

**Dossiê ANS – 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).**

Dr. Renan Orsati Clara

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

São Paulo

2019

Análise de custo-efetividade – 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 custo-efetividade 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.

SUMÁRIO

1	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	4
1.1	OBJETIVO	4
1.2	POPULAÇÃO ALVO	4
1.3	HORIZONTE DE TEMPO	4
1.4	PERSPECTIVA.....	4
1.5	COMPARADORES	5
1.6	DESCONTO	6
1.7	DESFECHOS.....	6
1.8	MODELO ECONÔMICO	6
1.9	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	8
1.10	DADOS DE EFICÁCIA	8
1.10.1	<i>Sobrevida livre de progressão.....</i>	<i>9</i>
1.10.2	<i>Sobrevida global.....</i>	<i>11</i>
1.10.3	<i>Eventos adversos.....</i>	<i>13</i>
1.10.4	<i>Duração da Terapia</i>	<i>13</i>
1.11	PADRÃO DE USO DE RECURSOS E CUSTOS	14
1.11.1	<i>Aquisição de medicamentos.....</i>	<i>15</i>
1.11.2	<i>Administração do medicamento.....</i>	<i>20</i>
1.11.3	<i>Pré-medicações</i>	<i>25</i>
1.11.4	<i>Melhores cuidados de suporte</i>	<i>25</i>
1.11.5	<i>Acompanhamento</i>	<i>27</i>
1.11.6	<i>Tratamento terminal</i>	<i>30</i>
1.11.7	<i>Eventos adversos.....</i>	<i>30</i>
1.11.8	<i>Hospitalizações</i>	<i>34</i>
1.11.9	<i>Terapia para progressão da doença.....</i>	<i>36</i>
1.12	QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA A SAÚDE.....	37
1.12.1	<i>Utilities dos estados de saúde.....</i>	<i>37</i>
1.12.2	<i>Disutilities dos eventos adversos</i>	<i>37</i>
1.13	RESULTADOS	39
1.13.1	<i>Custo-Efetividade</i>	<i>39</i>
1.13.2	<i>Análise de Sensibilidade Probabilística.....</i>	<i>39</i>
1.14	CONCLUSÃO.....	40
1.15	REFERÊNCIAS	41

ANEXO 1. COMPARAÇÃO COM PALBOCICLIBE	44
ANEXO 2. CUSTOS EVENTOS ADVERSOS	45

1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

1.1 Objetivo

O objetivo desta análise foi avaliar a relação de custo-efetividade de Abemaciclibe no tratamento inicial 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 (SSS).

1.2 População alvo

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 receberam 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 feitas para selecionar a população de pacientes que podem ser elegíveis ao tratamento com ABE-FUL como uma terapia inicial para doença avançada ou após progressão na terapia de primeira linha.

1.3 Horizonte de tempo

Foi considerado um horizonte temporal de 20 anos, pois após esse período menos de 0,1% das pacientes permaneceram vivas no modelo, assim representando o horizonte temporal esperado para a paciente.

1.4 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SSS, na qual foram considerados os custos médicos diretos, incluindo o custo do medicamento, administração do medicamento, medicações prévias, melhores cuidados de suporte, acompanhamento da doença, manejo de eventos adversos, hospitalizações e terapia pós progressão.

1.5 Comparadores

A intervenção adotada foi Abemaciclibe em associação ao Fulvestranto (ABE-FUL) e avaliamos diversas fontes para chegarmos aos comparadores dessa análise. As fontes avaliadas foram: *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines v2 2017* (1), *Saskatchewan Cancer Agency (SCA) clinical guidelines 2012* (2), *European Society for Medical Oncology (ESMO) clinical guidelines 2014* (3), *NICE clinical guidelines* (4) e terapias pós-estudo recebidas por pacientes no estudo MONARCH 2 (5) e opinião clínica de especialistas.

Intervenção 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)

Comparadores selecionados:

- 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)
- 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)

Em uma pesquisa de mercado realizada pela Lilly para identificação dos tratamentos utilizados em pacientes com câncer de mama avançado ou metastático, HR+ e HER2–, ou para aqueles que progridem a TE na doença avançada outros tratamentos foram identificados, sendo eles: anastrozol e letrozol. Estes dois tratamentos não foram incluídos na análise de custo-efetividade devida a ausência de estudos clínicos específicos para esta população de interesse com estes tratamentos. Entretanto, ambos foram incluídos na análise de impacto orçamentário.

Palbociclibe está indicado para tratamento destes pacientes no Brasil. Como não está disponível no ROL atual da ANS fizemos uma comparação do ABE-FUL vs PAL-FUL como cenário alternativo. (Anexo 1).

1.6 Desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (6)

1.7 Desfechos

A análise contou com o desfecho de saúde de anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) como uma medida de benefício. Como desfecho primário utilizamos o custo incremental por QALY e também medimos o benefício por anos de vida.

Foram considerados como desfechos econômicos os custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como os custos de medicamentos, acompanhamento e morte. Os custos de eventos adversos também foram incluídos na análise.

Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde. (6)

As estratégias de tratamento foram comparadas através da razão de custo-efetividade incremental (RCEI), definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de efetividade entre as diferentes estratégias de tratamento. (Equação 1)

Equação 1. Razão de custo-efetividade incremental.

$$RCEI = \frac{CUSTO_{Abemaciclib+Fulvestranto} - CUSTO_{comparador}}{Efetividade_{Abemaciclib+Fulvestranto} - Efetividade_{comparador}}$$

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; Custo: Custos (em Reais); Efetividade (em QALY e LY)

1.8 Modelo econômico

O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-efetividade, uma vez que o modelo tem o objetivo de comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde envolvidos no tratamento inicial de pacientes com câncer de mama avançado (localmente avançado inoperável ou metastático) RH-positivo e HER2-negativo, que progrediram durante a terapia endócrina prévia, submetidos ao tratamento de

abemaciclibe em associação ao fulvestranto comparado aos tratamentos com fulvestranto, exemestano, exemestano + everolimo ou tamoxifeno.

Um modelo analítico de decisão (modelo de sobrevida particionado) foi desenvolvido com o objetivo de reproduzir o ciclo de vida de pacientes com câncer de mama avançado (localmente avançado inoperável ou metastático) RH-positivo e HER2-negativo, que progrediram durante a terapia endócrina prévia até sua morte. O modelo é composto de 3 estados de saúde mutuamente excludentes: doença estável, progressão da doença e morte (Figura 1).

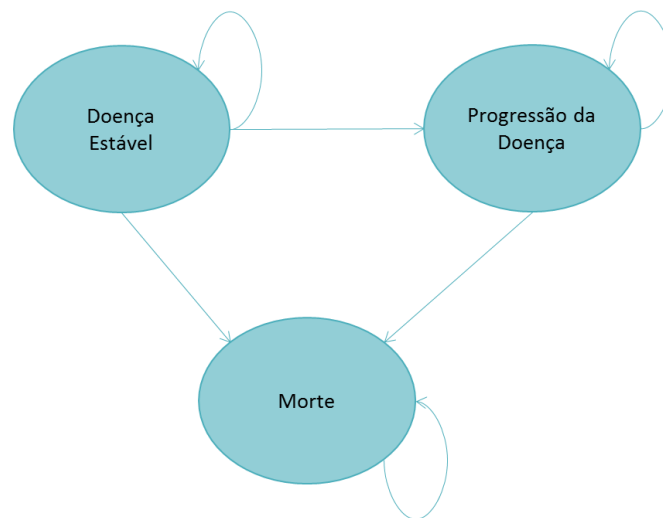


Figura 1. Estrutura do modelo de avaliação econômica.

Os pacientes iniciam no modelo em doença estável e podem evoluir para os estados de saúde pré-definidos de maneira unidirecional, isto é, não é permitido o retorno ao estado de saúde prévio. O estado de progressão da doença, indica a falha da terapia de manutenção e a progressão para a próxima linha de tratamento.

Como forma de padronizar o tratamento e não trazer premissas adicionais ao modelo, assumiu-se no cenário base que os pacientes em progressão seriam tratados com Capecitabina (CAP), Paclitaxel (PAC), Vinorelbina (VNB), Eribulina (ERI), FUL, EXE, EVE, Ciclofosfamida (CYC), Gemcitabina (GEM) ou Bevacizumabem (BEV).

Os pacientes que progridem para a morte apresentam um custo adicional, aplicado no momento em que entram neste estado, relacionado ao fim da vida.

A ocorrência de eventos adversos foi considerada durante todo o período em que o paciente se encontra em tratamento, ou seja, no estado de doença estável.

1.9 Características dos Pacientes

Peso corporal e área de superfície corporal (ASC) foram necessárias para o cálculo das doses dos medicamentos. Os dados de SC não foram coletados do estudo MONARCH 2 já a altura e o peso corporal sim e então estimamos a SC usando a fórmula DuBois.
(7)

$$ASC(m^2) = 0.20247 \times altura(m)^{0.725} \times peso(kg)^{0.425}$$

Esses dados estão representados na Tabela 1.

Tabela 1: Características dos pacientes.

Parâmetro	Média	Referência
Altura (cm)	159,39	MONARCH 2 CSR (população ITT)
Peso (kg)	66,70	MONARCH 2 CSR (população ITT)
Área de Superfície Corporal (m²)	1,69	Cálculo (7)

1.10 Dados de eficácia

A sobrevida livre de progressão e a sobrevida global do ABE-FUL e FUL foram baseadas na população com intenção de tratar do estudo MONARCH 2, para os comparadores esses dados foram estimados baseados em uma revisão sistemática da literatura de estudos clínicos sintetizados em uma metanálise de comparação indireta (NMA).

Um resumo das referências utilizadas estão na Tabela 2

Tabela 2: Resumo das referências utilizadas.

Tratamento Referências		
	Sobrevida Livre de Progressão	Sobrevida Global
ABE (150mg)- FUL (500mg)	MONARCH 2; NMA (cenário)	MONARCH 2; NMA (cenário)
FUL (500mg)	MONARCH 2*	MONARCH 2*
EXE (25mg)	NMA; BOLERO 2,(8) Campos et al. (2009),(9) SoFEA,(10) Yamamoto et al. (2013)(11)	NMA; BOLERO 2,(8) Campos et al. (2009),(9) Kaufman et al. (2000),(12) SoFEA,(10) Yamamoto et al. (2013)(11)
EXE (25mg)- EVE (10mg)	NMA; BOLERO 2(8)	NMA; BOLERO 2(8)
TMX (40mg)	Adjusted indirect comparison; Milla-Santos (2001),(13) NMA	Adjusted indirect comparison; Milla-Santos (2001),(13) NMA

* Obs: FUL foi o tratamento referência na NMA e foi modelado utilizando o estudo MONARCH 2

1.10.1 Sobrevida livre de progressão

Duas avaliações para a progressão da doença foram conduzidas no estudo MONARCH 2; por investigador (INV) e por um comitê de revisão independente (CRI). Para o modelo utilizamos as progressões obtidas por INV no estudo MONARCH 2, uma vez que os estudos dos comparadores também utilizaram progressões obtidas por INV. A utilização de INV nos permitiu alinhar o estudo MONARCH 2 com os estudos dos comparadores.

Os dados de sobrevida livre de progressão para ABE-FUL e FUL foram estimados da população com intenção de tratar do estudo MONARCH 2 (Figura 2).

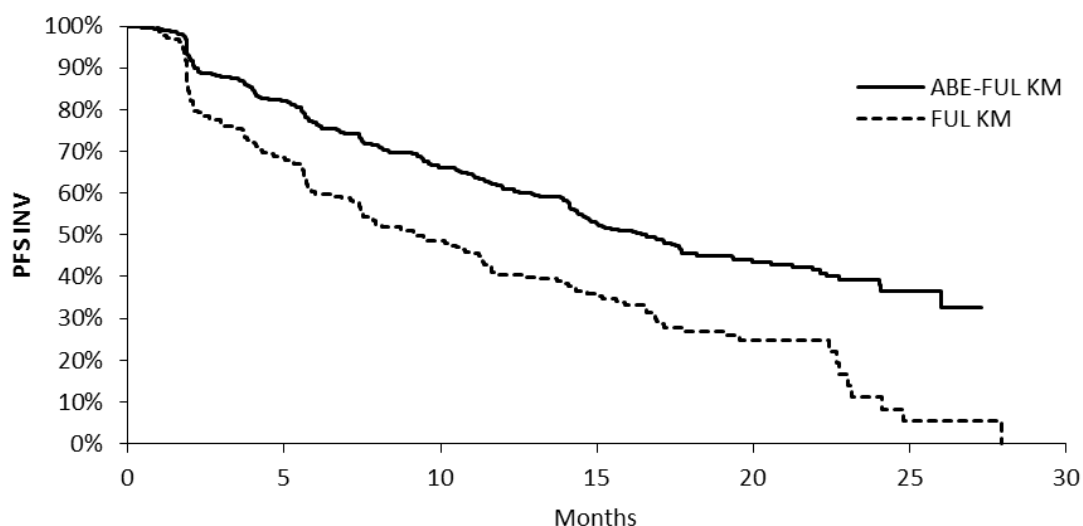


Figura 2. Curva de *Kaplan-Meier* da sobrevida livre de progressão (PFS) de ABE-FUL e FUL

Realizamos uma avaliação para selecionarmos o modelo paramétrico mais apropriado para realizar as extrapolações necessárias. Diversos métodos foram utilizados e chegamos a conclusão que a distribuição de Weibull apresentou melhores ajustes aos dados do estudo.

A sobrevida livre de progressão para EXE e EXE-EVE foram estimadas com base na sobrevida livre de progressão do FUL do estudo MONARCH 2 (Tabela 3).

Tabela 3: Comparação indireta ajustada entre TMX e FUL 500mg.

Comparador	SLP
ABE-FUL	0,55 (0,41; 0,75)
EXE	1,45 (1,10; 2,04)
EXE –EVE	0,65 (0,44; 1,03)
FUL	Referência

Para estimar a sobrevida livre de progressão do TMX, foi necessário realizar uma comparação indireta ajustada entre TMX e FUL (Tabela 4) e para isso utilizamos o estudo de Milla-Santos (2001) e o MONARCH 2.

Tabela 4: Comparação indireta ajustada entre TMX e FUL 500mg.

	SG	SLP	Referência
TOR vs. TMX	0,97 (0,74; 1,29)	1,02 (0,8; 1,32)	Milla-Santos 2001
TOR vs. FUL500mg	0,76 (0,5; 1,15)	1,08 (0,74; 1,59)	MONARCH 2
Comparação indireta ajustada TMX vs. FUL 500mg	0,78 (0,47; 1,29)	1,06 (0,67; 1,68)	

As extrapolações para todos os tratamentos estão apresentadas na Figura 3.

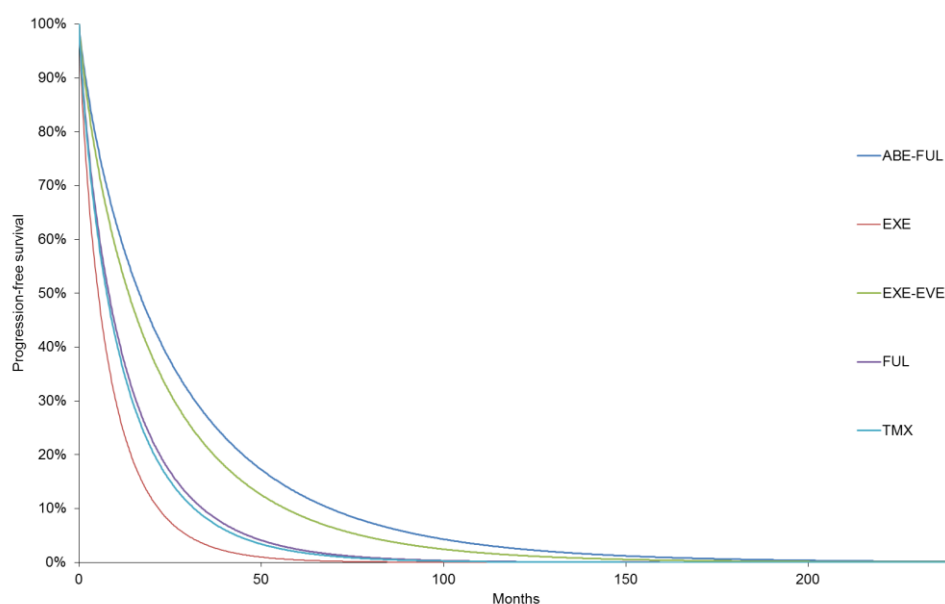


Figura 3: Extrapolação da sobrevida global livre de progressão para todos os comparadores.

1.10.2 Sobrevida global

Os dados de sobrevida global para ABE-FUL e FUL foram estimados da população com intenção de tratar do estudo MONARCH 2 (Figura 4).

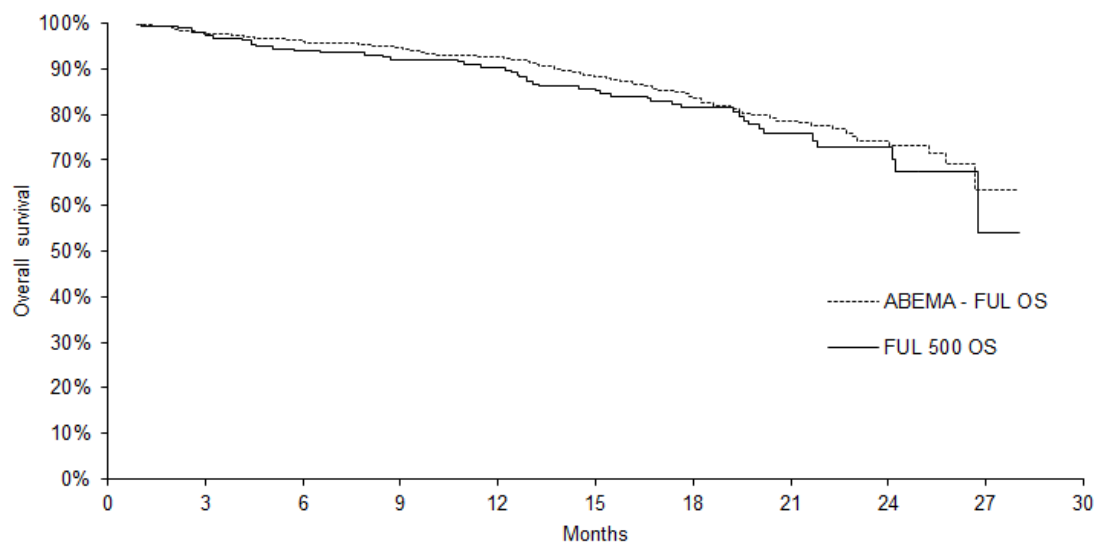


Figura 4: Curva de *Kaplan-Meier* da sobrevida global para ABE-FUL e FUL.

Da mesma forma que realizamos uma avaliação para selecionarmos o modelo paramétrico mais apropriado para realizar as extrapolações necessárias para sobrevida livre de progressão, realizamos para a sobrevida global. Novamente chegamos a conclusão que a distribuição de Weibull apresentou melhores ajustes aos dados do estudo.

As estimativas para os comparadores foram realizadas da mesma forma como para a sobrevida livre de progressão e as extrapolações de sobrevida global para todos os tratamentos estão apresentados na Figura 5.

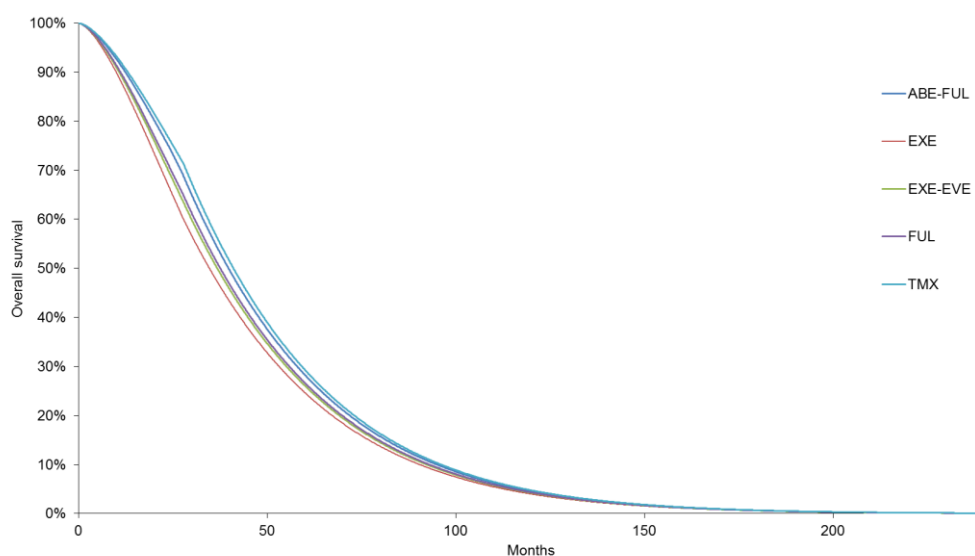


Figura 5: Sobrevida Global de todos os comparadores.

1.10.3 Eventos adversos

Foram incluídos na modelagem econômica todos os eventos de grau 3 ou 4 e que ocorreram em mais de 5% dos pacientes em pelo menos um comparador.

A Tabela 5 apresenta a incidência dos eventos adversos incluídos no modelo.

Tabela 5: Incidência de eventos adversos, por comparador.

Eventos Aversos	ABE-FUL	EXE	EXE-EVE	FUL	TMX
Anemia	7,26%	0,00%	7,05%	0,90%	0,90%
Diarréia	13,38%	0,00%	2,07%	0,45%	0,45%
Dispneia	2,72%	0,00%	4,98%	1,35%	1,35%
Elevação de Gamaglutamiltransferase (GGT)	1,81%	2,94%	7,05%	0,45%	0,45%
Hiperglicemia	0,68%	0,00%	4,98%	0,45%	0,45%
Leucopenia	8,84%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Neutropenia	26,53%	0,00%	0,00%	1,79%	1,79%
Estomatite	0,45%	0,00%	8,09%	0,00%	0,00%

Fonte: ABE-FUL, MONARCH 2; EXE, BOLERO 2; EXE-EVE, BOLERO 2; FUL, MONARCH 2; Turner 2015; TMX, assumido igual ao FUL

1.10.4 Duração da Terapia

Uma análise da duração da terapia foi conduzida para modelar a taxa de descontinuação ao tratamento e permitir uma estimativa mais precisa dos custos dos tratamentos para ABE-FUL e seus comparadores.

A duração da terapias ABE-FUL e FUL foram estimadas a partir dos dados do estudo MONARCH 2. A curva de *Kaplan-Meier* para o tempo de descontinuação do tratamento estão apresentados na Figura 6.

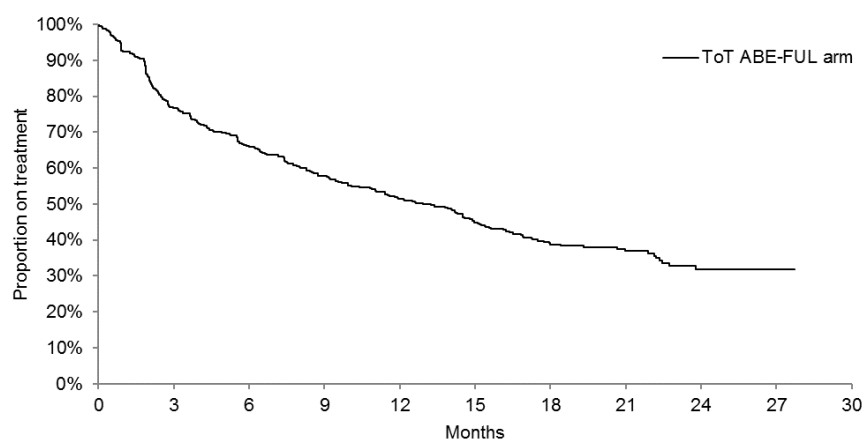


Figura 6: Curva de *Kaplan-Meier* da duração da terapia para ABE-FUL.

O processo de seleção do melhor modelo paramétrico utilizado foi o mesmo utilizado para a PFS. Para mantermos as distribuições consistentes com aquela escolhida para a PFS, novamente utilizamos a distribuição de Weibull para a extrapolação (Figura 7)

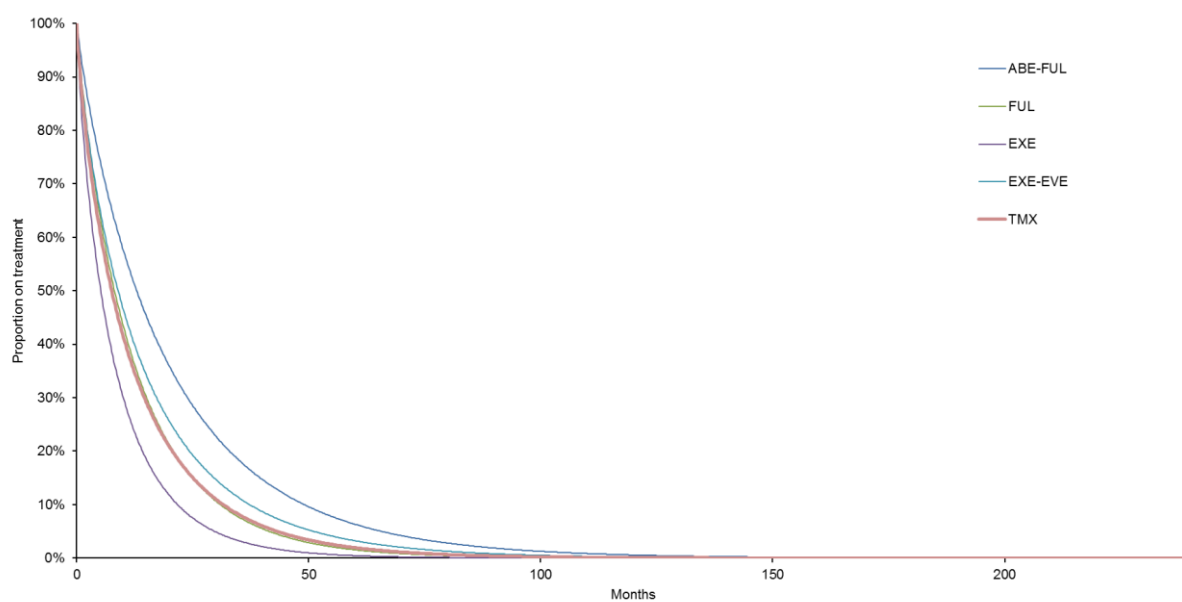


Figura 7: Extrapolações de duração da terapia para todos os comparadores.

1.11 Padrão de uso de recursos e custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados aos tratamentos e administração, acompanhamento, manejo de eventos adversos e custos relacionados ao fim da vida.

1.11.1 Aquisição de medicamentos

O custo da aquisição dos medicamentos foi calculado seguindo a intensidade relativa das dosagens (RDI) e o dado da média da superfície corporal dos pacientes. Foram considerados três metodologias para desperdício de dose:

Desperdício de dose: Seleção de uma apresentação que resultará no menor custo de aquisição com relação a dosagem do ciclo.

Optimização de dose: Mix de diferentes apresentações de dose que resultam no menor custo de aquisição.

Compartilhamento de dose: O custo é acumulado somente para o total de medicamento administrado, a apresentação da dose será a que possui o menor custo por miligrama.

Para o modelo de custo efetividade foi utilizada a metodologia de desperdício de dose (Tabela 6)

Tabela 6: Regimes de tratamentos.

Tratamento	Estudo	Dose (mg)	Admin. por ciclo	Tamanho do ciclo	RDI
ABE-FUL	MONARCH 2	ABE: 150mg	ABE: 56	28	ABE: 100%
		FUL: 500mg	FUL: 1 (2 no ciclo 1 e 1 após)		FUL: 100%
FUL	MONARCH 2	500mg	1 (2 no ciclo 1 e 1 após)	28	100%
EXE	BOLERO 2	25mg	28	28	100%
EXE-EVE	BOLERO 2	EXE: 25mg	EXE: 28	28	EXE: 100%
		EVE: 10mg	EVE: 28		EVE: 100%
TMX	Stenbygaard (1993)	40mg	28	28	100%

Sob a perspectiva do SSS, os preços dos medicamentos foram obtidos pela lista oficial publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando o preço fábrica com 18% de ICMS (PF 18%). (14)

A Erro! Fonte de referência não encontrada. 7 apresenta os custos unitários de cada um dos medicamentos incluídos na análise.

Tabela 7: Custos dos medicamentos

Medicamento	Oral/IM	Mg por ampola	MI por ampola	mg por comprimido	Comprimidos por embalagem	Preço por embalagem	Fonte	Comentário
Abemaciclibe	Oral	-	-	150	60	R\$ 15.841,99	<u>Lilly Brasil</u>	Aguardando aprovação oficial do preço
Fulvestranto	IM	250	5	-	-	R\$ 3.441,47	<u>Lista CMED 09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Faslodex: medicamento de referência)
Exemestano	Oral	-	-	25	30	R\$ 760,18	<u>Lista CMED 09/14/2018</u>	PF0%ICMS (Aromasin: medicamento de referência)
Everolimo	Oral	-	-	10	30	\$12.483,44	<u>Lista CMED 09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Afinitor: medicamento de referência)

Tamoxifeno	Oral	-	-	20	30	R\$ 216,84	<u>Lista</u> <u>CMED</u> <u>09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Nolvadex D: medicamento de referência)
Capecitabina	Oral	-	-	150	60	R\$ 394,22	<u>Lista</u> <u>CMED</u> <u>09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Xeloda: medicamento de referência)
Paclitaxel	IV	100	16,7	-	-	R\$ 2.764,35	<u>Lista</u> <u>CMED</u> <u>09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Taxol: medicamento de referência)
Vinorelbina	IV	10	1	-	-	R\$ 244,93	<u>Lista</u> <u>CMED</u> <u>09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Navelbine: medicamento de referência)
Eribulina	IV	1	2	-	-	R\$ 1.341,58	<u>Lista</u> <u>CMED</u> <u>09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Halaven: medicamento de referência)
Ciclofosfamida	IV	1000	75	-	-	R\$ 50,70	<u>Lista</u> <u>CMED</u> <u>09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Genuxal:

medicamento de
referência)

1.11.2 Administração do medicamento

Para paclitaxel, docetaxel, eribulina e vinorelbina foi considerado o custo de administração de droga intravenosa sendo de R\$377,73. 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 8 apresenta o detalhamento destes custos.

Apenas para fulvestranto foi considerado o custo de administração de droga intramuscular sendo de R\$155,39. Esse custo foi calculado a partir da 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 9 apresenta o detalhamento destes custos.

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

Tabela 8: Custos para administração de drogas intravenosa.

Recursos para infusão (intravenoso)	% uso	Quantidad e	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Taxa de sala	100%	1	R\$ 65,00	R\$ 65,00	Planserv	71.00.301-X
Taxa de infusão/aplicação/punção	100%	1	R\$ 30,00	R\$ 30,00	Planserv	73.00.304-X
Profissional farmacêutico (1 hora)	100%	1	R\$ 28,05	R\$ 28,05	Piso salarial	-
Profissional de enfermagem (1 hora)	100%	1	R\$ 26,45	R\$ 26,45	Piso salarial	-
Curativo 10 cm	100%	1	R\$ 3,24	R\$ 3,24	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0128274
luva cirúrgica 7,0 (par)	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	Revista SIMPRO HOSPITALAR	5195048
Luva procedimento	100%	3	R\$ 0,33	R\$ 0,98	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0241470
Compressa de gaze pacote com 10	100%	1	R\$ 1,80	R\$ 1,80	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0110506
Polifix 2 vias	100%	1	R\$ 5,50	R\$ 5,50	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0150881
SF 0,9% 100 mL	100%	1	R\$ 5,61	R\$ 5,61	CMED, PF18% 08/2018	52091210001360 3

						52010090315741
SF 0,9% 500 mL	100%	1	R\$ 5,77	R\$ 5,77	CMED, PF18% 08/2018	5
				R\$	Revista SIMPRO	
Equipo bomba	100%	1	R\$ 195,56	195,56	HOSPITALAR	0000042
					Revista SIMPRO	
Seringa desc 10 mL	100%	2	R\$ 1,40	R\$ 2,80	HOSPITALAR	0175036
					Revista SIMPRO	
Seringa desc 20 mL	100%	1	R\$ 2,42	R\$ 2,42	HOSPITALAR	0074275
					Revista SIMPRO	
Agulha desc 40x12	100%	3	R\$ 0,28	R\$ 0,84	HOSPITALAR	0120270
				R\$		
Total				377,73		

Tabela 9: Custos para administração de drogas intramuscular (subcutâneo).

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

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

1.11.3 Pré-medicações

Pré-medicações não foram incluídas nesse modelo, uma vez que nenhuma delas é prescrita para nenhum comparador utilizado.

1.11.4 Melhores cuidados de suporte

Para identificação dos medicamentos que fazem parte dos melhores cuidados de suporte (BSC), foram consultados guias clínicos (1,3), o estudo MONARCH 2 para doença estável e estudo MONARCH 1 para progressão da doença. BSC é definido como o tratamento que pacientes receberão para o controle de sua doença, isso inclui custos com opióides, antieméticos, antidepressivos, ansiolíticos, medicamentos para doença tromboembólica associada ao crescimento do câncer.

Os tratamentos foram identificados no relatório do estudo clínico (CSR) do estudo MONARCH 2 e selecionados de acordo com a maior utilização durante o estudo. Um resumo dos tratamentos e utilização de recursos está na Tabela 10; os custos com o BSC estão na Tabela 11.

Tabela 10: Componentes do BSC e uso de recursos.

Componentes do BSC	Medicação	Proporção	Unidades por dia	Duração em dias	Frequência por unidade	Uso de recurso por semana	Referência	Comentários
Controle da Dor	Oxicodona	9,49%	200,00	Contínuo	Diariamente	1400,00	MONARCH 2	Assumida metade da dose diária máxima(mg) para oxicodona de liberação imediata
Antieméticos e Antinauseantes	Ondansetrona	9,79%	16,00	5	Diariamente	112,00	MONARCH 2	8mg a cada 12 horas por até 5 dias
Depressão ou ansiedade	Alprazolam	8,28%	500,00	5	Diariamente	3500,00	MONARCH 2	250 microgramas 2-3 vezes por dia
Doença tromboembólica venosa associada ao Cancer	Rivaroxabana	3,46%	30,00	21	Diariamente	210,00	MONARCH 2	15 mg duas vezes por dia. Dose recomendada para tratamento inicial de trombose venosa profunda
Fatores de Crescimento	Filgrastim	4,22%	333,50	14	Semanalmente	333,50	MONARCH 2	5mcg/kg diariamente por até 14 dias para a redução de neutropenia e incidência de neutropenia febril

*Não opióides não foram incluídos pois foram considerados inconsequentes para o modelo de custo-efetividade

Tabela 11: Componentes do BSC

Tratamento BSC	Custo unitário	Referência
Oxicodona	R\$0,54	Lista CMED 09/14/2018: Ministério da Saúde (Brasil). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)
Ondansetrona	R\$0,61	Lista CMED 09/14/2018: Ministério da Saúde (Brasil). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)
Alprazolam	R\$0,00	Lista CMED 09/14/2018: Ministério da Saúde (Brasil). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)
Rivaroxabana	R\$0,00	Lista CMED 09/14/2018: Ministério da Saúde (Brasil). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)
Filgrastim	R\$31,99	Lista CMED 09/14/2018: Ministério da Saúde (Brasil). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)

1.11.5 Acompanhamento

Os itens do acompanhamento foram identificados do estudo MONARCH 2 (15) para doença estável, do estudo MONARCH 1 (16) para progressão da doença e *NICE clinical guidelines* (4). O acompanhamento é definido como o monitoramento dos pacientes. Os itens incluem: Exames de imagem, avaliações físicas, eletrocardiograma, exames de sangue completos, exames bioquímicos, consultas e visitas de profissionais da saúde. Os itens do acompanhamento, proporções e frequências estão listados na Tabela 12 e os custos estão listados na Tabela 13.

Tabela 12: Uso de recursos para o acompanhamento.

Estado	Itens	Proporção	Frequência	Referência
Doença estável	Tomografia	89,6%	1 por ciclo alternado	MONARCH 2
	Ressonância	6,6%	1 por ciclo alternado	MONARCH 2
	<i>PET scan</i>	3,9%	1 por ciclo alternado	MONARCH 2
		2,50%	1 por ciclo alternado	MONARCH 2
	Raio-x		1 por ciclo alternado	MONARCH 2
	Electrocardiograma	100%	1 por ciclo alternado	MONARCH 2
	Hemograma	100%	1 por ciclo	MONARCH 2

Estado	Itens	Proporção	Frequência	Referência
Progressão da doença	Exame bioquímico	100%	1 por ciclo	MONARCH 2
	Consulta com Oncologista	100%	1 por ciclo	MONARCH 2
	Visita de clínico geral	100%	1 por mês	<i>NICE clinical guidelines</i>
	Enfermeira da comunidade	100%	1 por quinzena	<i>NICE clinical guidelines</i>
	Enfermeira clínica especialista	100%	1 por mês	<i>NICE clinical guidelines</i>
	Tomografia	85,8%	1 por ciclo alternado	MONARCH 1 (16)
	Ressonância	8,9%	1 por ciclo alternado	MONARCH 1
	<i>PET scan</i>	5,3%	1 por ciclo alternado	MONARCH 1
	Electrocardiograma	100%	1 por ciclo	MONARCH 1
	Hemograma completo	100%	1 por ciclo	MONARCH 1
	Exame bioquímico	100%	1 por ciclo	MONARCH 1
	Consulta com Oncologista	100%	1 por ciclo	MONARCH 1
	Visita de clínico geral	100%	1 por quinzena	<i>NICE clinical guidelines</i>
	Enfermeira da comunidade	100%	1 por semana	<i>NICE clinical guidelines</i>
	Enfermeira clínica especialista	100%	1 por semana	<i>NICE clinical guidelines</i>
	Terapeuta	100%	1 por quinzena	<i>NICE clinical guidelines</i>

Tabela 13: Custos dos itens de acompanhamento

Itens	Custos	Referência
Tomografia	R\$1.235,72	CBHPM 2016: Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos - CBHPM. AMB; 2016, Unidas 2017
Ressonância	R\$2.469,30	CBHPM 2016: Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos - CBHPM. AMB; 2016, Unidas 2017
<i>PET scan</i>	R\$1.235,72	CBHPM 2016: Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos - CBHPM. AMB; 2016, Unidas 2017
Raio-X	R\$65,54	CBHPM 2016: Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos - CBHPM. AMB; 2016, Unidas 2017
Eletrocardiograma	R\$49,27	CBHPM 2016: Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos - CBHPM. AMB; 2016, Unidas 2017
Hemograma completo	R\$17,02	CBHPM 2016: Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos - CBHPM. AMB; 2016, Unidas 2017
Bioquímica do soro	R\$95,66	CBHPM 2016: Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos - CBHPM. AMB; 2016, Unidas 2017
Consulta com Oncologista	R\$91,65	CBHPM 2016: Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos - CBHPM. AMB; 2016, Unidas 2017
Visita de clínico geral	R\$91,65	CBHPM 2016: Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos - CBHPM. AMB; 2016, Unidas 2017
Terapeuta	R\$108,46	CBHPM 2016: Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos - CBHPM. AMB; 2016, Unidas 2017

1.11.6 Tratamento terminal

Os custos com tratamento terminal foram atribuídos para todos os pacientes que morreram no modelo. Os pacientes poderiam receber o tratamento em hospitais, hospícios ou em casa com o auxílio da comunidade. O custo utilizado por tratamento terminal foi de R\$54.751,20.

1.11.7 Eventos adversos

Todos os eventos adversos relacionados aos tratamentos também foram custeados e incluídos no modelo. 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 2 e no estudo de Fernandes et al. (2011), (17) e ajustados pela inflação.

Tabela 14: Incidência de evento adverso por tratamento e custo de cada evento adverso

	Elevação										Fonte
	Anemi a	Asten ia	Diarrei a	Dispne ia	Gamma- glutamilt ransf erase	Hiperglic emia	Infecçã o	Leucope nia	Neutrope nia	Estomatite	
ABE- FUL	7,3%	2,7%	13,4%	2,7%	1,8%	0,7%	0,0%	8,8%	26,5%	0,5 %	MONARC H 2 (5)
FUL	0,9%	0,4%	0,4%	1,3%	0,4%	0,4%	0,0%	0,0%	1,8%	0,0 %	MONARC H 2 (5)
EXE	0,0%	0,4%	0,0%	0,0%	2,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0 %	BOLERO 2 (8) (Yardley 2013) (18)
EXE- EVE	7,1%	2,1%	2,1%	5,0%	7,1%	5,0%	0,0%	0,0%	0,0%	8,1 %	BOLERO 2 (8) (Yardley 2013) (18)
TAM	0,0%	0,0%	2,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	5,0%	0,0%	0,0 %	Hayes 1995 (19)

Custo por evento	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
	4.350,53	439,38	1.860,65	1.103,66	513,78	203,49	4.557,02	1.343,71	1.343,71	1.099,94

ABE-FUL: Abemaciclibe em combinação com fulvestranto; FUL: Fulvestranto; EXE: Exemestano; EXE-EVE: Exemestano em combinação com everolimo; 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 diretrizes clínicas 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 15: Relative Dose Intensity (RDI) para cada medicação

Medicação	RDI	Fonte
Abemaciclibe	80,60%	Média em MONARCH 2
Fulvestranto	97,90%	Média no braço placebo de MONARCH 2. (no braço abemaciclibe de MONARCH 2, fulvestranto teve a intensidade de dose média de 95.7%. No PALOMA3, fulvestranto em monoterapia teve a intensidade de dose média de 98%.)
Anastrozol	100,00 %	Hipótese
Letrozol	100,00 %	Hipótese
Exemestano	100,00 %	Hipótese
Evelorimus	100,00 %	Hipótese
Tamoxifeno	100,00 %	Premissa de tratamento oral de 100%

2. **Desperdício:** O modelo levou em consideração o desperdício de dose que foi apresentado no item 1.11.1 desse relatório

1.11.8 Hospitalizações

Os custos das hospitalizações foram estimados pela combinação da probabilidade da hospitalização, uma estimativa do tempo de permanência do paciente e o custo unitário por dia. As taxas de hospitalizações foram estimadas baseadas na análise dos dados do estudo MONARCH 2 (Tabela 16). A taxa de hospitalizações foi calculada baseada no número total de hospitalizações e no número de dias de acompanhamento:

$$Taxa\ por\ semana = \frac{Número\ total\ de\ Hospitalizações}{Acompanhamentos\ totais\ por\ semana}$$

Tabela 16: Taxas de hospitalizações e dados de probabilidade.

Coorte	Tratamento	Hospitalizações totais	Acompanhamento total (dias)	Taxa de hospitalizações/semana	Probabilidade de hospitalizações/semana
Cenário base:					
Doença estável	ABE-FUL and FUL	86	214841	0,003	0,003
Progressão	ABE-FUL and FUL	11	11393	0,007	0,007
Cenários:					
Total	ABE-FUL and FUL	97	226234	0,003	0,003
Doença estável	ABE-FUL	68	151079	0,003	0,003
progressão	ABE-FUL	6	6120	0,007	0,007
Total	ABE-FUL	74	157199	0,003	0,003
Doença estável	FUL	18	63762	0,002	0,002
Pós progressão	FUL	5	5273	0,007	0,007
Total	FUL	23	69035	0,002	0,002

O custo unitário por dia foi obtido da Pesquisa Unidas (2017) e convertido para o custo por hospitalização baseado em uma média de permanência (Tabela 17).

Tabela 17: Custo das Hospitalizações

	Custo por paciente- dia	Média do período de permanência	Custo estimado por hospitalizaçã o	Referência
Hospitaliza ção	R\$ 3.910,80	7,78	R\$502,51	Unidas (2017)

1.11.9 Terapia para progressão da doença

As terapias para progressão da doença foram incluídas na análise como um custo médio ponderado. Isso foi feito tendo em vista que as diferenças nos desfechos associadas a essas terapias não iriam diferir entre os comparadores a ponto de impactar as estimativas da custo-efetividade.

No estudo MONARCH 2, 51% dos pacientes receberam algum tipo de terapia sistêmica após descontinuação. As terapias selecionadas para serem incluídas no modelo precisariam ter sido recebidas por mais de 10% dos pacientes ou no estudo MONARCH 2 ou nas publicações utilizadas na Metanálise em rede (Network meta-analysis, NMA) para os comparadores. As seguintes terapias foram selecionadas para a progressão da doença: Capecitabina (CAP), Paclitaxel (PAC), Vinorelbina (VNB), Eribulina (ERI), FUL, EXE, EVE, Ciclofosfamida (CYC), Gemcitabina (GEM) e Bevacizumabem (BEV).

Baseado em dados clínicos recebidos, foi assumido que os pacientes não seriam retratados com o mesmo tratamento pós progressão da doença. A distribuição das terapias pós progressão estão na Tabela 18.

Tabela 18: Distribuição das terapias para progressão da doença.

Terapia para progressão	Terapias				
	ABE- FUL	FUL	EXE	EXE- EVE	TMX
CAP	36,11%	35,67%	50,39%	53,98%	35,67%
PAC	36,11%	35,67%	0,00%	0,00%	35,67%
VNB	9,47%	12,97%	23,39%	15,75%	12,97%
CYC	8,29%	5,67%	16,20%	20,24%	5,67%
GEM	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
BEV	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Um resumo dos custos semanais para a progressão da doença associados a cada tratamento da doença estável poder ser visto na Tabela 19.

Tabela 19: Resumo dos custos dos tratamentos para progressão da doença por comparador.

Comparador (Doença estável)	Custo para progressão
ABE-FUL	R\$42.814,43
EXE	R\$38.435,31
EXE-EVE	R\$25.465,58
FUL	R\$67.665,41
TMX	R\$76.000,91

1.12 Qualidade de vida relacionada a saúde

1.12.1 *Utilities* dos estados de saúde

O modelo precisou da qualidade de vida relacionada a saúde (HRQol) tanto para o estado de saúde da doença estável quanto para a progressão da doença. As *utilities* dos estados de saúde foram adquiridas por uma análise EQ-5D-5L coletado no estudo MONARCH 2. As *utilities* estão apresentadas na Tabela 20.

Tabela 20: *Utilities* dos estados de saúde

Estado de saúde	<i>Utilities</i>
Doença estável	0,748
Progressão da doença	0,706

1.12.2 *Disutilities* dos eventos adversos

O impacto dos eventos adversos (EA) no HRQol foi incorporado aplicado uma redução da QALY para cada evento. A redução esperada da QALY associada a cada evento adverso foi determinada pela combinação da redução da *utility* para cada evento, a duração do evento e a proporção de pacientes que tiveram o evento.

$$\text{Red. da QALY} = \% \text{ Pacientes EA} \times \text{Redução da utility EA} \times \text{Duração do EA em anos}$$

A redução de *utilities* para os eventos adversos que não foram reportados no estudo de Hudgens (2016) foram baseados nos estudos de *utilities* conduzidos em tumores sólidos (Tabela 21).

Tabela 21: *Disutilities* dos eventos adversos.

Evento adverso	Redução da <i>Utility</i>	Referência
Anemia	-0,119	Swinburn 2010(20)
Diarreia	-0,006	Hudgens 2016(21)
Dispnea	-0,029	Hudgens 2016(21) (assumido: igual a fadiga/astenia)
Hiperglicemia	-0,119	Swinburn 2010(20) (assumido: igual a anemia)
Leucopenia	-0,003	Hudgens 2016(21)
Neutropenia	-0,007	Hudgens 2016(21)
Estomatite	-0,269	Swinburn 2010(20) (disutility para mucosite apenas)

As durações dos eventos adversos estão apresentadas na Tabela 22

Tabela 22: Duração dos eventos adversos.

Evento adverso	Duração (dias)	Referência
Anemia	16,1	ID414 MS
Diarreia	6,0	MONARCH 2 (Sledge 2017)
Dispnea	12,7	ID414 MS (assumido: igual a fadiga)
Hiperglicemia	16,1	ID414 MS (assumido: igual a anemia)
Leucopenia	14,0	ID414 MS
Neutropenia	15,1	ID414 MS
Estomatite	4,0	ID414 MS (assumido: igual a inflamação da mucosa)

1.13 Resultados

1.13.1 Custo-Efetividade

Os resultados da análise de custo-efetividade estão apresentados na Tabela 23. Baseado na análise incremental total e desfecho de custos/QALY, ABE-FUL apresentou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$812.665 em comparação com o EXE e de R\$1.590.247 em comparação com TMX.

Tabela 23: Resultados de custo-efetividade incremental total.

Comparador	Custos	LYs	QALYs	RCEI de ABE-FUL vs. comparador (por QALY)
EXE	R\$310.267	3,20	1,79	R\$821.665
TMX	R\$360.477	3,57	2,05	R\$1.590.247
FUL	R\$382.322	3,36	1,96	R\$1.045.192
EXE-EVE	R\$486.424	3,31	2,09	R\$1.249.826
ABE-FUL	R\$701.236	3,50	2,26	-----

Ext. dominado: Tratamento menos efetivo e com maior RCEI.

1.13.2 Análise de Sensibilidade Probabilística

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza.

A análise de sensibilidade probabilística representa um elemento importante na avaliação de um modelo econômico. É usada como forma de se representar as variações entre pacientes encontradas na prática clínica. Neste tipo de análise, os diversos parâmetros do modelo são variados simultaneamente. A cada nova iteração, uma coorte simulada de pacientes é criada, cada qual com suas características próprias, de forma a refletir a variação entre pacientes vista na prática clínica. Cada um destes pacientes que integram a coorte simulada tem sua própria variação de custo e efetividade, gerando, assim, uma RCEI própria.

A partir destes dados é possível avaliar, através da análise de quadrantes, qual a probabilidade média do procedimento ser custo-efetivo e estar dentro de um limite de disposição a pagar, podendo, assim, ser chamado de custo-efetivo.

A distribuição conjunta dos custos incrementais e das QALYs para todos os comparadores estão na Figura 8.

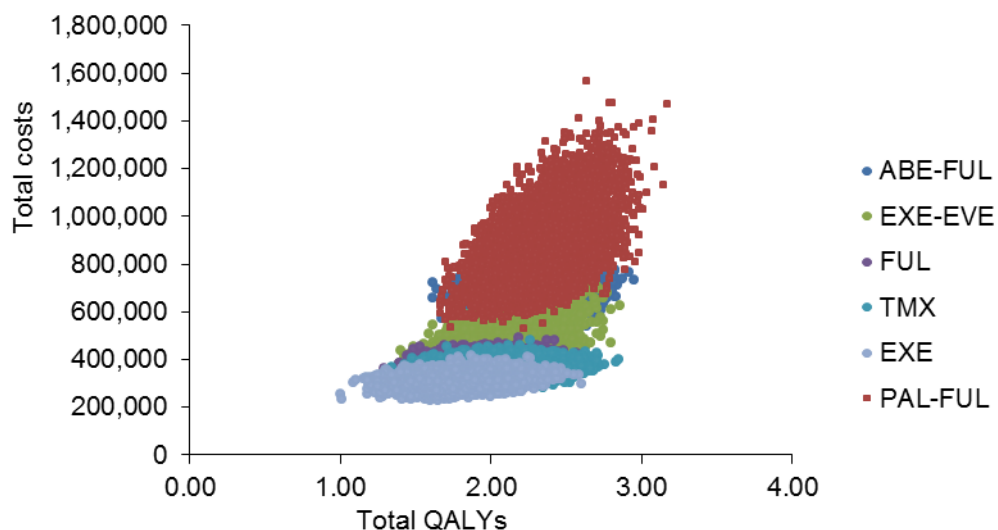


Figura 8: Simulações probabilísticas

A probabilidade, utilizando um limite de disposição a pagar de R\$ 94.761 por QALY, equivalente a três vezes o PIB per capita nacional, no ano de 2017 (22) estão apresentados na Tabela 24

Tabela 24: Probabilidade de custo-efetividade

Comparador	Probabilidade de custo-efetividade em uma disposição a pagar de R\$94.761 por QALY
TMX	73,1%
FUL	23,9%
EXE	2,9%
EXE-EVE	0,0%
ABE-FUL	0,0%

1.14 CONCLUSÃO

O estudo MONARCH 2 e a NMA mostraram que o tratamento ABE-FUL apresentou uma melhora nas estimativas de sobrevida livre de progressão quando comparado aos tratamentos comparadores, o que se traduziu em ganhos estimados de QALY no

modelo. O maior custo do ABE-FUL ocorreu predominantemente pelo maior custo de obtenção do medicamento e maior custo de acompanhamento dos pacientes devido as melhoras na sobrevida livre de progressão. Os pacientes do estudo MONARCH 2 que receberam ABE-FUL permaneceram em tratamento por maiores períodos. Nessa análise o tratamento ABE-FUL apresentou uma RCEI de R\$ 1.590.247 por QALY ganha quando comparado ao TMX.

1.15 REFERÊNCIAS

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology—v.2.2017: Breast Cancer. 2017;
2. Carlson RW, Edge SB. Breast cancer treatment guidelines. Breast Surg Tech Interdiscip Manag. 2012;287–94.
3. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)†. Ann Oncol. 2014;25(10):1871–88.
4. Coleman RE. Advanced Breast Cancer: Diagnosis and Treatment. National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline 2009 — An Opportunity Missed. Clin Oncol. 2009 Jun;21(5):365–7.
5. 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.
6. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e. Diretrizes Metodológicas - Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. 2009. 132 p.
7. D DB, EF DB. Clinical calorimetry: Tenth paper a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med. 1916 Jun 1;XVII(6_2):863–71.
8. 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.
9. Campos SM, Guastalla JP, Subar M, Abreu P, Winer EP, Cameron DA. A Comparative Study of Exemestane Versus Anastrozole in Patients with

Postmenopausal Breast Cancer with Visceral Metastases. Clin Breast Cancer. Elsevier Inc.; 2009 Feb;9(1):39–44.

10. Johnston SRD, Kilburn LS, Ellis P, Dodwell D, Cameron D, Hayward L, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentr. Lancet Oncol. Johnston et al. Open Access article distributed under the terms of CC BY-NC-SA; 2013 Sep;14(10):989–98.
11. Iwase H, Yamamoto Y, Ishikawa T, Hozumi Y, Ikeda M, Iwata H, et al. Phase II randomized trial of toremifene 120 mg compared with exemestane 25 mg after prior nonsteroidal aromatase inhibitor in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer . J Clin Oncol. 2012;30:5–7.
12. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, et al. Exemestane Is Superior to Megestrol Acetate After Tamoxifen Failure in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer: Results of a Phase III Randomized Double-Blind Trial. J Clin Oncol. 2000 Apr 7;18(7):1399–411.
13. Milla-Santos A, Milla L, Rallo L, Solano V. Phase III randomized trial of toremifene vs tamoxifen in hormonodependant advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2001;65(2):119–24.
14. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) - [Internet]. 2015. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>
15. Llombart A, Toi M, Klise SR, Frenzel M, Chan EM, Sledge GW. OT1-1-07 MONARCH 2 A randomized , double-blind , placebo-controlled , phase 3 study of fulvestrant with or without abemaciclib (LY2835219), a CDK4 / 6 inhibitor , for women with HR + , HER2- locally advanced or metastatic breast cancer. Sabcs. 2014;45(2):2835219.
16. Dickler MN, Tolane SM, Rugo HS, Cortes J, Dieras V, Patt D, et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, n patients with refractory HR+/HER2-metastatic breast cancer. Clin Cancer Res. 2017;23(17):5218–24.
17. 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.
18. 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.

19. 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.
20. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2010 May 15;26(5):1091–6.
21. Hudgens S, Taylor-Strokes G, De Courcy J, Kontoudis I, Tremblay G, Forsythe A, et al. Real-World Evidence on Health States Utilities in in Metastatic Breast Cancer Patients: Data from a Retrospective Patient Record Form Study and A Cross-Sectional Patient Survey. *Value Heal.* 2016 May;19(3):A157.
22. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Produto Interno Bruto [Internet]. 2015 [cited 2015 May 29]. Available from: <http://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-valores-correntes.html>

ANEXO 1. COMPARAÇÃO COM PALBOCICLIBE

Como cenário alternativo, uma comparação entre ABE-FUL vs PAL-FUL foi feita. Os resultados mostram que PAL-FUL possui um maior custo pois possui maior tempo de tratamento e os pacientes apresentam maior sobrevida livre de progressão. A melhora na sobrevida livre de progressão fez com que PAL-FUL obtivesse uma melhora de 0,1 na QALY. A RCEI foi dominante. (Tabela 1)

Esses resultados consideraram o custo de 21 comprimidos (75mg ou 100mg ou 125mg) de palbociclibe de R\$15.632.

As estimativas de eficácia foram retiradas da metanálise de comparação indireta, que incorporou o estudo PALOMA-3¹.

Tabela 1: Comparação entre PAL-FUL e ABE-FUL

Comparador	Custos	LYs	RCEI
ABE-FUL	R\$701.236	3,50	
PAL-FUL	R\$873.183	3,49	Dominante

¹ Harbeck N, Cristofanilli M, Ro J, et al. 1815 A double blind phase 3 trial of fulvestrant with placebo or palbociclib in pre- and post-menopausal women with hormone receptor-positive (HR+ve), HER2-negative (HER2-ve) metastatic breast cancer (MBC) that progressed on prior endocrine therapy (PALOMA 3): Detailed analysis of patient-reported outcomes. *European Journal of Cancer*;51:S270-S71. doi: 10.1016/S0959-8049(16)30767-5.

ANEXO 2. CUSTOS EVENTOS ADVERSOS

GGT elevation	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
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
CUSTO TOTAL - Elevação ALT				R\$ 513,78		

Anemia	% 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
TOTAL				R\$ 4.350,53		

Custo da transfusão de concentrado de hemácia

Doador	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
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
Total doador				R\$ 2.456,08		
Receptor	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
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
Total receptor				R\$ 1.568,45		
Transfusão de Concentrado de Hemácias Custo Total (3 bolsas)				R\$ 4.024,53		

Leukopenia/Lymphopenia/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		
-------------	--	--	--	--------------	--	--