

**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 impacto orçamentário – KISQALI™ (succinato de ribociclibe) para o tratamento do câncer de mama RH+/HER2- localmente avançado ou metastático

Análise de impacto orçamentário 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:	4
1 INTRODUÇÃO:	11
2 OBJETIVO:	12
3 MÉTODO:	12
3.1 População elegível:	12
3.1.1. Estimativa de Prevalência:	14
3.1.2. Estimativas de Incidência + progressões:	16
3.2 Estrutura do modelo de impacto orçamentário	28
3.3 Comparadores:	29
3.4 Custos dos tratamentos:	30
3.5 Parâmetros de eficácia dos tratamentos:	34
3.6 Padrões de tratamento e Participação de Mercado (<i>Market Share</i>):	35
4 RESULTADOS:	37
4.1 Subanálise 1: População MONALEESA-2 (M-2):	38
5 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS E CONCLUSÕES:	41
REFERÊNCIAS	46

Tabelas

Tabela 1. Impactos parciais	7
Tabela 2. Fluxo quantitativo para estimativa da prevalência.	14
Tabela 3. Taxa de incidência por faixa etária (por 100.000 habitantes).....	16
Tabela 4. Incidência da população de pacientes com câncer de mama (Anos 2 e 3).....	17
Tabela 5. População elegível total (1L e 2L)	23
Tabela 6. Número de pacientes - população estudo M-2.	24
Tabela 7. Número de pacientes – população estudo M-3 1L.....	24
Tabela 8. Número de pacientes – população estudo M-7.	25
Tabela 9. Participação de mercado proposta para ribociclibe + IA em 1L e total de pacientes não elegíveis para receber ribociclibe em 2L	26
Tabela 10. Participação de mercado proposta para ribociclibe + fulvestranto em 1L e total de pacientes não elegíveis para receber ribociclibe em 2L	26
Tabela 11. Participação de mercado proposta para fulvestranto em 1L e total de pacientes não elegíveis para receber ribociclibe em 2L	27
Tabela 12. Total de pacientes não elegíveis para receber ribociclibe em 2L.....	27
Tabela 13. População elegível para 2L de ribociclibe + fulvestranto	27
Tabela 14. Custos ao decorrer dos anos de uso da terapia	28
Tabela 16. Custo unitário do acompanhamento/monitoramento das pacientes, considerando os recursos e as frequências.	28
Tabela 16. Tratamentos considerados no estudo M-2, M-3 1L e M-7 (pré menopausa).....	29
Tabela 17. Tratamentos considerados em 2L e 3L	29
Tabela 18. Tratamentos considerados com ribociclibe em 2L.....	30
Tabela 19. Principais tratamentos quimioterápicos no Brasil (câncer de mama RH positivo).	31
Tabela 20. Definição dos esquemas de tratamento.	32
Tabela 21. Custo mensal de tratamento - quimioterapia.	33
Tabela 22. Estimativas de eficácia consideradas no impacto orçamentário.	35
Tabela 23. Resultados da análise de impacto orçamentário	37
Tabela 24. Análise de impacto orçamentário parcial para população M-2.....	38
Tabela 25. Análise de impacto orçamentário parcial para população M-3 1L.....	39
Tabela 26. Análise de impacto orçamentário parcial para população M-7.....	39
Tabela 27. Análise de impacto orçamentário parcial para população M-3 2L.....	40

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) ou fulvestranto, em primeira e em segunda linhas de tratamento, 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, tratamento associado 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, apresentada em documento independente, tenha 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 o impacto orçamentário da incorporação do ribociclibe sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS).

MÉTODO:

Uma análise do impacto orçamentário da incorporação do ribociclibe para o tratamento do CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático foi conduzida, considerando o horizonte temporal de 3 anos e a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS).

O modelo considera o total de pacientes elegíveis para receber ribociclibe com base nas estimativas de prevalência para o ano 1 e incidências para os dois anos subsequentes do horizonte temporal de três anos adotado no modelo, estimados com base em dados epidemiológicos adequadamente referenciados no texto principal e aplicados à população de beneficiárias de planos de saúde do sexo feminino, a partir dos 18 anos de idade.

A indicação do ribociclibe é única (tratamento do CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático), mas, porque os padrões de tratamento são diferentes na mulher na pré/perí e pós-menopausa, porque o ribociclibe pode ser usado em primeira (1L) e segunda linha (2L), associado a diferentes terapias endócrinas (TE), com as estimativas de eficácia e propostas de participação de mercado variando nesses contextos, a análise do impacto foi estratificada em 4 análises parciais, tendo como critério a segmentação da população de acordo com as populações incluídas nos estudos do programa MONALEESA. O impacto orçamentário da incorporação de ribociclibe no contexto da Saúde Suplementar é estimado, portanto, pela soma dos impactos obtidos em cada análise parcial.

A estimativa da população elegível beneficiária de planos de saúde no Brasil com base na prevalência e incidência permite estimar a população que seria elegível para o tratamento em primeira linha. Para a definição da população passível de receber tratamento em 2L, no ano 1, foi definido que 40% dos casos prevalentes estariam em situação de receber tratamento em 2L. Para os anos 2 e 3, considerou-se a população estimada em 1L do ano anterior, excluindo-se as pacientes que, no cenário proposto, teriam recebido ribociclibe ou outro tratamento em 1L que

não permitissem, do ponto de vista clínico, receber sequencialmente a combinação ribociclibe + fulvestranto em 2L, para evitar dupla-contagem.

O modelo simula o acompanhamento da população por 3 anos, onde, com base nas estimativas de SLP de cada tratamento, a paciente recebe até terceira linha de tratamento após sofrer as progressões da doença. No caso da subanálise da população que considera ribociclibe + fulvestranto em 2L, o modelo parte de segunda linha e a paciente pode ser tratada até quarta linha.

Os impactos orçamentários parciais foram todos estimados com base na diferença entre dois cenários. O primeiro cenário é o cenário referência, onde não se considera o ribociclibe como opção terapêutica e que, portanto, reflete o padrão de tratamento adotado na respectiva condição de interesse. O cenário projetado é o que considera a incorporação do ribociclibe na condição especificada, com base na participação de mercado proposta, crescente em cada ano do modelo.

Nos cenários em que ribociclibe é utilizado como tratamento de 1L, as opções de tratamento consideradas foram os IA (letrozol, anastrozol), fulvestranto 500 mg, tamoxifeno e quimioterapia. Para os tratamentos em 2L e 3L, exemestano associado ao everolimo foi adicionalmente considerado. No cenário em que ribociclibe é considerado como tratamento de 2L, as opções de tratamento consideradas foram os IA (letrozol, anastrozol), tamoxifeno, quimioterapia e exemestano associado ao everolimo. Para os tratamentos em 3L e 4L, os mesmos tratamentos foram considerados.

Os custos dos tratamentos foram estimados com base no preço fábrica (PF18%), com aplicação de 18% de imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços (ICMS). A posologia foi definida conforme a orientação de bula dos medicamentos.

As estimativas dos períodos livres de progressão foram extraídas de evidências científicas provenientes de ensaios clínicos randomizados de comparações diretas entre tratamentos, conduzidos dentro da linha de tratamento específica e referenciadas apropriadamente no texto.

RESULTADOS:

Com base nos parâmetros de prevalência, incidência e filtros definidos para quantificar os casos nacionais com CM metastático HR+/HER2-, com base na população feminina de beneficiárias de planos de saúde, foi estimado que 14.999 pacientes femininas em pré e pós-menopáusicas poderiam receber ribociclibe em 1L nos 3 anos considerados no modelo. A população elegível

para receber ribocicliba em 2L foi estimada em 7.723 pacientes. Dessa forma, o total de pacientes considerado para a estimativa de impacto orçamentário total foi de 22.722 pacientes.

O impacto orçamentário total da incorporação de ribocicliba para contemplar a sua indicação, obtido pela soma das análises parciais por ano, foi estimado em R\$ 140.828.503, sendo de aproximadamente R\$ 37,2 milhões no primeiro ano, R\$ 44,1 milhões no segundo ano, R\$ 59,5 milhões no terceiro ano.

Os impactos parciais, de acordo com o status de menopausa da mulher, padrão de tratamento e linha de tratamento estão resumidos conforme tabela abaixo:

Tabela 1. Impactos parciais

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

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES:

Para avaliar a viabilidade econômica da incorporação do ribocicliba 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 avaliação de impacto orçamentário, a incorporação do ribocicliba para atender a sua indicação ao rol do sistema de saúde suplementar implicaria em um investimento incremental acumulado em três anos de em R\$ 140.828.503. Desta forma, observa-se que a magnitude do investimento não inviabiliza sua incorporação do ponto de vista econômico, principalmente quando se considera a condição de interesse, altamente prevalente e incidente, e com uma importante carga de doença e sintomas associados.

A estimativa foi calculada com base em premissas conservadoras e nos casos estimados de CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático do universo de 20.670.026 beneficiárias de planos de saúde, totalizando 22.722 casos de CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático. O total de pacientes elegíveis foi obtido por meio da prevalência de casos para o ano 1, seguido das incidências para os anos 2 e 3 do horizonte temporal de 3 anos do modelo. O modelo simulou o acompanhamento da população no período, onde, com base nas estimativas de eficácia de cada tratamento, a paciente recebe até a terceira linha de tratamento após sofrer as recidivas (ou até quarta linha, no caso de tratamento em 2L, onde o modelo parte de 2L). Os tratamentos considerados consideram todos os principais comparadores utilizados na prática clínica

Processos de tomada de decisão com base em resultados de farmacoeconomia requerem regras transparentes e claras definições dos resultados obtidos, o que pode ser observado na presente proposta. Diversas suposições adotadas no modelo foram conservadoras, e a composição do total de pacientes elegíveis (prevalência + incidências) reflete um cenário mais real do que assumir a população elegível com base apenas nas incidências, desconsiderando os casos existentes que também requereriam tratamento na vida real e as progressões que ocorreriam nos anos subsequentes, de uma população já diagnosticada com CM em anos anteriores à entrada no modelo. Os parâmetros utilizados para compor a população elegível foram obtidos de estudos epidemiológicos, de base grande de dados, e não de estudos controlados, de tamanho de amostra limitado. Desta forma, os resultados da presente AIO permite estimar as consequências financeiras reais esperadas com a incorporação do ribociclibe no rol do SSS.

As avaliações de impacto orçamentário (AIO) são uma parte essencial de uma avaliação econômica abrangente de uma intervenção de saúde e são cada vez mais exigidas para reembolso por parte das autoridades regulatórias em vários países, incluindo o Brasil. Elas são utilizadas em conjunto com as análises de custo-efetividade para compor o critério econômico dentro do processo de tomada de decisão de incorporação de tecnologias com base em ATS (Avaliação de Tecnologias em Saúde). A AIO é complementar às ACEs, por prover aos tomadores de decisão informações adicionais sobre as consequências financeiras de incorporar novas tecnologias. Mais do que isso, as AIO dão conta de avaliar o *affordability* da tecnologia, que é abordado indireta e incompletamente pelas ACE. Ainda que, em um estudo de custo-efetividade, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) esteja abaixo de um limiar de custo-efetividade adotado, os resultados devem ser interpretados dentro de uma prioridade de contexto clínico da proposta e da viabilidade de sua incorporação, haja visto que, 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.

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 avançado é uma doença incurável e, por isso, tem como objetivo do tratamento otimizar o tempo de sobrevida com qualidade de vida do paciente, com tratamento de perfil aceitável de eventos adversos. Os estudos do programa MONALEESA demonstraram que o uso de ribociclibe, 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, com perfil de segurança aceitável e altamente gerenciável. Além disso, promoveu a manutenção da qualidade de vida nas pacientes com idade mais avançada, na pós-menopausa, independentemente de sua associação, melhorando precocemente o sentimento de dor, entre a oitava semana e 15º ciclo de tratamento, quando associado ao IA. 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. Além da importância clínica e dos ganhos inestimáveis que o paciente alcançaria com a incorporação do ribociclibe como nova opção terapêutica, a implementação imediata no SSS não requer nenhum investimento adicional além do estimado em seu impacto orçamentário, cujos resultados demonstraram não inviabilizar sua incorporação.

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 complementares também evidenciaram a dominância do ribociclibe em relação ao palbociclibe em análises de custo-efetividade.

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:

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 esteroideal, 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.

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, 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 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, 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. Dessa forma, o propósito do presente estudo foi avaliar o impacto orçamentário da incorporação do ribociclibe sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS).

2 OBJETIVO:

A análise de impacto orçamentário foi desenvolvida com o intuito de avaliar o custo incremental estimado para a população de pacientes elegíveis para o tratamento de ribociclibe em câncer de mama HR+/HER2.

A população do impacto orçamentário foi estimada com base na indicação do ribociclibe para o tratamento de pacientes com CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático, associado a um inibidor de aromatase (letrozol ou anastrozol) ou fulvestranto. 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).

3 MÉTODO:

3.1 População elegível:

Devido aos diferentes padrões de tratamento nas populações de pacientes, o cálculo de pacientes elegíveis foi estratificado considerando as especificidades de cada população, com o objetivo de melhor entendimento do racional do fluxograma de pacientes.

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 (M-2), MONALEESA-3 (M-3 1L + M-3 2L) e

MONALEESA-7 (M-7)]. Para atender esses critérios, o cálculo de população de pacientes foi baseado na linha de tratamento [primeira linha de tratamento (1L) ou segunda linha de tratamento (2L)] e no status de menopausa das pacientes (peri/pré ou pós-menopausa). Portanto, o impacto orçamentário da incorporação de ribociclibe é estimada pela soma dos impactos de cada análise parcial, conforme as equações:

$$(IO_{\text{total}} = IO_{\text{pré/peri-menopausa}} + IO_{\text{pós-menopausa}})$$

$$\text{População pré/peri menopausa} = 1L$$

$$\text{População pós menopausa} = 1L + 2L$$

As populações correspondentes a 1L e 2L pós-menopausa foram baseados nos estudos M2 e M3, enquanto a população pré/peri menopausa em 1L foi baseada no estudo M7.

O modelo considera o total de pacientes elegível para receber ribociclibe com base nas estimativas de prevalência para o primeiro ano, que representam os casos com diagnóstico de novo mais os casos que progrediram de estágios mais precoces de doença (0-III), e incidência (casos novos) de CM HR+/HER2- com diagnóstico de novo para os 2 anos subsequentes (assumindo a mesma taxa de incidência para os anos 2 e 3). Ainda, para o ano 2 e 3 foram considerados os casos prevalentes do ano -1 que progrediram de estágios mais precoces (0-III), e, adicionalmente para o ano 3, os casos incidentes do ano 2 que progrediram de estágios mais precoces (0-III) para o ano 3. Para a progressão dos casos prevalentes do ano -1, utilizou-se a taxa de progressão de 5 a 10 anos de 5,8% para as mulheres na pós-menopausa e 5,1% para as mulheres na pré-menopausa¹. Para a progressão dos casos do ano 2 para o ano 3, utilizou-se a taxa de progressão de 0-5 anos de 10,3% para as mulheres na pós-menopausa e 9,6% para as mulheres na pré-menopausa¹. Foi adotado o horizonte temporal de 3 anos, de acordo com as recomendações das diretrizes do Ministério da Saúde², aplicadas à população de beneficiários de planos de saúde do sexo feminino a partir dos 18 anos de idade, conforme os dados da ANS.

A população de mulheres beneficiárias de planos de saúde foi categorizada em <50 anos e ≥50 anos, porque o corte em 50 anos foi definido como proxy para diferenciar a população pré-menopáusia da população pós-menopáusia.

3.1.1. Estimativa de Prevalência:

Os dados de prevalência na população beneficiária de planos de saúde foram definidos com base nas prevalências estimadas de uma população composta de casos de CM metastático *de novo* mais os casos de progressão dos estágios mais precoces de CM (0-III) dos anos anteriores ao início do modelo, obtidas com base nas prevalências estimadas pelo estudo de Mariotto e cols., 2017³ para a população americana no ano de 2017, por faixa etária. Assumiu-se, de maneira conservadora, a mesma prevalência americana de mCM para a população brasileira (ANS), já que é sabido que as incidências de CM são maiores em países de alta renda⁴. Devido às diferenças nas pirâmides demográficas dos EUA e do Brasil (especificamente da população beneficiária de planos de saúde), os dados de prevalência americanos para cada categoria de idade foram ajustados de acordo com os respectivos percentuais correspondentes da população ANS para a mesma faixa etária. Uma vez estimados os números de paciente por faixa etária, estes foram somados, representando a prevalência de todos os tipos de CM metastáticos decorrentes do diagnóstico de novo mais os que evoluíram de estágios mais precoces de doença. Esse total de pacientes representa todos os subtipos de câncer. Para estimar os casos do subtipo HR+/HER2- de interesse, a taxa de 72,2%⁵ foi aplicada ao total dos casos prevalentes estimados para compor a população elegível para o modelo.

Esse total foi alocado de acordo com a faixa etária <50 anos ou ≥50 anos, para diferenciar o status de menopausa. Cabe ressaltar que a ANS categoriza as faixas etárias a cada cinco anos e, de forma conservadora, a faixa entre 15-19 foi considerada na estimativa de prevalência, apesar do ribociclibe ter indicação apenas para pacientes ≥ 18 anos.

Para o total de 10.528 casos prevalentes calculados para o ano 1, assumiu-se que 60% estariam aptos a receber tratamento em 1L e 40% aptos a receber tratamento em 2L.

O fluxo quantitativo para a estimativa da prevalência está apresentado na **Tabela 2** abaixo:

Tabela 2. Fluxo quantitativo para estimativa da prevalência.

Parâmetros	2019	Fonte
Beneficiários de planos de saúde (n°)	47.236.348	ANS Tabnet ⁶
N° de beneficiários sexo feminino (n°)	14.023.512	ANS Tabnet ⁶

Parâmetros	2019	Fonte
15-49 anos	6.646.514	
50-85+ anos	20.670.026	
Total		
Prevalência população ANS estimada - todos os subtipos de CM metastático de novo + recorrência dos estágio 0-III) (n°)		
15-39 anos	1.127	
40-49 anos	3.421	
50-59 anos	3.400	
60-69 anos	2.739	Calculado
70-79 anos	2.065	Mariotto e cols., 2017 ³
80+ anos	1.729	
Total:	14.481	
CM HR+/HER2-	72,7%	Howlader, 2014 ⁵
Prevalência população elegível ANS (CM metastático HR+/HER2- de novo + recorrências dos estágio 0-III)		
15-39 anos	819	
40-49 anos	2487	
50-59 anos	2472	
60-69 anos	1991	Calculado
70-79 anos	1501	
80+ anos	1257	
Total:	10.528	
Prevalência população elegível ANS (CM metastático HR+/HER2- de novo + recorrências dos estágio 0-III)		
< 50 anos	3.306	
≥ 50 anos	7.221	Calculado
Total	10.528	

3.1.2. Estimativas de Incidência + progressões:

Para estimar os novos casos para os anos subsequentes do modelo de impacto orçamentário, as incidências de CM foram calculadas, assumindo serem as mesmas para os 2 anos em que foram consideradas.

Não foi utilizada a estimativa de incidência disponível no sítio eletrônico do INCA, de 56,33 casos a cada 100.000 habitantes⁷, uma vez que esse dado representa uma média e não reflete as taxas de acordo com a idade. As incidências de câncer de mama são altamente variáveis a depender da faixa etária considerada, sendo menores nas faixas de populações mais jovens e aumentando significativamente com o avançar da idade, o que subestimaria o total de casos nas faixas etárias com idade mais avançada caso a média fosse utilizada. Por conta disso, adotou-se as incidências estimadas pelo *Global Burden of Disease*⁸, conforme as taxas estimadas por 100.000 habitantes, apresentadas na tabela abaixo (**Tabela 3**):

Tabela 3. Taxa de incidência por faixa etária (por 100.000 habitantes).

Faixa Etária	Taxa incidência por 100.000 habitantes
15-19	0,25
20-24	1,53
25-29	9,68
30-34	21,91
35-39	40,76
40-44	66,29
45-49	93,33
50-54	104,2
55-59	115,21
60-64	131,55
65-69	139,16
70-74	138,64
75-79	141,72

Faixa Etária	Taxa incidência por 100.000 habitantes
80+	167,0

Essas taxas foram proporcionalmente aplicadas ao número de mulheres beneficiárias de planos de saúde da respectiva faixa etária para estimar a incidência de CM, o que representam o quantitativo de qualquer subtipo e estágio de CM na população de interesse. Para determinar quantos desses casos de CM estimados seriam CM metastático HR+/HER2-, o mesmo percentual do subtipo HR+/HER2- dos casos de CM adotado na prevalência, de 72,7%, foi utilizado⁵. Adotou-se o percentual de diagnóstico *de novo* de 8%, por representar uma estimativa intermediária entre os valores estimados em 6% nos EUA⁹, e até 10%, na Europa¹⁰, para ser utilizado em ambos os anos do modelo.

Dessa forma, os dados quantitativos desse fluxo são apresentados na **Tabela 4** abaixo:

Tabela 4. Incidência da população de pacientes com câncer de mama (Anos 2 e 3).

Parâmetros	Ano 1	Fonte
Beneficiários de planos de saúde (n°)	47.236.348	ANS Tabnet ¹¹
N° de beneficiários sexo feminino (n°)		
15-49 anos	14.023.512	ANS Tabnet ¹¹
50-85+ anos	6.646.514	
Total	20.670.026	
Casos de CM incidentes na população ANS	13.325	Calculado
Casos de CM incidentes na população ANS com CM HR+/HER2- (%)	9.687(72,7%)	Howlader, 2014 ⁵
CM HR+/HER2- (%) por status de menopausa		
< 50 anos	3465 (36)	Calculado
≥ 50 anos	6222 (64)	
Total	9687 (100%)	

Parâmetros	Ano 1	Fonte
Diagnóstico de novo (para os anos 2 e 3) n (8%):		
< 50 anos	277	O'Shaughnessy, 2005; Cardoso, 2012 ^{9,10}
≥ 50 anos	498	
Total	775	
Casos incidentes de CM HR+/HER2- em estágios precoces (92%)		
< 50 anos	3188	Calculado
≥ 50 anos	5724	
Total	8912	

Os casos incidentes para os anos 2 e 3 são representados pelos casos de diagnóstico *de novo* estimados (n=775 por ano). Entretanto, para compor a população elegível para receber ribociclibe, há a necessidade de incluir, também, os casos de CM que estavam em estágios mais precoces e que progrediram para CM avançado, para serem somados aos casos de diagnóstico de novo. Para o ano 2, os casos de progressão são representados pelas progressões ocorridas do ano -1 para o ano 2. Para o ano 3, os casos de progressão são representados pelas progressões ocorridas do ano -1 mais as progressões ocorridas do ano 2 para o ano 3 do modelo.

Assim, para estimar as progressões ocorridas do ano -1, foi necessário considerar a prevalência de CM no ano -1, e, subtraindo os casos de diagnóstico de novo do ano -1 mais os casos prevalentes já considerados no ano 1 (n=10.528), aplicar a taxa de progressão para o ano 2 e novamente uma taxa de progressão para o ano 3. A prevalência de CM brasileira assumida para o ano -1 foi de 0,4%, de acordo com as estimativas do GBD⁸. A taxa de progressão assumida foi a taxa de progressão observada entre 5 e 10 anos após diagnóstico de CM, de 5,8% para mulheres na pós-menopausa e 5,1% para as mulheres na pré-menopausa¹. Essa taxa é justificada pela plausibilidade clínica dessas mulheres já terem sido submetidas à terapia adjuvante, de duração de 5 anos.

Para estimar os casos incidentes no ano 2 e que progrediram no ano 3, a taxa de progressão observada entre 0 e 5 anos foi utilizada, sendo estimada em 10,3% para mulheres na pós-menopausa e 9,6% para as mulheres na pré-menopausa¹.

Cabe ressaltar que as progressões para o ano 1 não foram estimadas, pois o dado de prevalência do ano 1 já contempla os casos de diagnóstico de novo + as progressões de estágios mais precoces para aquele ano.

Parâmetros	Ano	Fonte
Beneficiários de planos de saúde (n°)	47.236.348	ANS Tabnet ¹¹
N° de beneficiários sexo feminino (n°)		
15-49 anos	14.023.512	ANS Tabnet ¹¹
50-85+ anos	6.646.514	
Total	20.670.026	
Casos de CM prevalentes na população ANS para o ano -1 (0,4%)	82.709	Calculado
Casos de CM prevalentes na população ANS com CM HR+/HER2- (72,7%)	60.129	Howlader, 2014 ⁵
Casos prevalentes estimados no ano 1	10.528	Calculado com base nas estimativas de Mariotto e cols. ³
Casos de CM prevalentes na população ANS com CM HR+/HER2- de novo (8%)	3.968	O'Shaughnessy, 2005; Cardoso, 2012 ^{9,10}
Casos de CM prevalentes na população ANS com CM HR+/HER2- estágio (0-III) no ano -1 (92%)		
< 50 anos	34.480	Calculado
≥ 50 anos	11152	
Total	45.633	
Casos de CM prevalentes na população ANS com CM HR+/HER2- estágio (0-III) do ano -1 que progrediram para o ano 2		
< 50 anos (5,1%)	1759	Calculado com base na taxa de progressão de Colleoni e cols. ¹
≥ 50 anos (5,8%)	647	
Total	2405	
Casos de CM prevalentes na população ANS com CM HR+/HER2-		Calculado com base na taxa de progressão de Colleoni e cols. ¹

Parâmetros	Ano	Fonte
estágio (0-III) que progrediram para o ano 3		
	1669	
< 50 anos (5,1%)	609	
≥ 50 anos (5,8%)	2278	
Total		
<hr/>		
Casos de CM prevalentes na população ANS com CM HR+/HER2-estágio (0-III) que progrediram do ano 2 para o ano 3		
		Calculado com base na taxa de progressão de Colleoni e cols. ¹
< 50 anos (9,6%)	306	
≥ 50 anos (10,3%)	590	
Total	896	
<hr/>		
Casos totais de progressão	Ano 2:	
Ano 2	1759	
< 50 anos	647	
≥ 50 anos		Calculado
	Ano 3	
Ano 3	1.975	
< 50 anos	1.199	
≥ 50 anos		
<hr/>		
População elegível para os anos 2 e 3 (de novo + progressões) - Total		
Ano 2	3.180	Calculado
Ano 3	3.949	
<hr/>		

A Figura abaixo esquematiza o racional para a consideração dos casos de progressão, conforme descrito acima.

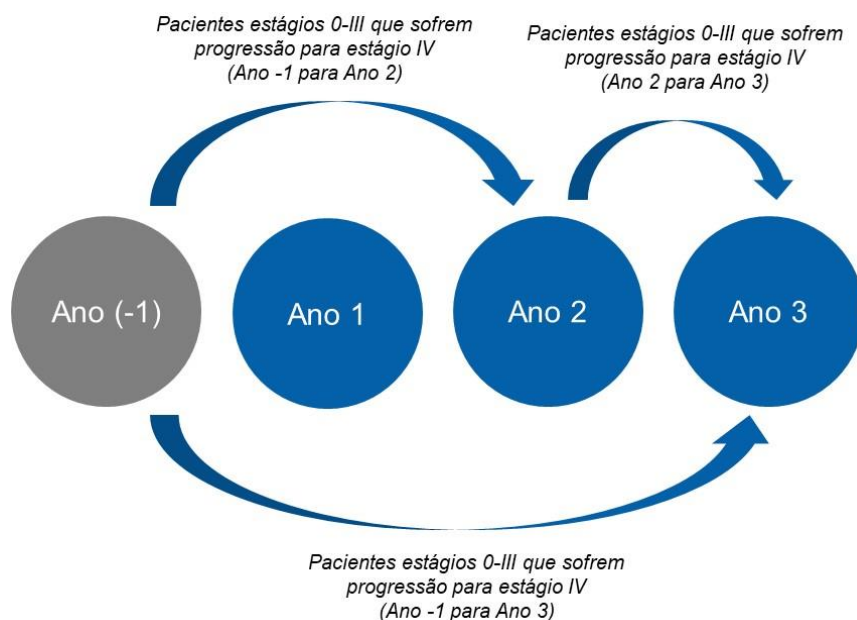


Figura 1. Casos de progressão considerados

Tratamento 1L:

Após a obtenção de todos os pacientes pré/peri e pós menopausa com CM HR+/HER-, com base no racional descrito acima, foi possível identificar os pacientes elegíveis para o tratamento em primeira linha com ribociclibe, por meio da diferenciação entre os casos de novo e progressões.

Os casos que progrediram de estágios mais precoces de CM recebem, via de regra, terapia (neo) adjuvante. Para esses casos quantificados no modelo a partir do ano -1, foi assumido que 80% delas seriam sensíveis à TE adjuvante prévia¹², ou seja, apresentariam recidiva tardia (progressão > 12 meses pós adjuvância), enquanto 20% representaria os casos de TE resistente, ou seja, apresentariam recidiva precoce (≤ 12 meses pós adjuvância)¹². Para os casos que progrediram do ano 2 para o ano 3, a única opção possível é adotar que 100% das progressões caracterizam recidiva precoce, já que estão sendo assumidas como ocorridas durante um ano de adjuvância. Para todos os casos de mulheres na pós-menopausa, tanto os com diagnóstico *de novo*, como os recorrentes, adotou-se a suposição que 90% dos casos estimados seriam passíveis de receber ribociclibe + IA em 1L, e que 10% seriam passíveis de utilizar ribociclibe + fulvestranto em 1L. Essa justificativa obedece à maioria das diretrizes clínicas, que prefere o tratamento em primeira linha com IA em detrimento ao fulvestranto.

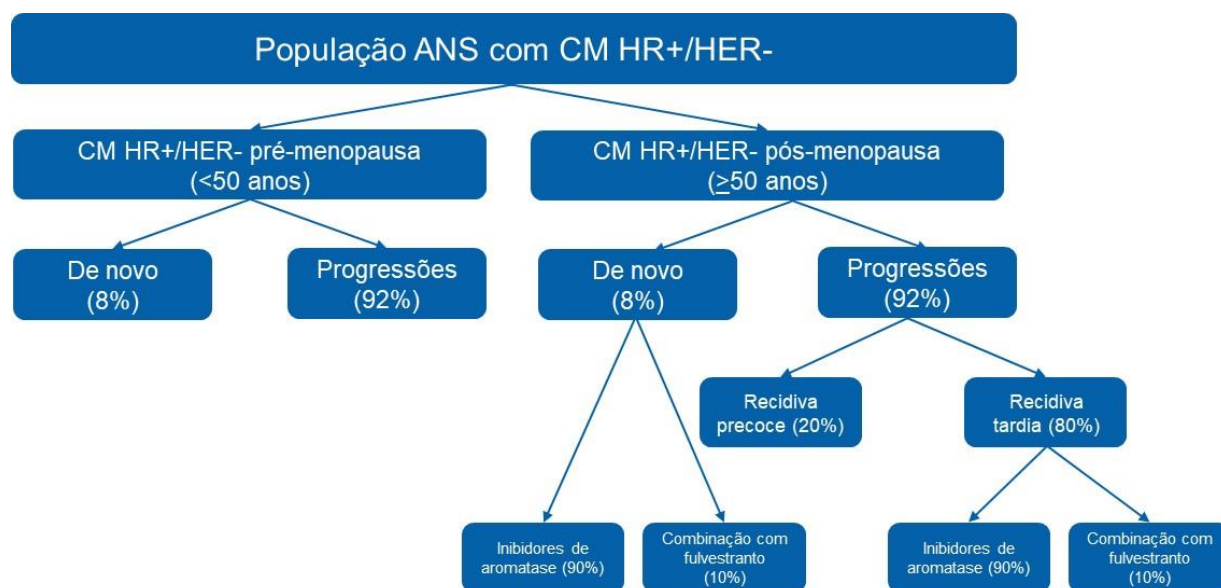


Figura 2. Esquema do fluxograma de pacientes para os anos 1 a 3. No ano 3, as progressões do ano 2 para o ano 3 foram 100% consideradas recidiva precoce, não representado no esquema da Figura 1.

Tratamento 2L:

Para estimar a população tratada com ribociclibe em 2L, partiu-se da diferenciação de linhas de tratamento no Ano 1, onde foi assumindo que, para o total de casos prevalentes identificados no ano 1, um percentual de 40% estaria em tratamento de 2L. Esta estimativa adotada é uma suposição do modelo, necessária para diferenciar as linhas de tratamento de todos os casos prevalentes estimados para o ano 1.

Para os anos posteriores (Ano 2 e Ano 3), o cálculo foi realizado partindo-se do número total da população estimada em 1L dos respectivos anos anterior (conforme racional detalhado anteriormente), excluindo-se os pacientes não seriam elegíveis para receber ribociclibe em 2L. Os pacientes não elegíveis para receber ribociclibe em 2L são representados pelos pacientes assumidos como os que receberam ribociclibe associado ao IA ou fulvestranto e os pacientes que foram assumidos como os que receberam fulvestranto em monoterapia em 1L. Essa exclusão se faz necessária para evitar dupla contagem, e é baseada em um racional clínico de tratamento, uma vez que tais pacientes não poderiam receber sequencialmente esses tratamentos dentro de sua linha de cuidado. A estimativa desse número de pacientes foi calculada utilizando os percentuais de participação de mercado dos tratamentos proposta no

modelo. Cabe ressaltar que as estimativas foram aplicadas por ano, já que a proposta de participação de mercado para ribociclibe é crescente ao longo dos anos e, consequentemente, o percentual de participação com fulvestranto diminui proporcionalmente, sendo, portanto, estimados números diferentes em cada ano do horizonte temporal considerado.

Por fim, assumiu-se, de maneira conservadora, que nenhuma paciente saiu do modelo durante o horizonte de tempo de 3 anos analisados (nenhuma paciente morre no modelo) e, portanto, elas permaneciam na população geral do fluxograma de pacientes.

População elegível total

Tabela 5. População elegível total (1L e 2L)

População elegível total pré/peri-menopausa (prevalentes e novos pacientes)				
	ANO 1	ANO 2	ANO 3	TOTAL
1L	3306	2036	2252	4607
TOTAL	3306	2036	2252	4607
População elegível total pós-menopausa (prevalentes e novos pacientes)				
	ANO 1	ANO 2	ANO 3	TOTAL
1L	4564	1145	1697	6899
2L	2657	4100	966	7011
TOTAL	7221	5245	2663	13910
Pacientes com câncer de mama HR+/HER- - Cumulativo				
	ANO 1	ANO 2	ANO 3	
TOTAL	10528	17809	22.724	

População elegível estratificado pelos estudos M-2, M-3 e M-7

Considerando as populações elegíveis por estudo M-2, M-3 e M-7, os totais estimados podem ser rearranjados conforme:

Primeira linha de tratamento (1L)

MONALEESA-2 (M-2):

Pacientes na pós-menopausa com diagnóstico de novo + as que apresentaram recidiva tardia e que, portanto, são sensíveis ao tratamento com TE (80%), recebendo preferencialmente IA em 1L (90%).

Tabela 6. Número de pacientes - população estudo M-2.

População M-2				
	ANO 1	ANO 2	ANO 3	TOTAL
Pacientes de novo (90%)	520	448	448	1416
Recorrentes (90%)	2870	466	439	3835
TOTAL	3390	914	887	5250

MONALEESA-3 em 1L (M-3 1L):

Pacientes na pós-menopausa com diagnóstico de novo + as que apresentaram recidiva tardia e que, portanto, são sensíveis ao tratamento com TE (80%), recebendo preferencialmente fulvestranto em 1L (10%) + as que apresentaram recidiva precoce e que, portanto, são resistentes ao tratamento com TE (20%).

Tabela 7. Número de pacientes – população estudo M-3 1L.

População M-3 1L				
	ANO 1	ANO 2	ANO 3	TOTAL
Pacientes de novo (10%)	58	50	50	157
Recorrentes (10%)	1116	181	760	1491
TOTAL	1174	231	810	1649

MONALEESA-7 (M-7):

Pacientes na pós-menopausa com diagnóstico de novo mais as que apresentaram recidiva precoce ou tardia.

Tabela 8. Número de pacientes – população estudo M-7.

População M-7				
	ANO 1	ANO 2	ANO 3	TOTAL
TOTAL	3306	2036	2252	4607

Segunda linha de tratamento (2L)

MONALEESA-3 em 2L (M-3 2L): Conforme definido anteriormente, a população elegível para receber ribociclibe + fulvestranto em 2L é representada pelas mulheres na pós-menopausa que 1) não receberam tratamento (neo) adjuvante (diagnóstico *de novo*), mas que falharam ao tratamento sistêmico prévio com TE; ou 2) mulheres que receberam tratamento (neo) adjuvante, recidivaram após > 12 meses do final da (neo) adjuvância (recidiva tardia) e falharam ao tratamento sistêmico em 1L com TE.

Para o primeiro ano do modelo, conforme já descrito anteriormente, foi assumido que 40% dos 10.528 casos prevalentes estariam em recebimento de tratamento de segunda linha (total de 2.657 pacientes ≥ 50 anos).

Para estimar o número de pacientes em 2L para os anos 2 e 3, carregou-se o total de pacientes em 1L do respectivo ano anterior, excluindo-se destes a parcela de pacientes que não seria elegível para receber ribociclibe + fulvestranto em 2L, representados pelos pacientes assumidos como os que receberam ribociclibe + IA ou ribociclibe + fulvestranto ou fulvestranto em monoterapia em 1L, com base nas participações de mercado propostas, detalhado a seguir:

1) Pacientes pós-menopáusicas que receberam ribociclibe + IA em 1L:

Tabela 9. Participação de mercado proposta para ribociclibe + IA em 1L e total de pacientes não elegíveis para receber ribociclibe em 2L

	Ano 1	Ano 2	Ano 3
Ribociclibe + IA	5%	12,5%	20,0%
Ribociclibe + Fulvestranto em 2L (% Market share)	NA	5% não elegíveis	12,5% não elegíveis
Total de pacientes não elegíveis	NA	169	114

2) Pacientes que receberam ribociclibe + fulvestranto em 1L:

Tabela 10. Participação de mercado proposta para ribociclibe + fulvestranto em 1L e total de pacientes não elegíveis para receber ribociclibe em 2L

	Ano 1	Ano 2	Ano 3
Ribociclibe + fulvestranto	2,5%	5%	20,0%
Ribociclibe + Fulvestranto em 2L (% Market share)	NA	2,5% não elegíveis	5% não elegíveis
Total de pacientes não elegíveis	NA	29	12

3) **Pacientes que receberam fulvestranto em 1L:** Nos dois cenários anteriores, o fulvestranto em monoterapia é indicado no tratamento em 1L. Entretanto, ele é menos utilizado no caso de diagnóstico *de novo* ou nos casos de recidiva tardia quando comparado aos casos de recidiva precoce, onde ele tem sua frequência de utilização aumentada. Para estimar essas pacientes, portanto, utilizou-se o padrão de tratamento assumido no cenário referência com as reduções proporcionais esperadas com a introdução do ribociclibe no mercado para M-2 e M-3 1L (ver seção 3.6 adiante).

Tabela 11. Participação de mercado proposta para fulvestranto em 1L e total de pacientes não elegíveis para receber ribociclibe em 2L

	Ano 1	Ano 2	Ano 3
Fulvestranto em M-2	3,5%	3,0%	2,5%
Fulvestranto em M-3 1L	12,5%	11,0%	9,0%

Tabela 12. Total de pacientes não elegíveis para receber ribociclibe em 2L.

Fulvestranto em 2L	Ano 2	Ano 3
Fulvestranto em M-2	119	27
Fulvestranto em M-3 1L	147	25
Total de pacientes não elegíveis	266	52

Portanto, a população não elegível para o tratamento com ribociclibe + fulvestranto em 2L é representada pela somatória das três frações dos respectivos anos, conforme resumo abaixo:

Tabela 13. População elegível para 2L de ribociclibe + fulvestranto

	Ano 1	Ano 2	Ano 3
População elegível 2L	2657	4100	966

Cabe ressaltar que esse racional representa o cenário mais conservador, uma vez que não está se considerando a eficácia e tempo dos tratamentos em primeira linha para estimar as populações dos anos 2 e 3, o que acarretaria em uma redução da população elegível para esses anos, porque as pacientes estariam em tratamento.

Tabela 14. Custos ao decorrer dos anos de uso da terapia

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Total
M-2	3390	914	887	5190
M-3 1L	1174	231	810	2215
M-3 2L	2657	4100	966	7723
M-7	3306	2036	2252	7594
Total	10528	7280	4915	22722

3.2 Estrutura do modelo de impacto orçamentário

O modelo simula o acompanhamento da população por 3 anos, onde, com base nas estimativas de SLP de cada tratamento, a paciente recebe até a terceira linha de tratamento após sofrer as recidivas. No caso da subanálise da população M-3 2L, que considera ribociclibe + fulvestranto em 2L, o modelo parte da segunda linha de tratamento e a paciente pode, por consequência, ser tratada até quarta linha. Para as combinações de tratamentos menos eficazes, cuja somatória dos tempos de tratamento em 1L + 2L + 3L até as respectivas recidivas (ou 2L + 3L + 4L, no caso da população M-3 2L) não preenche o horizonte temporal de 3 anos (36 meses), um valor fixo de custo acompanhamento/monitoramento do paciente foi considerado (R\$ 3.995,85 por mês), já que não é razoável assumir que o paciente não receberia assistência ou tratamento após o limite da linha de tratamento estabelecido no modelo. Os recursos e respectivas frequências considerados são detalhados conforme tabela abaixo:

Tabela 15. Custo unitário do acompanhamento/monitoramento das pacientes, considerando os recursos e as frequências.

Custo por recurso			
Custo por estado de saúde (estado de PD)			
	Frequência	Ano	Custo (unitário)
Visita consultório	1 visita/2 meses	6	R\$ 84,00
Oncologista	1 visita/mês	12	R\$ 84,00

Tomografia	1 visita/3,5 meses	4	R\$ 1.136,00
Cintilografia	1 visita/6,5 meses	2	R\$ 366,00
Hospitalização	8 dias	8 dias	R\$ 4449,80
Monitoramento			
	Frequência	Ano	Custo (unitário)
Testes de função hepática	a cada 2 semanas	26	R\$ 153,00
Hemograma	a cada 2 semanas	26	R\$ 16,00
Eletrocardiograma	a cada 2 semanas	26	R\$ 45,00
Custo mensal			R\$ 3.995,85

3.3 Comparadores:

Nos cenários em que ribociclibe é utilizado em associação com IA ou fulvestranto em 1L em mulheres na pós-menopausa (M-2 e M-3 1L) e na pré-menopausa (M-7), as opções de tratamento consideradas foram:

Tabela 16. Tratamentos considerados no estudo M-2, M-3 1L e M-7 (pré menopausa)

TRATAMENTOS CONSIDERADOS
Inibidores de Aromatase (IA: letrozol, anastrozol, exemestano),
Fulvestranto 500 mg,
Tamoxifeno
Quimioterapia.

Para os tratamentos subsequentes em 2L e 3L, os seguintes tratamentos foram considerados:

Tabela 17. Tratamentos considerados em 2L e 3L

TRATAMENTOS CONSIDERADOS
Inibidores de Aromatase (IA: letrozol, anastrozol, exemestano),

Fulvestranto 500 mg,
Tamoxifeno
Quimioterapia.
Exemestano associado ao everolimo

No cenário em que ribociclibe é considerado como tratamento de 2L, as opções de tratamento consideradas foram:

Tabela 18. Tratamentos considerados com ribociclibe em 2L

TRATAMENTOS CONSIDERADOS
Inibidores de Aromatase (IA: letrozol, anastrozol, exemestano),
Tamoxifeno
Quimioterapia.
Exemestano associado ao everolimo

Esses mesmos comparadores foram considerados para tratamento em 3L e 4L no modelo onde ribociclibe + fulvestranto é administrado em 2L.

3.4 Custos dos tratamentos:

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 comercialização está desonerada de ICMS foram utilizados seus respectivos PF 0%. Para a padronização dos custos de tratamento, foram utilizados os valores dos medicamentos de referência, conforme a lista de medicamentos de referência publica pela ANVISA¹³.

A posologia foi definida conforme a orientação de bula dos medicamentos. A Figura X abaixo apresenta a dose diária recomendada, custo unitário e custo mensal de aquisição de medicamentos para todos os comparadores utilizados na análise. De modo conservador, não

foram considerados custos de administração para os medicamentos que exigem administração intravenosa, como no caso de quimioterapia. A dose de ribociclibe foi ajustada conforme dados extraídos dos estudos clínicos, porque ocorrem reduções e interrupções de dose necessárias para o gerenciamento dos eventos adversos. Cabe ressaltar que o custo atribuído ao tratamento no modelo é dependente do tempo que o paciente permanece livre progressão.

Medicamento		Dose	Custo/aquisição mensal	Custo/administração mensal	Proporção	Custo de aquisição/mensal (30,44 dias)	Custo de aquisição total, primeiro mês
Ribociclibe		600,0 mg	R\$ 15.163	\$0	51%	R\$ 7.718	R\$ 12.402
		400,0 mg	R\$ 10.109	\$0	30%	R\$ 3.023	
		200,0 mg	R\$ 5.054	\$0	19%	R\$ 976	
Add-on Letrozol		2,5 mg	R\$ 686	\$0	100%	R\$ 686	R\$ 21.665
Add-on fulvestranto		500 mg	R\$ 9.109	\$0	100%	R\$ 9.109	
Letrozol monoterapia		2,5 mg	R\$ 686	\$0	100%	R\$ 686	R\$ 686
Fulvestranto	First dose	500,0 mg	R\$ 14.964	\$0	100%	R\$ 14.964	R\$ 14.964
	Subs. dose	500,0 mg	R\$ 7.482	\$0	100%	R\$ 7.482	
Exemestano		25,0 mg	R\$ 771	\$0	100%	R\$ 771	R\$ 494
Tamoxifeno		20,0 mg	R\$ 215	\$0	100%	R\$ 215	R\$ 215
Anastrozol		1,0 mg	R\$ 775	\$0	100%	R\$ 775	R\$ 775
Quimioterapia	IV	*	R\$ 6.517	\$0	100%	R\$ 6.517	R\$ 6.517
Everolimo + Exemestano		10mg e 25 mg	R\$ 12.665	\$0	100%	R\$ 12.665	R\$ 12.977

Para a subanálise M-7, onde há a necessidade de adicionar o tratamento para supressão ovariana (análogo do LHRH) com goserrelina, 3,6 mg, 1x por ciclo, ao tratamento das mulheres pré-menopáusicas, o valor de R\$ 700,04 foi adicionado ao preço do ribociclibe e demais tratamentos considerados.

*O custo mensal de tratamento com quimioterápicos foi definido como um custo médio, baseado no agrupamento de possíveis tratamentos e suas respectivas participações de mercado. Os dados de utilização de medicamentos quimioterápicos 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 (*data on file*). 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 19**.

Tabela 19. Principais tratamentos quimioterápicos no Brasil (câncer de mama RH positivo).

Tratamento	Participação
Monoterapia	53%
Paclitaxel	60%

Tratamento	Participação
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 têm seus padrões de uso definidos na Tabela 20.

Tabela 20. 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.

Tratamento	Posologia
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 20 e a participação de mercado dos quimioterápicos definida na Tabela 19 foi possível estimar o custo médio mensal do tratamento quimioterápico, conforme a Tabela 21.

Tabela 21. 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

Tratamento	Participação de mercado*	Custo mensal
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

3.5 Parâmetros de eficácia dos tratamentos:

As estimativas dos períodos livres de progressão foram extraídas de evidências científicas provenientes de ensaios clínicos randomizados de comparações diretas entre dois tratamentos (sempre que possível) conduzidos dentro da linha de tratamento específica. Para fins de simplificação do modelo, os IA foram agrupados em um único tratamento e a estimativa de tempo livre de progressão entre os tratamentos foi uma ponderação entre as SLP dos tratamentos e sua estimativa de utilização. Para tanto, a definição da SLP dos IA em 1L adotada foi que 64% dos participantes receberiam anastrozol como opção de IA, 31% receberiam letrozol e 5% receberiam exemestano como opção de IA em 1L. Em 2L, foi assumido que 50% receberiam anastrozol e 50% receberiam letrozol (exemestano foi utilizado apenas em associação com everolimo em 2L, 3L ou 4L). Porque somente foram encontradas evidências de SLP para o tratamento com quimioterapia até 3L (3,6 meses)¹⁴, adotou-se a mesma eficácia para os demais tratamentos em 3L ou 4L, desde que a eficácia em 2L fosse superior a 3,6 meses. Nos casos em que a SLP em 2L era inferior a 3,6 meses, repetiu-se a mesma estimativa de eficácia da 2L para o tratamento em 3L e 4L. Ambas as premissas podem ser consideradas conservadoras, uma vez que a quimioterapia é o tratamento mais utilizado a partir da 3L, por conta de sua maior eficácia, e não é esperado que um mesmo tratamento apresente a mesma eficácia uma linha anterior nas linhas subsequentes. Ao final, foi aplicado um valor de custo de acompanhamento de R\$ 3.995,85 para ser computado nos casos em que o tratamento é finalizado antes do final do 3º ano do horizonte de tempo.

A **Tabela 22** abaixo apresenta as estimativas de eficácia consideradas e as respectivas referências:

Tabela 22. Estimativas de eficácia consideradas no impacto orçamentário.

Tratamento	1L (meses)	2L (meses)	3L (meses)
Ribociclib + IA	M-2: 25,3 M7- 27,5 ¹⁵	NA	NA
Ribociclib + Fulvestranto	13,1 ¹³	18,8 ¹⁶	NA
Letrozol	10,25 ¹⁷	3,0 ¹⁸	3,0 (premissa)
Anastrozol	13,8 ¹⁹	4,8 ²⁰	3,6 (premissa)
Exemestano	2,8 ¹²	NA	NA
Fulvestranto	16,6 ¹⁹	4,2 ²¹	3,6 (premissa)
Tamoxifeno	6,5 ¹⁷	2,8 ¹²	2,8 (premissa)
Quimioterapia	7,6 ¹⁴	5,1 ¹⁴	3,6 ¹⁴
Exemestano + everolimo	NA	6,9 ¹²	3,6 (premissa)

Os impactos orçamentários parciais foram todos estimados com base na diferença entre dois cenários. O primeiro cenário é o cenário referência, onde não se considera a participação do ribociclibe como opção terapêutica e que, portanto, reflete o padrão de tratamento adotado na respectiva condição de interesse. O cenário projetado é o que considera a incorporação do ribociclibe na condição especificada com base na participação de mercado proposta.

3.6 Padrões de tratamento e Participação de Mercado (*Market Share*):

Para cada estrato de análise (M-2, M-7, M-3 1L e M-3 2L), um padrão de tratamento e uma proposta de participação de mercado para ribociclibe foram propostos, com base em informações de mercado. Isto porque existem nuances clínicas que diferem o padrão de tratamento entre as mulheres pós-menopáusicas e pré-menopáusicas, estas últimas sendo mais comumente tratadas com tamoxifeno em primeira linha em detrimento aos inibidores de aromatase como no caso das pós-menopáusicas, por exemplo.

O padrão de tratamento (cenário referência) adotado para cada estrato foi constante ao longo do horizonte temporal. As propostas de participação de mercado (cenário projetado) diferiram entre

os anos e, para acomodá-las, reduções proporcionais na participação dos comparadores foram aplicadas.

Abaixo, seguem os padrões de tratamentos e propostas de participação de mercado definidos para cada estrato de análise parcial:

MONALEESA-2 (M-2):

	Cenário Referência			Cenário Projetado		
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 1	Ano 2	Ano 3
Ribociclib + IA	0,0%	0,0%	0,0%	5,0%	12,5%	20,0%
IA	36,0%	36,0%	36,0%	34,0%	31,5%	29,0%
Fulvestranto	4,0%	4,0%	4,0%	3,5%	3,0%	2,5%
Tamoxifeno	10,0%	10,0%	10,0%	9,5%	9,0%	8,5%
Quimioterapia	50,0%	50,0%	50,0%	48,0%	44,0%	40,0%

MONALEESA-7 (M-7):

	Cenário Referência			Cenário Projetado		
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 1	Ano 2	Ano 3
Ribociclib + IA	0,0%	0,0%	0,0%	5,0%	12,5%	20,0%
IA	10,0%	10,0%	10,0%	9,5%	9,0%	8,5%
Fulvestranto	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	3,5%	3,0%
Tamoxifeno	36,0%	36,0%	36,0%	34,0%	31,0%	28,5%
Quimioterapia	50,0%	50,0%	50,0%	47,5%	44,0%	40,0%

MONALEESA-3 1L (M-3 1L):

	Cenário Referência			Cenário Projetado		
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 1	Ano 2	Ano 3
Ribociclib + fulvest	0,0%	0,0%	0,0%	2,5%	5,0%	10,0%
IA	27,0%	27,0%	27,0%	23,0%	22,0%	20,0%
Fulvestranto	15,0%	15,0%	15,0%	12,5%	11,0%	9,0%
Tamoxifeno	8,0%	8,0%	8,0%	7,0%	7,0%	6,0%
Quimioterapia	50,0%	50,0%	50,0%	55,0%	55,0%	55,0%

MONALEESA-3 2L (M-3 2L):

	Cenário Referência			Cenário Projetado		
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 1	Ano 2	Ano 3
Ribociclib + fulvest	0,0%	0,0%	0,0%	3,0%	6,0%	12,0%
IA	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	20,0%	19,0%
Tamoxifeno	5,0%	5,0%	5,0%	4,0%	4,0%	4,0%
Quimioterapia	45,0%	45,0%	45,0%	44,0%	43,0%	40,0%

Exemestano + everolimo	30,0%	30,0%	30,0%	29,0%	27,0%	25,0%
---------------------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Os resultados das subanálises pré-definidas são apresentados conforme as seções seguintes:

4 RESULTADOS:

A partir do total de pacientes elegíveis, dos custos totais de tratamento de cada comparador e tratamentos subsequente e das estimativas de eficácia consideradas, pôde-se calcular o impacto orçamentário total resultante da incorporação do tratamento com Kisqali™ (succinato de ribociclibe) ao SSS. Desta forma, o impacto orçamentário total acumulado em três anos de incorporação do ribociclibe associado aos IA ou fulvestranto no tratamento de mulheres maiores que 18 anos com CM HR+/HER2- localmente avançado ou metastático em 1L ou 2L foi estimado em R\$ 140.828.503, sendo o investimento estimado no primeiro ano em R\$ 37,2 milhões, no segundo ano de R\$ 44,1 milhões e no terceiro ano de R\$ 59,5 milhões. Os dados são resumidos conforme tabela abaixo.

Tabela 23. Resultados da análise de impacto orçamentário

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Acumulado
Referência	R\$ 637.148.008	R\$ 1.054.450.524	R\$ 1.175.957.702	R\$ 2.867.556.234
Projetado	R\$ 674.382.676	R\$ 1.098.551.105	R\$ 1.235.450.955	R\$ 3.008.384.737
Incremental	R\$ 37.234.668	R\$ 44.100.581	R\$ 59.493.253	R\$ 140.828.503

Essas estimativas são provenientes da soma das análises parciais de impacto orçamentário, estratificadas de acordo com a população incluída nos estudos do programa MONALEESA, já explicadas anteriormente. Os resultados das análises parciais são detalhados a seguir:

Subanálises por população dos estudos M-2, M-3 e M-7

4.1 Subanálise 1: População MONALEESA-2 (M-2):

Essa subanálise considera os tratamentos em 1L das mulheres pós-menopausa com CM metastático HR+/HER2- com diagnóstico de novo ou que apresentaram recidiva tardia (> 12 meses após (neo) adjuvância), totalizando 5.190 pacientes em três anos de tratamento.

A partir do total de pacientes elegíveis, dos custos totais de tratamento de cada comparador e tratamentos subsequente e das estimativas de eficácia consideradas, o impacto orçamentário parcial dessa parcela da população foi estimado conforme:

Tabela 24. Análise de impacto orçamentário parcial para população M-2

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Acumulado
Referência	R\$ 176.193.843	R\$ 133.790.591	R\$ 204.143.611	R\$ 514.128.045
Projetado	R\$ 192.795.283	R\$ 158.895.772	R\$ 221.758.987	R\$ 573.450.041
Incremental	R\$ 16.601.439	R\$ 25.105.181	R\$ 17.615.376	R\$ 59.321.996

Os resultados da análise de impacto orçamentário parcial (subanálise 1) estimaram um impacto incremental com a incorporação de R\$ 16,6 milhões no primeiro ano, R\$ 25,1 milhões e de R\$ 17,6 milhões no terceiro ano, com um total acumulado, em 3 anos, de R\$ 59,3 milhões.

5.1.1. Subanálise 2: MONALEESA-3 em 1L (M-3 1L):

Essa subanálise considera os tratamentos em 1L das mulheres pós-menopausa com CM metastático HR+/HER2- com diagnóstico de novo ou que apresentaram recidiva precoce ou tardia (n=2215 pacientes acumulados em 3 anos)

A partir do total de pacientes elegíveis, dos custos totais de tratamento de cada comparador e tratamentos subsequente e das estimativas de eficácia consideradas, o impacto orçamentário parcial dessa parcela da população foi estimado conforme:

Tabela 25. Análise de impacto orçamentário parcial para população M-3 1L

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Acumulado
Referência	R\$ 73.759.899	R\$ 40.780.180	R\$ 191.101.866	R\$ 305.641.944
Projetado	R\$ 78.787.328	R\$ 40.878.564	R\$ 189.835.142	R\$ 309.501.035
Incremental	R\$ 5.027.430	R\$ 98.385	-R\$ 1.266.723	R\$ 3.859.091

Os resultados da análise de impacto orçamentário parcial (subanálise 2) estimaram um impacto incremental com a incorporação de aproximadamente R\$ 5,0 milhões no primeiro ano, de 98,3 mil no segundo ano e uma economia de R\$ 1,2 milhões no terceiro ano, com um incremento total acumulado, em 3 anos, de R\$ 3,8 milhões.

5.1.2. Subanálise 3: MONALEESA-7 (M-7):

Essa subanálise considera os tratamentos em 1L das mulheres pré-menopáusicas com CM metastático HR+/HER2- de diagnóstico de novo mais as que apresentaram recidivas precoce ou tardia (n=7594 pacientes acumulados em 3 anos).

A partir do total de pacientes elegíveis, dos custos totais de tratamento de cada comparador e tratamentos subsequente e das estimativas de eficácia consideradas, o impacto orçamentário parcial dessa parcela da população foi estimado conforme:

Tabela 26. Análise de impacto orçamentário parcial para população M-7

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Acumulado
Referência	R\$ 238.637.600	R\$ 338.185.498	R\$ 579.423.302	R\$ 1.156.246.400
Projetado	R\$ 253.063.762	R\$ 361.688.157	R\$ 604.659.900	R\$ 1.219.411.819
Incremental	R\$ 14.426.162	R\$ 23.502.659	R\$ 25.236.598	R\$ 63.165.419

Os resultados da análise de impacto orçamentário parcial (subanálise 3) estimaram um impacto incremental com a incorporação de aproximadamente R\$ 14,4 milhões no primeiro ano, R\$ 23,5

milhões e de R\$ 25,2 milhões no terceiro ano, com um total acumulado, em 3 anos, de R\$ 63,1 milhões.

5.1.3. Subanálise 4: MONALEESA-3 EM 2L (M-3 2L):

Essa subanálise considera os tratamentos em 2L das mulheres na pós-menopausa com CM metastático HR+/HER2- que falharam ao tratamento em 1L com TE (diagnóstico de novo e recidiva tardia).

O total de pacientes considerados foi de 7723, sendo 2.657 no primeiro ano, 4.100 no segundo ano e 966 no terceiro ano.

A partir do total de pacientes elegíveis, dos custos totais de tratamento de cada comparador e tratamentos subsequente e das estimativas de eficácia consideradas, o impacto orçamentário parcial dessa parcela da população foi estimado conforme:

Tabela 27. Análise de impacto orçamentário parcial para população M-3 2L

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Acumulado
Referência	R\$ 148.556.666	R\$ 541.694.256	R\$ 201.288.923	R\$ 891.539.845
Projetado	R\$ 149.736.303	R\$ 537.088.612	R\$ 219.196.926	R\$ 906.021.841
Incremental	R\$ 1.179.637	-R\$ 4.605.644	R\$ 17.908.003	R\$ 14.481.996

Os resultados da análise de impacto orçamentário parcial (subanálise 4) estimaram um impacto incremental com a incorporação de aproximadamente R\$ 1,7 milhões no primeiro ano, economia de R\$ 4,6 milhões no segundo ano e valor incremental de R\$ 17,9 milhões no terceiro ano, com um total acumulado, em 3 anos, de R\$ 14,4 milhões.

5 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS 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 avaliação de impacto orçamentário, a incorporação do ribociclibe para atender a sua indicação ao rol do sistema de saúde suplementar implicaria em um investimento incremental acumulado em três anos de em R\$ 140.828.503, sendo o investimento estimado no primeiro ano em R\$ 37,2 milhões, no segundo ano de R\$ 44,1 milhões e no terceiro ano de R\$ 59,5 milhões. Desta forma, observa-se que a magnitude do investimento não inviabiliza sua incorporação do ponto de vista econômico, principalmente quando se considera a condição de interesse, altamente prevalente e incidente, e com uma importante carga de doença e sintomas associados.

A estimativa foi calculada com base em premissas conservadoras e nos casos estimados de CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático do universo de 20.670.026 beneficiárias de planos de saúde, totalizando 22.722 casos de CM HR+/HER2- avançado. Essa população foi obtida por meio da utilização de dados de prevalência para o ano 1, seguido das taxas de incidências para os anos 2 e 3 acrescidos dos casos de progressão, em um horizonte temporal de 3 anos assumido no modelo. O modelo simulou o acompanhamento da população no período, onde, com base nas estimativas de eficácia de cada tratamento, a paciente recebeu até a terceira linha de tratamento após sofrer as progressões (até quarta linha no caso de tratamento em 2L, onde o modelo parte de 2L). Os tratamentos considerados incluem os principais comparadores utilizados na prática clínica

Processos de tomada de decisão com base em resultados de farmacoeconomia requerem regras transparentes e claras definições dos resultados obtidos, o que pode ser observado na presente proposta. Diversas suposições adotadas no modelo foram conservadoras, algumas delas favorecendo os comparadores em detrimento ao ribociclibe (adoção das medidas de maior eficácia do tratamento entre diversas opções de quimioterapia como proxy para definir seu efeito; desconsideração da mortalidade anual no total de pacientes elegíveis; adoção de prevalência de países com maior incidência que o Brasil; inclusão dos casos prevalentes < 18 anos ainda que a indicação de ribociclibe seja para > 18 anos). A população elegível foi estimada com base em todos os casos existentes no ano 1, seguido das incidências para os anos posteriores, o que também reflete um cenário mais real quando comparado às estimativas de população elegível

calculadas com base apenas nos novos casos, desconsiderando os casos existentes, que também requereriam tratamento na vida real. Os parâmetros utilizados foram obtidos de estudos de epidemiologia, de base grande de dados, não sendo consideradas estimativas frágeis, proveniente de estudos de tamanho de amostra limitado. Desta forma, os resultados da presente AIO permite estimar as consequências financeiras reais esperadas com a incorporação do ribociclib no rol do SSS.

As avaliações de impacto orçamentário (AIO) são uma parte essencial de uma avaliação econômica abrangente de uma intervenção de saúde e são cada vez mais exigidas para reembolso por parte das autoridades regulatórias em vários países ²², incluindo o Brasil. Elas são utilizadas em conjunto com as análises de custo-efetividade para compor o critério econômico dentro do processo de tomada de decisão de incorporação de tecnologias com base em ATS (Avaliação de Tecnologias em Saúde). A AIO é fundamental no processo e complementar às ACEs, por prover aos tomadores de decisão informações adicionais sobre as consequências financeiras de incorporar novas tecnologias. Mais do que isso, as AIO dão conta de avaliar o *affordability* da tecnologia, que é abordado indireta e incompletamente pelas ACEs²³. 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 no momento da 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 nas considerações de orçamento de curto prazo²³. Desta forma, a utilização exclusiva do critério de RCEI para a tomada de decisão de uma incorporação de tecnologia pelos sistemas de saúde não é adequada, devendo ser considerado um contexto mais abrangente de avaliação da tecnologia em saúde, como, por exemplo, a prioridade do contexto clínico na qual a tecnologia será utilizada, além dos custos de implementação da tecnologia.

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 ribociclibe é aprovado para o tratamento do CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático, que é uma doença incurável e, por isso, tem como objetivo do tratamento 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, 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 ribociclibe 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 clínica²⁴, sendo considerado parte integrante do tratamento de pacientes com câncer²⁵. 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. Nas mulheres pós-menopausa, 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. Além da importância clínica e dos ganhos inestimáveis para a paciente com a incorporação do ribociclibe como nova opção terapêutica, sua incorporação não requer nenhum investimento adicional para sua implementação imediata no SSS, com magnitude de investimento incremental acumulado em três anos que não inviabiliza sua incorporação.

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), o que não permite ocorrer perdas de medicamento por conta das reduções de dose. Dessa forma, o ribociclibe gera economia ao sistema de saúde quando comparado a sua alternativa de classe, o palbociclibe, por exemplo, 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^{26,27}, estimando um prejuízo variando entre USD 3604 a USD 5471 por paciente em 8,7 meses em amostra de 1242 pacientes estudada ²⁶.

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, quando comparado ao tratamento com palbociclibe, é uma estratégia dominante (*cost saving*) na perspectiva do sistema de saúde privado norte-americano²⁸ ou mesmo custo-efetiva na perspectiva do Sistema Nacional de Saúde da Espanha²⁹ para o tratamento do CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático. Os estudos utilizaram modelos de mesma lógica e método entre si, 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. No caso do estudo espanhol, cabe ressaltar que o ribociclibe também seria dominante se, na Espanha, houvesse paridade de preços entre os tratamentos, o que não ocorre naquele país. Essa discussão dos resultados é apresentada pelos próprios autores do estudo, que evidenciaram que uma redução de apenas 0,50% no preço do ribociclibe 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 tratado²⁹.

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

palbociclib 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. 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, resultando em um incremento descontado de 0,14 AVAQs e 0,22 AV ganhos e uma economia de R\$ 113.618 por paciente tratado.

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.

REFERÊNCIAS

1. Colleoni M, Sun Z, Price KN, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016;34:927-35.
2. 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.
3. Mariotto AB, Etzioni R, Hurlbert M, Penberthy L, Mayer M. Estimation of the Number of Women Living with Metastatic Breast Cancer in the United States. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2017;26:809-15.
4. GLOBOCAN. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. . 2012.
5. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst* 2014;106.
6. Agência Nacional de Saúde Suplementar. ANS TabNet. 2018, at
7. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. 2017:128.
8. Global Burden Disease. GBD 2018, at [https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/.](https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/))
9. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2005;10 Suppl 3:20-9.
10. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii11-9.
11. Beneficiários por UFs, Regiões Metropolitanas (RM) e Capitais. 2018. (Accessed 12/13/2018, at
12. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine* 2012;366:520-9.
13. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista A de medicamentos de referência. Brasília. 2018.

14. Park IH, Lee KS, Ro J. Effects of second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clinical breast cancer* 2015;15:e55-62.
15. Tripathy D, Sohn J, et al. First-line ribociclib or placebo combined with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized Phase III MONALEESA-7 trial. Oral presentation - SABSC 2017. 2017.
16. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018;36:2465-72.
17. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001;19:2596-606.
18. Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001;19:3357-66.
19. Ellis MJ, Bondarenko I, Trishkina E, et al. FALCON: A phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg vs. anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 2016;27:LBA14_PR-LBA_PR.
20. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 1998;83:1142-52.
21. 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.
22. Yagudina RI, Serpik VG, Ugrehelidze DT. Methodological basis for budget impact analysis. *Pharmacoeconomics* 2015; 3:9–12.

23. 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.
24. Axelrod D, Smith J, Kornreich D, et al. Breast cancer in young women. *J Am Coll Surg* 2008;206:1193-203.
25. Paraskevi T. Quality of life outcomes in patients with breast cancer. *Oncology reviews* 2012;6:e2.
26. 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 opinion on pharmacotherapy* 2017;18:1167-78.
27. Baird JA, Starner CI, Bowen K, et al. Palbociclib (Ibrance) utilization and costs among 18 million insured Americans: managed care pharmacy opportunities. *AMCP Annual Meeting*; 2015 Oct 27; Orlando, FL, USA.
28. 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.
29. 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.