

**Dossiê ANS - Verzenios® (abemaciclibe)
associado a inibidor de aromatase como terapia
endócrina inicial para pacientes com câncer de
mama avançado ou metastático RH-positivo e
HER2-negativo (MONARCH 3).**

Dr. Renan Orsati Clara

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

São Paulo
2019

Dr. Renan Orsati Clara

**Análise de impacto orçamentário – VERZENIOS® (abemaciclibe)
para o tratamento de pacientes com câncer de mama, associado a
inibidor de aromatase como terapia endócrina inicial para
pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-
positivo e HER2-negativo (MONARCH 3).**

Análise de impacto orçamentário apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do ABEMACICLIBE (VERZENIOS®) para o tratamento de pacientes com câncer de mama, associado a inibidor de aromatase como terapia endócrina inicial para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo (MONARCH 3). Este presente dossiê respeita as Políticas de Transparência da SBOC.

São Paulo
2019

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	4
LISTA DE FIGURAS	5
1. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	6
1.1. Objetivo	6
1.2. Comparadores	6
1.3. População elegível	7
1.4. Estimativa atual e futura do mercado	10
1.5. Custos	11
1.6. Resultados	21
1.7. Análise de sensibilidade	26
1.8. Conclusão	27
2. CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
3. REFERÊNCIAS	29
ANEXO 1. CUSTO EVENTOS ADVERSOS	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estimativa da população elegível para ABE-IA.	8
Tabela 2: Estimativa da distribuição atual do mercado.....	10
Tabela 3: Custo de cada medicação.	12
Tabela 4: Número médio de ciclos de tratamento por paciente.....	14
Tabela 5: Custo para administração de medicação intramuscular.	16
Tabela 6: Incidência de evento adverso por tratamento e custo de cada evento adverso.	18
Tabela 7: <i>Relative Dose Intensity</i> (RDI) para cada medicação.....	20
Tabela 8: Custo anual por tratamento por paciente (considera a quantidade de ciclos em 1 ano de tratamento por paciente).	21
Tabela 9: Custo total de tratamento por paciente (considera a quantidade média total de ciclos de tratamento por paciente).	22
Tabela 10: Impacto orçamentário.	24
Tabela 11: Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade.	26

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de seleção de pacientes elegíveis à ABE-FUL.....	8
Figura 2: Estimativa da população elegível para ABE-IA.....	10
Figura 3: Gráfico de Tornado: Análise de sensibilidade univariada.	27

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 associado a um inibidor de aromatase não-esteroidal (anastrozol ou letrozol) no tratamento inicial de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama RH-positivo (RH+) e HER2-negativo (HER2-), na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde.

1.2. Comparadores

Os comparadores incluídos na análise são aqueles disponíveis para o tratamento dos pacientes na pós-menopausa com câncer de mama RH+ e HER2- de acordo com o guideline 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 + anastrozol (ABE-ANA): 2 comprimidos de 150mg de abemaciclibe por dia + 1mg de anastrozol por dia (ciclo de 28 dias)
- Abemaciclibe + letrozol (ABE-LTZ): 2 comprimidos de 150mg de abemaciclibe por dia + 2,5mg de letrozol por dia (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 (ANA): 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)
- Tamoxifeno (TMX): 40mg por dia (ciclo de 28 dias)

Palbociclibe e ribociclibe estão indicados para tratamento destes pacientes no Brasil. Entretanto, como não estão disponíveis no ROL atual da ANS não foram incluídos na análise.

1.3. População elegível

O estudo MONARCH 3 comparou (4) o uso de abemaciclibe associado a um inibidor de aromatase não-esteroidal (ABE-IA) no tratamento de pacientes na pós-menopausa com câncer de mama RH+ e HER2- com recorrência locorregional ou metastático.

As pacientes elegíveis deveriam ter doença mensurável ou não mensurável, no caso de doença exclusivamente óssea conforme definido pelo RECIST v.1.1., e não deveriam ter recebido terapia sistêmica prévia para doença avançada. Foi permitido o tratamento endócrino anterior no cenário neoadjuvante ou adjuvante, desde que a paciente apresentasse um intervalo livre de doença > 12 meses após a conclusão da terapia endócrina. Os critérios de exclusão foram a presença de crise visceral, disseminação linfática ou carcinomatose leptomeníngea, câncer de mama inflamatório, evidência ou histórico de metástase no SNC, ou tratamento prévio com everolimo ou inibidores de CDK4/6.

A análise do impacto orçamentário avalia o provável impacto financeiro no sistema de saúde privado associado à incorporação de ABE-IA como um tratamento inicial para pacientes na pós-menopausa com câncer de mama RH+ e HER2- com recorrência locorregional ou metastático.

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

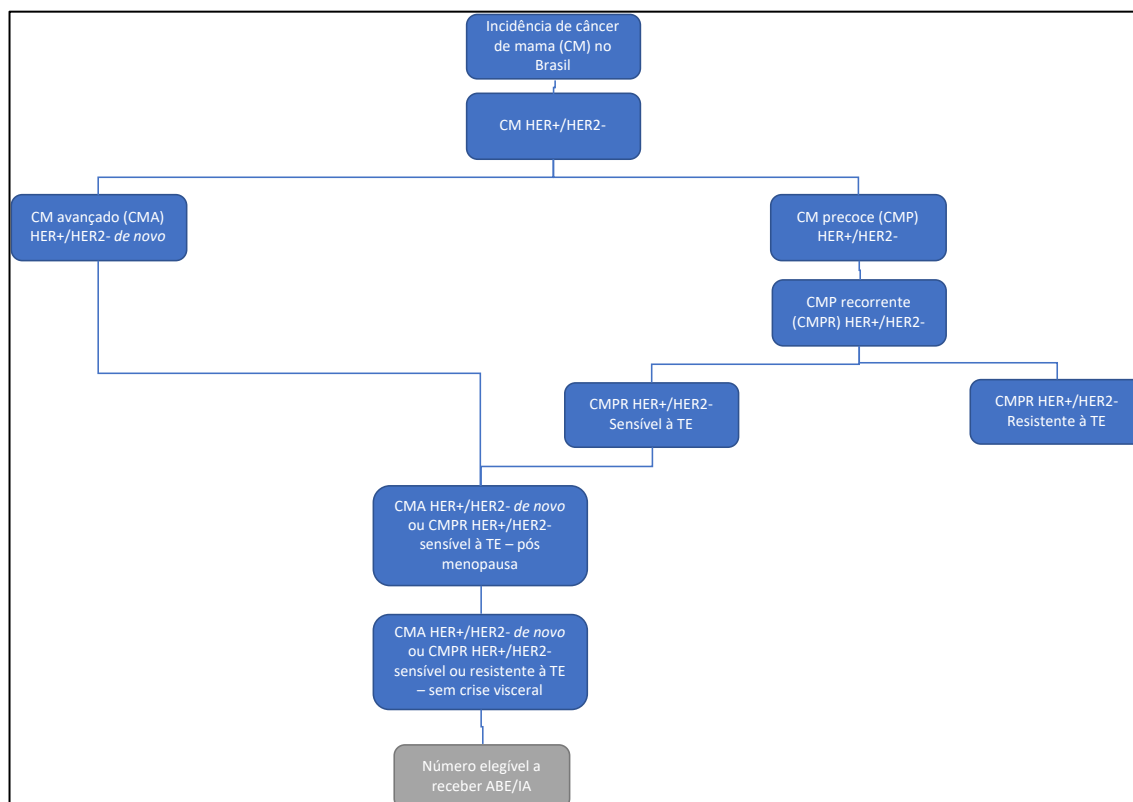


Figura 1: Fluxograma de seleção de pacientes elegíveis à ABE-FUL

CM: câncer de mama; CMP: câncer de mama precoce; CMPR: câncer de mama precoce e recorrente; TE: terapia endócrina; CMA: câncer de mama avançado; ABE/IA: abemaciclib em combinação com inibidor de aromatase não-esteroidal.

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-IA.

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 HER+/HER2- <i>de novo</i> ou CMPR HER+/HER2- sensível à TE		16.597	Calculado ¹ Opinião
Pós menopausa	80%	13.278	especialista
Sem crise visceral	90%	11.950	Opinião especialista
NÚMERO ELEGÍVEL PARA ABE/IA		11.950	

¹ 16.597 = 8.680+7.917. CM: câncer de mama; CMP: câncer de mama precoce; CMPR: câncer de mama precoce e recorrente; TE: terapia endócrina; CMA: câncer de mama avançado; ABE/IA: abemaciclibe em combinação com inibidor de aromatase não-esteroidal.

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

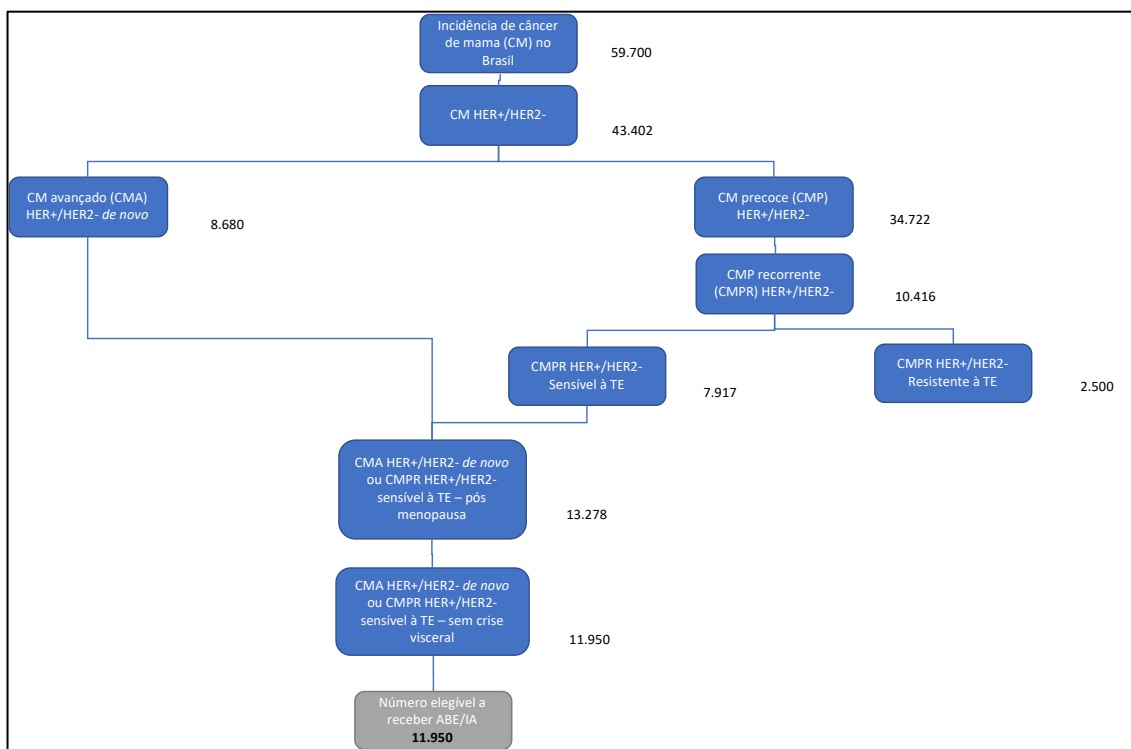


Figura 2: Estimativa da população elegível para ABE-IA.

1.4. Estimativa atual e futura do mercado

A tabela a seguir apresenta a estimativa da distribuição atual do mercado de tratamento de pacientes na pós-menopausa com câncer de mama RH+ e HER2- com recorrência locorregional ou metastático, entre as medicações incluídas nesta análise de impacto orçamentário.

Tabela 2: Estimativa da distribuição atual do mercado.

Medicamento	% de mercado	Número de pacientes
Fulvestranto	17,0%	2031
Anastrozol	23,0%	2748
Letrozol	23,0%	2748
Exemestano	21,0%	2509

Tamoxifeno	16,0%	1912
------------	-------	------

Para o mercado futuro estimou-se que ABE/IA 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/IA. Assim, todos os medicamentos perdem 5% do seu mercado para ABE/IA 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 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 medicamentos 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
Abemaciclibe + IA								
Abemaciclibe	Oral	-	-	150	60	R\$ 15.841,99	<u>Lilly Brasil</u>	Aguardando aprovação oficial do preço
Anastrozol	Oral	-	-	1	28	R\$ 712,86	<u>Lista</u> <u>Cmed</u> <u>09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Arimidex: reference drug)
Letrozol	Oral	-	-	2,5	28	R\$ 630,84	<u>Lista</u> <u>Cmed</u> <u>09/14/2018</u>	PF0%ICMS (Femara: reference drug)
Fulvestranto	IM	250	5	-	-	R\$ 3.441,47	<u>Lista</u> <u>Cmed</u> <u>09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Faslodex: reference drug)

Anastrozol	Oral	-	-	1	28	R\$ 712,86	<u>Lista</u> <u>Cmed</u> <u>09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Arimidex: reference drug)
Letrozol	Oral	-	-	2,5	28	R\$ 630,84	<u>Lista</u> <u>Cmed</u> <u>09/14/2018</u>	PF0%ICMS (Femara: reference drug)
Exemestano	Oral	-	-	25	30	R\$ 760,18	<u>Lista</u> <u>Cmed</u> <u>09/14/2018</u>	PF0%ICMS (Aromasin: reference drug)
Tamoxifeno	Oral	-	-	20	30	R\$ 216,84	<u>Lista</u> <u>Cmed</u> <u>09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Nolvadex D: reference drug)

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-IA	28,08
FUL	25,44
ANS	22,40
LET	22,40
EXE	14,31
TAM	14,36

ABE-IA: Abemaciclibe em combinação com inibidor de aromatase não esteroideal; FUL: Fulvestranto; ANS: Anastrozol; LET: Letrozol; EXE: Exemestano; 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.

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		

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.

	Alanina aminotransferase aumentada	anemia	Aspartato aminotransferase aumentada	diarréia	Hipertensão	leucopenia	linfopenia	náusea	Neutropenia	Fonte
ABE-IA	6,1%	5,5%	3,4%	9,2%	0,3%	8,3%	3,1%	0,9%	22,3%	MONARCH 3 CSR (4) (Tabela JPBM.7.26.)
FUL	1,3%	0,0%	1,3%	0,0%	1,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	FALCON - TA503
ANAS	1,2%	0,6%	0,6%	1,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,6%	0,0%	MONARCH 3 CSR (4) (tabela JPBM.7.26.)

LET	1,2%	0,6%	0,6%	1,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,6%	0,0%	MONAR CH 3 CSR (4) (tabela JPBM.7. 26.)
EXE	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	Iwata 2013 (8)
TAM	0,0%	0,0%	2,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	5,0%	0,0%	Hayes 1995 (9)
Custo por evento	R\$ 513,78	R\$ 4.350,53	R\$ 513,78	R\$ 1.860,65	R\$ 3.343,98	R\$ 1.343,71	R\$ 1.343,71	R\$ 2.289,75	R\$ 1.343,71	----- ----

ABE-IA: Abemaciclibe em combinação com inibidor de aromatase não-esteroidal; FUL: Fulvestranto; ANS: Anastrozol; LET: Letrozol; EXE: Exemestano; EXE-EVE: Exemestano em combinação com everolimus; 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 7: Relative Dose Intensity (RDI) para cada medicação.

Medicação	RDI	Fonte
Abemaciclibe	79,20%	MONARCH 3
Fulvestranto	100,00 %	Premissa
Anastrozol	100,00 %	MONARCH 3
Letrozol	100,00 %	MONARCH 3
Exemestano	100,00 %	Premissa
Tamoxifeno	100,00 %	Premissa: 100% para tratamento oral

2. **Desperdício:** no caso do fulvestranto que é uma medicação intramuscular o modelo permite uma análise de cenário em que se permite 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
Abemaciclibe + Anastrozol		R\$171.238, 69	R\$942,7 4	R\$0,00	R\$172.181, 43
<i>Abemaciclibe</i>		R\$152.653, 42	-	-	R\$152.653, 42
<i>Anastrozol</i>		R\$18.585,2 8	-	-	R\$18.585,2 8
Abemaciclibe + Letrozol		R\$169.100, 32	R\$942,7 4	R\$0,00	R\$170.043, 05
<i>Abemaciclibe</i>		R\$152.653, 42	-	-	R\$152.653, 42
<i>Letrozol</i>		R\$16.446,9 0	-	-	R\$16.446,9 0
Fulvestranto		R\$89.724,0 4	R\$73,55	R\$2.025,62	R\$91.823,2 1
Anastrozol		R\$9.292,64	R\$71,42	R\$0,00	R\$9.364,06

Letrozol	R\$8.223,45	R\$71,42	R\$0,00	R\$8.294,87
Exemestano	R\$9.248,86	R\$33,44	R\$0,00	R\$9.282,30
Tamoxifeno		R\$124,7		
	R\$2.638,22	6	R\$0,00	R\$2.762,98

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).

		Medicamen to	Evento Advers o	Administraç ão	TOTAL
Abemaciclibe	+	R\$171.238,	R\$942,7		R\$172.181,
Anastrozol		69	4	R\$0,00	43
<i>Abemaciclibe</i>		R\$152.653,	-	-	R\$152.653,
		42			42
<i>Anastrozol</i>		R\$18.585,2	-	-	R\$18.585,2
		8			8
Abemaciclibe + Letrozol		R\$169.100,	R\$942,7		R\$170.043,
		32	4	R\$0,00	05
<i>Abemaciclibe</i>		R\$152.653,	-	-	R\$152.653,
		42			42
<i>Letrozol</i>		R\$16.446,9	-	-	R\$16.446,9
		0			0
Fulvestranto		R\$89.724,0			R\$91.823,2
		4	R\$73,55	R\$2.025,62	1

Anastrozol	R\$9.292,64	R\$71,42	R\$0,00	R\$9.364,06
Letrozol	R\$8.223,45	R\$71,42	R\$0,00	R\$8.294,87
Exemestano	R\$9.248,86	R\$33,44	R\$0,00	R\$9.282,30
Tamoxifeno		R\$124,7		
	R\$2.638,22	6	R\$0,00	R\$2.762,98

A tabela a seguir apresenta o custo total atual para todos os pacientes elegíveis ao tratamento com ABE/IA 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 11.950 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 11.950 pacientes em tratamento. E as colunas seguintes apresentam os custos anuais previstos com cada um dos tratamentos considerando todos os 11.950 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 aproximadamente R\$89 milhões e de R\$1,34 bilhões ao longo dos 5 anos após a incorporação se o uso de abemaciclibe for associado com anastrozol e de R\$88 milhões e de R\$1,32 bilhões ao longo dos 5 anos após a incorporação se o uso de abemaciclibe for associado com letrozol.

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
Abemaciclibe +		R\$102.876.32	R\$205.752.65	R\$308.628.97	R\$411.505.30	
Anastrozol	R\$0	6	2	8	4	R\$514.381.630
<i>Abemaciclibe</i>	R\$0	R\$91.208.571	R\$182.417.14	R\$273.625.71	R\$364.834.28	
			2	4	5	R\$456.042.856
<i>Anastrozol</i>	R\$0	R\$11.104.479	R\$22.208.959	R\$33.313.438	R\$44.417.917	R\$55.522.397
Abemaciclibe + Letrozol		R\$101.598.67	R\$203.197.34	R\$304.796.01	R\$406.394.68	
	R\$0	1	1	2	2	R\$507.993.353
<i>Abemaciclibe</i>	R\$0	R\$91.208.571	R\$182.417.14	R\$273.625.71	R\$364.834.28	
			2	4	5	R\$456.042.856
<i>Letrozol</i>	R\$0	R\$9.826.824	R\$19.653.648	R\$29.480.472	R\$39.307.296	R\$49.134.120
Fulvestranto	R\$186.535.07	R\$177.208.32	R\$167.881.56	R\$158.554.81	R\$149.228.06	
	6	3	9	5	1	R\$139.901.307
Anastrozol	R\$25.736.590	R\$24.449.760	R\$23.162.931	R\$21.876.101	R\$20.589.272	R\$19.302.442

Letrozol	R\$22.797.983	R\$21.658.084	R\$20.518.184	R\$19.378.285	R\$18.238.386	R\$17.098.487
Exemestano	R\$23.293.452	R\$22.128.779	R\$20.964.107	R\$19.799.434	R\$18.634.762	R\$17.470.089
Tamoxifeno	R\$5.282.717	R\$5.018.581	R\$4.754.446	R\$4.490.310	R\$4.226.174	R\$3.962.038
TOTAL com ABE-ANA	R\$263.645.81 8	R\$353.339.85 3	R\$443.033.88 8	R\$532.727.92 3	R\$622.421.95 8	R\$712.115.993
TOTAL com ABE-LTZ	R\$263.645.81 8	R\$352.062.19 8	R\$440.478.57 8	R\$528.894.95 7	R\$617.311.33 7	R\$705.727.716
	Ano atual vs Ano 1	Ano atual vs Ano 2	Ano atual vs Ano 3	Ano atual vs Ano 4	Ano atual vs Ano 5	IMPACTO TOTAL EM 5 ANOS
Impacto orçamentário vs ABE-ANS	R\$89.694.035	R\$179.388.07 0	R\$269.082.10 5	R\$358.776.14 0	R\$448.470.17 5	R\$1.345.410.525
Impacto orçamentário vs ABE-LTZ	R\$88.416.380	R\$176.832.75 9	R\$265.249.13 9	R\$353.665.51 9	R\$442.081.89 8	R\$1.326.245.695

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.

Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior
Incidência de câncer de mama (CM) no Brasil	59.700	47.760	71.640
CM HER+/HER2-	72,7%	58,2%	87,2%
% CMPR HER+/HER2- sensível à TE	76%	60,8%	91,2%
Custo caixa 60 comprimidos de abemaciclibe	R\$15.841,9 9	R\$12.673, 59	R\$19.01 0,39
% CM precoce (CMP) HER+/HER2-	80%	64,0%	96,0%
% CMP recorrente (CMPR) HER+/HER2-	30%	24,0%	36,0%
% CMA HER+/HER2- de novo ou CMPR HER+/HER2- sensível à TE – pós menopausa	80%	64,0%	96,0%
% CMA HER+/HER2- de novo ou CMPR HER+/HER2- sensível à TE – pós menopausa e sem crise visceral	90%	72,0%	100,0%

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

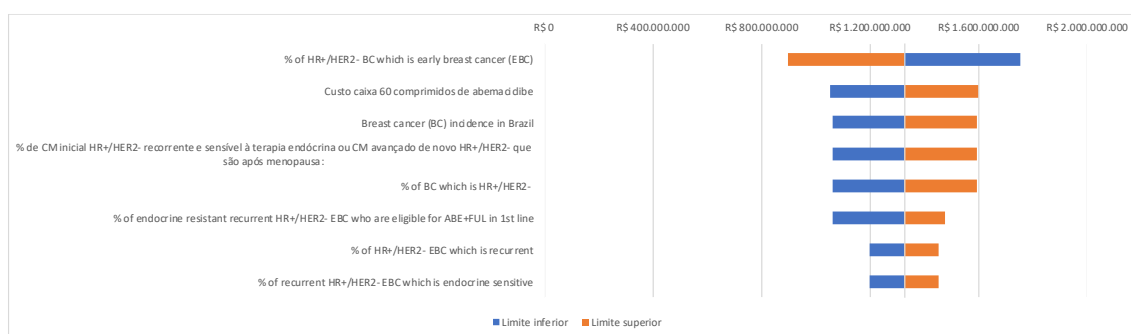


Figura 3: Gráfico de Tornado: Análise de sensibilidade univariada.

1.8. Conclusão

A incorporação de abemaciclibe associado ao inibidor de aromatase não esteroide em pacientes na pós-menopausa com câncer de mama RH+ e HER2- com recorrência locorregional ou metastático, no Sistema Suplementar de Saúde do Brasil acarretará em 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 Verzenio® (abemaciclibe) associado a inibidor de aromatase na terapia endócrina inicial de pacientes na pós-menopausa com câncer de mama localmente avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo foram analisadas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Um estudo clínico randomizado de fase III foi incluído. (4)

Os resultados interinos do estudo demonstraram que o tratamento combinado de Verzenio® (abemaciclibe) com inibidor de aromatase foi associado a melhora significativa da SLP e taxa de resposta objetiva, demonstrando a atividade antitumoral de abemaciclibe como terapia inicial em pacientes com doença metastática. O benefício de SLP também foi observado entre diferentes subgrupos analisados no estudo. (4)

O perfil de segurança do tratamento foi consistente com o observado em outros estudos, sendo a diarreia de baixo grau o EA mais comum. A maioria das pacientes não necessitou de reduções de dose ou interrupção da terapia. (4)

Conclui-se que Verzenio® (abemaciclibe), em associação com um inibidor de aromatase, representa uma alternativa eficaz e segura no tratamento de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localmente avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo.

3. REFERÊNCIAS

1. Barrios CH, Kaliks R, Cruz M, Mayer I, Buza. 1. Mama. Tratamento Adjuvante. Manual de Oncologia Clínica do Brasil (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. Cruz M, Kaliks R, Barrios C, Schorn P, Zapata L, Buzaid A. 3. Mama. Doença Metastática. Manual de Oncologia Clínica (MOC). São Paulo; 2018.
4. Goetz MP, Toi M, Campone M, Trédan O, Bourayou N, Sohn J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638–46.
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. Iwata H, Masuda N, Ohno S, Rai Y, Sato Y, Ohsumi S, et al. A randomized, double-blind, controlled study of exemestane versus anastrozole for the first-line treatment of postmenopausal Japanese women with hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(2):441–51.
9. 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. CUSTO EVENTOS ADVERSOS

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
GGT elevation						
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		

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
AST elevation						
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 91,65	R\$ 183,30	CBHPM 2016	1.01.01.0 1-2

Hemograma	100%	2	R\$ 17,02	R\$ 34,03	CBHPM 2016	4.03.04.3 6-1
Provas de função hepática (bilirrubinas, eletroforese de proteínas. FA, ALT, AST E Gama-PGT)	100%	2	R\$ 99,14	R\$ 198,28	CBHPM 2016	4.03.12.1 5-1
USG fígado	50%	1	R\$ 196,34	R\$ 98,17	CBHPM 2016	4.09.01.1 3-0
CUSTO TOTAL - Elevação AST				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
Transusão (ato médico hospitalar de responsabilidade)	100%	3	R\$ 17,38	R\$ 52,14	CBHPM 2016	4.04.01.03-0
Transusão (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		
Transusão 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		

