

**Dossiê ANS – IBRANCE® (palbociclib) para o
tratamento em primeira e segunda linhas, do câncer
de mama avançado ou metastático HR+/HER2-**

Dr. Renan Orsati Clara

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

São Paulo

2019

Dr. Renan Orsati Clara

Análise de Custo-Efetividade – IBRANCE® (palbociclibe) para o tratamento em primeira e segunda linhas, do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-

Análise de custo-efetividade apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do palbociclibe para o tratamento em primeira e segunda linhas, do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-. Este presente dossiê respeita as Políticas de Transparência da SBOC.

São Paulo

2019

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	4
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	5
LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	7
ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE NA PERSPECTIVA DA SAÚDE SUPLEMENTAR	8
1 CONTEXTO	8
1.1 Desfechos e taxa de desconto	8
1.2 Estrutura do modelo	9
1.3 Dados de eficácia.....	10
1.4 Dados de utilidade	12
1.5 Dados de segurança	13
1.6 Uso de recursos e custos.....	13
1.7 Resultados	16
1.8 Análise de sensibilidade univariada.....	19
1.9 Considerações sobre a análise de custo-efetividade.....	22
2 REFERÊNCIAS.....	23
ANEXO.....	24

RESUMO EXECUTIVO

Introdução: Considerando a efetividade do IBRANCE® (palbociclibe) demonstrada no parecer técnico científico apresentado anteriormente e conforme preconizado pelas diretrizes do Ministério da Saúde para avaliação econômica em saúde, (3) realizou-se uma análise de custo-efetividade do medicamento em relação ao letrozol e fulvestranto, no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- em primeira e segunda linhas, respectivamente, na perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Metodologia: Foi realizada uma análise de custo-efetividade para avaliar os custos e os desfechos em saúde do tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- em mulheres adultas, comparando-se o tratamento com IBRANCE® (palbociclibe) associado ao letrozol *versus* letrozol em monoterapia (primeira linha) e IBRANCE® (palbociclibe) associado ao fulvestranto *versus* fulvestranto em monoterapia (segunda linha). Empregou-se um modelo de sobrevida particionado, que acompanhou as pacientes com câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- ao longo do curso natural da doença até o final de suas vidas, considerando a transição por diferentes estados de saúde (sobrevida livre de progressão, progressão e morte). O modelo utilizou ciclos mensais, considerado suficiente para a avaliação da progressão e morte ao longo da evolução do modelo.

Resultados: Os resultados mostraram que, tanto na primeira linha (palbociclibe mais letrozol) quanto na segunda linha de tratamento (palbociclibe mais fulvestranto), a utilização de palbociclibe foi associada com ganhos substanciais e consistentes de anos de vida livres de progressão (PFLY), anos de vida salvos (LY) e anos de vida salvos ajustados à qualidade (QALY) (na primeira linha de tratamento) e PFLY (na segunda linha de tratamento). Em primeira linha os resultados da RCEI foram os seguintes: RCEI/PFLY: R\$ 367.816,20; RCEI/LY: R\$ 651.371,63 e RCEI/QALY: R\$ 926.930,50. Em segunda linha os resultados da RCEI foram os seguintes: RCEI/PFLY: R\$ 606.361,73; RCEI/LY: R\$ 781.805,72 e RCEI/QALY: R\$ 907.615,99.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

EAs	Eventos adversos
ECR	Ensaio clínico randomizado
LY	<i>Life years</i> ou anos de vida salvos
PFLY	<i>Progression free life years</i> ou anos de vida livres de progressão
PTC	Parecer Técnico Científico
QALY	<i>Quality-adjusted life years</i> ou anos de vida salvos ajustados à qualidade
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida Livre de Progressão

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados de utilidade utilizados no modelo de custo-efetividade do IBRANCE® (palbociclibe) no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-.	12
Tabela 2. Dados de segurança utilizados no modelo de custo-efetividade do IBRANCE® (palbociclibe) no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-.	13
Tabela 3. Custo de aquisição dos medicamentos utilizados no modelo de custo-efetividade do IBRANCE® (palbociclibe) no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-.	14
Tabela 4. Custo de pós-progressão utilizados no modelo de custo-efetividade do IBRANCE® (palbociclibe) no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-.	15
Tabela 5. Custos associados ao acompanhamento dos pacientes utilizados no modelo de custo-efetividade do IBRANCE® (palbociclibe) no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-.	16
Tabela 6. Custo de manejo de EAs e fim da vida utilizado no modelo de custo-efetividade do IBRANCE® (palbociclibe) no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-.	16
Tabela 7. RCEI da análise de custo-custo efetividade na primeira linha de tratamento (palbociclibe mais letrozol <i>versus</i> letrozol em monoterapia) do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-.	17
Tabela 9. Análise de sensibilidade univariada: Palbociclibe <i>versus</i> letrozol.	20
Tabela 10. Análise de sensibilidade univariada: Palbociclibe <i>versus</i> fulvestranto.	21
Tabela 11. Microcusteio: neutropenia.	24
Tabela 12. Microcusteio: neutropenia febril.	24
Tabela 13. Microcusteio: leucopenia.	25
Tabela 14. Microcusteio: anemia.	26
Tabela 15. Microcusteio: trombocitopenia.	26
Tabela 16. Microcusteio: diarreia.	26
Tabela 17. Microcusteio: síndrome mão pé.	27
Tabela 18. Microcusteio: custo de fim da vida (últimas duas semanas de vida).	27

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Representação esquemática do modelo de sobrevida particionado utilizado no modelo de custo-efetividade para o IBRANCE® (palbociclibe).	9
Figura 2.	Curva ajustada de SLP (palbociclibe + letrozol e letrozol) – 1ª linha. Adaptado de Finn <i>et al.</i> 2015. (1).....	11
Figura 3.	Curva ajustada de SG (palbociclibe + letrozol e letrozol) – 1ª linha. Adaptado de Finn <i>et al.</i> , 2015. (1).....	11
Figura 4.	Curva ajusta de SLP (palbociclibe + fulvestranto) – 2ª linha. Adaptado de Turner <i>et al.</i> , 2015. (2)	12
Figura 5.	Diagrama de tornado: Primeira linha de tratamento: Palbociclibe versus letrozol.....	21
Figura 6.	Diagrama de tornado: Segunda linha de tratamento: Palbociclibe <i>versus</i> fulvestranto.....	22

1 CONTEXTO

Como forma de complementar os dados clínicos (evidências) apresentados no PTC, foi realizada uma análise de custo-efetividade com o objetivo de avaliar o uso do IBRANCE® (palbociclib) no tratamento, em primeira e segunda linhas, de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2. A perspectiva considerada foi a do sistema suplementar de saúde brasileiro (SSSB), em um horizonte de tempo de acompanhamento por toda vida (*lifetime*), de maneira que fosse possível a projeção dos ganhos clínicos observados no período de acompanhamento dos ensaios clínicos randomizados (ECRs), para todo o tempo de vida da paciente.

A intervenção adotada foi IBRANCE® (palbociclib) como terapia adicional à terapia hormonal com letrozol na primeira linha de tratamento e ao fulvestranto na segunda linha de tratamento. A hormonioterapia isolada foi definida como comparador, tanto para a primeira, quanto para a segunda linha de tratamento. Os comparadores definidos foram:

- **Primeira linha de tratamento:** letrozol, considerando a metodologia e resultados do ensaio clínico randomizado denominado PALOMA 1, publicado por Finn et al, 2015. (1)
- **Segunda linha de tratamento:** fulvestranto, considerando a metodologia e resultados do ensaio clínico randomizado denominado PALOMA 3, publicado por Turner et al, 2015. (2)

1.1 Desfechos e taxa de desconto

A SLP foi considerada como desfecho clínico principal, caracterizada pelo número de anos de vida livres de progressão (PFLYs) (do inglês *progression free life years*) da doença, de acordo com os ensaios clínicos PALOMA 1 e PALOMA 3. (1, 2) Para a comparação na primeira linha de tratamento, também foram considerados os desfechos secundários de anos de vida salvos (LY, do inglês *life years*) e anos de vida salvos ajustados à qualidade (QALYs, do inglês *quality-adjusted life years*). Para a avaliação do tratamento em segunda linha, a SLP foi avaliada como desfecho único.

Para o desfecho econômico foram considerados os custos médicos diretos (recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento da paciente), caracterizados pelos custos de aquisição de medicamentos e procedimentos necessários para o acompanhamento dos pacientes. Também foram incluídos os custos para o manejo dos EAs relacionados ao tratamento.

Uma taxa de desconto anual de 5% foi aplicada para os custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde. (3)

1.2 Estrutura do modelo

O modelo de custo-efetividade foi baseado em um modelo de sobrevida particionado, que acompanhou as pacientes com câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- ao longo do curso natural da doença até o final de suas vidas, considerando a transição das pacientes por diferentes estados de saúde, e estimando todos os custos e desfechos dos tratamentos. Os estados de saúde considerados para transição foram SLP, progressão e morte (Figura 1). O modelo utilizou ciclos mensais, considerado suficiente para a avaliação da progressão e morte ao longo da evolução do modelo.

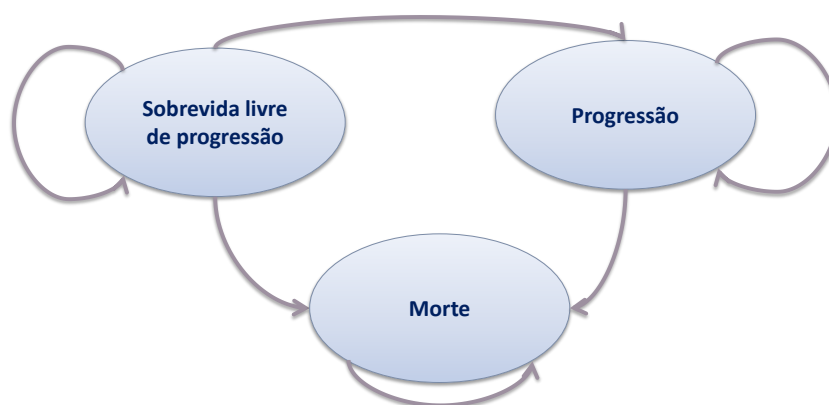


Figura 1. Representação esquemática do modelo de sobrevida particionado utilizado no modelo de custo-efetividade para o IBRANCE® (palbociclibe).

Desta forma, a paciente inicia o tratamento com IBRANCE® (palbociclibe) mais letrozol ou um de seus comparadores em monoterapia no estado de SLP. Ao

longo dos ciclos do modelo, as pacientes livres de progressão podem permanecer neste estado, progredir para o estado de progressão ou morrer. Pacientes em estado de progressão podem permanecer neste estado ou morrer. A cada ciclo do modelo, custos e desfechos são ponderados de acordo com a distribuição das pacientes pelos estados de saúde mencionados, resultando, ao final da simulação, nos resultados clínicos e econômicos do modelo.

1.3 Dados de eficácia

Por se tratar de um modelo de sobrevida particionado, a evolução dos pacientes entre os estados de saúde contemplados no modelo se dá por meio das curvas de SG (desfecho clínico em 1º linha) e SLP (desfecho clínico em 1ª e 2ª linhas) de palbociclibe associado ao letrozol e letrozol em monoterapia, para a primeira linha de tratamento, e palbociclibe associado ao fulvestranto e fulvestranto em monoterapia, para a segunda linha de tratamento. A curva de SG para a análise em primeira linha foi extraída do estudo PALOMA 1, (1) bem como as curvas de SLP para as análises em primeira e segunda linhas foram obtidas dos estudos PALOMA 1 e PALOMA 3, respectivamente. (1, 2)

A proporção de pacientes no estado de progressão foi definida por meio da subtração das curvas de SLP e SG, obtendo-se, assim, aqueles pacientes que estão vivos e em progressão. Os pacientes vivos e livres de progressão são definidos por meio da curva de SLP e aqueles que passam para o estado de morte são definidos pelo complementar da curva de SG. O modelo é chamado de sobrevida particionado dado que estes valores são calculados em intervalos discretos de tempo, ou seja, em partições.

Os estudos PALOMA 1 e PALOMA 3 apresentaram tempo mediano de acompanhamento limitado a 23 e 9 meses, respectivamente. (1, 2) Porém, o modelo econômico tem por função extrapolar os resultados do estudo para um horizonte de tempo maior do que aquele de acompanhamento. Neste caso, o acompanhamento da coorte simulada foi feito até o fim da vida dos pacientes (*lifetime*). Desta forma, foi necessária a extrapolação das curvas de SLP e SG para que a projeção dos dados fosse possível para um horizonte de tempo maior do que aquele do acompanhamento do estudo. Assim, as curvas de SLP (Figura 2 e Figura 4) e SG (Figura 3) foram ajustadas e projetadas por meio de diferentes distribuições, dependentes do tipo de curva (SLP ou SG) e linha de tratamento (1ª e 2ª linha). As curvas utilizadas para a

extrapolação dos dados foram aquelas que apresentaram melhor ajuste visual aos dados do estudo. Os tipos de distribuições utilizadas foram:

➤ **1ª linha de tratamento:**

- **SLP (Figura 2):** log-normal (palbociclibe mais letrozol), exponencial (letrozol);
- **SG (Figura 3):** log-logística (palbociclibe mais letrozol), gamma generalizada (letrozol).

➤ **2ª linha de tratamento:**

- **SLP (Figura 4):** Weibull (palbociclibe mais fulvestranto);

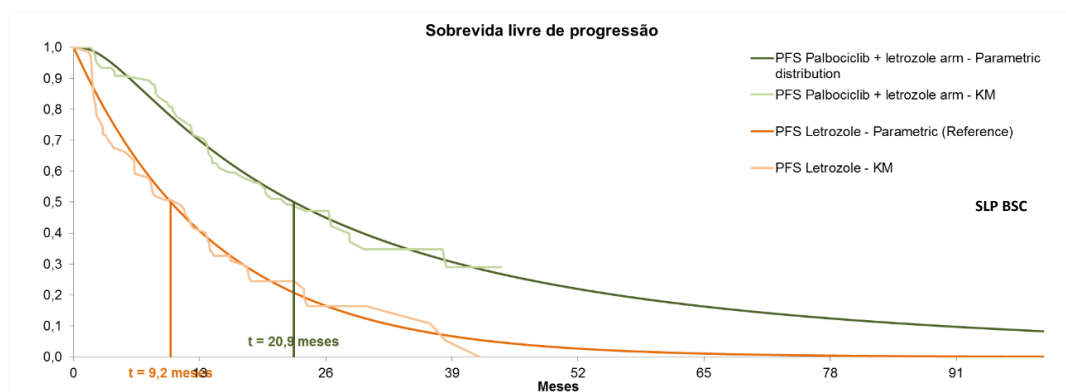


Figura 2. Curva ajustada de SLP (palbociclibe + letrozol e letrozol) – 1ª linha. Adaptado de Finn *et al.* 2015. (1)

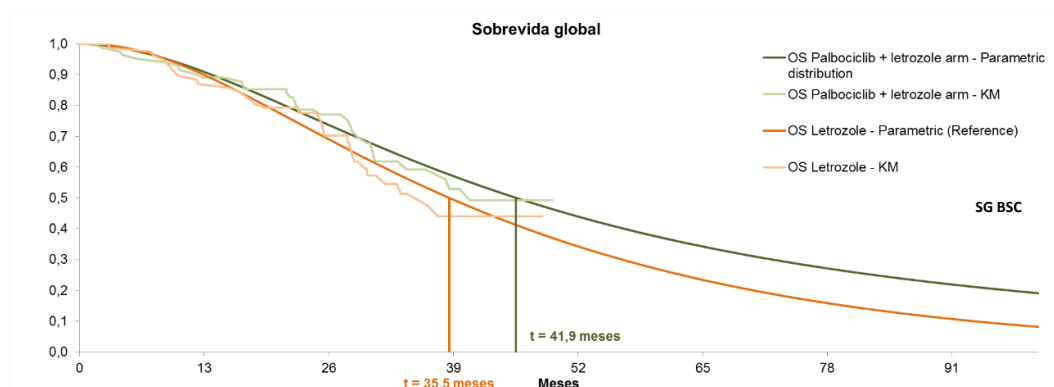


Figura 3. Curva ajustada de SG (palbociclibe + letrozol e letrozol) – 1ª linha. Adaptado de Finn *et al.*, 2015. (1)

Para a comparação em segunda linha de tratamento (*versus* fulvestranto), a SLP do fulvestranto em monoterapia foi obtida por meio do *hazard ratio* extraído do estudo PALOMA 3, (2) aplicado diretamente à curva extrapolada de SLP do palbociclibe (Figura 4), obtendo-se, assim, a curva de SLP de fulvestranto em monoterapia.

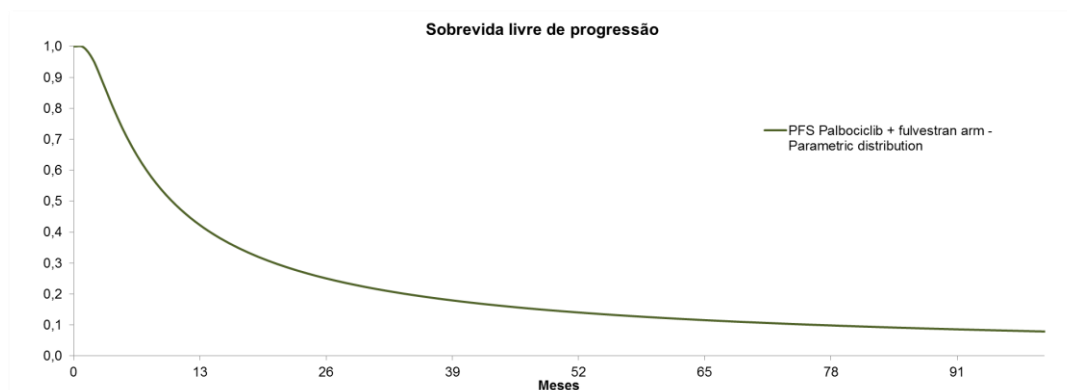


Figura 4. Curva ajusta de SLP (palbociclibe + fulvestranto) – 2ª linha. Adaptado de Turner *et al.*, 2015. (2)

Foi utilizado o *hazard ratio* = 2,33 (1,75-3,03) resultante do inverso de palbociclibe mais fulvestranto *versus* fulvestranto.

1.4 Dados de utilidade

Os dados de utilidade são usados no modelo para o cálculo dos desfechos de QALYs, que representam um fator de qualidade de vida em uma escala que parte do 0 (zero), equivalente a morte, indo até o 1 (um), que representa um indivíduo em pleno estado de saúde. Assim, para o modelo de custo-efetividade os dados de utilidade foram atribuídos aos estados de SLP e progressão, de acordo com o tipo de tratamento analisado, conforme os dados mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Dados de utilidade utilizados no modelo de custo-efetividade do IBRANCE® (palbociclibe) no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-

Estado de saúde	Utilidade
SLP	
Palbociclibe + hormonioterapia	0,682
Hormonioterapia	0,775
Progressão	0,496

SLP: sobrevida livre de progressão. Adaptado de Lloyd *et al.*, 2006. (4)

1.5 Dados de segurança

O perfil de segurança do palbociclib e letrozol foi extraído do estudo PALOMA-1, (1) assim como o perfil de segurança para fulvestranto foi extraído do estudo PALOMA-3. (2) Para a análise de segurança foram incluídos apenas os eventos adversos de grau maior ou igual a 3 (três) e com incidência superior a 10%. As incidências dos eventos adversos de todos os tratamentos podem ser observadas na Tabela 2.

Tabela 2. Dados de segurança utilizados no modelo de custo-efetividade do IBRANCE® (palbociclib) no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-.

Eventos adversos	Palbociclibe (1)	Letrozol (1)	Fulvestranto (2)
Neutropenia	54%	1%	1%
Neutropenia febril	0%	0%	0%
Leucopenia	18%	0%	1%
Anemia	5%	0%	2%
Fadiga	2%	0%	1%
Artralgia	0%	1%	0%
Trombocitopenia	2%	0%	0%
Nausea	1%	0%	1%
Apetite reduzido	1%	0%	0%
Estomatite	0%	0%	0%
Diarreia	0%	0%	1%
Síndrome mão-pé	0%	0%	2%
Vômito	0%	0%	1%

1.6 Uso de recursos e custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados à aquisição e administração dos medicamentos (palbociclibe, letrozol e fulvestranto), procedimentos de acompanhamento, manejo dos EAs, bem como os custos relacionados ao fim da vida. Os padrões de uso de recursos para o manejo dos EAs foram definidos por meio da opinião de especialistas e monetarizados de acordo com a Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos – 5ª edição (CBHPM). (5) O detalhamento destes custos pode ser observado no Anexo deste documento.

Os custos mensais dos tratamentos foram calculados com base nos preços fábrica com a incidência de imposto sobre circulação de mercadorias e serviços (ICMS) (preço de fábrica [PF] 18%) de cada um dos medicamentos (intervenção e comparadores). Foram utilizados os preços dos medicamentos de referência de cada substância ativa, extraídos da Lista de Preços de Medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de abril de 2019. (6)

Para o cálculo do custo de tratamento, foram utilizadas as posologias preconizadas nas bulas dos respectivos medicamentos:

- **Palbociclibe:** 125 mg ao dia por via oral, durante 3 semanas consecutivas com intervalo de 1 semana; (7)
- **Letrozol:** 2,5 mg ao dia por via oral, uso contínuo; (8)
- **Fulvestranto:** 500 mg por via intramuscular no início de cada ciclo de 28 dias (exceto o primeiro ciclo, onde são aplicadas duas doses de 500 mg nos dias 1 e 15). (9)

A Tabela 3 apresenta o custo mensal de tratamento de cada um dos medicamentos da análise, conforme descrito acima nesta seção.

Tabela 3. Custo de aquisição dos medicamentos utilizados no modelo de custo-efetividade do IBRANCE® (palbociclibe) no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-.

Medicamento	Apresentação	Preço da apresentação	Preço unitário	Custo mensal*
Palbociclibe	125 mg x 21 comp.	R\$ 16.309,05	R\$ 776,62	R\$ 16.309,05
Letrozol	2,5 mg x 28 comp.	R\$ 658,16	R\$ 23,51	R\$ 658,16
Fulvestranto	250 mg por seringa	R\$ 3.590,49	R\$ 3.590,49	R\$ 7.180,97

*Assumiu-se um mês equivalente a 28 dias.

Não foram considerados custos de administração dos medicamentos palbociclibe e letrozol, por serem medicamentos de administração oral. Para a administração do fulvestranto foi considerado o custo de uma visita de um profissional da saúde à casa do paciente no valor mensal de R\$ 236,52, de acordo com a CBHPM – 5ª edição. (5)

A determinação dos custos pós-progressão baseou-se no estudo de Park et al., 2015 (10) que avaliou o efeito de diferentes regimes quimioterápicos em primeira, segunda e terceira linhas de tratamento em pacientes com câncer de mama

metastático HER2-, iniciados após diferentes regimes de tratamentos. Assim, considerando os dados do referido estudo, foi considerado que pacientes que iniciam o tratamento com palbociclibe ou letrozol na primeira linha, passam a se tratar com fulvestranto na segunda linha, e, a partir da segunda linha, são tratados com diferentes esquemas de quimioterapia, podendo passar por até três linhas diferentes de tratamento quimioterápico. Já para os pacientes que iniciam o tratamento com palbociclibe ou fulvestranto na segunda linha, foi considerado que após essa linha, os mesmos são tratados com diferentes esquemas de quimioterapia, podendo passar por até três linhas diferentes de tratamento quimioterápico. (10)

Desta forma, os cálculos dos custos pós-progressão incluídos no modelo consideraram os principais esquemas de tratamento identificados no estudo de Park et al., 2015 (10) (antraciclinas, taxanos, capecitabina, gencitabina ou vinorelbina e sunitinibe, este, exclusivamente em 3ª linha), seus respectivos preços fábrica com ICMS 18% (PF 18% - extraídos da Lista de Preços CMED de abril de 2019), ponderados pelo tempo mediano de tratamento com cada esquema terapêutico. Os custos de cada esquema de tratamento também foram ponderados pelo número de pacientes que utilizou cada tratamento no estudo, com o objetivo de se determinar o custo médio mensal para cada linha de tratamento com quimioterapia (1ª, 2ª e 3ª linhas de quimioterapia). Os custos médios de pós-progressão, por linha de tratamento, podem ser observados na Tabela 4.

Tabela 4. Custo de pós-progressão utilizados no modelo de custo-efetividade do IBRANCE® (palbociclibe) no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-.

Custos relacionados à progressão	Mediana da SLP (meses)	Custo médio mensal
Custo pós-progressão (1ª linha)		
Fulvestranto	10,0	R\$5.888,41
1ª linha QT	7,6	R\$10.651,56
2ª linha QT	5,1	R\$6.857,30
3ª linha QT	3,6	R\$5.740,00
Custo médio ponderado por tempo de tratamento		R\$7.432,40
Custo pós-progressão (2ª linha)		
1ª linha QT	7,6	R\$10.651,56
2ª linha QT	5,1	R\$6.857,30
3ª linha QT	3,6	R\$5.740,00
Custo médio ponderado por tempo de tratamento		R\$8.379,64

QT: quimioterapia; SLP: sobrevida livre de progressão.

Os custos de acompanhamento dos pacientes, bem como o padrão de uso de recursos para o primeiro ciclo de tratamento e ciclos subsequentes estão mostrados na Tabela 5.

Tabela 5. Custos associados ao acompanhamento dos pacientes utilizados no modelo de custo-efetividade do IBRANCE® (palbociclib) no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-.

Procedimentos	Custo unitário	Quantidade mensal	Custo mensal
1º ciclo			
Tomografia computadorizada	R\$ 1.135,50	1	R\$ 1.135,50
1º ciclo			
Tomografia computadorizada	R\$ 1.135,50	0,33	R\$ 340,65

Os custos totais por EAs, bem como o custo relacionado ao fim da vida, encontram-se mostrados na Tabela 6, assim como os procedimentos que compõem esses custos totais (por EA e de fim da vida) podem ser observados detalhadamente no Anexo.

Tabela 6. Custo de manejo de EAs e fim da vida utilizado no modelo de custo-efetividade do IBRANCE® (palbociclib) no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-.

Evento adverso	Custo por evento	Referência
Neutropenia	R\$ 3.058,53	Anexo
Neutropenia febril	R\$ 19.380,29	Anexo
Leucopenia	R\$ 1.256,59	Anexo
Anemia	R\$ 3.986,27	Anexo
Fadiga	R\$ 439,38	(11)
Artralgia	R\$ 1.352,93	(11)
Trombocitopenia	R\$ 2.375,96	Anexo
Náusea	R\$ 2.289,75	(11)
Apetite reduzido	R\$ 1.481,67	(11)
Estomatite	R\$ 1.099,94	(11)
Diarreia	R\$ 2.991,35	Anexo
Síndrome mão-pé	R\$ 205,38	Anexo
Vômito	R\$ 2.289,75	(11)
Custo de fim da vida (últimas duas semanas de vida)	R\$ 15.519,81	Anexo

1.7 Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Esta é definida, para duas ou mais alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pelo tratamento em análise, dividido pelo ganho adicional em saúde

alcançado pelo tratamento em análise. O desfecho principal avaliado para as duas linhas de tratamento (1ª e 2ª linhas) foi o de SLP (ou PFLY). Para a comparação de primeira linha de tratamento, exclusivamente, também foram medidos os desfechos secundários LY e QALY. Portanto, a RCEI foi calculada indicando o total de recursos necessários para que se seja salvo um ano de vida livre de progressão (PFLY), um ano de vida (LY) e um ano de vida ajustado à qualidade (QALY), respectivamente.

A) Primeira linha de tratamento (palbociclibe mais letrozol *versus* letrozol em monoterapia)

Neste cenário, as pacientes foram acompanhadas por toda a vida (horizonte de tempo *lifetime*). Foi comparado, em termos de custos e desfechos, o tratamento com palbociclibe associado ao letrozol *versus* o letrozol em monoterapia. Os resultados desta análise encontram-se mostrados na Tabela 7.

Tabela 7. RCEI da análise de custo-custo efetividade na primeira linha de tratamento (palbociclibe mais letrozol *versus* letrozol em monoterapia) do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-.

	Palbociclibe mais letrozol	Letrozol	Incremental
Custo Total	R\$ 593.666,71	R\$ 22.581,61	R\$ 571.085,10
Pré-progressão	R\$ 573.149,63	R\$ 9.531,18	R\$ 563.618,44
Medicamentos	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Administração	R\$ 12.301,95	R\$ 5.728,03	R\$ 6.573,92
Monitoramento	R\$ 593.666,71	R\$ 22.581,61	R\$ 571.085,10
Progressão	R\$ 3.187,92	R\$ 6.049,08	-R\$ 2.861,17
Eventos adversos	R\$ 2.190,72	R\$ 57,29	R\$ 2.133,43
BSC	R\$ 2.836,49	R\$ 1.216,03	R\$ 1.620,47
Pós-progressão	R\$ 29.379,25	R\$ 53.823,76	-R\$ 24.444,51
Tratamento ativo	R\$ 29.379,25	R\$ 53.823,76	-R\$ 24.444,51
BSC	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
	R\$ 12.796,55	R\$ 13.423,11	-R\$ 626,56
Desfechos			
PFLY	2,598	1,114	1,484
R\$ / PFLY ganho			R\$ 367.816,20
LY	4,147	3,308	0,838
R\$ / LY ganho			R\$ 651.371,63
QALY	2,541	1,952	0,589
R\$ /QALY ganho			R\$ 926.930,50

BSC: Melhores cuidados de suporte; PFLY: ano de vida livre de progressão salvo; LY: ano de vida ganho; QALY: ano de vida ganho com qualidade.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 7, a associação de palbociclibe mais letrozol no tratamento de primeira linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- apresentou um ganho substancial de anos de vida livre de progressão salvo (PFLY), bem como ganhos significativos de LY e QALY, com um incremento por paciente de R\$ 367.816,20 por ano de vida livre de progressão salvo (PFLY), no horizonte de tempo *lifetime*.

Importante ressaltar que devido aos ganhos clínicos desta associação, foi possível observar uma diminuição dos custos relacionados à progressão da doença, dos custos relacionados ao tratamento pós-progressão da doença e dos custos relacionados ao fim da vida, durante o horizonte de tempo da análise, mesmo com o incremento associado à adoção do palbociclibe, reforçando a importância do benefício clínico na trajetória das pacientes com essa doença.

B) Segunda linha de tratamento (palbociclibe mais fulvestranto versus fulvestranto em monoterapia)

Neste cenário, as pacientes foram acompanhadas por toda a vida (horizonte de tempo *lifetime*). Foi comparado, em termos de custos e desfechos, o tratamento com palbociclibe associado ao fulvestranto *versus* o fulvestranto em monoterapia. Os resultados desta análise encontram-se mostrados na Tabela 8.

Tabela 8. RCEI da análise de custo-custo efetividade na segunda linha de tratamento (palbociclibe mais fulvestranto *versus* fulvestranto em monoterapia) do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-.

	Palbociclibe mais fulvestranto	Fulvestranto	Incremental
Custo Total	R\$ 437.652,01	R\$ 133.337,00	R\$ 304.315,01
Pré-progressão	R\$ 384.505,87	R\$ 78.655,19	R\$ 305.850,68
Medicamentos	R\$ 370.293,92	R\$ 71.334,92	R\$ 298.958,99
Administração	R\$ 4.442,37	R\$ 2.587,57	R\$ 1.854,80
Monitoramento	R\$ 6.060,67	R\$ 3.838,16	R\$ 2.222,51
Progressão			
Eventos adversos	R\$ 2.410,89	R\$ 144,36	R\$ 2.266,54
BSC	R\$ 1.298,02	R\$ 750,17	R\$ 547,85
Pós-progressão	R\$ 39.646,69	R\$ 40.888,27	-R\$ 1.241,58
Tratamento ativo	R\$ 2.249,93	R\$ 2.603,09	-R\$ 353,16
BSC	R\$ 37.396,76	R\$ 38.285,18	-R\$ 888,41

Fim da vida	R\$ 13.499,45	R\$ 13.793,55	-R\$ 294,10
PFLY	1,189	0,687	0,502
R\$ / PFLY ganho			R\$ 606.361,73
LY	3,201	2,812	0,389
R\$ / LY ganho			R\$ 781.805,72
QALY	1,860	1,525	0,335
R\$ /QALY ganho			R\$ 907.615,99

BSC: Melhores cuidados de suporte; PFLY: ano de vida livre de progressão salvo; LY: ano de vida ganho; QALY: ano de vida ganho com qualidade.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 8, a associação de palbociclibe mais fulvestranto no tratamento de segunda linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- apresentou ganho substancial de anos de vida livre de progressão salvo (PFLY), com um incremento por paciente de R\$ 606.361,73 por PFLY, no horizonte de tempo *lifetime*.

Importante ressaltar que devido ao ganho clínico desta associação, foi possível observar uma diminuição dos custos relacionados à progressão da doença, dos custos relacionados ao tratamento pós-progressão da doença e dos custos relacionados ao fim da vida, durante o horizonte de tempo da análise, mesmo com o incremento financeiro associado à adoção do palbociclibe, reforçando a importância do benefício clínico na trajetória das pacientes com essa doença.

1.8 Análise de sensibilidade univariada

Análises de sensibilidade univariada consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes. Neste caso, os parâmetros considerados críticos foram variados a partir do seu valor no cenário-base para valores limite, e os resultados obtidos para o custo por PFLY foram documentados para determinar as variáveis de maior influência no resultado final da análise.

As comparações avaliadas foram: palbociclibe mais letrozol *versus* letrozol em monoterapia (primeira linha) e palbociclibe mais fulvestranto *versus* fulvestranto em monoterapia (segunda linha), conforme as comparações *head-to-head* realizadas nos estudos PALOMA 1 (1) e PALOMA 3. (2)

A) Análise de sensibilidade univariada: Primeira linha de tratamento

Os parâmetros avaliados em análise de sensibilidade estão apresentados na Tabela 9, bem como seus respectivos intervalos de variação.

Tabela 8. Análise de sensibilidade univariada: Palbociclibe *versus* letrozol.

Parâmetros	Base	Limite inferior	Limite superior
SG - parâmetro mu (log-logística) – palbociclibe	7,15	6,87	7,43
SG – parâmetro sigma (log-logística) – palbociclibe	0,54	0,40	0,75
SLP – parâmetro mu (log-normal) – palbociclibe	6,46	6,17	6,74
SLP – parâmetro sigma (log-normal) – palbociclibe	1,07	0,85	1,35
SLP – parâmetro mu (exponencial) – letrozol	6,00	5,75	6,26
Intensidade da dose – palbociclibe	1,00	0,90	1,00
Custo do tratamento ativo – pós progressão	R\$ 7.124	R\$ 5.699	R\$ 8.549
Duração do tratamento ativo (meses)	12,00	9,60	14,40
% de pacientes em melhor cuidado de suporte	20%	16%	24%
Melhor cuidado de suporte - custo por ciclo	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Utilidade – SLP palbociclibe	0,68	0,66	0,71
Utilidade – SLP letrozol	0,78	0,75	0,80
Utilidade - progressão	0,50	0,46	0,53

SG: Sobrevida global. SLP: Sobrevida livre de progressão.

De acordo com os resultados da análise de sensibilidade (Figura 5), os parâmetros de maior sensibilidade em relação ao resultado final da análise são aqueles que determinam o comportamento das curvas de SLP na extrapolação dos benefícios do tratamento em longo prazo (parâmetros mu e sigma da curva exponencial e log-logística de letrozol e palbociclibe, respectivamente). No entanto, a variação destes parâmetros não alterou de maneira significativa os achados do cenário-base apresentado.

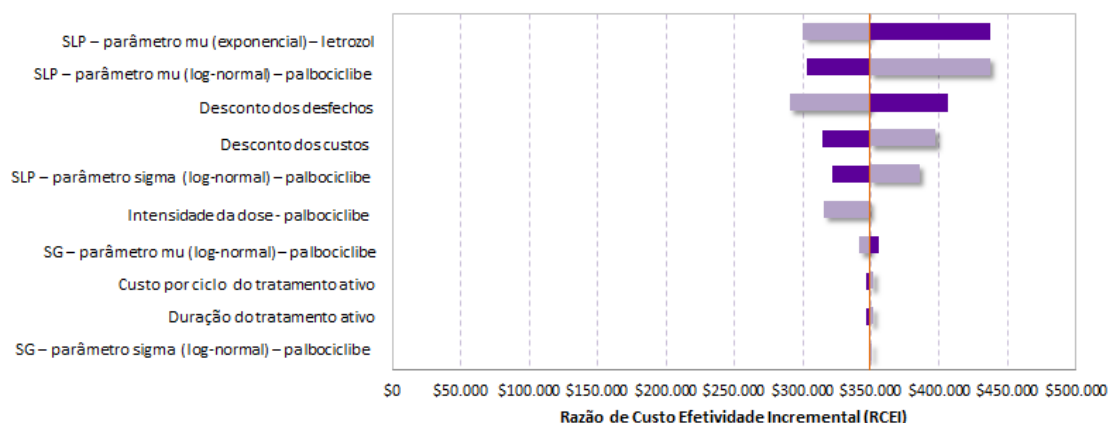


Figura 5. Diagrama de tornado: Primeira linha de tratamento: Palbociclib versus letrozol. SG: Sobrevida global. SLP: Sobrevida livre de progressão.

B) Análise de sensibilidade univariada: Segunda linha de tratamento

Os parâmetros avaliados em análise de sensibilidade estão apresentados na Tabela 10, bem como seus respectivos intervalos de variação.

Tabela 9. Análise de sensibilidade univariada: Palbociclibe *versus* fulvestranto.

Parâmetros	Base	Limite inferior	Limite superior
Intensidade da dose – palbociclibe	100%	90%	100%
Custo do tratamento ativo – pós progressão	R\$ 7.124	R\$ 5.699	R\$ 8.549
Duração do tratamento ativo (meses)	12,00	9,60	14,40
% de pacientes em melhor cuidado de suporte	20%	16%	24%
Melhor cuidado de suporte - custo por ciclo	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Utilidade – SLP letrozol	0,78	0,75	0,80
Utilidade - progressão	0,50	0,46	0,55
HR SG – fulvestranto	1,00	0,80	1,20
HR SLP – palbociclibe <i>versus</i> fulvestranto	0,43	0,33	0,57

HR: *Hazard Ratio*. SG: Sobrevida global. SLP: Sobrevida livre de progressão.

De acordo com os resultados da análise de sensibilidade (Figura 6), os parâmetros de maior sensibilidade em relação ao resultado final da análise são as taxas de desconto em relação a custos e desfechos e o HR da SG de palbociclibe mais fulvestranto *versus* fulvestranto em monoterapia, assumido igual a 1 (um) no cenário base. No entanto, a variação destes parâmetros não alterou de maneira significativa os achados do cenário base apresentado.

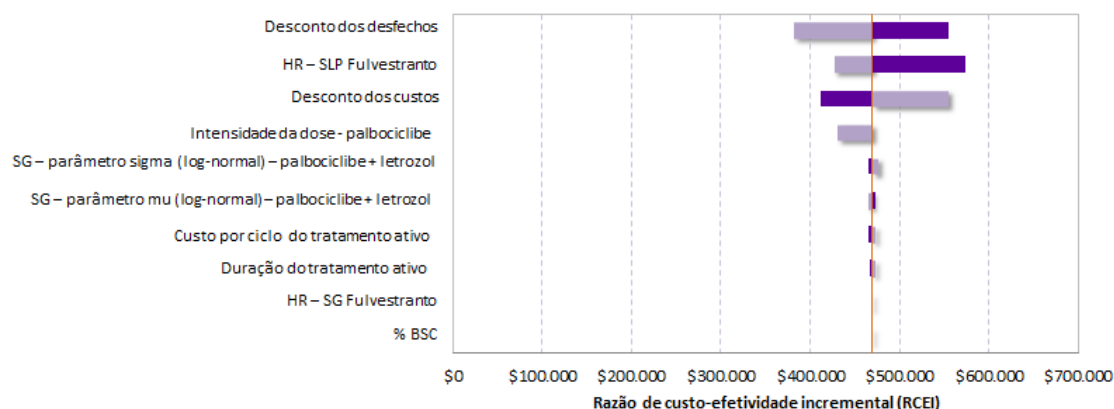


Figura 6. Diagrama de tornado: Segunda linha de tratamento: Palbociclibe *versus* fulvestranto. BSC: Melhores cuidados de suporte. HR: Hazard Ratio. SG: Sobrevida global. SLP: Sobrevida livre de progressão.

1.9 Considerações sobre a análise de custo-efetividade

Conforme preconizado pelas diretrizes do Ministério da Saúde para avaliação econômica em saúde, (3) e as evidências disponíveis na literatura amplamente discutidas no parecer técnico científico (PTC) anexado a esta solicitação de incorporação do rol da ANS, realizou-se uma análise de custo-efetividade do IBRANCE® (palbociclibe) em relação ao letrozol e fulvestranto, no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- em primeira e segunda linhas, respectivamente, na perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Como observado nesta análise, os resultados mostraram que, tanto na primeira linha (palbociclibe mais letrozol) quanto na segunda linha de tratamento (palbociclibe mais fulvestranto), a utilização de palbociclibe foi associada com ganhos substanciais e consistentes de anos de vida livres de progressão (PFLY), anos de vida salvos (LY) e anos de vida salvos ajustados à qualidade (QALY) (na primeira linha de tratamento, e PFLY na segunda linha de tratamento). Em primeira linha os resultados da RCEI foram os seguintes: RCEI/PFLY: R\$ 367.816,20; RCEI/LY: R\$ 651.371,63e RCEI/QALY: R\$ 926.930,50. Em segunda linha os resultados da RCEI foram os seguintes: RCEI/PFLY: R\$ 606.361,73; RCEI/LY: R\$ 781.805,72 e RCEI/QALY: R\$ 907.615,99. Esses resultados se mantiveram na análise de sensibilidade univariada.

É muito importante ressaltar que além do ganho clínico proporcionado pela associação do IBRANCE® (palbociclibe) com a hormonioterapia, inclusive resultando na sua recomendação clínica nos principais *guidelines* internacionais, foi possível observar uma diminuição dos custos relacionados à progressão da doença, dos custos relacionados ao tratamento pós-progressão da doença e dos custos relacionados ao fim da vida, durante o horizonte de tempo da análise.

2 REFERÊNCIAS

1. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): A randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25–35.
2. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(3):209-19.
3. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 132.
4. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(6):683–90.
5. FUNCESP. Tabela de Honorários: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos - CBHPM. 5a Edição - Médicos. 2015.
6. Brasil, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de Preços de Medicamentos. Dezembro de 2018.
7. Laboratórios Pfizer Ltda. Ibrance: palbociclibe [Bula]. 2018. p. 1-16.
8. AstraZeneca do Brasil Ltda. Femara [Bula].p1-16.
9. AstraZeneca do Brasil Ltda. Faslodex [Bula].p1–19.
10. Park IH, Lee KS, Ro J. Effects of Second and Subsequent Lines of Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2015;15(1):e55-62.
11. Fernandes RA, Takemoto MLS. Tratamento sequencial do carcinoma de células renais metastático com terapias alvo: custos associados ao manejo dos eventos adversos, sob as perspectivas pública e privada, no Brasil. *Câncer Hoje*. 2011;9(28):18–26.

3 ANEXO

Tabela 10. Microcusteio: neutropenia.

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 83,97	R\$ 251,91	CBHPM 2015	1.01.01.01-2
Diária em enfermaria	50%	5	R\$ 700,75	R\$ 1.751,88	Calculado	-
Hemograma	100%	3	R\$ 15,59	R\$ 46,77	CBHPM 2015	4.03.04.36-1
Coagulograma	100%	2	R\$ 44,23	R\$ 88,46	CBHPM 2015	4.03.04.92-2
VHS	100%	3	R\$ 7,02	R\$ 21,06	CBHPM 2015	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	3	R\$ 20,92	R\$ 62,76	CBHPM 2015	4.03.07.64-6
Hemocultura	100%	2	R\$ 40,87	R\$ 81,74	CBHPM 2015	4.03.10.24-8
Radiografia de tórax	100%	2	R\$ 60,72	R\$ 121,44	CBHPM 2015	4.08.05.02-6
TC de tórax	50%	1	R\$ 609,21	R\$ 304,61	CBHPM 2015	4.10.01.07-9
ECG	100%	1	R\$ 45,15	R\$ 45,15	CBHPM 2015	4.01.01.01-0
EAS	100%	2	R\$ 15,01	R\$ 30,02	CBHPM 2015	4.03.11.21-0
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 427,27	R\$ 213,64	CBHPM 2015	4.09.01.10-6
Cultura de urina	100%	1	R\$ 32,57	R\$ 32,57	CBHPM 2015	4.03.10.21-3
TOTAL				R\$ 3.052,00		

Tabela 11. Microcusteio: neutropenia febril.

TRATAMENTO HOSPITALAR	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Diária em enfermaria	100%	14	R\$ 703,37	R\$ 9.847,12	Calculado	-
Diária em UTI	40%	2	R\$ 2.121,54	R\$ 1.697,23	Calculado	-
Hemograma	100%	3	R\$ 15,59	R\$ 46,77	CBHPM 2015	4.03.04.36-1
Glicose	100%	2	R\$ 7,02	R\$ 14,04	CBHPM 2015	4.03.02.04-0
Ureia	100%	2	R\$ 7,02	R\$ 14,04	CBHPM 2015	4.03.02.58-0
Gasometria arterial	100%	3	R\$ 32,89	R\$ 98,67	CBHPM 2015	4.03.02.01-6
Coagulograma	100%	2	R\$ 44,23	R\$ 88,46	CBHPM 2015	4.03.04.92-2
VHS	100%	2	R\$ 7,02	R\$ 14,04	CBHPM 2015	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 20,92	R\$ 41,84	CBHPM 2015	4.03.07.64-6
Hemocultura	100%	2	R\$ 40,87	R\$ 81,74	CBHPM 2015	4.03.10.24-8
ECG	100%	2	R\$ 45,15	R\$ 90,30	CBHPM 2015	4.01.01.01-0
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 427,27	R\$ 213,64	CBHPM 2015	4.09.01.10-6
Radiografia tórax	100%	1	R\$ 60,72	R\$ 60,72	CBHPM 2015	4.08.05.02-6
TC tórax	60%	1	R\$ 609,21	R\$ 365,53	CBHPM 2015	4.10.01.07-9
EAS	100%	2	R\$ 15,01	R\$ 30,02	CBHPM 2015	4.03.11.21-

						0
Cultura urina	100%	2	R\$ 32,57	R\$ 65,14	CBHPM 2015	4.03.10.21-3
Cefepime 4g/dia	100%	14	R\$ 305,92	R\$ 4.282,88	CMED 12/2018, PF18%	505103203152316
Anfotericina B 50 mg/dia	100%	5	R\$ 24,24	R\$ 121,20	CMED 12/2018, PF18%	533024602157418
Albendazol 400mg	100%	3	R\$ 9,32	R\$ 27,96	CMED 12/2018, PF18%	525066601131115
Secnidazol 2g	100%	1	R\$ 18,91	R\$ 18,91	CMED 12/2018, PF18%	519021601111111
Filgrastima 300mcg/dia	100%	1	R\$ 459,69	R\$ 459,69	CMED 12/2018, PF18%	504412502156413
TRATAMENTO AMBULATORIAL	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	4	R\$ 83,97	R\$ 335,88	CBHPM 2015	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	3	R\$ 15,59	R\$ 46,77	CBHPM 2015	4.03.04.36-1
Coagulograma	100%	3	R\$ 44,23	R\$ 132,69	CBHPM 2015	4.03.04.92-2
VHS	100%	3	R\$ 7,02	R\$ 21,06	CBHPM 2015	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	3	R\$ 20,92	R\$ 62,76	CBHPM 2015	4.03.07.64-6
Hemocultura	100%	3	R\$ 40,87	R\$ 122,61	CBHPM 2015	4.03.10.24-8
Radiografia de tórax	100%	3	R\$ 60,72	R\$ 182,16	CBHPM 2015	4.08.05.02-6
TC de tórax	50%	1	R\$ 609,21	R\$ 304,61	CBHPM 2015	4.10.01.07-9
ECG	100%	3	R\$ 45,15	R\$ 135,45	CBHPM 2015	4.01.01.01-0
EAS	100%	3	R\$ 15,01	R\$ 45,03	CBHPM 2015	4.03.11.21-0
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 427,27	R\$ 213,64	CBHPM 2015	4.09.01.10-6
Cultura de urina	100%	3	R\$ 32,57	R\$ 97,71	CBHPM 2015	4.03.10.21-3
TOTAL				R\$ 19.380,29		

Tabela 12. Microcusteio: leucopenia.

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 83,97	R\$ 251,91	CBHPM 2015	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 15,59	R\$ 31,18	CBHPM 2015	4.03.04.36-1
Coagulograma	100%	2	R\$ 44,23	R\$ 88,46	CBHPM 2015	4.03.04.92-2
VHS	100%	2	R\$ 7,02	R\$ 14,04	CBHPM 2015	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 20,92	R\$ 41,84	CBHPM 2015	4.03.07.64-6
Hemocultura	100%	2	R\$ 40,87	R\$ 81,74	CBHPM 2015	4.03.10.24-8
Radiografia de tórax	100%	2	R\$ 60,72	R\$ 121,44	CBHPM 2015	4.08.05.02-6
TC de tórax	50%	1	R\$ 609,21	R\$ 304,61	CBHPM 2015	4.10.01.07-9
ECG	100%	1	R\$ 45,15	R\$ 45,15	CBHPM 2015	4.01.01.01-0
EAS	100%	2	R\$ 15,01	R\$ 30,02	CBHPM 2015	4.03.11.21-0
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 427,27	R\$ 213,64	CBHPM	4.09.01.10-

					2015	6
Cultura de urina	100%	1	R\$ 32,57	R\$ 32,57	CBHPM 2015	4.03.10.21-3
TOTAL				R\$ 1.256,59		

Tabela 13. Microcusteio: anemia.

	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 83,97	R\$ 251,91	CBHPM 2015	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	3	R\$ 15,59	R\$ 46,77	CBHPM 2015	4.03.04.36-1
Concentrados de hemácias	100%	1	R\$ 3.687,59	R\$ 3.687,59	Calculado	4.04.02.04-5
TOTAL				R\$ 3.986,27		

Tabela 14. Microcusteio: trombocitopenia.

TRATAMENTO AMBULATORIAL	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 83,97	R\$ 251,91	CBHPM 2015	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 15,59	R\$ 31,18	CBHPM 2015	4.03.04.36-1
Coagulograma	100%	2	R\$ 44,23	R\$ 88,46	CBHPM 2015	4.03.04.92-2
Transfusão de plaquetas	100%	1	R\$ 2.004,41	R\$ 2.004,41	Calculado	4.04.03.17-3
CUSTO TOTAL				R\$ 2.375,96		

Tabela 15. Microcusteio: diarreia.

TRATAMENTO HOSPITALAR	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Diária em enfermaria	95%	3	R\$ 703,37	R\$ 2.004,59	Calculado	-
Diária em UTI	5%	3	R\$ 2.121,54	R\$ 318,23	Calculado	-
Hemograma	100%	3	R\$ 15,59	R\$ 46,77	CBHPM 2015	4.03.04.36-1
Glicose	100%	3	R\$ 7,02	R\$ 21,06	CBHPM 2015	4.03.02.04-0
Ureia	100%	3	R\$ 7,02	R\$ 21,06	CBHPM 2015	4.03.02.58-0
Creatinina	100%	3	R\$ 7,02	R\$ 21,06	CBHPM 2015	4.03.01.63-0
Sódio	100%	3	R\$ 7,02	R\$ 21,06	CBHPM 2015	4.03.02.42-3
Potássio	100%	3	R\$ 7,02	R\$ 21,06	CBHPM 2015	4.03.02.31-8
ECG	100%	3	R\$ 45,15	R\$ 135,45	CBHPM 2015	4.01.01.01-0
Ringer com lactato 1000 ml	100%	6	R\$ 9,91	R\$ 59,46	CMED, 12/2018, PF 18%	508030904150414
Loperamida 12mg/dia	100%	18	R\$ 0,39	R\$ 7,08	CMED, 12/2018, PF 18%	517610202118114
TRATAMENTO AMBULATORIAL	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 83,97	R\$ 167,94	CBHPM 2015	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 15,59	R\$ 31,18	CBHPM 2015	4.03.04.36-1
Glicose	100%	2	R\$ 7,02	R\$ 14,04	CBHPM 2015	4.03.02.04-0
Ureia	100%	2	R\$ 7,02	R\$ 14,04	CBHPM 2015	4.03.02.58-0
Creatinina	100%	2	R\$ 7,02	R\$ 14,04	CBHPM 2015	4.03.01.63-0
Sódio	100%	2	R\$ 7,02	R\$ 14,04	CBHPM 2015	4.03.02.42-3

Potássio	100%	2	R\$ 7,02	R\$ 14,04	CBHPM 2015	4.03.02.31-8
ECG	100%	1	R\$ 45,15	R\$ 45,15	CBHPM 2015	4.01.01.01-0
CUSTO TOTAL				R\$ 2.991,35		

Tabela 16. Microcusteio: síndrome mão pé.

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 83,97	R\$ 167,94	CBHPM 2015	1.01.01.01-2
Ureia 200mg/g	100%	1	R\$ 44,50	R\$ 44,50	CMED 12/2018, PF 18%	522601501163411
Paracetamol 500mg	100%	40	R\$ 0,42	R\$ 16,70	CMED 12/2018, PF 18%	538100202119116
TOTAL				R\$ 229,14		

Tabela 17. Microcusteio: custo de fim da vida (últimas duas semanas de vida).

Fim da vida (custo por evento)	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Diárias em enfermaria	100%	10	R\$ 703,37	R\$ 7.033,66	Calculado	-
Diárias em UTI	100%	4	R\$ 2.121,54	R\$ 8.486,15	Calculado	-
TOTAL				R\$ 15.519,81		