencitabina | 3% |
| Vinorelbina | 3% |
| Platina | 2% |
| Regimes | 43% |
| EC/AC | 52% |
| FEC/FAC | 29% |
| Taxano + platina | 12% |
| Gemcitabina + 5-FU | 3% |
| Gemcitabina + Platina | 3% |
| Outros | 4% |

Os regimes quimioterápicos foram definidos de acordo com as bulas dos medicamentos e tem seus padrões de uso definidos na Tabela 62.

Tabela 62. Definição dos esquemas de tratamento.

| Tratamento | Posologia |
|---------------------|--|
| Paclitaxel | Paclitaxel, 80 mg/m ² EV, nos D1, D8 e D15, a cada 4 semanas |
| Capecitabina | Capecitabina: 1250 mg/m ² VO 2 vezes ao dia, por 2 semanas, ciclo de 21 dias. |
| Docetaxel | Docetaxel, 100 mg/m ² EV, a cada 3 semanas |
| Gemcitabina | Gencitabina: 1.250 mg/m ² , administrada por infusão intravenosa de 30 minutos, nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias |
| Vinorelbina | Vinorelbina: 25 - 30 mg/m ² IV no D1. Repetir o ciclo a cada 7 dias. |
| Platina | Cisplatina: 80 mg/m ² IV no D1. Repetir o ciclo a cada 21 dias. |
| EC/AC | Doxorrubicina: 60 mg/m ² IV no D1 - Ciclofosfamida 600 mg/m ² no D1. Repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 4 ciclos. |

| | |
|------------------------------|---|
| FEC/FAC | Ciclofosfamida: 500 mg/m ² IV no D1 - Doxorrubicina: 50mg/m ² no D1 - Fluoracila: 50 mg/m ² no D1, repetir o ciclo a cada 21 dias, no total de 6 ciclos. |
| Taxano + platina | Docetaxel 100 mg/m ² no D1 + Cisplatina: 80 mg/m ² IV no D1. Repetir o ciclo a cada 21 dias. |
| Gemcitabina + 5-FU | Gencitabina: 1.250 mg/m ² nos Dias 1, 8 e 15. Fluoracila: 50 mg/m ² no D1 - Repetir a cada 28 dias |
| Gemcitabina + Platina | Gencitabina: 1.250 mg/m ² nos Dias 1, 8 e 15. Cisplatina: 80 mg/m ² IV no D1. Repetir o ciclo a cada 28 dias. |

Conforme as posologia definidas na Tabela 62 e a participação de mercado dos quimioterápicos definida na Tabela 61 foi possível estimar o custo médio mensal do tratamento quimioterápico, conforme a Tabela 63.

Tabela 63. Custo mensal de tratamento - quimioterapia.

| Tratamento | Participação de mercado* | Custo mensal |
|-------------------------|--------------------------|---------------|
| Paclitaxel | 33% | R\$ 11.823,95 |
| Capecitabina | 10% | R\$ 3.490,54 |
| Docetaxel | 7% | R\$ 13.075,75 |
| Gemcitabina | 2% | R\$ 6.203,25 |
| Vinorelbina | 2% | R\$ 4.119,88 |
| Platina | 1% | R\$ 496,01 |
| EC/AC | 23% | R\$ 681,62 |
| FEC/FAC | 13% | R\$ 569,33 |
| Taxano + platina | 5% | R\$ 13.571,76 |

| | | |
|------------------------------|------------|---------------------|
| Gemcitabina + 5-FU | 1% | R\$ 6.204,57 |
| Gemcitabina + Platina | 1% | R\$ 6.699,27 |
| Monoterapia | 55% | R\$ 9.833,57 |
| Regimes | 45% | R\$ 2.492,61 |
| Custo médio mensal | - | R\$ 6.516,83 |

* A participação de mercado foi redistribuída, em relação a Tabela 26 para excluir a categoria “Outros”.

Custos de dispensação e monitoramento:

Foram considerados os custos associados às administrações das medicações por via intramuscular/subcutânea (fulvestranto e gosserrelina) e intravascular (quimioterapia), conforme tabela de preço das medicações apresentada acima. Tais valores estão de acordo com os previstos na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 5ª edição.

Custos do tratamento dos eventos adversos:

Os custos do tratamento dos EAs foram calculados multiplicando a incidência de EAs pelo custo esperado desses eventos. O custo total de todos os EAs por paciente foi calculado pela soma desses custos entre os eventos. Os custos de tratamento de EAs (por evento) foram estimados independentemente da estratégia de tratamento e com base no padrão e quantidades definidos por especialistas. Os valores atribuídos foram embasados nos preços previstos na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (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.

Os valores atribuídos aos EAs estão descritos na Tabela abaixo:

Tabela 64. Custos de manejo de evento adverso (modelo M-3)

| Evento Adverso | Custo (R\$) |
|-------------------------|--------------------|
| Função hepática anormal | 513,78 |

| | |
|----------------------------------|-----------|
| Anemia | 4.350,53 |
| Contagem de leucócitos diminuída | 1.367,75 |
| Diarreia | 1.860,65 |
| Fadiga | 439,38 |
| Hipertensão | 3.343,98 |
| Aumento de ALT | 513,78 |
| Aumento de GGT | 513,78 |
| Infecção | 4.557,02 |
| Neutropenia | 19.517,22 |
| Neutropenia, assintomática | 4.798,15 |
| Dor | 1.352,93 |
| Pneumonia | 4.557,02 |
| Neuropatia do nervo periférico | 218,82 |
| Síndrome da Eritrodisestesia | 1.028,55 |
| Palma-plantar | |
| Estomatite | 1.099,94 |

Custos da progressão:

O modelo não inclui estados de saúde explícitos para linhas subsequentes de tratamento. No entanto, o modelo considera os custos de medicação e administração para o tratamento pós-progressão. Com base na revisão de avaliações anteriores de tecnologias do NICE para os tratamentos de CM avançado (TA 495, TA496, TA503 e ID 916) ³⁸⁻⁴¹, existem várias opções de tratamento disponíveis após a progressão da doença na segunda linha. O custo atribuído representou uma estimativa média de valor desses tratamentos, da ordem de R\$9.747,49.

Custos de seguimento:

Foram considerados os custos referentes aos exames necessários para o monitoramento (função hepática, hemograma, eletrocardiograma e tomografia), bem como os honorários médicos. As frequências consideradas foram ao primeiro mês de tratamento, enquanto em terapia e no acompanhamento de qualquer um dos estados de saúde. As necessidades para o

acompanhamento foram definidas com base na opinião de especialistas. Os valores foram estimados foram obtidos da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 5ª edição.

Tabela 65. Custos de seguimento (modelo M-3)

| Tratamento | Custo (R\$) |
|----------------|-------------|
| Ribociclibe+IA | 85,19 |
| IA | 51,15 |
| Fulvestranto | 34,15 |
| Quimioterapia | 139,3 |

Custos de final de vida:

Um valor fixo foi atribuído ao custo de final de vida, composto por estimativas de internação e serviços realizados em domicílio, sendo este estimado com base na opinião de especialista e em R\$ 15.435,00.

3.3.14. Análises de sensibilidade:

3.3.14.1. Análise de sensibilidade determinística:

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

- Taxa de desconto varia entre 0% e 6%

- Custos: gerenciamento de doenças, aquisição de tratamento, administração e monitoramento variados $\pm 25\%$
- *Utilities*: estados de SLP e PD variando de acordo com o erro padrão
- Disutilities para os eventos adversos
- Dados clínicos: HR aplicada para SLP/SG variando nos limites do IC 95%
- Horizonte temporal
- Doses de intensidade relativa do ribociclib

3.3.14.2. Análise de sensibilidade probabilística:

Análises probabilísticas (PSAs) foram geradas por amostragem simultânea das distribuições de probabilidade estimadas dos parâmetros do modelo. Para os parâmetros selecionados derivados do estudo MONALEESA-3 (isto é, distribuições de parâmetros de sobrevida e distribuições de eventos por tipo), o modelo amostra a partir das distribuições de bootstrap para essas estimativas de parâmetros. O uso das distribuições de bootstrap para as estimativas de parâmetros assegura que os parâmetros das distribuições de sobrevivência SLP e SPP, bem como os outros parâmetros derivados de MONALEESA-3, estejam correlacionados adequadamente.

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

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

| Parâmetros e distribuições utilizadas |
|--|
| 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) |
| Tempo até descontinuação (bootstrap) |

3.3.15. Resultados:

Os resultados foram separados de acordo com a população dos estudos M-3 1L (grupos A e Bi) e M-3 2L (grupos Bii/Biii).

M-3 A:

Para o modelo M-3 A, que considerou a população com CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático na pós-menopausa com diagnóstico de novo ou com recidiva tardia, o custo incremental da incorporação do ribociclibe + fulvestranto comparado ao tratamento com quimioterapia foi de R\$ 555.388 e o benefício incremental quantificado AVAQ foi de 1,17, o que equivale a uma RCUI de R\$ 473.330. Quando o benefício foi quantificado por AV ganho, o ganho incremental foi de 1,3, o que equivale a uma RCEI de R\$ 426.666.

Quando o comparador considerado foi a classe dos IA, o custo incremental da incorporação do ribociclibe + fulvestranto foi de R\$ 761.452 e o benefício incremental quantificado por AVAQ foi de 1,12, o que equivale a uma razão de custo efetividade incremental de R\$ 677.445. Quando o benefício foi quantificado por AV ganho, o ganho incremental foi de 1,6, o que equivale a uma RCEI de R\$ 475.040.

Quando o comparador considerado foi o fulvestranto, o custo incremental da incorporação do ribociclibe + fulvestranto foi de R\$ 531.392 e o benefício incremental quantificado por AVAQ foi de 0,71, o que equivale a uma razão de custo efetividade incremental de R\$ 749.403. Quando o benefício foi quantificado por AV ganho, o ganho incremental foi de 1,06, o que equivale a uma RCEI de R\$ 500.122.

Tabela 66. Resultado do modelo M-3 (Grupo A)

| M-3 1L (M-3 A) | | | |
|-------------------|-------------|------------------|-------------|
| Custo incremental | | AVAQ incremental | RCUI |
| Quimioterapia | R\$ 555.388 | 1,17 | R\$ 473.330 |
| | | AV incremental | RCEI |
| | | 1,3 | R\$ 426.666 |

| | | | |
|---------------------|-------------|-------------------------|--------------------|
| IA | R\$ 761.452 | AVAQ incremental | RCUI |
| | | 1,12 | R\$ 677.445 |
| | | AV incremental | RCEI |
| | | 1,6 | R\$ 475.040 |
| Fulvestranto | R\$ 531.392 | AVAQ incremental | RCUI |
| | | 0,71 | R\$ 749.403 |
| | | AV incremental | RCEI |
| | | 1,06 | R\$ 500.122 |

M3 Bi

Para o modelo M-3 Bi, que considerou a população com CM HR+/HER2- localmente avançado/ metastático na pós-menopausa com recidiva precoce, o custo incremental da incorporação do ribociclibe + fulvestranto comparado ao tratamento com fulvestranto foi de R\$ 243.435 e o benefício incremental quantificado AVAQ foi de 0,44, o que equivale a uma RCUI de R\$ 551.155. Quando o benefício foi quantificado por AV ganho, o ganho incremental foi de 0,57, o que equivale a uma RCEI de R\$ 425.809.

Tabela 67. Resultado do modelo M-3 (Grupo Bi)

| M-3 1L (M-3 Bi) | | | |
|---------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------|
| | Custo incremental | AVAQ incremental | RCUI |
| Fulvestranto | R\$ 243.435 | 0,44 | R\$ 551.155 |
| | | AV incremental | RCEI |
| | | 0,57 | R\$ 425.809 |

M3 Bii/Biii

Para o modelo M-3 Bii/Biii, que considerou 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 custo incremental da incorporação do ribociclibe + fulvestranto comparado ao tratamento com quimioterapia foi de R\$ 317.409 e o benefício incremental quantificado AVAQ foi de 0,64, o que equivale a uma RCUI de R\$ 494.658. Quando o benefício foi quantificado por AV ganho, o ganho incremental foi de 0,65, o que equivale a uma RCEI de R\$ 490.437.

Quando o comparador considerado foi o fulvestranto, o custo incremental da incorporação do ribociclibe + fulvestranto foi de R\$ 324.771 e o benefício incremental quantificado por AVAQ foi de 0,55, o que equivale a uma razão de custo efetividade incremental de R\$ 593.210. Quando o

benefício foi quantificado por AV ganho, o ganho incremental foi de 0,71, o que equivale a uma RCEI de R\$ 460.314.

Tabela 68. Resultado do modelo M-3 (Grupo Bii/Biii)

| M-3 2L (M-3 Bii/Biii) | | | |
|-----------------------|-------------------|------------------|-------------|
| | Custo incremental | AVAQ incremental | RCUI |
| Quimioterapia | R\$ 317.409 | 0,64 | R\$ 494.658 |
| | | AV incremental | RCEI |
| | | 0,65 | R\$ 490.437 |
| Fulvestranto | R\$ 324.771 | AVAQ incremental | RCUI |
| | | 0,55 | R\$ 593.210 |
| | | AV incremental | RCEI |
| | | 0,71 | R\$ 460.314 |

Análises de sensibilidade:

Análise de sensibilidade determinística univariada

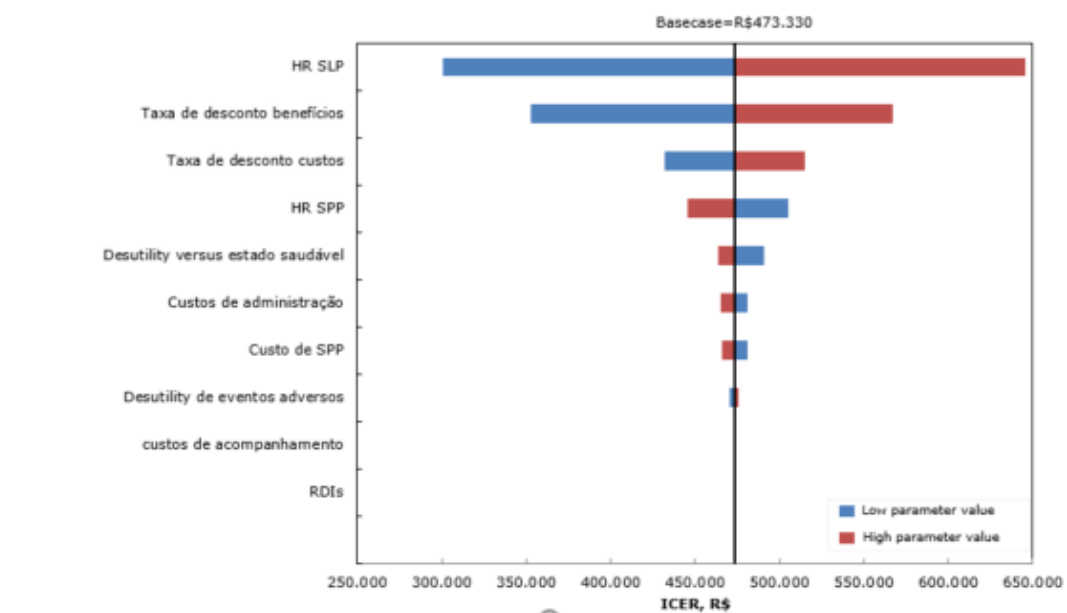


Figura 8. Diagrama tornado do modelo M-3 (Grupo A)

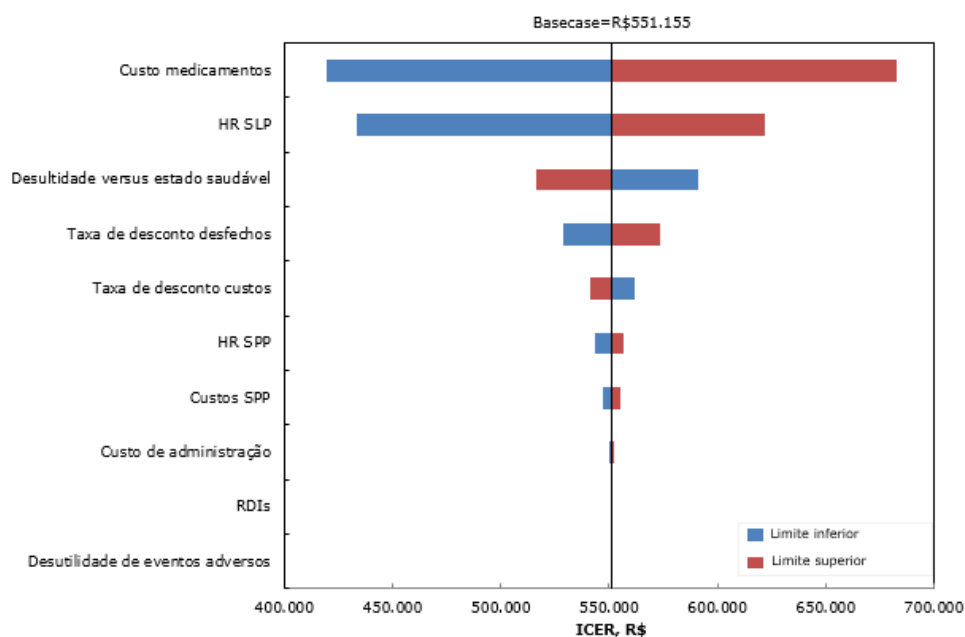


Figura 9. Diagrama tornado do modelo M-3 (Grupo Bi)

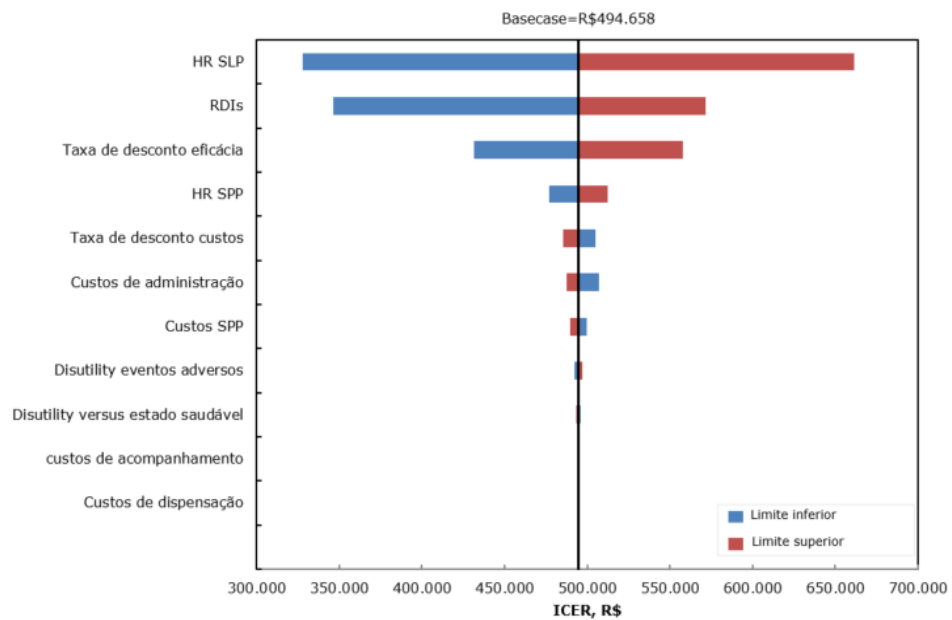


Figura 10. Diagrama tornado modelo M-3 (Grupo Bii/Biii)

Análise de sensibilidade probabilística

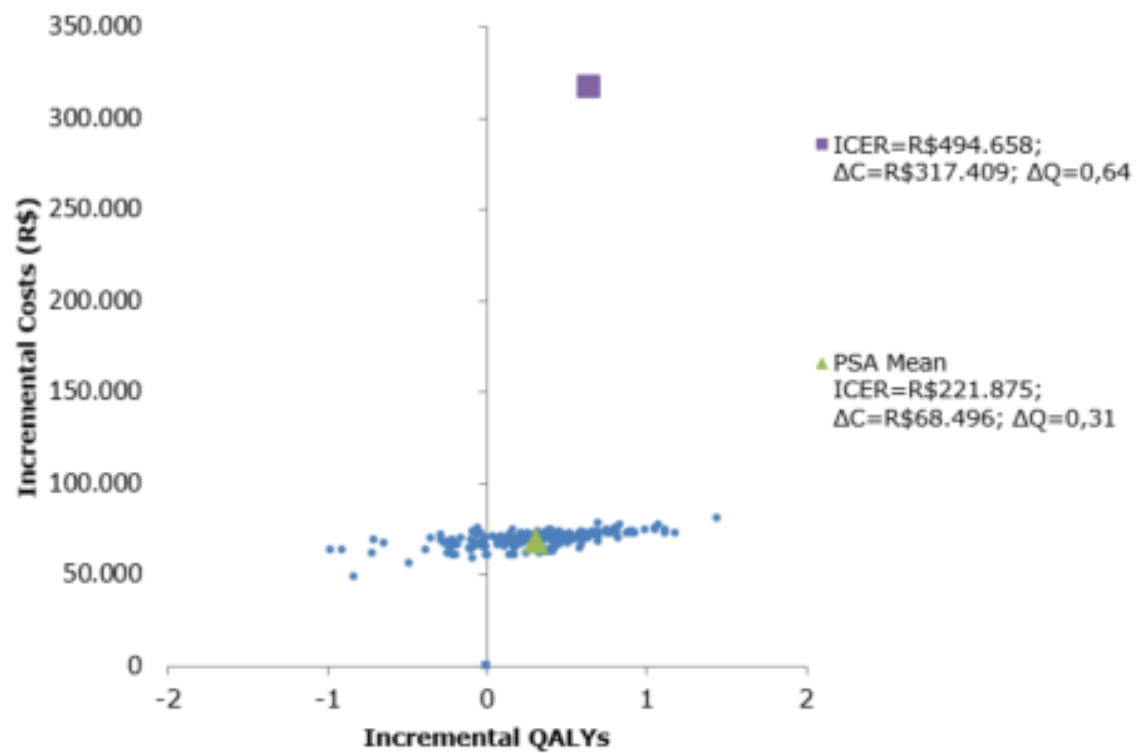


Figura 11. População M-3 1L (grupo A) – ribociclibe + fulvestranto versus quimioterapia

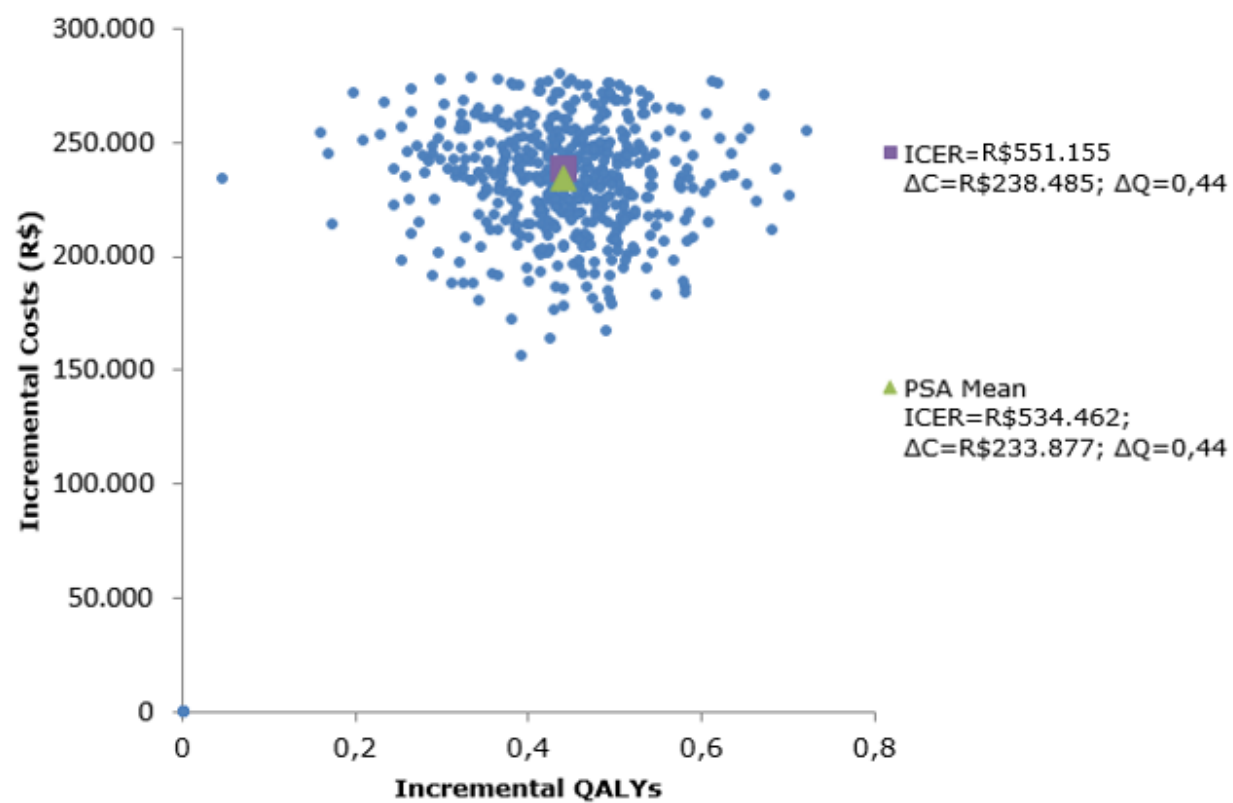


Figura 12. População M-3 1L (grupo Bi)

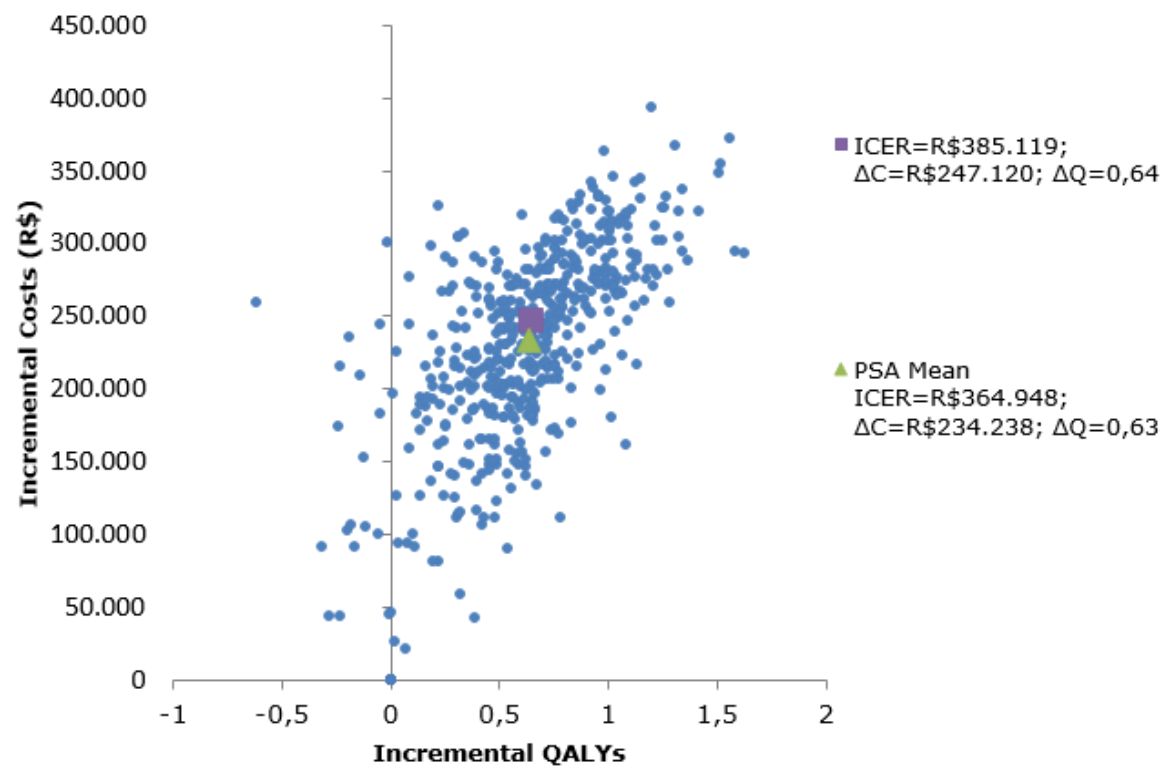


Figura 13. População M-3 2L (grupo Bii/Biii)

4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS:

Para avaliar a viabilidade econômica da incorporação do ribociclibe no contexto do Sistema de Saúde Suplementar (SSS), dois tipos de estudo de avaliações econômicas foram realizados, sendo estes representados por estudos de custo-efetividade e análise de impacto orçamentário.

Na presente análise de custo-efetividade, cinco modelos foram originalmente elaborados. Apesar da indicação do ribociclibe ser única (tratamento do CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático), ela abrange o tratamento de mulheres que diferem em relação ao status de menopausa (cujo padrão de tratamento difere entre si, além de fatores de risco e características do tumor), onde o ribociclibe pode estar associado a mais de uma terapia, além de poder ser utilizado em primeira e segunda linhas de tratamento. Desta forma, um único modelo matemático não conseguiria atender a todas essas especificações, principalmente porque os parâmetros de entrada do modelo diferem a depender das especificidades de sua indicação.

Os modelos foram desenvolvidos com base nas definições das boas práticas de pesquisa para modelos econômicos ⁵⁸, de modo a mimetizar a história natural da doença e capturar sua complexidade. Para tanto, além dos parâmetros de eficácia, as probabilidades de eventos adversos e os custos de seus tratamentos foram também contemplados na dinâmica dos modelos.

Além disso, as propostas de modelo apresentadas não limitaram seus resultados aos comparadores utilizados nos estudos, uma vez que não necessariamente tais comparadores representam o padrão de tratamento local, o que pode limitar a utilização dos resultados na tomada de decisão dos gestores em saúde. Desta forma, diversas opções terapêuticas utilizadas na prática clínica e que já compõem o rol do SSS foram considerados, entre eles a quimioterapia, o tratamento mais utilizado na prática clínica privada⁵⁹.

Os resultados dos estudos sugerem que o tratamento com ribociclibe associado aos IA ou fulvestranto, independente do status de menopausa ou linha de tratamento administrado, proporciona ganhos significativos em efetividade, com um custo adicional ao sistema. As RCEIs por AVAQ variaram entre R\$ 120-180 mil na comparação entre ribociclibe + IA e quimioterapia no tratamento em primeira linha de mulheres na pré/peri e pós-menopausa, e foram da ordem de R\$ 490 mil na comparação entre ribociclibe + fulvestranto e quimioterapia no tratamento em segunda linha de mulheres na pós-menopausa.

O Brasil não possui um limiar de custo-efetividade formalmente definido, tanto para o sistema público, quanto para o sistema privado de saúde. Entretanto, a adoção de até três Produtos Internos Brutos (PIB) *per capita*, conforme recomendado pela OMS ⁶⁰, tem sido informalmente utilizada para permitir discussões sobre priorização de incorporações com base nesse critério. Esse valor é justificado pela alegação de que um país deveria estar disposto a pagar tanto por um ano de vida quanto uma pessoa média produziria naquele ano. No entanto, recentemente, a OMS retirou a recomendação, por considerar que esse limiar não possui a especificidade necessária para a tomada de decisão em todos os países, podendo levar a decisões errôneas na alocação de recursos ⁶¹. No Brasil, esse valor de três PIB *per capita* é estimado em R\$ 94.761,00, valor este que, se assumido como limiar para custo-efetividade, não permitiria considerar o ribociclibe custo-efetivo em relação aos comparadores considerados.

Análises de custo-efetividade (ACE) podem informar decisões sobre como maximizar retornos em saúde com recursos limitados e a custo-efetividade de uma tecnologia é um critério utilizado na tomada de decisão em muitos países que adotam a Avaliação de Tecnologias em Saúde como parte do processo de incorporação de novas tecnologias ⁶². No entanto, em muitos países, os orçamentos de saúde não são grandes o suficiente para financiar todas as intervenções com razões de custo-efetividade incremental (RCEI) abaixo do limiar aceito de disposição a pagar ⁶³, e cada vez mais outros critérios têm ganhado destaque na composição da tomada de decisão. Isto porque, ainda que importantes, limitações importantes existem com os métodos tradicionais de ACE, especialmente porque eles pressupõem a existência de apenas uma suposição importante – o orçamento dos sistemas de saúde. No entanto, evidências sugerem que muitos outros domínios afetam os tomadores de decisão, tais como a organização do sistema de saúde, os custos de implementação da mudança, questões políticas, perspectiva e valoração pela sociedade do benefício de uma dada tecnologia, e que devem ser consideradas na tomada de decisão em saúde ⁶⁴. Mais ainda, mesmo o modelo de ACE mais complexo possível não o eximirá de conter incertezas estruturais e de parâmetros estimados de custo e benefícios ^{65,66}, o que deve ser sempre considerado, independente da tendência do resultado. Estas limitações da ACE tradicional dão origem a dificuldades na interpretação dos resultados do CEA para incorporação pelos decisores locais, especialmente em países como o Brasil, onde o critério mais importante para definir a custo-efetividade, o limiar de custo-efetividade, não está formalmente definido.

Ainda que as RCEIs estejam acima de um limiar adotado, os resultados devem ser interpretados dentro do contexto de prioridade clínico da proposta de incorporação da tecnologia e da viabilidade de sua incorporação. A relevância do CM é indiscutível, especialmente no cenário

avançado, como no caso do CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático, de indicação para o uso do ribociclib. O CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático é uma doença incurável e, por isso, o objetivo do tratamento é otimizar o tempo de sobrevida com qualidade de vida, com perfil aceitável de eventos adversos. Os estudos do programa MONALEESA demonstraram que o uso de ribociclib, em associação com IA ou fulvestranto, foi significativamente superior ao respectivo comparador em monoterapia no desfecho SLP, prolongando de forma significativa o tempo até a progressão da doença. Além disso, a magnitude de redução de risco para progressão foi consistente e clinicamente relevante em todos os estudos, independentemente do *status* de menopausa da paciente, tratamento associado ou linha de tratamento em que foram administrados. Os resultados também foram superiores para os desfechos secundários de taxas de resposta global e taxa de benefício clínico, com perfil de segurança aceitável e altamente gerenciável. Além de sua eficácia e segurança demonstradas, o ribociclib foi altamente favorável para os desfechos que mensuram os benefícios do tratamento para os pacientes (desfechos PRO – do inglês *Patients-Reported Outcomes*). Porque as práticas de rastreamento estão mais estruturadas, o diagnóstico da doença pode ser realizado de forma mais precoce e existem melhores opções de tratamento, as pacientes vivem mais com a condição clínica, tendo esta um impacto substancial em suas vidas. Consequentemente, a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) tem se tornado um desfecho de relevância crescente na prática clínica⁶⁷, sendo considerado parte integrante do tratamento de pacientes com câncer, fundamental de ser investigado ⁶⁸. Nos estudos MONALEESA, o uso de ribociclib melhorou significativamente a qualidade de vida das pacientes mais jovens, na peri/pré-menopausa, em relação ao tratamento em monoterapia de sua associação; nas mulheres pós-menopáusicas, promoveu a manutenção da qualidade de vida, independentemente de sua associação, melhorando precocemente o sentimento de dor, entre a oitava semana e 15º ciclo de tratamento, quando associado ao IA.

Tais achados são extremamente importantes, haja visto que o CM é uma experiência muito onerosa para a vida da paciente, marcada por desafios físicos, emocionais e psicológicos ⁶⁹. Além de ser uma experiência traumática, que muda a vida do paciente, está associado a altos níveis de ansiedade, dor física e sofrimento emocional, com prejuízo na auto-imagem e auto-estima, sexualidade e feminilidade da mulher ^{5,70-74}. Especialmente as mulheres mais jovens enfrentam questões específicas da idade que prejudicam ainda mais sua QVRS ⁶⁷. Com o tratamento sistêmico, muitas mulheres expressam preocupação com a fertilidade, experimentando início súbito da menopausa, por causa da supressão ovariana ⁷⁵. Preocupações

específicas das mulheres mais jovens incluem, também, anseios sobre ter filhos e as relações com o seu futuro e criação, convivendo com a possibilidade de não estarem mais presentes no período de crescimento das crianças, por serem confrontadas com uma doença que ameaça à vida⁷⁶. Além do grave impacto pessoal nas pacientes, a manifestação clínica da doença difere em relação às mulheres com idade mais avançada, sendo que os tumores identificados ao diagnóstico de CM em mulheres mais jovens (com idade <45 anos) são, geralmente, maiores e mais agressivos, exigindo tratamentos mais intensos e custosos em comparação com mulheres com idade mais avançada ⁷⁷.

Porque as análises de custo-efetividade são feitas sobre a perspectiva do pagador, os resultados podem acabar superestimados em relação às análises que poderiam ser feitas com base na perspectiva da sociedade. Como as mulheres jovens estão no mercado de trabalho, a condição clínica ou o tratamento podem interromper a carreira e ter um impacto negativo duradouro em sua renda familiar, deixando de contribuir como força de trabalho, gerando prejuízos econômicos significantes. A escolha da perspectiva pode influenciar fortemente as estimativas da RCEI e, desta forma, a tomada de decisão também deveria incorporar resultados de ACE com base na perspectiva da sociedade, como já acontece em alguns países.

Enquanto que a ACE ainda é um critério utilizado para alocação de recursos em saúde, o interesse em avaliar o *affordability* também aumentou na última década ⁷⁸. A diferenciação do conceito de custo-efetividade e o *affordability* pode ser confusa porque a ACE parece explicar o *affordability*, por avaliar o valor de uma intervenção em relação a uma medida de limiar de disposição a pagar por melhorias na saúde. No entanto, a ACE aborda o *affordability* apenas indireta e incompletamente ⁷⁹. Nesse sentido, uma tecnologia pode apresentar uma RCEI abaixo de um limiar de custo-efetividade definido e ser adotada em detrimento a uma alternativa menos custo-efetiva, mas, na prática, essa substituição pode não ser viável porque as alternativas com RCEI mais favoráveis também podem exigir muito mais do orçamento para implementação, por exemplo. Dessa forma, nem sempre uma RCEI menor significa economia para o sistema. Em um exemplo fictício, substituir uma tecnologia que custa R\$ 1 milhão e evita 50.000 anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) (R\$ 20 por DALY evitado) por uma tecnologia mais eficiente que custa R\$ 10 milhões e evita 1 milhão de DALYs (R\$ 10 por DALY evitado) aumenta os gastos em saúde em R\$ 9 milhões e essa diferença pode não estar disponível no orçamento do sistema para incorporação. As ACEs incorporam compensações de custo, mas porque esses custos de compensação podem ocorrer em um futuro distante, se acumulam para diferentes programas e pagadores, e podem ser incertas, elas são menos salientes para considerações de orçamento

de curto prazo⁷⁹. Desta forma, a utilização exclusiva do critério de RCEI para a tomada de decisão de uma incorporação de tecnologia pelos sistemas de saúde demonstra fragilidades importantes, que precisam ser avaliadas em um contexto mais abrangente de avaliação da tecnologia em saúde.

As avaliações de impacto orçamentário (AIO) são uma parte essencial de uma avaliação econômica abrangente de uma intervenção de saúde e são cada vez mais exigidas para reembolso por parte das autoridades regulatórias em vários países⁸⁰, incluindo o Brasil. As AIOs são complementares aos tipos mais estabelecidos de avaliações econômicas, principalmente a ACE, fornecendo aos tomadores de decisão informações adicionais sobre as consequências financeiras da cobertura e do reembolso de novas tecnologias e viabilidade de sua incorporação. Nesse sentido, a análise de impacto orçamentário conduzida na presente proposta de incorporação (apresentada em documento independente) evidenciou um investimento acumulado em 3 anos da ordem de R\$ 140.828.503, o que não torna inviável a incorporação do ribociclibe, principalmente se ponderada pela prioridade da condição de interesse, altamente prevalente e incidente e com uma importante carga de doença e sintomas associados e pelo seus benefícios altamente relevantes para o paciente, além de não requerer investimentos adicionais para sua implementação no sistema.

É importante ressaltar que o ribociclibe oferece um valor incomparável aos sistemas de saúde, por algumas razões. Primeiro, sua posologia não difere a depender da especificidade da população indicada (mulheres na pré/peri e pós-menopausa), combinação utilizada (IA ou fulvestranto) e linhas de tratamento (primeira e segunda linhas). Além disso, seu esquema de precificação aprovado é mais vantajoso na perspectiva do pagador/gestor de saúde, pois ocorrem reduções de preço proporcionais às reduções de dose da apresentação, nas ocasiões em que o paciente precisa reduzir a dose para o gerenciamento dos eventos adversos. Mais que isso, todas as apresentações disponíveis utilizam a mesma dosagem de ribociclibe (200mg), não permitindo ocorrer perdas de medicamento por conta das reduções de dose. Dessa forma, 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, e as dosagens são distintas entre as apresentações (125 mg, 100 mg ou 75 mg). Tal esquema de precificação acarreta em maior custo do tratamento e desperdício de medicamentos, porque a dose anterior não pode ser dividida ou guardada para uso posterior e, dessa forma, as cápsulas não consumidas do suprimento anterior, antes da troca de dose, precisam ser descartadas. O impacto prático dessa diferença foi evidenciado por estudos que

utilizaram dados provenientes de vida real^{81,82}, estimando um prejuízo variando entre USD 3604 a USD 5471 por paciente em 8,7 meses em amostra de 1242 pacientes estudada ⁸¹.

Estudos de custo-efetividade comparando ribociclibe e palbociclibe, ambos associados ao letrozol, no tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM HR+/HER2- localmente avançado ou metastático, evidenciaram que o uso de ribociclibe é uma estratégia dominante (*cost saving*) na perspectiva do sistema de saúde privado norte-americano⁸³ ou mesmo custo-efetiva na perspectiva do Sistema Nacional de Saúde da Espanha ⁸⁴. Ambos os estudos utilizaram o mesmo modelo de sobrevida particionado, incluindo 3 estados de saúde (livre de progressão, com resposta global ou doença estável; progressão de doença e morte) e utilizaram os dados do MONALEESA-2 para compor os parâmetros de entrada do modelo relacionados à eficácia, eventos adversos e valores de *utilities*. O modelo norte-americano adotou um horizonte temporal de 40 anos e o espanhol um horizonte temporal de 15 anos. As estimativas de eficácia para a comparação entre ribociclibe e palbociclibe foram obtidas por meio de meta-análises em rede. Análises de sensibilidade determinística e probabilística também foram realizadas em ambos os estudos. Os resultados do estudo norte-americano evidenciaram que o ribociclibe mais letrozol foi dominante em relação ao palbociclibe mais letrozol, com uma economia de custo de \$ 43.037 e um ganho de 0,086 AVAQs. O estudo espanhol evidenciou RCEIs de € 1.007,69 por AV ganho e € 1.543,62 por AVAQ ganho, respectivamente. Entretanto, no estudo espanhol, o ribociclibe só não foi dominante porque existem diferenças importantes no preço dos dois medicamentos, onde o preço do ribociclibe é superior ao do palbociclibe. No estudo norte-americano, assim como os preços praticados no Brasil, existe uma paridade de preços entre as moléculas, que, caso assim também o fosse na Espanha, os resultados seriam consistentes com o estudo americano. Essa discussão é apresentada pelos próprios autores do estudo, que evidenciaram que uma redução de apenas 0,50% no preço do ribocilbe já o tornaria a opção de escolha de tratamento, dominando o palbociclibe. Se os preços fossem equiparados, segundo a análise dos autores, as economias com o uso do ribociclibe como opção de inibidor de CDK4/6 seriam de € 16.321,32 por paciente tratado⁸⁴.

Porque o modelo apresentado na presente proposta de incorporação do ribociclibe ao SSS é o mesmo modelo que os dos estudos publicados utilizaram e porque permite a inclusão do palbociclibe como opção de comparação, a mesma análise foi feita utilizando dados de contexto nacional, para avaliar as relações de custo-efetividade sob a perspectiva do SSS do Brasil. A metodologia e definições assumidas no modelo estão descritas em detalhes na seção correspondente do presente dossiê. A comparação do custo-efetividade do ribociclibe + letrozol

ao palbociclib + letrozol evidenciou resultados consistentes com os estudos conduzidos em outros países, demonstrando que o ribociclib é dominante em relação ao palbociclib também na perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro. Assim, um incremento descontado de 0,14 AVAQs e 0,22 AV ganhos foram observados, resultando em uma economia de R\$ 113.618 por paciente tratado. A ampliação dessas análises para a associação dos inibidores CDK4/6 com fulvestranto não foi conduzida, pois as populações diferem de forma substancial entre os estudos e o palbociclib não foi avaliado em associação ao fulvestranto em primeira linha, de modo que não são comparáveis entre si. Além disso, o palbociclib não pode ser avaliado em mulheres pré-menopáusicas em associação ao IA, pois ele não foi estudado nessa população.

Desta forma, diante do discutido, pode-se concluir que o ribociclib é o único inibidor CDK 4/6 que, associado aos IA ou fulvestranto, demonstrou retardar de forma significativa a progressão da doença em pacientes pre, peri e pós menopausa com CM avançado/metastático em primeira e segunda linhas, nas condições de diagnóstico *de novo* e nos casos em que ocorrem recidivas precoces ou tardias após tratamento adjuvante, mantendo ou melhorando a QVRS, com um perfil de segurança aceitável e gerenciável mediante redução de dose. Além de sua superioridade clínica quando comparado às monoterapias com TE, os resultados dos estudos econômicos demonstram a viabilidade econômica de sua incorporação na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar, sendo a opção mais econômica de sua classe para o sistema.

5. REFERÊNCIAS

1. CH Barrios DU, E Cronenberger, V Lima, J Bines, RO de Sant'ana, ML Batista, V Dybal, P Liedke, C Beato, YV Nerón, J Giacomazzi, L dos Santos, G Ismael, A Azambuja, D Andrade, DD Rosa, G Borges, M Mano, J Martinez-Mesa, F Zaffaroni and G Werutsky. Real World data and patterns of care of metastatic breast cancer (MBC) in Brazil: First results of LACOG 0312 retrospective study. In: Board E, editor. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2016 6-10, 2016; San Antonio: Cancer research; 2017.
2. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. *Value Health* 2003;6:9-17.
3. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1996;276:1253-8.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Primeira ed 2012.
5. Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23:89-97.
6. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade. 2017.
7. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006;95:683-90.
8. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Listas de preços de medicamentos [Internet]. 2018.
9. (ANVISA). MdSBANdVS. Lista A de medicamentos de referência. Brasília. In: (ANVISA). ANdVS, ed. Brasília 2018.
10. Ministério da Saúde . Agência Nacional de Saúde S. Rol de Procedimentos e eventos em Saúde. Anexo I: Proposta de Diretrizes de Utilização para cobertura de procedimentos na Saúde. Brasília: ANS; 2018.
11. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-36.
12. Novartis Pharmaceuticals. Clinical Study Report. A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study of LEE011 or placebo in combination with tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) and goserelin for the treatment of premenopausal

women with hormone receptor positive, HER2- negative, advanced breast cancer. Protocol no.CLEE011E2301, EUDRACT number 2014-001931-36. Report date: 27-Apr-2018 (content final). Document Number: 090095a88d5b289a in docbase CREDI_BS.

13. Jackson C. Package 'flexsurv'. Flexible Parametric Survival and Multi-State Models. May 11, 2016. Available at: <https://cran.r-project.org/web/packages/flexsurv/flexsurv.pdf>. Accessed: September 26, 2016.

14. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials* 1986;7:177-88.

15. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:3069-103.

16. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:904-15.

17. Australian, Group NZBCT. A randomized trial in post menopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and cytotoxic therapy given sequentially or in combination. *J Clin Oncol* 1986;4:186-93.

18. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4594-600.

19. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2997-3005.

20. Sledge Jr GW, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017;35:2875-84.

21. Nabholz J, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18:3758-67.

22. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2016;17:425-39.

23. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. 2008.
24. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2101-9.
25. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:989-98.
26. Bonnetierre J, Thurlimann B, Robertson 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. *J Clin Oncol* 2000;18:3748-57.
27. Jones S, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5542-51.
28. Cristofanilli M. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016.
29. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 2017;35:2875-84.
30. Garcia-Albeniz X, Maurel J, Hernan MA. Why post-progression survival and post-relapse survival are not appropriate measures of efficacy in cancer randomized clinical trials. *Int J Cancer* 2015;136:2444-7.
31. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol* 2012;30:2718-24.
32. Jerusalem G, de Boer RH, Hurvitz S, et al. Everolimus Plus Exemestane vs Everolimus or Capecitabine Monotherapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer: The BOLERO-6 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018:e182262-e.
33. Xie F, Pullenayegum E, Gaebel K, et al. A Time Trade-off-derived Value Set of the EQ-5D-5L for Canada. *Med Care* 2016;54:98-105.

34. EQ-5D-5L - valuation - crosswalk index value calculator. 2018. Available at: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/crosswalk-index-value-calculator/>. Accessed on: September 6, 2018,
35. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health* 2010;13:509-18.
36. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Listas de preços de medicamentos [Internet]. . 2018.
37. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista A de medicamentos de referência. Brasília. 2018.
38. Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptorpositive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Final appraisal determination. 2017. (Accessed Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta495/documents/final-appraisal-determination-document>. Accessed on: May 13, 2018,
39. Palbociclib in combination with an aromatase inhibitor for previously untreated metastatic, hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer [ID915] Committee Papers. 2017. (Accessed Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta495/documents/committee-papers-2>. Accessed on: May 16, 2018,
40. Ribociclib with an Aromatase Inhibitor for Previously Untreated, Hormone Receptorpositive, HER2-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. Final Appraisal Determination. 2017. (Accessed Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta496/documents/final-appraisal-determination-document>. Accessed on: May 13, 2018,
41. Fulvestrant for Untreated Locally Advanced or Metastatic Oestrogen-Receptor Positive Breast Cancer. Technology Appraisal Guidance (TA503). 2018. (Accessed Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta503/chapter/1-Recommendations>. Accessed on: May 13, 2018,
42. Rugo HS, Vidula N, Ma C. Improving Response to Hormone Therapy in Breast Cancer: New Targets, New Therapeutic Options. American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO American Society of Clinical Oncology Meeting 2016;35:e40-54.
43. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;36:2465-72.
44. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-36.

45. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017.
46. Loibl S, Turner NC, Ro J, et al. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. *Oncologist* 2017;2017-0072.
47. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003;98:229-38.
48. Chia Y, Ma C. Double-Blind, Randomized Placebo Controlled Trial of Fulvestrant Compared With Exemestane After Prior Nonsteroidal Aromatase Inhibitor Therapy in Postmenopausal Women With Hormone Receptor–Positive, Advanced Breast Cancer: Results From EFACT. *J Clin Oncol* 2008.
49. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-9.
50. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: A GINECO study. *J Clin Oncol* 2012;30:2718-24.
51. Forsythe A, Chandiwana D, Barth J, Thabane M, Baeck J, Tremblay G. Progression-free survival/time to progression as a potential surrogate for overall survival in HR+, HER2- metastatic breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2018;10:69-78.
52. Jerusalem G, de Boer RH, Hurvitz S, et al. Everolimus Plus Exemestane vs Everolimus or Capecitabine Monotherapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer: The BOLERO-6 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018:e182262.
53. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2018.
54. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3638-46.
55. Loibl S, Turner NC, Ro J, et al. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. *Oncologist* 2017;22:1028-38.
56. Position statement on use of the EQ-5D-5L valuation set. 2017.

57. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health* 2012;15:708-15.
58. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM, Force I-SMGRPT. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Med Decis Making* 2012;32:667-77.
59. Barrios CH UD, Cronenberger E, Lima V, Bines J, de Sant'anana RO. Real World data and patterns of care of metastatic breast cancer (MBC) in Brazil: First results of LACOG 0312 retrospective study. *Cancer research*;77.
60. World Health Organization. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization; . 2001.
61. Bertram MY LJ, De Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Kieny M-P, et al. . Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. . *Bull World Health Organ* 2016;94:925-30.
62. Yagudina RI, Kulikov AU, Serpik VG, Ugrekhelidze DT. Concept of Combining Cost-Effectiveness Analysis and Budget Impact Analysis in Health Care Decision-Making. *Value Health Reg Issues* 2017;13:61-6.
63. Goyal RK, Davis KL, Côté I, Mounedji N, Kaye JA. Healthcare resource use and costs among patients with polycythemia vera in the United States: Results from an observational cohort study. *Value in Health* 2015;8:A482-A3.
64. Hauck K TR, Smith P. Departures from Cost-Effectiveness Recommendations: The Impact of Health System Constraints on Priority Setting. *Health Systems & Reform* 2016;2:61-70.
65. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Med Decis Making* 2012;32:733-43.
66. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, et al. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. *Med Decis Making* 2012;32:722-32.
67. Axelrod D, Smith J, Kornreich D, et al. Breast cancer in young women. *Journal of the American College of Surgeons* 2008;206:1193-203.
68. Paraskevi T. Quality of life outcomes in patients with breast cancer. *Oncology reviews* 2012;6:e2.

69. Howard AF, Bottorff JL, Balneaves LG, Grewal SK. Punjabi immigrant women's breast cancer stories. *J Immigr Minor Health* 2007;9:269-79.
70. Arman M, Rehnsfeldt A. The hidden suffering among breast cancer patients: a qualitative metasynthesis. *Qual Health Res* 2003;13:510-27.
71. Tam Ashing K, Padilla G, Tejero J, Kagawa-Singer M. Understanding the breast cancer experience of Asian American women. *Psychooncology* 2003;12:38-58.
72. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Psychosocial problems among younger women with breast cancer. *Psychooncology* 2004;13:295-308.
73. Wilmoth MC, Sanders LD. Accept me for myself: African American women's issues after breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 2001;28:875-9.
74. Levine EG, Eckhardt J, Targ E. Change in post-traumatic stress symptoms following psychosocial treatment for breast cancer. *Psychooncology* 2005;14:618-35.
75. Baucom DH, Porter LS, Kirby JS, Gremore TM, Keefe FJ. Psychosocial issues confronting young women with breast cancer. *Breast disease* 2005;23:103-13.
76. E. WSRMJCAN. The Impact of Breast Cancer on Younger Women's Relationships With Their Partner and Children. *Families, Systems, & Health* 2005;23:80-93.
77. Ekwueme DU, Trogon JG. The Economics of Breast Cancer in Younger Women in the U.S.: The Present and Future. *American journal of preventive medicine* 2016;50:249-54.
78. Wiseman V, Mitton C, Doyle-Waters MM, et al. Using Economic Evidence to Set Healthcare Priorities in Low-Income and Lower-Middle-Income Countries: A Systematic Review of Methodological Frameworks. *Health Econ* 2016;25 Suppl 1:140-61.
79. Bilinski A, Neumann P, Cohen J, Thorat T, McDaniel K, Salomon JA. When cost-effective interventions are unaffordable: Integrating cost-effectiveness and budget impact in priority setting for global health programs. *PLoS Med* 2017;14:e1002397.
80. Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira C. Protocolos de Tratamento Hematologia e Hemoterapia. Rio de Janeiro 2014.
81. Li N, Du EX, Chu L, et al. Real-world palbociclib dosing patterns and implications for drug costs in the treatment of HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:1167-78.
82. Anderson LA, McMullin MF. Epidemiology of MPN: What Do We Know? *Current Hematologic Malignancy Reports* 2014;9:340-9.
83. Mistry R, May JR, Suri G, et al. Cost-Effectiveness of Ribociclib plus Letrozole Versus Palbociclib plus Letrozole and Letrozole Monotherapy in the First-Line Treatment of

Postmenopausal Women with HR+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer: A U.S. Payer Perspective. *J Manag Care Spec Pharm* 2018;24:514-23.

84. Galve-Calvo E, Gonzalez-Haba E, Gostkorszewicz J, Martinez I, Perez-Mitru A. Cost-effectiveness analysis of ribociclib versus palbociclib in the first-line treatment of HR+/HER2-advanced or metastatic breast cancer in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res* 2018;10:773-90.