

**Dossiê ANS - Verzenios® (abemaciclib) associado a fulvestranto no tratamento de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina (MONARCH 2).**

**Dr. Renan Orsati Clara**

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

São Paulo

2019

Dr. Renan Orsati Clara

**Análise de impacto orçamentário – VERZENIOS® (abemaciclib) associado a fulvestranto para o tratamento de tratamento de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina (MONARCH 2).**

Análise de impacto orçamentário apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do VERZENIOS (ABEMACICLIBE) associado a fulvestranto para o tratamento de tratamento de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina (MONARCH 2). O presente dossiê respeita as Políticas de Transparência da SBOC.

São Paulo

2019

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS .....	5
<b>1. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....</b>	<b>6</b>
1.1. Objetivo.....	6
1.2. Comparadores.....	6
1.3. População elegível.....	7
1.4. Estimativa atual e futura do mercado .....	11
1.5. Custos .....	12
1.6. Resultados .....	25
1.7. Análise de sensibilidade .....	30
1.8. Conclusão .....	31
<b>2. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>32</b>
<b>3. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>33</b>
<b>ANEXO 1. CUSTOS EVENTOS ADVERSOS.....</b>	<b>35</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estimativa da população elegível para ABE-FUL.....	9
Tabela 2: Estimativa da distribuição atual do mercado.....	11
Tabela 3: Custo de cada medicação. ....	14
Tabela 4: Número médio de ciclos de tratamento por paciente.....	17
Tabela 5: Custo para administração de medicação intramuscular. ....	19
Tabela 6: Incidência de evento adverso por tratamento e custo de cada evento adverso. ....	22
Tabela 7: <i>Relative Dose Intensity</i> (RDI) para cada medicação.....	24
Tabela 8: Custo anual por tratamento por paciente (considera a quantidade de ciclos em 1 ano de tratamento por paciente). ....	25
Tabela 9: Custo total de tratamento por paciente (considera a quantidade média total de ciclos de tratamento por paciente). ....	26
Tabela 10: Impacto orçamentário. ....	28
Tabela 11: Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade.....	30

## **LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1: Fluxograma de seleção de pacientes elegíveis à ABE-FUL. ....</b>	<b>9</b>
<b>Figura 2: Estimativa da população elegível para ABE-FUL .....</b>	<b>11</b>
<b>Figura 3: Gráfico de Tornado: Análise de sensibilidade univariada. ....</b>	<b>31</b>

## **1. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

### **1.1. Objetivo**

A análise de impacto orçamentário (*Budget Impact Model* - BIM) é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade do BIM é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. O BIM permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para esta finalidade.

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da inclusão de abemaciclibe (ABE-FUL) no tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, com RH-positivo e HER2-negativo, em combinação com fulvestranto como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina., na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde.

### **1.2. Comparadores**

Os comparadores incluídos na análise são aqueles disponíveis para o tratamento dos pacientes com câncer de mama avançado (localmente avançado inoperável ou metastático) RH+ e HER2, que progrediram durante a terapia endócrina prévia de acordo com as diretrizes clínicas do Hospital Albert Einstein e o Manual de Oncologia Clínica no Brasil - MOC.(1–3)

Os tratamentos incluídos foram validados em um *boarding* com especialistas incluindo médicos e gestores de operadoras de saúde e estão listados a seguir. Os mesmos levantaram alguns outros tratamentos que também podem ser oferecidos para este perfil de pacientes, mas de acordo com a baixa taxa de prescrição concordaram que os comparadores a seguir refletem de maneira ampla a prescrição atual para a indicação avaliada.

- Abemaciclibe + fulvestranto (ABE-FUL): 2 comprimidos de 150mg de abemaciclibe por dia + 2 injeções de 250mg de fulvestranto, 3 vezes no ciclo 1 (D1, D15 e D29) e mensalmente nos ciclos subsequentes (ciclo de 28 dias)
- Fulvestranto (FUL): 2 injeções de 250mg cada, 3 vezes no ciclo 1 (D1, D15 e D29) e mensalmente nos ciclos subsequentes (ciclo de 28 dias)

- Anastrozol (ANAS): 1mg por dia (ciclo de 28 dias)
- Letrozol (LTZ): 2,5mg por dia (ciclo de 28 dias)
- Exemestano (EXE): 25mg por dia (ciclo de 28 dias)
- Exemestano + everolimo (EXE-EVE): 25mg por dia de exemestano + 10mg por dia de everolimo (ciclo de 28 dias)
- Tamoxifeno (TMX): 40mg por dia (ciclo de 28 dias)

Palbociclibe está indicado para tratamento destes pacientes no Brasil. Entretanto, como não está disponível no ROL atual da ANS não foi incluído na análise.

### **1.3. População elegível**

O estudo MONARCH 2 (4) comparou o uso de ABE-FUL no tratamento de pacientes com câncer de mama avançado (localmente avançado inoperável ou metastático) RH+ e HER2-, que progrediram durante a terapia endócrina prévia.

Foram elegíveis mulheres adultas ( $\geq 18$  anos), com qualquer status menopáusico (pré ou pós-menopausa) com performance status de 0 ou 1 e doença mensurável pelo RECIST v.1.1 ou não mensurável, no caso de doença exclusivamente óssea. As participantes deveriam ter progredido durante a terapia endócrina prévia no cenário neoadjuvante ou adjuvante,  $\leq 12$  meses após terapia adjuvante, ou ainda durante a terapia endócrina para doença localmente avançada ou metastática. As pacientes não deveriam ter recebido mais do que uma terapia endócrina prévia ou qualquer quimioterapia prévia para doença localmente avançada ou metastática, ou ainda tratamentos anteriores com fulvestranto, everolimo ou inibidores de CDK4/6. Outros critérios de exclusão foram a presença de crise visceral ou evidência ou histórico de metástase no sistema nervoso central.

A análise do impacto orçamentário avalia o provável impacto financeiro no sistema de saúde privado associado à incorporação de ABE-FUL como um tratamento inicial para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático, HR+ e HER2-, ou para aqueles que progridem a TE na doença avançada.

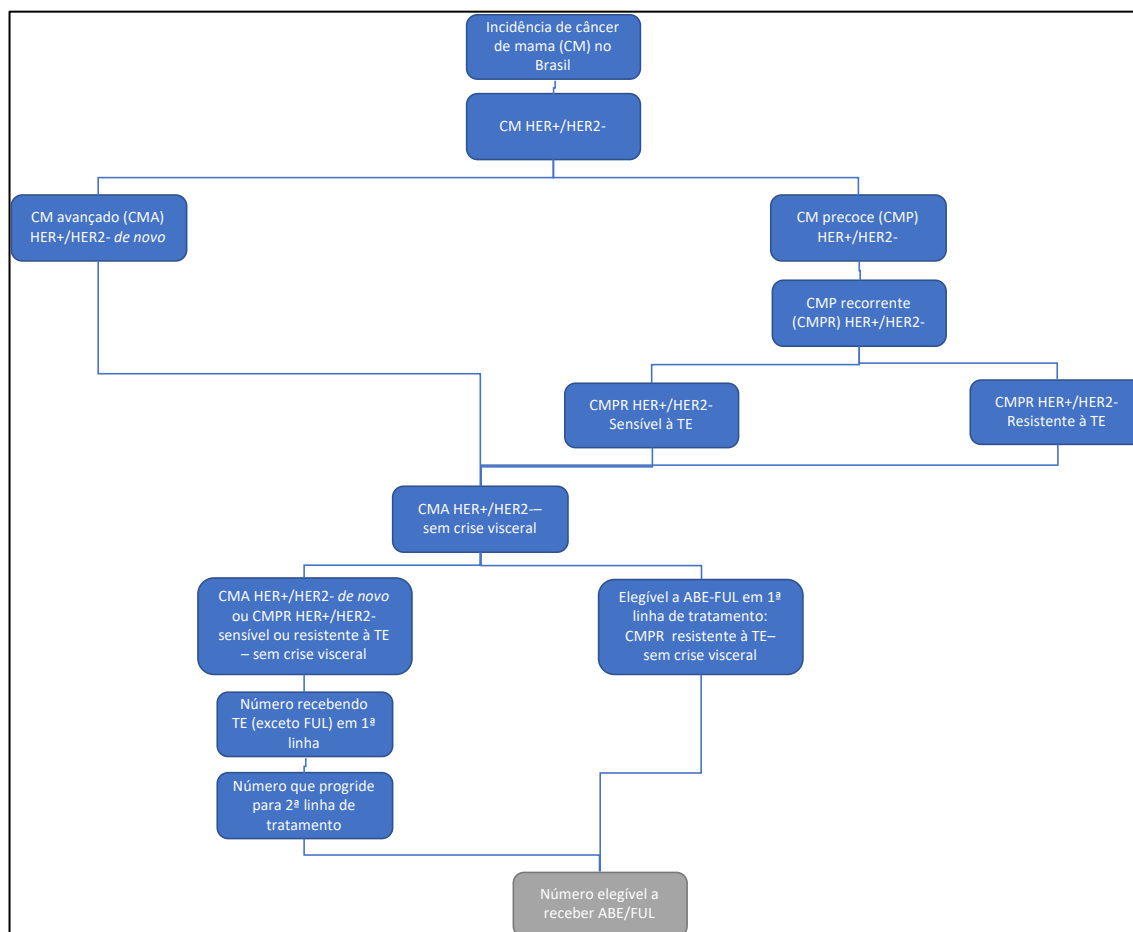
Deve-se notar que a população-alvo do MONARCH 2 diferiu das populações dos estudos clínicos dos comparadores. Os pacientes elegíveis para o estudo MONARCH 2 não foram autorizados a receber mais de uma linha de TE ou qualquer quimioterapia

para doença localmente avançada ou metastática. Portanto, algumas adaptações nos critérios de inclusão do estudo MONARCH 2 foram feitos para chegar na real população de pacientes que pode ser elegível para receber ABE-FUL como uma terapia inicial para doença avançada ou após progressão na terapia de primeira linha. A ampliação da população de pacientes elegíveis para além do estudo MONARCH 2 foi considerada mais realista. Assim, a análise de impacto orçamentário incluiu pacientes com câncer de mama, HR+ / HER2-, que:

- Apresentem *de novo* com câncer de mama avançado;
- Têm câncer de mama inicial recorrente (CMR) e são sensíveis ao sistema endócrino, sem crise visceral - sensibilidade endócrina é definida como pacientes que tiveram recorrência da doença após um intervalo livre de tratamento > 12 meses após o término do tratamento com terapia (neo) adjuvante;
- Têm câncer de mama precoce recorrente (CMP) e são resistentes ao sistema endócrino, sem crise visceral - resistência endócrina é definida como pacientes que progrediram ou com  $\leq 12$  meses de terapia (neo) adjuvante;
- São pacientes com câncer de mama avançado (CMA) de primeira linha, sem crise visceral;
- Não receberam quimioterapia (QT) prévia para CMA;
- São elegíveis a receber ABE-FUL como segunda linha de tratamento.

A figura a seguir apresenta o fluxograma utilizado para selecionar os pacientes elegíveis.





**Figura 1: Fluxograma de seleção de pacientes elegíveis à ABE-FUL.**

CM: câncer de mama; CMP: câncer de mama precoce; CMR: câncer de mama precoce e recorrente; TE: terapia endócrina; CMA: câncer de mama avançado; FUL: fulvestranto; ABE/FUL: abemaciclibe em combinação com fulvestranto.

A tabela a seguir apresenta os percentuais utilizados e levantados com base na literatura científica e na opinião de especialistas durante um boarding que incluiu médicos e gestores de operadoras de saúde.

**Tabela 1: Estimativa da população elegível para ABE-FUL.**

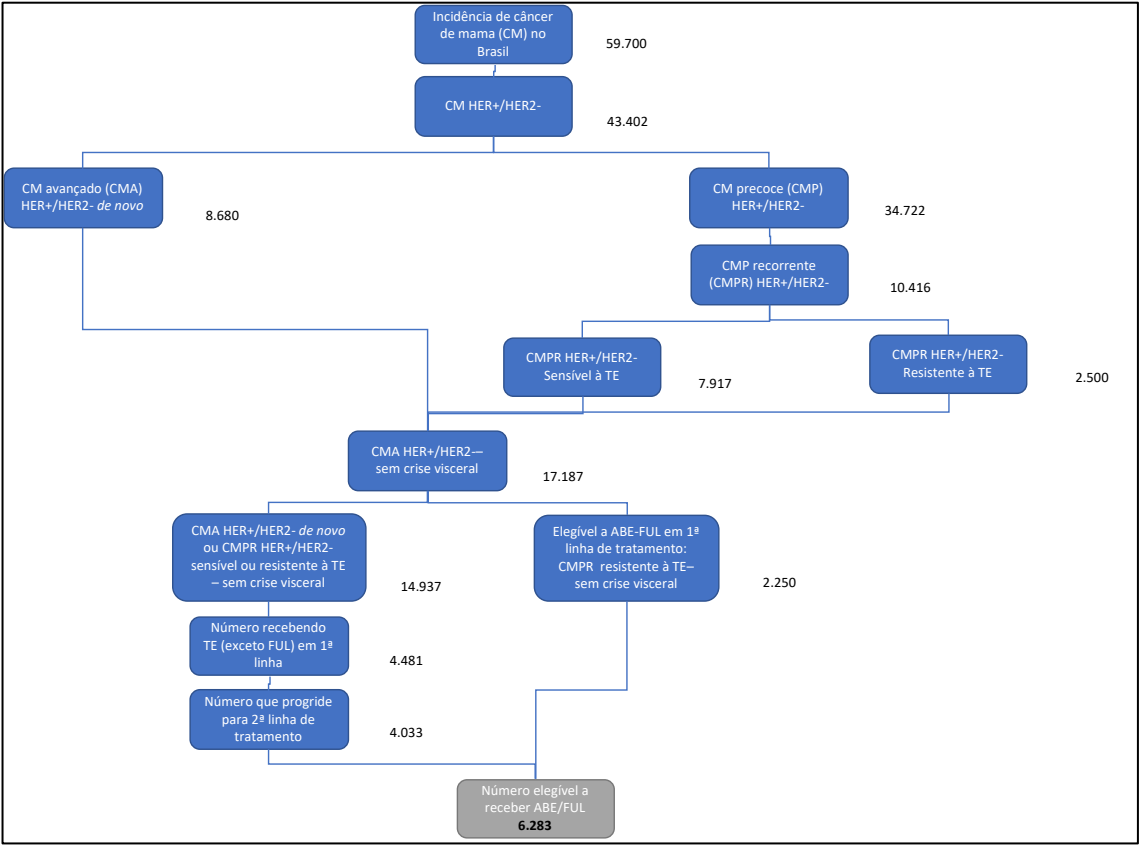
Parâmetro	%	Incidência	Fonte
Incidência de câncer de mama (CM) no Brasil		59.700	INCA, 2018 (5)

% CM HER+/HER2-	72,7%	43.402	Howlader, 2014 (6)
% CM avançado (CMA) HER+/HER2- <i>de novo</i>	20%	8.680	Opinião especialista
% CM precoce (CMP) HER+/HER2-	80%	34.722	Opinião especialista
% CMP recorrente (CMPR) HER+/HER2-	30%	10.416	Opinião especialista
% CMPR HER+/HER2- sensível à TE	76%	7.917	Opinião especialista
% CMPR HER+/HER2 - resistente à TE	24%	2.500	Opinião especialista
CMA: 1ª linha de tratamento		19.097	Calculado <sup>1</sup>
% CMA HER+/HER2— sem crise visceral	90%	17.187	Opinião especialista
MONARCH 2: 1ª linha de tratamento			
% Elegível a ABE-FUL em 1ª linha de tratamento: CMPR resistente à TE: sem crise visceral	90%	<b>2.250</b>	Opinião especialista
MONARCH 2: 2ª linha de tratamento			
CMA HER+/HER2- <i>de novo</i> ou CMPR HER+/HER2- sensível ou resistente à TE – sem crise visceral		14.937	Calculado <sup>2</sup>
% recebendo TE (exceto FUL) em 1ª linha	30%	4.481	Opinião especialista
% que progride para 2ª linha de tratamento	90%	<b>4.033</b>	Opinião especialista
<b>NÚMERO ELEGÍVEL PARA ABE/FUL</b>		<b>6.283</b>	

<sup>1</sup> 19.097 = 8.680+7.917+2500; <sup>2</sup> 14.937 = 17.187-2.250. CM: câncer de mama; CMP: câncer de mama precoce; CMPR: câncer de mama precoce e recorrente; TE: terapia

endócrina; CMA: câncer de mama avançado; FUL: fulvestranto; ABE/FUL: abemaciclibe em combinação com fulvestranto.

A figura a seguir apresenta graficamente o fluxograma com a estimativa da população elegível.



**Figura 2: Estimativa da população elegível para ABE-FUL**

#### 1.4. Estimativa atual e futura do mercado

A tabela a seguir apresenta a estimativa da distribuição atual do mercado de tratamento de pacientes com câncer de mama avançado (localmente avançado inoperável ou metastático) RH+ e HER2-, que progrediram durante a terapia endócrina prévia, entre as medicações incluídas nesta análise de impacto orçamentário.

**Tabela 2: Estimativa da distribuição atual do mercado.**

<b>Medicamento</b>	<b>% de mercado</b>	<b>Número de pacientes</b>
Fulvestranto	29,0%	1822
Anastrozol	14,5%	911
Letrozol	14,5%	911
Exemestano	27,0%	1696
Exemestano + Everolimo	0,0%	0
Tamoxifeno	15,0%	942

Para o mercado futuro estimou-se que ABE/FUL terão 5% do mercado no primeiro ano após a incorporação e um crescimento anual de 5% ao ano nos anos subsequentes, chegando a 25% do mercado no quinto ano.

Assumiu-se que todos os tratamentos atuais perderiam igualmente mercado para ABE/FUL. Assim, todos os medicamentos perdem 5% do seu mercado para ABE/FUL no primeiro ano após a incorporação e 10%, 15%, 20% e 25% no segundo, terceiro, quarto e quinto ano após a incorporação, respectivamente.

### **1.5. Custos**

As seguintes categorias de uso de recursos foram capturadas na análise:

1. Aquisição de medicamentos
2. Administração de medicamentos
3. Eventos adversos (EAs)

Os custos e o uso de recursos relacionados a cada componente são descritos a seguir.

Os custos foram obtidos para o ano de 2018, quando possível. Nos casos em que estes não estavam disponíveis para 2018, eles não foram ajustados pela inflação e são apresentados como custos no ano correspondente. A perspectiva é a do pagador de saúde privada do Brasil.

## **1. Aquisição de medicamentos**

Os custos de cada medicamento consideram o preço fábrica com 18% de ICMS disponíveis na lista CMED e estão listados na tabela a seguir.

Tabela 3: Custo de cada medicação.

	Oral/IM	Mg por ampol a	MI por ampol a	mg por comprim ido	Comprimi dos por embalage m	Preço por embalagem	Fonte	Comentário
<b>Abemaciclibe + Fulvestranto</b>								
<b><i>Abemaciclibe</i></b>	Oral	-	-	150	60	R\$ 15.841,99	<u>Lilly Brasil</u>	Aguardando aprovação oficial do preço
<b><i>Fulvestranto</i></b>	IM	250	5	-	-	R\$ 3.441,47	<u>Lista CMED 09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Faslodex: medicamento de referência)
<b>Fulvestranto</b>	IM	250	5	-	-	R\$ 3.441,47	<u>Lista CMED 09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Faslodex: medicamento de referência)

<b>Anastrozol</b>	Oral	-	-	1	28	R\$ 712,86	<u>Lista</u> <u>CMED</u> <u>09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Arimidex: medicamento de referência)
<b>Letrozol</b>	Oral	-	-	2,5	28	R\$ 630,84	<u>Lista</u> <u>CMED</u> <u>09/14/2018</u>	PF0%ICMS (Femara: medicamento de referência)
<b>Exemestano</b>	Oral	-	-	25	30	R\$ 760,18	<u>Lista</u> <u>CMED</u> <u>09/14/2018</u>	PF0%ICMS (Aromasin: medicamento de referência)
<b>Exemestano + Everolimo</b>								
<b><i>Exemestano</i></b>	Oral	-	-	25	30	R\$ 760,18	<u>Lista</u> <u>CMED</u> <u>09/14/2018</u>	PF0%ICMS (Aromasin: medicamento de referência)

<b><i>Everolimo</i></b>	Oral	-	-	10	30	\$12.483,44	<u>Lista</u> <u>CMED</u> <u>09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Afinitor: medicamento de referência)
<b>Tamoxifeno</b>	Oral	-	-	20	30	R\$ 216,84	<u>Lista</u> <u>CMED</u> <u>09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Nolvadex D: medicamento de referência)



Para o cálculo do custo com a aquisição de medicamentos outra informação importante é a da quantidade de ciclos por paciente. Assim, é possível calcular o custo total de cada paciente durante todo o seu tempo de tratamento.

Já que a estimativa da população elegível não levou em consideração dados de prevalência, apenas de incidência, para que os custos por paciente não sejam subestimados, uma vez que os pacientes podem tratar por mais de um ano, optou-se por calcular o custo anual com medicamento para cada paciente do modelo considerando todo o tempo de tratamento desse paciente.

A tabela a seguir apresenta a quantidade média de ciclos por tratamento por paciente com base nos estudos clínicos principais de cada produto.

**Tabela 4: Número médio de ciclos de tratamento por paciente.**

Tratamento	Ciclos de 28 dias
ABE-FUL	22,35
FUL	14,15
ANS	10,48
LET	6,46
EXE	9,72
EXE-EVE	16,5
TAM	12,15

ABE-FUL: Abemaciclibe em combinação com fulvestranto; FUL: Fulvestranto; ANS: Anastrozol; LET: Letrozol; EXE: Exemestano; EXE-EVE: Exemestano em combinação com everolimo; TAM: tamoxifeno.

## **2. Administração de medicamentos**

Apenas para fulvestranto foi considerado o custo de administração de droga intramuscular sendo de R\$155,39. Esse custo foi calculado com base na definição de

todos os recursos necessários para a administração do produto e do custeio de cada item através de tabelas de reembolsos oficiais. A tabela a seguir apresenta o detalhamento destes custos.

Para os demais medicamentos, por serem medicações orais, não foi considerado custo para administração.

**Tabela 5: Custo para administração de medicação intramuscular.**

<b>Recursos para infusão (subcutâneo)</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
<b>Taxa de sala</b>	100%	1	R\$ 65,00	R\$ 65,00	Planserv	71.00.301-X
<b>Taxa de infusão/aplicação/punção</b>	100%	1	R\$ 30,00	R\$ 30,00	Planserv	73.00.304-X
<b>Profissional farmacêutico (1 hora)</b>	100%	1	R\$ 28,05	R\$ 28,05	Piso salarial	-
<b>Profissional de enfermagem (1 hora)</b>	100%	1	R\$ 26,45	R\$ 26,45	Piso salarial	-
<b>Luva estéril</b>	100%	1	R\$ 0,96	R\$ 0,96	Revista SIMPRO HOSPITALAR	5195048
<b>Luva procedimento</b>	100%	1	R\$ 0,25	R\$ 0,25	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0241470
<b>Compressa de gaze pacote com 10</b>	100%	1	R\$ 1,80	R\$ 1,80	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0110506
<b>Seringa desc 20 mL</b>	100%	1	R\$ 2,42	R\$ 2,42	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0074275
<b>Agulha desc 13x4,5</b>	100%	1	R\$ 0,17	R\$ 0,17	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0120263
<b>Agulha desc 40x12</b>	100%	1	R\$ 0,28	R\$ 0,28	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0120270

Total	R\$ 155,39
-------	------------

### **3. Eventos adversos (EAs)**

Todos os eventos adversos relacionados aos tratamentos também foram custeados e incluídos na análise de impacto orçamentário. Abaixo serão apresentados os custos por evento, lembrando que para a aplicação destes custos no modelo o custo por evento foi multiplicado pela incidência de cada evento para cada tratamento. Os dados de incidência de cada evento para cada tratamento também serão apresentados na tabela a seguir e foram extraídos dos estudos clínicos principais de cada medicação.

Os custos detalhados de cada evento adverso estão apresentados no ANEXO 1 e no estudo de Fernandes et al. (2011), (7) e ajustados pela inflação.

Tabela 6: Incidência de evento adverso por tratamento e custo de cada evento adverso.

	Anemia	Astenia	Diarreia	Dispneia	Elevação Gama- glutamiltans- ferase	Hiperglic- emia	Infecção	Leucopenia	Neutrope- nia	Estomatit- e	Fonte
<b>ABE- FUL</b>	7,3%	2,7%	13,4%	2,7%	1,8%	0,7%	0,0%	8,8%	26,5%	0,5%	MONA RCH 2 (4)
<b>FUL</b>	0,9%	0,4%	0,4%	1,3%	0,4%	0,4%	0,0%	0,0%	1,8%	0,0%	MONA RCH 2 (4)
<b>ANAS</b>	0,0%	1,6%	0,0%	1,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	Campo s 2009 (8)
<b>LET</b>	0,0%	1,6%	0,0%	1,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	Premis- sa igual ANAS
<b>EXE</b>	0,0%	0,4%	0,0%	0,0%	2,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	BOLERO 2 (9) (Yardley 2013) (10)

											BOLERO 2 (9)
EXE-EVE	7,1%	2,1%	2,1%	5,0%	7,1%	5,0%	0,0%	0,0%	0,0%	8,1%	(Yardley 2013) (10)
TAM	0,0%	0,0%	2,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	5,0%	0,0%	0,0%	Hayes 1995 (11)
Custo por evento	R\$ 4.350,53	R\$ 439,38	R\$ 1.860,65	R\$ 1.103,66	R\$ 513,78	R\$ 203,49	R\$ 4.557,02	R\$ 1.343,71	R\$ 1.343,71	R\$ 1.099,94	

ABE-FUL: Abemaciclibe em combinação com fulvestranto; FUL: Fulvestranto; ANS: Anastrozol; LET: Letrozol; EXE: Exemestano; EXE-EVE: Exemestano em combinação com everolimos; TAM: tamoxifeno.

Além dos custos acima apontados, alguns parâmetros adicionais foram incluídos e que tem impacto em custo, são eles:

1. **Relative Dose Intensity (RDI)**: é a razão entre a intensidade da dose "administrada" e a "planejada" de acordo com a bula e guidelines de tratamento e pode ser expressa como uma porcentagem. Um IDR de 100% indica que o medicamento foi administrado na dose planejada por protocolo, sem demora e sem cancelamentos. O modelo permite uma análise de cenário em que se permite considerar a RDI para calcular a real quantidade de medicação utilizada pelos pacientes. Para calcular a quantidade real de medicação tomada por cada paciente, multiplica-se a quantidade planejada para cada paciente pelo RDI. O caso base considerou a aplicação do RDI.

**Tabela 7: Relative Dose Intensity (RDI) para cada medicação.**

Medicação	RDI	Fonte
<b>Abemaciclibe</b>	80,60%	Média - MONARCH 2
<b>Fulvestranto</b>	97,90%	Média do braço placebo de MONARCH 2. (No braço de abemaciclibe em MONARCH 2, fulvestranto com dose de intensidade média de 95.7%. Em PALOMA3, fulvestranto monoterapia com dose de intensidade média de 98%.)
<b>Anastrozol</b>	100,00 %	Hipótese/premissa
<b>Letrozol</b>	100,00 %	Hipótese/premissa
<b>Exemestano</b>	100,00 %	Hipótese/premissa
<b>Evelorimus</b>	100,00 %	Hipótese/premissa
<b>Tamoxifeno</b>	100,00 %	Premissa de 100% para droga oral



2. **Desperdício:** no caso do fulvestranto que é uma medicação intramuscular o modelo permite uma análise de cenário que inclui o aproveitamento da seringa para aplicações seguintes, caso todo o conteúdo da mesma não seja utilizado na aplicação atual. O cenário base não considerou o desperdício do frasco.

## 1.6. Resultados

A análise de impacto orçamentário foi apresentada para o horizonte de tempo de 5 anos.

A tabela a seguir apresenta o custo anual por tratamento por paciente para cada tipo de tratamento. Nesta análise foi considerado a quantidade de ciclos ao longo de um ano de tratamento.

**Tabela 8: Custo anual por tratamento por paciente (considera a quantidade de ciclos em 1 ano de tratamento por paciente).**

		Medicamen to	Evento Advers o	Administraç ão	TOTAL
<b>Abemaciclibe Fulvestranto</b>	<b>+</b>	<b>R\$241.347, 03</b>	<b>R\$576, 57</b>	<b>R\$0,00</b>	<b>R\$241.923, 60</b>
<i><b>Abemaciclibe</b></i>		R\$155.351, 83	R\$0,00	R\$0,00	R\$155.351, 83
<i><b>Fulvestranto</b></i>		R\$85.995,2 0	R\$0,00	R\$0,00	R\$85.995,2 0
<b>Fulvestranto</b>		<b>R\$85.995,2 0</b>	<b>R\$49,3 3</b>	<b>R\$0,00</b>	<b>R\$86.044,5 3</b>
<b>Anastrozol</b>		<b>R\$7.474,09</b>	<b>R\$6,87</b>	<b>R\$0,00</b>	<b>R\$7.480,95</b>
<b>Letrozol</b>		<b>R\$4.072,52</b>	<b>R\$6,87</b>	<b>R\$0,00</b>	<b>R\$4.079,39</b>
<b>Exemestano</b>		<b>R\$6.898,64</b>	<b>R\$1,85</b>	<b>R\$0,00</b>	<b>R\$6.900,49</b>

<b>Exemestano + Everolimo</b>	<b>R\$161.130,71</b>	<b>R\$354,60</b>	<b>R\$0,00</b>	<b>R\$161.485,31</b>
<b><i>Exemestano</i></b>	R\$9.248,86	R\$0,00	R\$0,00	R\$9.248,86
<b><i>Everolimo</i></b>	R\$151.881,85	R\$0,00	R\$0,00	R\$151.881,85
<b>Tamoxifeno</b>	<b>R\$2.459,09</b>	<b>R\$122,41</b>	<b>R\$0,00</b>	<b>R\$2.581,50</b>

A tabela a seguir apresenta o custo total por tratamento por paciente para cada tipo de tratamento. Nesta análise foi considerado a quantidade total média de ciclos ao longo de todo o tratamento do paciente.

**Tabela 9: Custo total de tratamento por paciente (considera a quantidade média total de ciclos de tratamento por paciente).**

	<b>Medicamento</b>	<b>Evento Adverso</b>	<b>Administração</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Abemaciclibe + Fulvestranto</b>	<b>R\$413.708,09</b>	<b>R\$576,57</b>	<b>R\$0,00</b>	<b>R\$414.284,66</b>
<b><i>Abemaciclibe</i></b>	R\$266.298,33	R\$0,00	R\$0,00	R\$266.298,33
<b><i>Fulvestranto</i></b>	R\$147.409,76	R\$0,00	R\$0,00	R\$147.409,76
<b>Fulvestranto</b>	<b>R\$93.367,09</b>	<b>R\$49,33</b>	<b>R\$0,00</b>	<b>R\$93.416,42</b>
<b>Anastrozol</b>	<b>R\$7.474,09</b>	<b>R\$6,87</b>	<b>R\$0,00</b>	<b>R\$7.480,95</b>
<b>Letrozol</b>	<b>R\$4.072,52</b>	<b>R\$6,87</b>	<b>R\$0,00</b>	<b>R\$4.079,39</b>

<b>Exemestano</b>	<b>R\$6.898,64</b>	<b>R\$1,85</b>	<b>R\$0,00</b>	<b>R\$6.900,49</b>
<b>Exemestano + Everolimo</b>	<b>R\$205.070,99</b>	<b>R\$354,60</b>	<b>R\$0,00</b>	<b>R\$205.425,60</b>
<b><i>Exemestano</i></b>	R\$11.771,02	R\$0,00	R\$0,00	R\$11.771,02
<b><i>Everolimo</i></b>	R\$193.299,98	R\$0,00	R\$0,00	R\$193.299,98
<b>Tamoxifeno</b>	<b>R\$2.459,09</b>	<b>R\$122,41</b>	<b>R\$0,00</b>	<b>R\$2.581,50</b>

A tabela a seguir apresenta o custo total atual para todos os pacientes elegíveis ao tratamento com ABE/FUL considerando a distribuição atual de mercado e o custo previsto para tratar estes pacientes ao longo dos próximos 5 anos. Esta análise considera que a cada novo ano teremos novos 6.283 pacientes em tratamento. Adicionalmente, a tabela apresenta qual seria o impacto anual da incorporação de abemaciclibe no mercado privado de saúde.

Na tabela a coluna “Ano Atual” reflete o custo anual atual com cada um dos tratamentos considerando todos os 6.283 pacientes em tratamento. E as colunas seguintes apresentam os custos anuais previstos com cada um dos tratamentos considerando todos os 6.283 pacientes após a incorporação de abemaciclibe, considerando a penetração de mercado apresentada anteriormente neste relatório.

Observa-se que haverá um impacto orçamentário no primeiro ano após a incorporação de R\$120 milhões e de R\$1,8 bilhões ao longo dos 5 anos após a incorporação.

Na análise de impacto orçamentário o custo considerado por foi o custo total de tratamento por paciente (Tabela 9). Esse custo foi considerado pois estamos trabalhando com número de casos incidentes e considerando este custo não estamos subestimando o custo total de cada paciente, uma vez que o paciente que inicia o tratamento em determinado ano, ainda tem custo nos anos subsequentes.

**Tabela 10: Impacto orçamentário.**

	Ano atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Abemaciclibe +</b>						
<b>Fulvestranto</b>	<b>R\$0</b>	<b>R\$130.147.484</b>	<b>R\$260.294.969</b>	<b>R\$390.442.453</b>	<b>R\$520.589.938</b>	<b>R\$650.737.422</b>
<b><i>Abemaciclibe</i></b>	<b>R\$0</b>	<b>R\$83.657.592</b>	<b>R\$167.315.184</b>	<b>R\$250.972.776</b>	<b>R\$334.630.369</b>	<b>R\$418.287.961</b>
<b><i>Fulvestranto</i></b>	<b>R\$0</b>	<b>R\$46.308.762</b>	<b>R\$92.617.525</b>	<b>R\$138.926.287</b>	<b>R\$185.235.050</b>	<b>R\$231.543.812</b>
<b>Fulvestranto</b>	<b>R\$170.211.203</b>	<b>R\$161.700.643</b>	<b>R\$153.190.083</b>	<b>R\$144.679.523</b>	<b>R\$136.168.962</b>	<b>R\$127.658.402</b>
<b>Anastrozol</b>	<b>R\$6.815.409</b>	<b>R\$6.474.638</b>	<b>R\$6.133.868</b>	<b>R\$5.793.098</b>	<b>R\$5.452.327</b>	<b>R\$5.111.557</b>
<b>Letrozol</b>	<b>R\$3.716.465</b>	<b>R\$3.530.642</b>	<b>R\$3.344.818</b>	<b>R\$3.158.995</b>	<b>R\$2.973.172</b>	<b>R\$2.787.349</b>
<b>Exemestano</b>	<b>R\$11.706.051</b>	<b>R\$11.120.748</b>	<b>R\$10.535.446</b>	<b>R\$9.950.143</b>	<b>R\$9.364.841</b>	<b>R\$8.779.538</b>
<b>Exemestano +</b>						
<b>Everolimo</b>	<b>R\$0</b>	<b>R\$0</b>	<b>R\$0</b>	<b>R\$0</b>	<b>R\$0</b>	<b>R\$0</b>
<b><i>Exemestano</i></b>	<b>R\$0</b>	<b>R\$0</b>	<b>R\$0</b>	<b>R\$0</b>	<b>R\$0</b>	<b>R\$0</b>

<b>Everolimo</b>	R\$0	R\$0	R\$0	R\$0	R\$0	R\$0
<b>Tamoxifeno</b>	<b>R\$2.595.127</b>	<b>R\$2.465.371</b>	<b>R\$2.335.614</b>	<b>R\$2.205.858</b>	<b>R\$2.076.102</b>	<b>R\$1.946.345</b>
<b>TOTAL</b>	<b>R\$195.044.255</b>	<b>R\$315.439.526</b>	<b>R\$435.834.798</b>	<b>R\$556.230.070</b>	<b>R\$676.625.341</b>	<b>R\$797.020.613</b>
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>Ano atual vs Ano 1</b>	<b>Ano atual vs Ano 2</b>	<b>Ano atual vs Ano 3</b>	<b>Ano atual vs Ano 4</b>	<b>Ano atual vs Ano 5</b>	<b>IMPACTO TOTAL EM 5 ANOS</b>
	<b>R\$120.395.272</b>	<b>R\$240.790.543</b>	<b>R\$361.185.815</b>	<b>R\$481.581.087</b>	<b>R\$601.976.358</b>	<b>R\$1.805.929.075</b>

### 1.7. Análise de sensibilidade

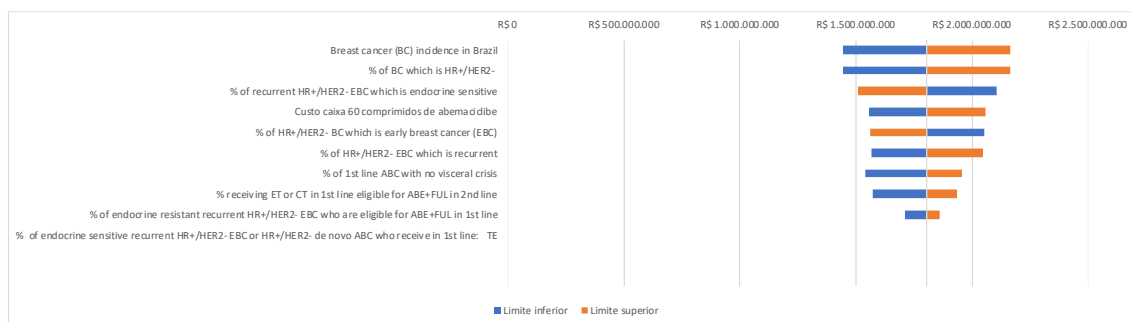
As análises de sensibilidade univariada tem por objetivo determinar os parâmetros de maior influência nos resultados de um modelo de impacto orçamentário. Com este objetivo, os parâmetros selecionados são variados entre os limites inferior e superior propostos, considerando-se um intervalo de variação realista, e avaliando seu impacto em relação ao impacto orçamentário em 5 anos apresentado no cenário base da análise.

Para esta análise foram utilizados os principais parâmetros considerados no modelo. Os parâmetros foram variados em  $\pm 20\%$  e estão apresentados na tabela a seguir.

**Tabela 11: Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade.**

<b>Parâmetro</b>	<b>Caso base</b>	<b>Limite inferior</b>	<b>Limite superior</b>
<b>Incidência de câncer de mama (CM) no Brasil</b>	59.700	47.760	71.640
<b>CM HER+/HER2-</b>	72,7%	58,2%	87,2%
<b>% CMPR HER+/HER2- sensível à TE</b>	76%	60,8%	91,2%
<b>Custo caixa 60 comprimidos de abemaciclibe</b>	R\$15.841,99	R\$12.673,59	R\$19.010,39
<b>% CM precoce (CMP) HER+/HER2-</b>	80%	64,0%	96,0%
<b>% CMP recorrente (CMPR) HER+/HER2-</b>	30%	24,0%	36,0%
<b>% CMA HER+/HER2— sem crise viscerais</b>	90%	72,0%	100,0%
<b>% que progride para 2ª linha de tratamento</b>	90%	72,0%	100,0%
<b>% Elegível a ABE-FUL em 1ª linha de tratamento: CMPR resistente à TE— sem crise visceral</b>	90%	72,0%	100,0%
<b>% recebendo TE (exceto FUL) em 1ª linha</b>	30%	24%	36%

A figura a seguir apresenta o gráfico de Tornado mostrando graficamente os parâmetros com maior impacto, sendo os parâmetros com maior impacto a incidência de câncer de mama no Brasil, 0 % de mama HR+/HER2-, o % de pacientes sensíveis a terapia endócrina e o custo de abemaciclibe. Visualmente o gráfico mostra que não existe um parâmetro que tenha uma influência muito maior do que o outro, mostrando que as definições de todos os parâmetros do modelo são igualmente importantes para que tenhamos resultados que reflitam a realidade de tratamento no Brasil.



**Figura 3: Gráfico de Tornado: Análise de sensibilidade univariada.**

## 1.8. Conclusão

A incorporação de abemaciclibe associado ao fulvestranto em pacientes com câncer de mama avançado (localmente avançado inoperável ou metastático) RH+ e HER2-, que progrediram durante a terapia endócrina (TE) prévia, no Sistema Suplementar de Saúde do Brasil acarretará um incremento de custo para o sistema.

Deve-se levar em consideração que o tratamento com abemaciclibe está associado a melhores resultados de eficácia, proporcionando ao paciente um aumento da sobrevida livre de progressão e melhora na qualidade de vida.

O custo incremental estimado é impulsionado pelo aumento dos custos de aquisição de medicamentos. Entretanto, vale ressaltar que parte deste incremento de custo poderá ser compensado por uma redução nos custos com hospitalizações após a progressão, que não foram incluídos nesta análise.

## 2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia clínica e segurança do uso de Verzenios® (abemaciclibe), quando associado a associado ao fulvestranto no tratamento de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo, que progrediram após terapia endócrina, foram analisadas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Um estudo clínico randomizado de fase III com evidências de alta qualidade foi incluído. (4)

O estudo demonstrou que a adição de Verzenios® (abemaciclibe) ao fulvestranto resultou em uma SLP significativamente maior (mediana de 16,4 meses) do que a terapia com fulvestranto isoladamente (mediana de 9,3 meses;  $p < 0,001$ ). O benefício de SLP também foi observado em todos os subgrupos analisados no estudo. Além disso, as taxas de resposta objetiva, de controle da doença e de benefício clínico também foram significativamente favoráveis ao tratamento com Verzenios® (abemaciclibe). (4)

O perfil de segurança do tratamento foi consistente com o observado em outros estudos. O EA mais comum foi diarreia, associada a eventos que ocorreram predominantemente no início do tratamento e foram de grau baixo. A maioria das pacientes não necessitou de reduções de dose ou interrupção da terapia. (4)

Verzenios® (abemaciclibe) foi considerado eficaz e seguro, utilizado em combinação com fulvestranto, no tratamento de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo, que progrediram após terapia endócrina, representando uma importante alternativa terapêutica para estas pacientes.



### 3. REFERÊNCIAS

1. Cruz M, Kaliks R, Barrios C, Schorn P, Zapata L, Buzaid A. 3. Mama. Doença Metastática. Manual de Oncologia Clínica (MOC). São Paulo; 2018.
2. Hospital Israelita Albert Einstein. Guia de Protocolos e Medicamentos para Tratamento em Oncologia e Hematologia. São Paulo: Hospital Israelita Albert Einstein; 2013. 516 p.
3. Barrios CH, Kaliks R, Cruz M, Mayer I, Buza. 1. Mama. Tratamento Adjuvante. Manual de Oncologia Clínica do Brasil (MOC). São Paulo; 2018.
4. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875–84.
5. 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 p.
6. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5).
7. Fernandes RA, Santos PML, Bines J, Takemoto MMS, Caldas A, Valentin J, et al. PCN31 Sequential Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma with Targeted Therapies: Adverse Events Associated Costs, from the Public and Private Perspectives in Brazil. *Value Heal*. 2011;14(7):A439.
8. Campos S, Guastalla JP, Subar M, Abreu P, Winer E, Cameron D. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. *Clin Breast Cancer*. Elsevier Inc.; 2009;9(1):39–44.
9. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimo in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):520–9.
10. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, Baselga J, Gnant M, et al. Everolimo plus exemestane in postmenopausal patients with HR+breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther*. 2013;30(10):870–84.
11. Hayes DF, Van Zyl JA, Hacking A, Goedhals L, Bezwoda WR, Mailliard JA, et al. Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1995

Oct;13(10):2556–66.

## ANEXO 1. CUSTOS EVENTOS ADVERSOS

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
<b>Elevação do GGT</b>						
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 91,65	R\$ 183,30	CBHPM 2016	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 17,02	R\$ 34,03	CBHPM 2016	4.03.04.36-1
Provas de função hepática (bilirrubinas, eletroforese de proteínas. FA, ALT, AST E Gama-PGT)	100%	2	R\$ 99,14	R\$ 198,28	CBHPM 2016	4.03.12.15-1
USG fígado	50%	1	R\$ 196,34	R\$ 98,17	CBHPM 2016	4.09.01.13-0
<b>CUSTO TOTAL - Elevação ALT</b>				<b>R\$ 513,78</b>		

<b>Anemia</b>	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 91,65	R\$ 274,95	CBHPM 2016	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	3	R\$ 17,02	R\$ 51,05	CBHPM 2016	4.03.04.36-1
Concentrados de hemácias	100%	1	R\$ 4.024,53	R\$ 4.024,53	Calculado	4.04.02.04-5
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 4.350,53</b>		

### Custo da transfusão de concentrado de hemácia

<b>Doador</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Deleucotização de unidade de concentrado de hemácias por unidade	100%	3	R\$ 334,15	R\$ 1.002,45	CBHPM 2016	4.04.02.11-8
S. Hepatite B anti-HBC por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 28,07	R\$ 84,20	CBHPM 2016	4.04.03.46-7
S. Hepatite B (HBs-Ag) RIE ou EIE por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 26,13	R\$ 78,39	CBHPM 2016	4.04.03.66-1
S. Hepatite C anti-HCV por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 61,17	R\$ 183,52	CBHPM 2016	4.04.03.48-3
S. HIV - EIE por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 231,54	R\$ 694,62	CBHPM 2016	4.04.03.28-9
S. Chagas EIE por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 28,84	R\$ 86,53	CBHPM 2016	4.04.03.44-0
S. Sífilis EIE por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 29,04	R\$ 87,11	CBHPM 2016	4.04.03.54-8
S. Anti-HTLV I + HTLV II por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 60,01	R\$ 180,03	CBHPM 2016	4.04.03.42-4
Grupo sanguíneo ABO e RH	100%	3	R\$ 19,74	R\$ 59,23	CBHPM 2016	4.04.03.17-3
<b>Total doador</b>				<b>R\$ 2.456,08</b>		
<b>Receptor</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Grupo sanguíneo ABO e RH	100%	1	R\$ 19,74	R\$ 19,74	CBHPM 2016	4.04.03.17-3
Teste de Coombs direto	100%	1	R\$ 17,23	R\$ 17,23	CBHPM 2016	4.04.03.68-8
Teste de Coombs indireto monoespecífico - gel teste	100%	1	R\$ 68,92	R\$ 68,92	CBHPM 2016	4.04.03.71-8
Prova de compatibilidade pré-transfusional completa	100%	1	R\$ 20,52	R\$ 20,52	CBHPM 2016	4.04.03.40-8

Transfusão (ato médico hospitalar de responsabilidade)	100%	3	R\$ 17,38	R\$ 52,14	CBHPM 2016	4.04.01.03-0
Transfusão (ato médico de acompanhamento)	100%	3	R\$ 343,70	R\$ 1.031,10	CBHPM 2016	4.04.01.02-2
Unidade de concentrado de hemácias	100%	3	R\$ 119,60	R\$ 358,80	CBHPM 2016	4.04.02.04-5
<b>Total receptor</b>				<b>R\$ 1.568,45</b>		
<b>Transfusão de Concentrado de Hemácias Custo Total ( 3 bolsas)</b>				<b>R\$ 4.024,53</b>		

Leucopenia/Linfopenia/Neutropenia	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 91,65	R\$ 274,95	CBHPM 2016	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 17,02	R\$ 34,03	CBHPM 2016	4.03.04.36-1
Coagulograma	100%	2	R\$ 48,26	R\$ 96,53	CBHPM 2016	4.03.04.92-2
VHS	50%	2	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 2016	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 22,83	R\$ 45,65	CBHPM 2016	4.03.07.64-6
Hemocultura	100%	2	R\$ 44,60	R\$ 89,20	CBHPM 2016	4.03.10.24-8
Radiografia de tórax	100%	2	R\$ 65,54	R\$ 131,08	CBHPM 2016	4.08.05.02-6
TC de tórax	50%	1	R\$ 661,33	R\$ 330,67	CBHPM 2016	4.10.01.07-9
ECG	100%	1	R\$ 49,27	R\$ 49,27	CBHPM 2016	4.01.01.01-0
EAS	100%	1	R\$ 16,38	R\$ 16,38	CBHPM 2016	4.03.11.21-0
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 465,50	R\$ 232,75	CBHPM 2016	4.09.01.10-6
Cultura de urina	100%	1	R\$ 35,54	R\$ 35,54	CBHPM 2016	4.03.10.21-3

CUSTO TOTAL				R\$ 1.343,71		
-------------	--	--	--	--------------	--	--