

**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 custo-efetividade – 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 custo-efetividade 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

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	4
1.6	Desconto.....	5
1.7	Desfechos.....	5
1.8	Modelo econômico	6
1.9	Características dos Pacientes	8
1.10	Dados de eficácia	8
1.10.1	Sobrevida livre de progressão	11
1.10.2	Progressão da doença	15
1.10.3	Sobrevida Global	16
1.11	Padrão de uso de recursos e custos	17
1.11.1	Aquisição de medicamentos	17
1.11.2	Administração dos medicamentos	21
1.11.3	Pré-medicações	21
1.11.4	Melhores cuidados de Suporte	21
1.11.5	Acompanhamento	22
1.11.6	Tratamento terminal	23
1.11.7	Eventos adversos	23
1.11.8	Hospitalizações	27
1.11.9	Custo com tratamentos de segunda linha	27
1.11.10	Custo com tratamentos de terceira linha	28
1.12	Qualidade de vida relacionada a saúde.....	29
1.12.1	Utilities dos estados de saúde	29
1.12.2	Disutilities dos eventos adversos	30
1.13	Resultados	31
1.13.1	Custo-Efetividade	31
1.13.2	Análise de Sensibilidade Probabilística	31
1.14	Conclusão	32
1.15	Referências.....	33
	ANEXO 1. ANÁLISE COMPARATIVA COM PALBOCICLIBE E RIBOCICLIBE	35
	ANEXO 2. CUSTO EVENTOS ADVERSOS	37

1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

1.1 Objetivo

O objetivo desta análise foi avaliar a relação de custo-efetividade 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 (SSS).

1.2 População alvo

O estudo MONARCH 3 (1) comparou 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-.

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.

1.3 Horizonte de tempo

Foi considerado um horizonte temporal *Lifetime*.

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, cuidados terminais, manejo de eventos adversos, hospitalizações e terapia de segunda linha e terapias para terceira linha.

1.5 Comparadores

Para chegarmos aos comparadores utilizados nesta análise, avaliamos informações do Ministério de Saúde (2), Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) (3), Manual de Oncologia Clínica (MOC), Padrões de tratamentos observados na prática clínica,

terapias pós estudo recebidas por pacientes que participaram do estudo MONARCH 3 e opiniões de especialistas clínicos.

A partir desses dados os seguintes tratamentos foram identificados como significantes para a análise de custo-efetividade:

- 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)
- Anastrozol (ANA): 1mg por dia (ciclo de 28 dias)
- Letrozol (LTZ): 2,5mg por dia (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 na pós-menopausa com câncer de mama RH+ e HER2- com recorrência locorregional ou metastático outros tratamentos foram identificados, sendo eles: fulvestranto e exemestano. 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 e ribociclibe estão indicados para tratamento destes pacientes no Brasil, no entanto, como não estão incluídos no rol da ANS, não foram incluídos como comparadores no caso base. Uma análise foi realizada e se encontra no 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 (4).

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 (4).

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.

$$RCEI = \frac{CUSTO_{ABE+IA} - CUSTO_{comparador}}{Efetividade_{ABE+IA} - Efetividade_{comparador}}$$

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; Custo: Custos (em Reais); Efetividade (em QALY e LY); ABE+IA: Abemaciclibe + Inibidor de Aromatase não-esteroidal

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 na pós-menopausa com câncer de mama RH+ e HER2- com recorrência locorregional ou metastático, submetidos ao tratamento de abemaciclibe em associação a inibidores de aromatase não-esteroidal (anastrozol ou letrozol) comparado ao tratamentos utilizando somente os inibidores de aromatase não-esteroidal e tamoxifeno.

Um modelo analítico de decisão (modelo de sobrevida particionado) foi desenvolvido com o objetivo de reproduzir o ciclo de vida de pacientes na pós-menopausa com câncer de mama RH+ e HER2- com recorrência locorregional ou metastático até sua morte. O modelo é composto de 3 estados de saúde mutuamente excludentes: doença estável (PFS), progressão da doença (PPS) e morte (Figura 1).

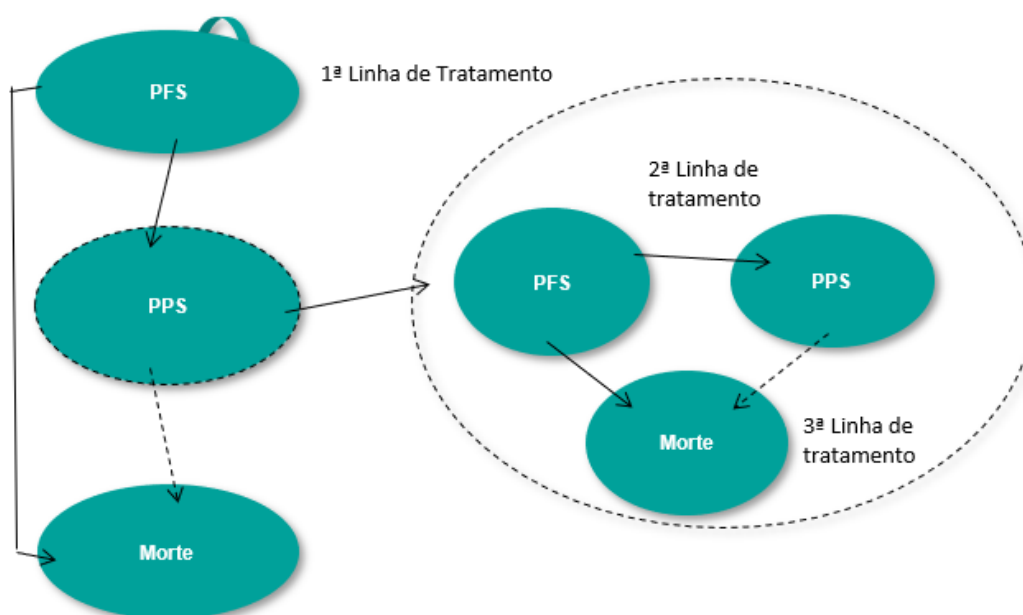


Figura 1: Estrutura do modelo de avaliação econômica.

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.

Os pacientes que avançaram para a segunda linha de tratamento podiam receber uma das seguintes terapias:

Terapias: Fulvestranto (FUL), Anastrozol (ANA), Letrozol (LTZ), Exemestano (EXE), Tamoxifeno (TMX).

A escolha da terapia pós progressão foi informada pelas práticas clínicas brasileiras e deveriam estar incluídas no rol da ANS. O modelo assumiu que todos os pacientes receberam um tratamento de segunda linha após progressão da doença, mas não receberam o mesmo tratamento que haviam utilizado como primeira linha.

Os pacientes que apresentaram progressão da doença após a segunda linha de tratamento, receberam um tratamento adicional de terceira linha. Esses pacientes podiam receber uma das seguintes terapias:

Terapias: Capecitabina (CAP), FUL, ANA, EXE e TMX.

Assim como a escolha da segunda linha de tratamento, a escolha da terceira linha de tratamento seguiu as práticas clínicas brasileiras e o rol da ANS. No presente modelo

assumimos que 54% dos pacientes receberam uma terapia de terceira linha enquanto que os 46% restantes receberam somente os melhores cuidados de suporte (BSC).

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. (5)

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

Esses dados estão representados na Tabela 1.

Tabela 1: Características dos pacientes.

Parâmetros	Média	Referência
Altura (cm)	158,41	MONARCH 3 CSR
Peso(kg)	67,99	MONARCH 3 CSR
ASC (m ²)	1,70	Cálculo (5)

1.10 Dados de eficácia

Para o tratamento de primeira linha, o tempo para progressão foi obtido baseado nos dados do estudo MONARCH 3. Para a progressão da doença, a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global foi obtido baseado nos dados do estudo MONARCH 2 (6) e de uma revisão sistemática da literatura de estudos clínicos sintetizados em uma metanálise de comparação indireta (NMA).

Um resumo das referências utilizadas está na Tabela 2.

Tabela 2: Resumo das referências utilizadas.

Tratamento	Referências			
	Tempo para progressão	Mortes sem progressão	Sobrevida livre de progressão	Sobrevida global
1ª Linha				
ABE (150mg) – NSAI (ANAS 1mg / LTZ 2.5mg)	MONARCH 3; NMA (cenário)	MONARCH 3	N/A	N/A
IA (ANA 1mg / LTZ 2.5mg)	MONARCH 3	MONARCH 3	N/A	N/A
TMX 40	NMA (assumindo equivalência ao TMX 20)*; Howell 2004,(7) Muss (1985), TARGET e América do Norte	NMA; Gill (1993), Milla-Santos (2001), Milla-Santos (2003),Nordic	N/A	N/A
2ª Linha e tratamentos subsequentes				
FUL (500mg)	MONARCH 2	MONARCH 2	MONARCH 2	MONARCH 2
ANA (1mg)	NMA; Howell et al. (2002),(8) Trial 0021,(9) CONFIRM,(10) Campos et al. (2009),(11) Buzdar et al. (1997),(12)	NMA; Howell et al. (2002),(8) Trial 0021,(9) CONFIRM,(10) Campos et al. (2009),(11) Rose et al. (2003),(13) Buzdar et al. (1997),(12)	NMA; Howell et al. (2002),(8) Trial 0021,(9) CONFIRM,(10) Campos et al. (2009),(11) Buzdar et al. (1997),(12)	NMA; Howell et al. (2002),(8) Trial 0021,(9) CONFIRM,(10) Campos et al. (2009),(11) Rose et al. (2003),(13) Buzdar et al. (1997),(12)
LTZ (2.5mg)	NMA; Buzdar et al. (2001)	NMA; Buzdar et al. (2001),Dombernowsky et al. (1998),(14) Rose et al. (2003)(13)	NMA; Buzdar et al. (2001)	NMA; Buzdar et al. (2001), Dombernowsky et al. (1998),(14) Rose et al. (2003)(13)

Tratamento	Referências			
	Tempo para progressão	Mortes sem progressão	Sobrevida livre de progressão	Sobrevida global
EXE (25mg)	NMA; BOLERO 2,(15) Campos et al. (2009),(11) SoFEA,(16) Yamamoto et al. (2013)(17)	NMA; BOLERO 2,(15) Campos et al. (2009),(11) SoFEA,(16) Yamamoto et al. (2013)(17)	NMA; BOLERO 2,(15) Campos et al. (2009),(11) SoFEA,(16) Yamamoto et al. (2013)(17)	NMA; BOLERO 2,(15) Campos et al. (2009),(11) SoFEA,(16) Yamamoto et al. (2013)(17)
TMX (40mg)	Milla-Santos (2001) (18) and NMA	Milla-Santos (2001)(18) and NMA	Milla-Santos (2001)(18) and NMA	Milla-Santos (2001)(18) and NMA
Chemotherapy	Li (2015)(17)	Li (2015)(17)	Li (2015)(17)	Li (2015)(17)

[Digite aqui]

1.10.1 Sobrevida livre de progressão

Duas avaliações para a progressão da doença foram conduzidas no estudo MONARCH 3; 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 3 com os estudos dos comparadores.

Os dados de sobrevida livre de progressão para ABE-IA e IA foram estimados da população com intenção de tratar do estudo MONARCH 3 (Figura 2).

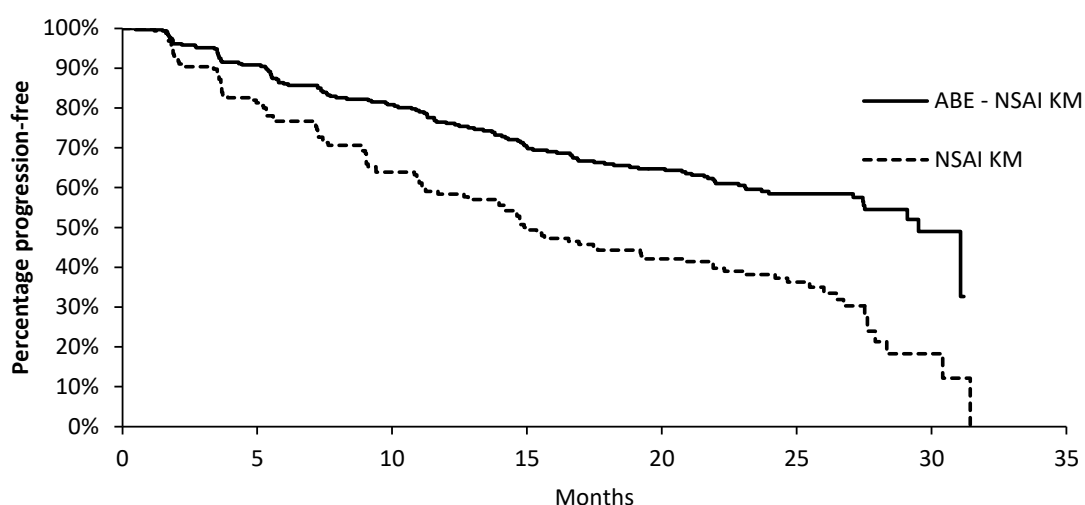


Figura 2: Curva de *Kaplan-Meier* da sobrevida livre de progressão (PFS) de ABE-IA e IA

Realizamos uma avaliação para selecionarmos o modelo paramétrico mais apropriado para realizar as extrapolações necessárias. Diversos métodos foram utilizados e chegamos à conclusão que a distribuição de Weibull apresentou melhores ajustes aos dados do estudo. Podemos observar uma sobreposição das curvas de Kaplan-Meier do ABE-IA (Figura 3) e IA (Figura 4) sobre as extrapolações paramétricas.

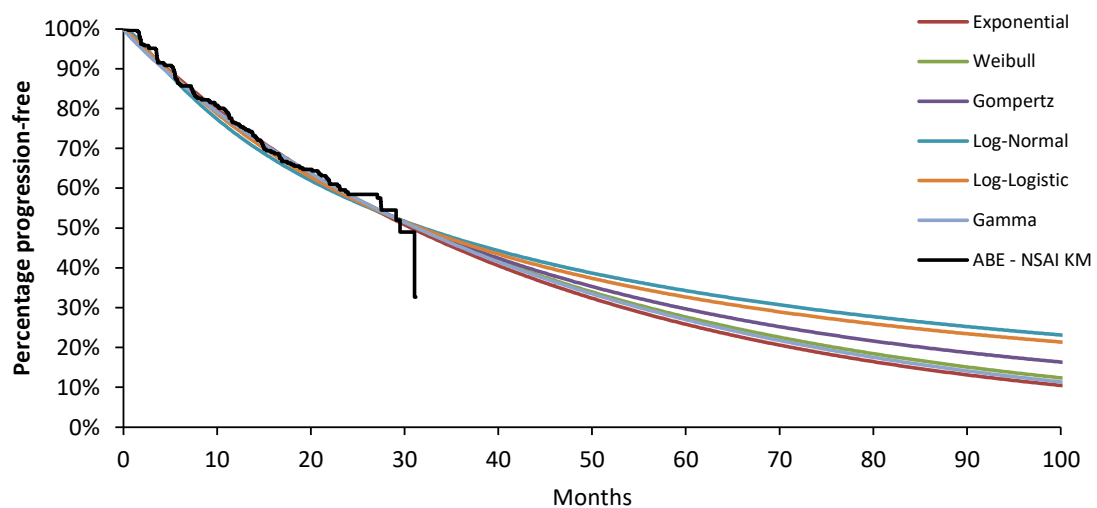


Figura 3: Extrapolações paramétricas da PFS de ABE-IA

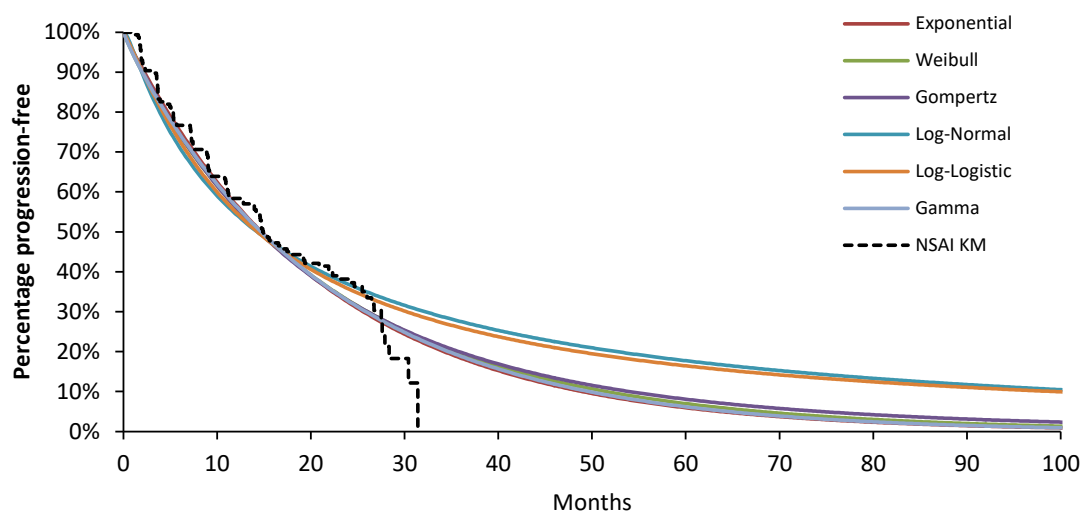


Figura 4: Extrapolações paramétricas das PFS IA

As extrapolações para todos os tratamentos estão apresentadas na figura 5.

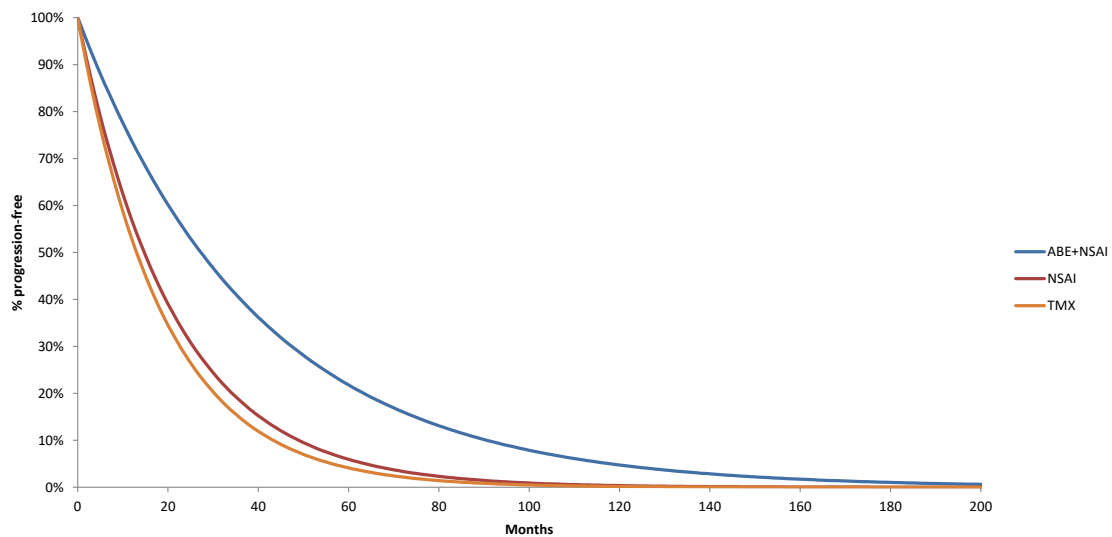


Figura 5: Extrapolação de sobrevida global livre de progressão para todos os comparadores.

A taxa de morte no estado da doença estável para ABE-IA e IA foram estimados baseados nos dados do estudo MONARCH 3. A taxa de morte para os comparadores foi estimada baseada na suposição de equivalência. A extrapolação para as mortes no estado da doença estável para todos os tratamentos está apresentada na Figura 6.

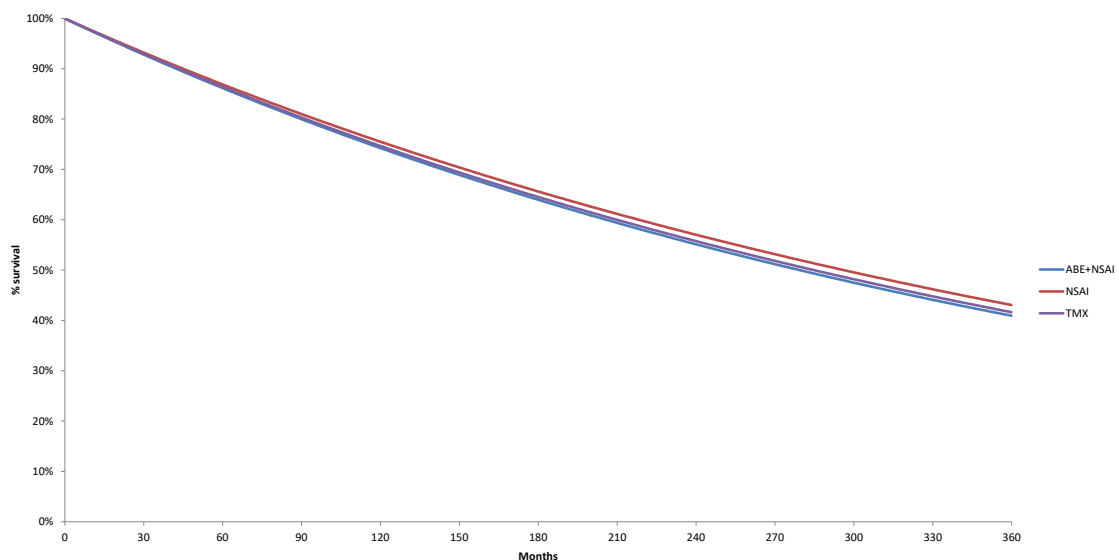


Figura 6: Extrapolação de mortes no estado de doença estável para todos os tratamentos de primeira linha.

Uma análise para o tempo para descontinuação (TTD) do tratamento foi conduzida para modelar a taxa de descontinuação do tratamento e permitir uma estimativa mais precisa

[Digite aqui]

do custo de aquisição dos medicamentos para ABE-IA e seus comparadores. TTD para ABE-IA e IA foram estimados baseados nos dados do estudo MONARCH 3. (Figura 7)

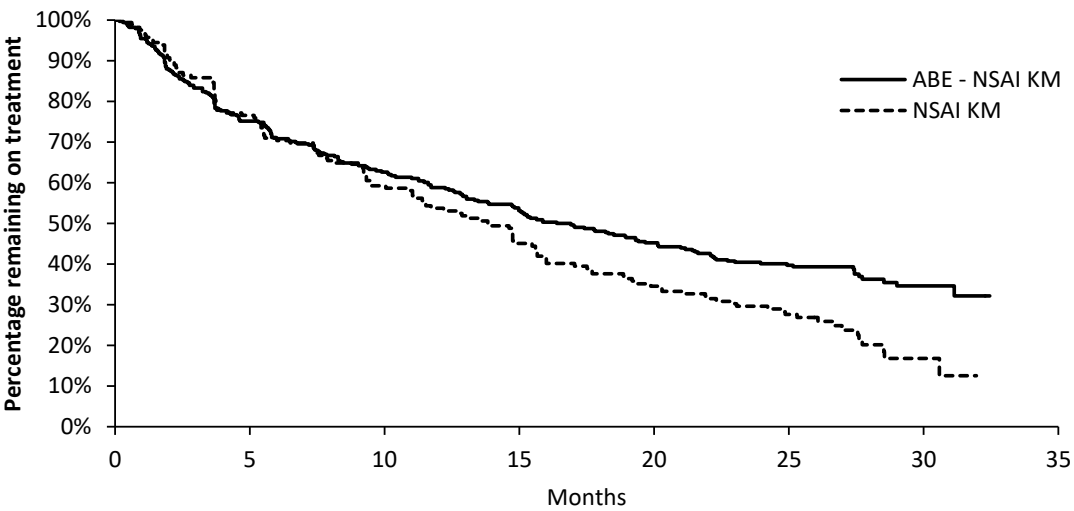


Figura 7: Curva de *Kaplan-Meier* para TTD de ABE-IA e IA

Realizamos uma análise igual a realizada para a sobrevida livre de progressão para selecionarmos o melhor modelo paramétrico para extrapolarmos os dados de TTD para ABE-IA e IA. Após avaliarmos os resultados chegamos a conclusão que a distribuição gamma apresentou os melhores ajustes aos dados do estudo. Com isso, realizamos a extrapolação dos dados de TTD do estudo para todos os tratamentos. (Figura 8)

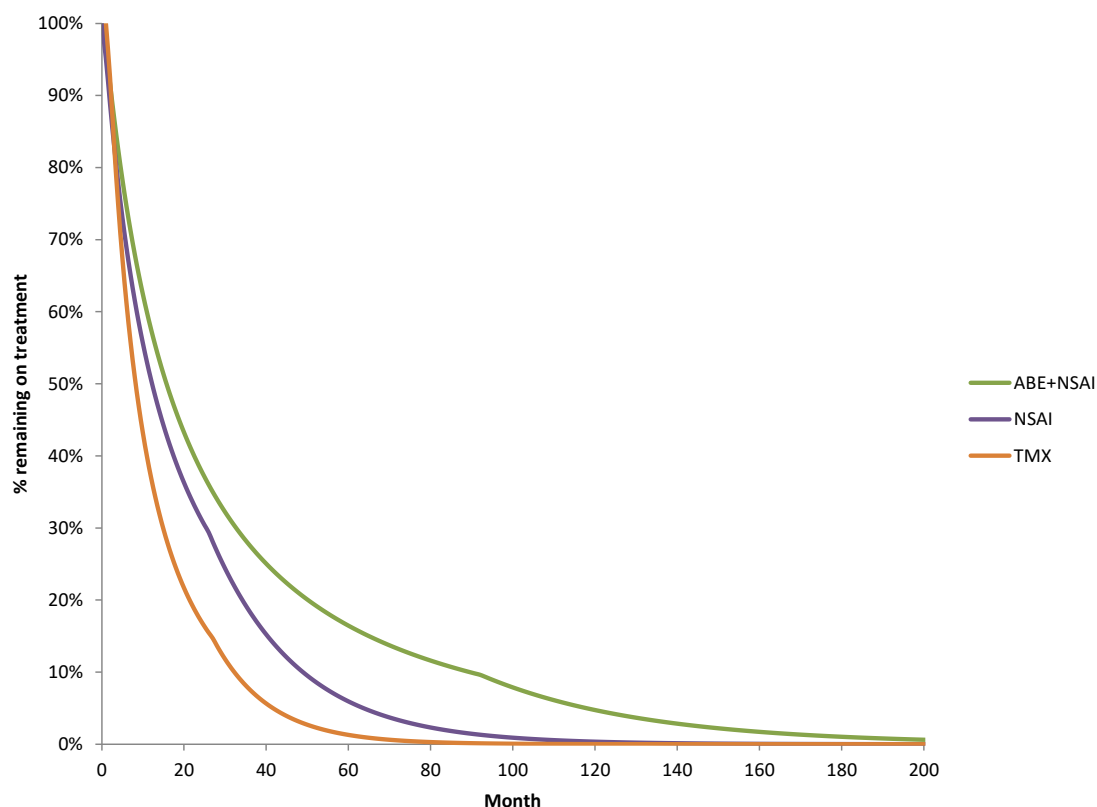


Figura 8: Extrapolação de TTD para todos os tratamentos de primeira linha.

1.10.2 Progressão da doença

Os dados do estudo MONARCH 2 foram utilizados para modelar os resultados associados a progressão da doença. Para que os dados correspondessem aos pacientes que teriam progredido no estudo MONARCH 3, a população do MONARCH 2 foi restrita para incluir os pacientes que teriam progredido com terapia endócrina prévia com tumor local avançado ou metastático.

A sobrevida livre de progressão do estudo MONARCH 2 foi utilizada para representar a segunda linha de tratamento, dessa forma, representaria a progressão da doença em nosso modelo.

Novamente realizamos uma avaliação para selecionarmos o modelo paramétrico mais apropriado para realizar as extrapolações necessárias. Assim como realizamos para a sobrevida livre de progressão e TTD diversos métodos foram utilizados e chegamos à conclusão que a distribuição exponencial apresentou as melhores extrapolações para os dados do estudo. (Figura 9)

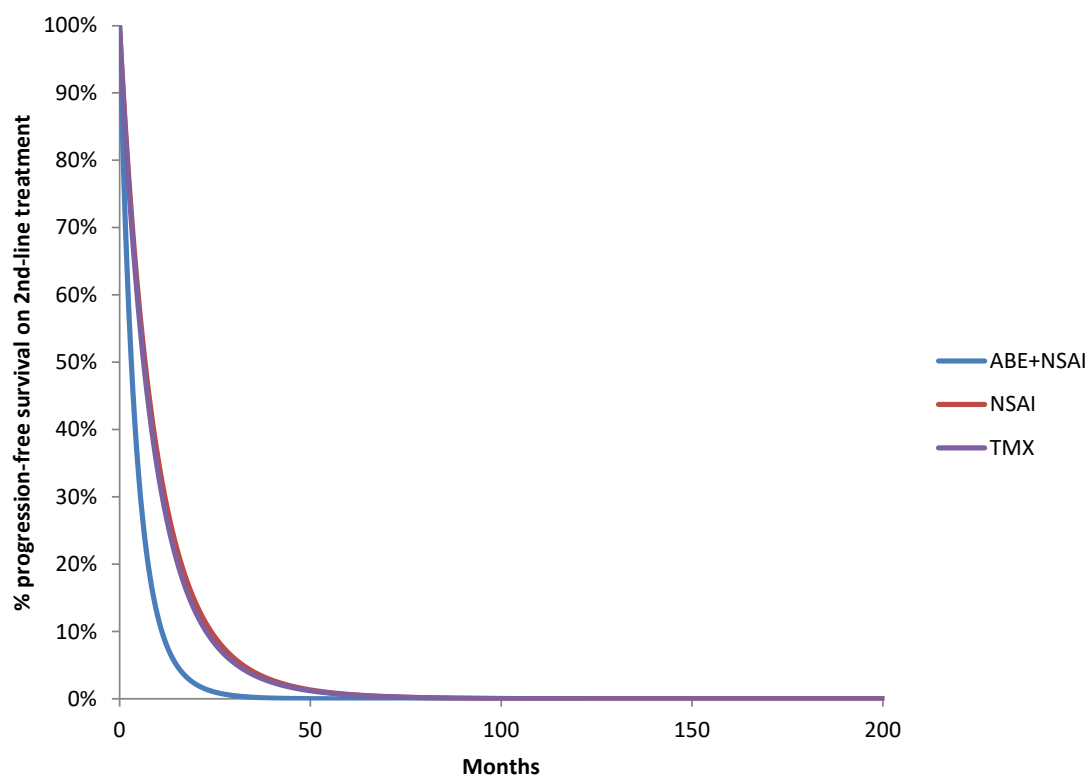


Figura 9: Extrapolações para sobrevida livre de progressão para segunda linha de tratamento (progressão da doença)

1.10.3 Sobrevida Global

A sobrevida global para cada tratamento de primeira linha foi modelada indiretamente baseado no tempo gasto nos estados de progressão da doença, os pacientes que progrediram receberam a média do tempo no estado de progressão da doença calculada (Figura 10).

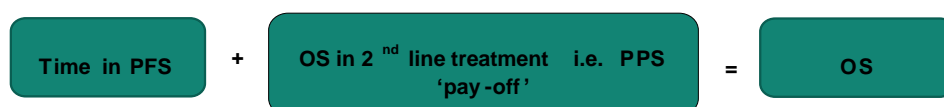


Figura 10: Cálculo da sobrevida global.

A curva de sobrevida global para os tratamentos de primeira linha foi determinada pelo tempo que os pacientes ficaram no estado de sobrevida livre de progressão. As extrapolações de sobrevida global estão apresentadas na Figura 11.

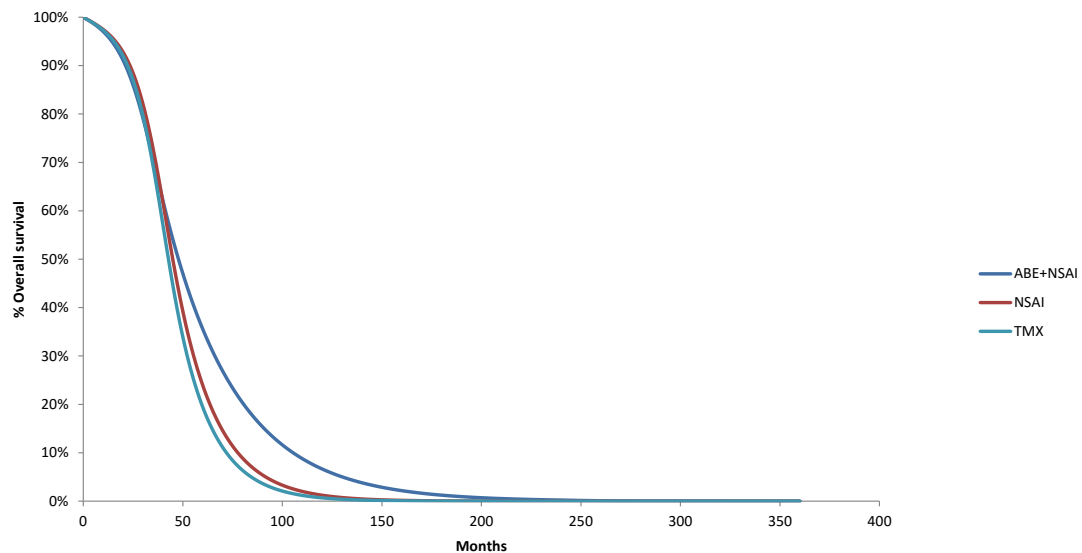


Figura 11: Extrapolações de sobrevida global para os tratamentos de primeira linha.

1.11 Padrão de uso de recursos e custos

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

1.11.1 Aquisição de medicamentos

O custo da aquisição de medicamentos por paciente foi calculado determinando o número de frascos/caixas. Isso foi aplicado ao custo de aquisição mensal. O modelo de custo efetividade assumiu desperdício, dessa forma, uma vez que o paciente inicia um ciclo, o custo do tratamento total do ciclo é aplicado independente se o paciente vai finalizar o ciclo e para terapias intravenosas os medicamentos que sobram nos frascos são descartados.

Tabela 3: Tratamentos e ciclos

Tratamentos	Dose (mg)	Administrações por ciclo	Duração do Ciclo(dias)
ABE-IA	ABE: 150mg LTZ: 2.5mg ANAS: 1mg	ABE: 56 LTZ/ANAS:28	28
IA	ANAS: 1mg LTZ: 2.5mg	28	28
TMX	40mg	28	28

Tabela 4: Custo de cada medicação

	Oral/IM	Mg por ampola	MI por ampola	mg por comprimido	Comprimidos por embalagem	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 Cmed 09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Arimidex: medicamento de referência)
Letrozol	Oral	-	-	2,5	28	R\$ 630,84	<u>Lista Cmed 09/14/2018</u>	PF0%ICMS (Femara: medicamento de referência)
Anastrozol	Oral	-	-	1	28	R\$ 712,86	<u>Lista Cmed 09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Arimidex: medicamento de referência)
Letrozol	Oral	-	-	2,5	28	R\$ 630,84	<u>Lista Cmed 09/14/2018</u>	PF0%ICMS (Femara: medicamento de referência)
Tamoxifeno	Oral	-	-	20	30	R\$ 216,84	<u>Lista Cmed 09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Nolvadex D: medicamento de referência)

[Digite aqui]

1.11.2 Administração dos medicamentos

Não foi considerado nenhum custo de administração uma vez que todos os tratamentos eram administrados por via oral.

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 dos melhores cuidados de suporte (BSC) foram consultados guidelines clínicos, o estudo MONARCH 3 para o estado de saúde de doença estável e o estudo MONARCH 2 para o estado de saúde de progressão da doença. BSC é definido como o tratamento que pacientes receberão para o controle de sua doença, isso inclui custos com opióides, antieméticos ou antinauseantes, medicamentos para depressão ou ansiedade, doença tromboembólica associada ao câncer e crescimento.

Tabela 5: Medicamentos do BSC

Componente	Medicamento	Proporção	Erro padrão	Unidades (mg)	Frequência	Referência
Sobrevida livre de progressão						
Controle da dor	Oxicodona	8,6%	0,86%	200,00	Diariamente	MONARCH 3
Anti-diarreico	Loperamida	49,6%	4,96%	8	Diariamente	MONARCH 3
Antieméticos ou antinauseantes	Ondansetrona	8,6%	0,86%	16,00	Diariamente	MONARCH 3
Agentes eritropoiéticos	Eritropoietina	0,6%	0,06%	450,00	Semanalmente	MONARCH 3
Fatores de crescimento	Filgrastim	3,3%	0,33% 0,03%	5,00	Semanalmente	MONARCH 3
Progressão						
Controle da dor	Oxicodona	9,5%	0,9% 0,09%	200,00	Diariamente	MONARCH 2
Antieméticos ou antinauseantes	Ondansetrona	9,8%	0,98% 0,10%	16,00	Diariamente	MONARCH 2
Fatores de crescimento	Filgrastim	4,2%	0,42% 0,04%	5,00	Semanalmente	MONARCH 2

Tabela 6: Custos unitários dos medicamentos do BSC

Tratamento	Custo	Referência
Oxicodona	R\$ 7,08	CMED PF18%ICMS (Oxycontin: medicamento de referência).
Loperamida	R\$ 0,39	CMED, PF18%ICMS (Imosec: medicamento de referência).
Ondansetrona	R\$ 2,45	CMED, PF18%ICMS (Vonau: medicamento de referência).
Eritropoietina	R\$ 1.278,71	CMED, PF18%ICMS (Alfapoetina: medicamento de referência)
Filgrastim	R\$ 479,84	CMED, PF18%ICMS (Granulokyne: medicamento de referência).

1.11.5 Acompanhamento

Os itens do acompanhamento foram identificados do estudo MONARCH 3 (1) e do NICE clinical guideline (19). Os cuidados com acompanhamento foram definidos como a rotina de monitoramento dos pacientes. Os itens dos cuidados com acompanhamento junto com suas respectivas proporções e frequências estão listados na Tabela 7.

Tabela 7: Cuidados com acompanhamento

Item	Proporção	Erro padrão	Frequência			Frequência por	Referência
			PFS	PFS2	PPS		
Tomografia	100,00 %	1.00%	0,42	0,50	0,50	Ciclo	MONARCH 3
Eletrocardiograma	100,00 %	1.00%	0,33	0,50	1,00	Ciclo	MONARCH 3
Hemograma completo	100,00 %	1.00%	1,00	1,00	1,00	Ciclo	MONARCH 3
Bioquímica do soro	100,00 %	1.00%	1,00	1,00	1,00	Ciclo	MONARCH 3
Consulta com oncologista	100,00 %	1.00%	1,00	1,00	1,00	Ciclo	MONARCH 3
Visita do clínico geral	100,00 %	1.00%	0,23	0,23	0,50	Semanal	Clinical guideline in Brazil
Rai-x	0.40% (PFS)/2,5(PPS)	0.00%	0,50	0,50	0,00	Ciclo	MONARCH 3 /MONARCH 2
Terapeuta	100.00 %				0,50	Semanal	Clinical guideline in Brazil

Os custos unitários para cada item foram adquiridos da Associação de Médicos Brasileira (AMB), Classificação Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 2016 (Tabela 8).

Tabela 8: Custos unitários dos itens de cuidados de acompanhamento

Item	Custo	Referência
Tomografia	R\$ 1.235,72	CBHPM 2016, Unidas 2017, 4.10.01.22-2
Eletrocardiograma	R\$ 49,27	CBHPM 2016, Unidas 2017, 4.01.01.01-0
Hemograma completo	R\$ 17,02	CBHPM 2016, Unidas 2017, 4.03.04.36-1
Bioquímica do Soro	R\$ 95,66	CBHPM 2016, Unidas 2017, Calculado.
Consulta com Oncologista	R\$ 91,65	CBHPM 2016, Unidas 2017, 1.01.01.01-2
Visita de clínico geral	R\$ 91,65	CBHPM 2016, Unidas 2017, 1.01.01.01-2
Raio-X	R\$ 65,54	CBHPM 2016, Unidas 2017, 4.08.05.02-6
Terapeuta	R\$ 108,46	CBHPM 2016, Unidas 2017, 2.01.04.21-9

1.11.6 Tratamento terminal

Os custos de tratamento terminal foram atribuídos a todos os pacientes que morreram no modelo. Os custos assumidos cobririam os custos de tratamento recebidos por pacientes 2 semanas antes de sua morte. Os pacientes poderiam ser tratados tanto em hospital, hospício ou em casa. A proporção de pacientes recebendo cada tipo de tratamento foi baseado nas práticas clínicas do Brasil (Tabela 9), e os custos associados estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 9: Tratamento terminal

Tipo de cuidado	Proporção	Erro padrão	Referência
Hospital/Hospício	50,00%	0,50%	Clinical guideline in Brazil
Em casa com suporte da comunidade	50,00%	0,50%	Clinical guideline in Brazil

Tabela 10: Custos do tratamento terminal

Tipo de cuidado	Custo médio	Referência
Hospital/Hospício	R\$ 54.751,20	Unidas, 2017
Em casa com suporte da comunidade	R\$ 57.492,82	Unidas, 2017

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

[Digite aqui]

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 (Tabela 11).

Os custos detalhados de cada evento adverso estão apresentados no ANEXO 2 e no estudo de Fernandes et al. (2011), (20) e ajustados pela inflação.

Tabela 11: Incidência de evento adverso por tratamento e custo de cada evento adverso

	Alanina aminotransferase elevada	Anemia	Aspartato aminotransferase elevado	Diarreia	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%	MONAR CH 3 CSR (Tabela JPBM.7.26.)
ANAS	1,2%	0,6%	0,6%	1,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,6%	0,0%	MONAR CH 3 CSR (TabelaJPBM.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 (Tabela JPBM.7.26.)
TMX	0,0%	0,0%	2,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	5,0%	0,0%	Hayes 1995 (21)
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; ANS: Anastrozol; LET: Letrozol; TMX: tamoxifeno.

[Digite aqui]

1.11.8 Hospitalizações

Dados de hospitalizações foram incluídos no estado de doença estável com base nos dados do estudo MONARCH 3. Para o estado de progressão a doença os dados foram retirados do estudo MONARCH 2. O custo com hospitalização foi estimado pela combinação da probabilidade de hospitalização, média de permanência e custo unitário por dia. A taxa de hospitalizações foi calculada baseada no número total de hospitalizações e no número de dias de acompanhamento:

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

Um resumo das taxas de hospitalizações pode ser observado na Tabela 12.

Tabela 12: Taxas de hospitalizações e dados de probabilidade

Tratamento	PFS1	PFS2	PPS
ABE+IA	0,0085	0,0086	0,0288
IA	0,0085	0,0086	0,0288
TMX	0,0085	0,0086	0,0288

Referência: PFS1 Monarch 3, PFS2 and PPS Monarch 2

1.11.9 Custo com tratamentos de segunda linha

As terapias recebidas como segunda linha foram modeladas da mesma forma que as terapias de primeira linha. Na tabela 13 estão apresentadas as opções de segunda linha de tratamento e suas proporções.

Tabela 13: Proporções das terapias de segunda linha

	ABE+IA	IA	TMX
Tratamentos de segunda linha			
Terapia endócrina	79,96%	79,96%	79,96%
FUL	10,99%	10,99%	10,99%
ANAS	17,58%	17,58%	17,58%
LTZ	15,38%	15,38%	15,38%
EXE	37,36%	37,36%	37,36%
TMX	18,68%	18,68%	18,68%
EVE+EXE	21,04%	21,04%	21,04%

Tabela 14: Posologia dos tratamentos de segunda linha

[Digite aqui]

Tratamento	Medicamento	Dose (mg)	Admins por ciclo	Duração do ciclo(dias)	Referência
FUL	FUL	500	1	28	Clinical guidelines in Brazil
ANAS	ANAS	1	28	28	Clinical guidelines in Brazil
LTZ	LTZ	2.5	28	28	Clinical guidelines in Brazil
EXE	EXE	25	28	28	Clinical guidelines in Brazil
TMX	TMX	20	30	30	Clinical guidelines in Brazil
EVE+EXE	EVE	10	28	28	Clinical guidelines in Brazil
EVE+EXE	EXE	25	28	28	Clinical guidelines in Brazil

Tabel 15: Custos das terapias de segunda linha

Tratamento	Medicamento	Unidade (mg/ml)	Tamanho (ml)	Preço	Referência
FUL	FUL	250	2	R\$3.441	CMED
ANAS	ANAS	1	28	R\$713	CMED
LTZ	LTZ	2.5	28	R\$631	CMED
EXE	EXE	25	30	R\$760	CMED
TMX	TMX	10	30	R\$106	CMED
TMX	TMX	20	30	R\$217	CMED
EVE+EXE	EVE	2.5	30	R\$3.121	CMED
EVE+EXE	EVE	5	30	R\$6.242	CMED
EVE+EXE	EVE	10	30	R\$12.483	CMED
EVE+EXE	EXE	25	30	R\$760	CMED

1.11.10 Custo com tratamentos de terceira linha

Tratamentos recebidos após a progressão da doença com segunda linha de tratamento foram incluídos na análise como custos ponderados. Isso foi feito pois as diferenças em longo prazo dos resultados associadas a essas terapias provavelmente não seriam suficientemente diferentes entre os comparadores para impactar as estimativas da custo-efetividade.

Na tabela 16 estão apresentadas as opções de tratamento de terceira linha e suas proporções.

Tabela 16: Proporções das terapias de terceira linha

	ABE+NSAI	NSAI	TMX
Quimioterapias	30,39%	30,39%	30,39%
CAP	100%	100%	100%
Terapia endócrinas	24,02%	24,02%	24,02%

	ABE+NSAI	NSAI	TMX
FUL	41,93%	41,93%	50,00%
ANAS	0.00%	0.00%	19,20%
EXE	25,80%	25,80%	30,80%
TMX	32,26%	32,26%	0,00%
Sem tratamento	45,59%	45,59%	45,59%

Os regimes de tratamento e suas respectivas doses foram informadas por práticas clínicas do Brasil e estão apresentadas na Tabela 17.

Tabela 17: Posologia dos tratamentos de terceira linha

Tratamen to	Med ica men to	Dose	Admins por ciclo	Duração do ciclo	Referência
CAP	CAP	1250	28	21	Clinical guidelines in Brazil
FUL	FUL	500	1	28	Clinical guidelines in Brazil
ANAS	ANA S	1	28	28	Clinical guidelines in Brazil
EXE	EXE	25	28	28	Clinical guidelines in Brazil
TMX	TM X	20	28	28	Clinical guidelines in Brazil

Tabela 18: Custos das terapias de terceira linha

Tratamento	Medicamento	Mg/tablets/frasco	Tablets/frasco por caixa	Preço por caixa
CAP	CAP	150	60	R\$394
CAP	CAP	500	120	R\$2.513
FUL	FUL	250	2	R\$3.441
FUL	FUL	250	2	R\$3.441
ANAS	ANAS	1	28	R\$713
EXE	EXE	25	30	R\$760
TMX	TMX	10	30	R\$106
TMX	TMX	20	30	R\$217

1.12 Qualidade de vida relacionada a saúde

1.12.1 Utilities dos estados de saúde

Estimativas da saúde relacionada a qualidade de vida (HRQoL) foram aplicadas para cada estado de saúde no modelo. Para o estado da doença estável (PFS1) os dados

[Digite aqui]

foram estimados com base em uma análise dos dados da EQ-5D-5L coletados do estudo MONARCH 3. As estimativas para os estados de PFS2 e PPS (progressão da doença) foram utilizados dados do estudo TA496 (22).

Um resumo das utilities utilizadas no modelo de custo-efetividade está apresentado na Tabela 19.

Tabela 19: *Utilities* dos estados de saúde.

Estado de Saúde	Utilities	Comparadores	Referência
PFS1	0,724	All	MONARCH 3
PFS2	0,690	Endocrina +/- <i>targeted therapies</i>	TA496
	0,577	Quimioterapia	TA496
PPS	0,505	All	TA496 (Lloyd (2006))

1.12.2 *Disutilities* dos eventos adversos

Os impactos dos eventos adversos no HRQoL foram incorporados por uma redução na QALY para cada evento. A redução esperada da QALY aplicada no modelo para cada evento adverso foi determinada pela combinação da redução da utility por evento, a duração do evento e a proporção de pacientes que passaram por determinado 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 20)

Tabela 20: *Disutilities* dos eventos adversos

Evento adverso	Redução da Utility	Referência
Aumento da alanine aminotransferase	-0,050	TA503
Anemia	-0,119	TA503/Swinburn 2010
Aumento do aspartate aminotransferase	0,000	TA503
Diarreia	-0,006	Hudgens 2016
Hipertensão	-0,153	Swinburn 2010
Leucopenia	-0,003	Hudgens 2016
Linfopenia	0,000	Opinião clínica
Nausea	-0,021	Hudgens 2016
Neutropenia	-0,007	Hudgens 2016

A duração dos eventos adversos está apresentada na Tabela 21.

Tabela 21: Duração dos eventos adversos

[Digite aqui]

Evento adverso	Duration (days)	Source
Aumento da alanine aminotransferase	28,00	Assumido do TA503
Anemia	16,07	TA306 (Swinburn 2010)
Aumento do aspartate aminotransferase	0,00	Assumption as per TA503
Diarreia	8,00	TA306
Hipertensão	8,00	TA503/Swinburn 2010
Leucopenia	13,96	TA306
Limfopenia	34,00	TA306
Nausea	6,00	TA306 (Nafees 2008)
Neutropenia	15,09	TA306 (Nafees 2008)

1.13 Resultados

1.13.1 Custo-Efetividade

Os resultados de custo-efetividade estão apresentados na Tabela 22. Baseado na análise onde TMX foi utilizado como comparador referência, IA apresentou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 839.166 por QALY ganha. Já o ABE-IA teve uma RCEI de R\$ 1.100.768 por QALY quando comparado ao IA.

Tabela 22: Resultados da custo-efetividade

Comparador	Custos	Anos de vida	QALYs	RCEI (por QALY)
TMX	R\$ 214.510	3,37	2,14	R\$839.166
IA	R\$ 223.759	3,55	2,28	R\$ 1.100.768
ABE-IA	R\$ 663.890	4,04	2,68	Referência

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 12.

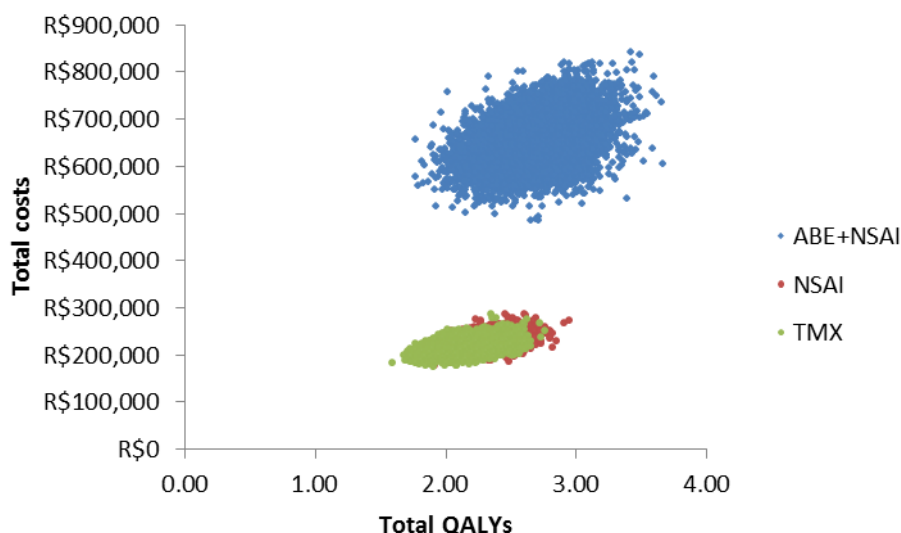


Figura 12: Simulações probabilísticas dos tratamentos ABE+NSAI (ABE+IA), NSAI(IA) e TMX

A probabilidade utilizado 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 (23) estão apresentados na Tabela 23.

Tabela 23: Probabilidade de custo efetividade

Comparador	Probabilidade de custo-efetividade em uma disposição a pagar de R\$94.761 por QALY
TMX	42%
IA	58%
ABE-IA	0%

1.14 Conclusão

ABE-IA demonstrou claramente possuir benefícios clínicos por aumentar a sobrevida livre de progressão, os anos de vida ganho e os anos de vida relacionados a qualidade de vida ganhos quando comparado ao TMX e o IA. O maior custo de ABE-IA está

associado com seu maior custo de aquisição e custo com os cuidados de suporte devido ao aumento da sobrevida livre de progressão. Em nossa análise, ABE-IA teve um RCEI de R\$ 1.100.768 por QALY ganha quando comparado ao IA e de R\$68.175 por QALY quando comparado com TMX.

1.15 Referências

1. 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.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Portaria Nº 1.008, de 30 de setembro de 2015. 2015. p. 32.
3. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Carcinoma de mama: Adjuvância. 2017;66.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Howell A, Robertson JFR, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, et al. Comparison of Fulvestrant Versus Tamoxifen for the Treatment of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women Previously Untreated With Endocrine Therapy : A Multinational , Double-Blind , Randomized Trial. 2004;22(9):1605–13.
8. Howell A, Robertson JFR, Albano JQ, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3396–403.
9. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: Results of a North American trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3386–95.
10. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4594–600.
11. 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.
12. Buzdar AU, Jones SE, Vogel CL, Wolter J, Plourde P, Webster A. A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. Arimidex Study Group. *Cancer*. 1997 Feb 15;79(4):730–9.
 13. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Davidson N, Gershanovich M, Thomas R, et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer: Comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer*. 2003;39(16):2318–27.
 14. P. D, I. S, G. F, R. L, L. P, J. B, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: Double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):453–61.
 15. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):520–9.
 16. 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.
 17. Yamamoto Y, Ishikawa T, Hozumi Y, Ikeda M, Iwata H, Yamashita H, et al. Randomized controlled trial of toremifene 120 mg compared with exemestane 25 mg after prior treatment with a non-steroidal aromatase inhibitor in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *BMC Cancer*. BMC Cancer; 2013;13(1):1.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(February):683–90.
 23. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. 2015. Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/>

ANEXO 1. ANÁLISE COMPARATIVA COM PALBOCICLIBE E RIBOCICLIBE

Como cenário alternativo, adicionamos como comparadores o palbociclibe associado a IA (PAL+IA) e ribociclibe também associado a IA (RIBO+IA). Os resultados apresentados mostram que PAL+IA, RIBO+IA e ABE+IA São semelhantes em termos de anos de vida ganhos e anos de vida ajustados pela qualidade ganhos, entretanto ABE+IA apresenta menor custo sendo dominante em relação a RIBO+IA PAL+IA. (Tabela 1)

Esses resultados consideraram o custo de 21 comprimidos (75mg ou 100mg ou 125mg) de palbociclibe de R\$15.632. Para ribociclibe foi considerado o preço de R\$5.054 para 21 comprimidos, de R\$ 10.109 para 42 comprimidos e de R\$15.168 para 63 comprimidos de 200mg.

Para PAL-NSAI e RIBO-NSAI, as estimativas de curvas de sobrevida geradas pelo modelo foram semelhantes às dos ensaios clínicos. Os dados médios publicados de sobrevida global não estavam disponíveis para RIBO-NSAI, entretanto, a mediana de sobrevida global (37,5 meses) para PAL-NSAI estava disponível no estudo PALOMA-1¹. Este dado é consideravelmente menor que as estimativas do modelo para sobrevida global de RIBO-NSAI (58,05 meses) e PAL-NSAI (58,41 meses). (Tabela 2)

Tabela 1: Resultados com comparadores PAL-IA e RIBO-IA

Comparador	Custos	LYs	QALYs	RCEI (por QALY)
PAL+IA	R\$ 686.154	4,01	2,66	Dominante
RIBO+IA	R\$ 671.710	4,04	2,67	Dominante
ABE+IA	R\$ 663.890	4,04	2,68	Referência

¹ Overall survival results from the randomized phase II study of palbociclib (P) in combination with letrozole (L) vs letrozole alone for frontline treatment of ER+/HER2-advanced breast cancer (PALOMA-1; TRIO-18). ASCO; 2017.

Tabela 2: Desfechos clínicos observados

Comparat or	Sobrevida livre de progressão				Sobrevida global			
	Média do modelo	Mediana do modelo	Median a no estudo clínico	Fonte	Média do modelo	Mediana do modelo	Median a no estudo clínico	Fonte
PAL-NSAI	36,13	25	20,2	PALOMA-1/TRIO-18 ²	58,41	49	37,5	PALOMA-1/TRIO-18 ²
RIBO-NSAI	35,41	25	27,6 25,3	PALOMA-2 ³ MONALEES A-2 ⁴	58,05	49	NR	MONALEES A-2 ⁴

² Overall survival results from the randomized phase II study of palbociclib (P) in combination with letrozole (L) vs letrozole alone for frontline treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1; TRIO-18). ASCO; 2017.

³ Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2016;375(20):1925-36. doi: 10.1056/NEJMoa1607303

⁴ Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2016;375(18):1738-48. doi: 10.1056/NEJMoa1609709.

Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC). ASCO; 2017.

ANEXO 2. CUSTO 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		

AST 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 AST				R\$ 513,78		

[Digite aqui]

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

[Digite aqui]

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		

[Digite aqui]

[Digite aqui]