

**Dossiê ANS - Verzenios® (abemaciclib) em
monoterapia para pacientes com câncer de mama
avançado ou metastático RH-positivo e HER2-
negativo, que progrediram após terapia endócrina
e quimioterapia prévia no cenário metastático
(MONARCH 1).**

Dr. Renan Orsati Clara

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

São Paulo

2019

Análise impacto orçamentário – VERZENIOS® (abemaciclib) para o tratamento em monoterapia para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo, que progrediram após terapia endócrina e quimioterapia prévia no cenário metastático (MONARCH 1).

Análise de impacto orçamentário apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do ABEMACICLIBE (VERZENIOS®) para o tratamento de em monoterapia para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo, que progrediram após terapia endócrina e quimioterapia prévia no cenário metastático (MONARCH 1).

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	22
1.7. Análise de sensibilidade	25
1.8. Conclusão	27
2. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
3. REFERÊNCIAS.....	29
ANEXO 1: CUSTOS EVENTOS ADVERSOS	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estimativa da população elegível para ABE-FUL.....	8
Tabela 2: Estimativa da distribuição atual do mercado.....	10
Tabela 3: Custo de cada medicação.	13
Tabela 4: Número médio de ciclos de tratamento por paciente.....	15
Tabela 5: Custo para administração de medicação intravenosa.	16
Tabela 6: Incidência de evento adverso por tratamento e custo de cada evento adverso.	19
Tabela 7: <i>Relative Dose Intensity</i> (RDI) para cada medicação.....	21
Tabela 8: Custo anual por tratamento por paciente (considera a quantidade de ciclos em 1 ano de tratamento por paciente).	22
Tabela 9: Impacto orçamentário.....	24
Tabela 10: Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade.	25

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de seleção de pacientes elegíveis ao ABE.	8
Figura 2: Estimativa da população elegível para ABE.	10
Figura 3: Gráfico de Tornado: Análise de sensibilidade univariada	26

1. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

1.1. Objetivo

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

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da inclusão de abemaciclibe (ABE) no tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, com RH-positivo e HER2-negativo, como agente único, após progressão da doença após o uso de terapia endócrina e 1 ou 2 regimes quimioterápicos anteriores para doença metastática., na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde.

1.2. Comparadores

Os comparadores incluídos na análise são aqueles disponíveis para o tratamento dos pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, com RH-positivo e HER2-negativo, como agente único, após progressão da doença após o uso de terapia endócrina e 1 ou 2 regimes quimioterápicos anteriores para doença metastática 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 (ABE): 2 comprimidos de 150mg de abemaciclibe por dia (ciclo de 28 dias)
- Capecitabina (CAP): 1250mg/m², 2 vezes ao dia por 2 semanas (ciclo de 21 dias)
- Paclitaxel (PAC): 80mg/m², a cada 4 semanas (ciclo de 28 dias)

- Docetaxel (TXT): 20mg/m², a cada 7 dias (ciclo de 28 dias)
- Vinorelbina (VIN): 30mg/m², a cada 7 dias (ciclo de 28 dias)

1.3. População elegível

O estudo MONARCH 1 é um estudo clínico de fase II, multicêntrico, internacional, aberto e de braço único, com o objetivo de avaliar a atividade e o perfil de segurança de abemaciclibe em monoterapia no tratamento de pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo e HER2-negativo que haviam recebido quimioterapia citotóxica previamente para a doença metastática.

Foram elegíveis mulheres adultas (≥18 anos) com câncer de mama metastático RH-positivo e HER2-negativo, com *performance status* 0/1. As participantes deveriam ter progredido durante ou após terapia endócrina prévia, e deveriam ter sido tratadas com pelo menos dois regimes quimioterápicos, sendo que um deles, mas não mais do que dois, deveriam ter sido administrados no cenário metastático. Um destes regimes precisou ter incluído taxano, seja no cenário adjuvante ou metastático.

A análise do impacto orçamentário avalia o provável impacto financeiro no sistema de saúde privado associado à incorporação de ABE como um tratamento para pacientes adultos com câncer de mama avançado (localmente avançado inoperável ou metastático) RH+ e HER2-, após progressão da doença após o uso de terapia endócrina e 1 ou 2 regimes quimioterápicos anteriores.

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

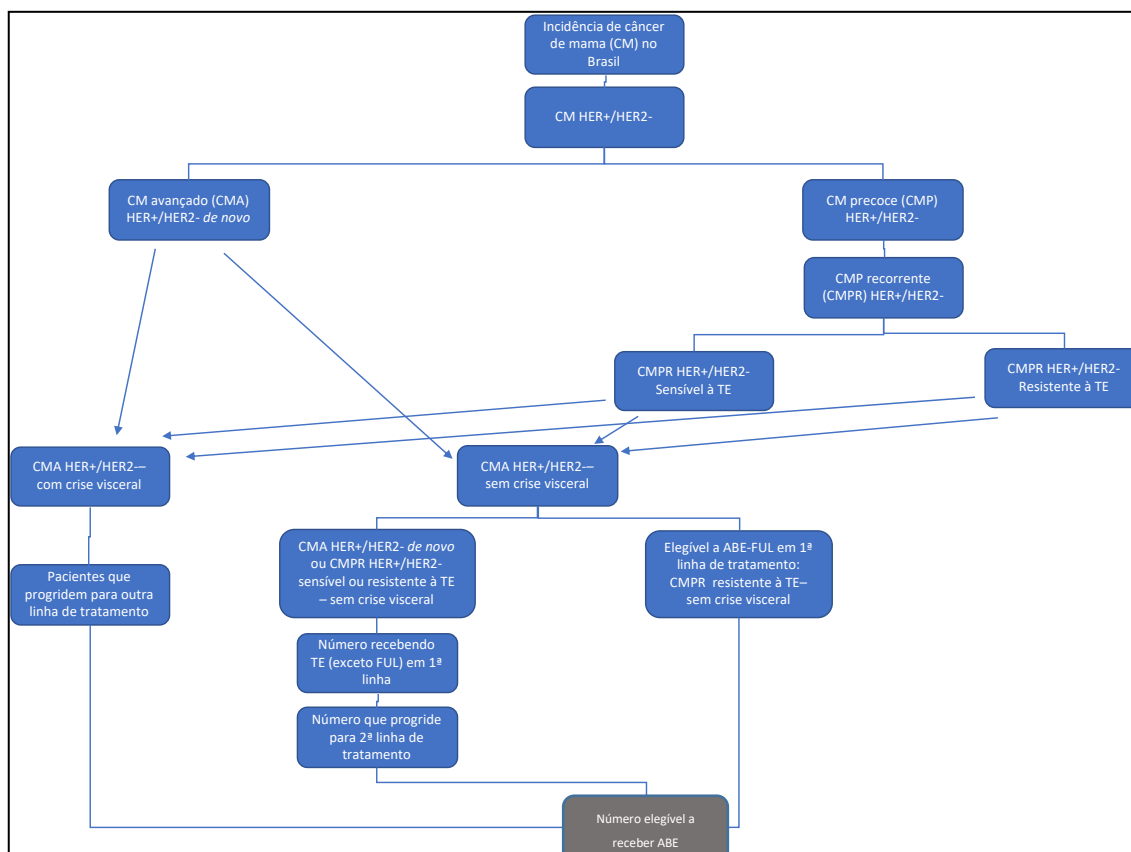


Figura 1: Fluxograma de seleção de pacientes elegíveis ao ABE.

CM: câncer de mama; CMP: câncer de mama precoce; CMPR: câncer de mama precoce e recorrente; TE: terapia endócrina; CMA: câncer de mama avançado; FUL: fulvestranto; ABE: abemaciclib.

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

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

Parâmetro	%	Incidência	Fonte
Incidência de câncer de mama (CM) no Brasil		59.700	INCA, 2018 (4)
% CM HER+/HER2-	72,7%	43.402	Howlader, 2014 (5)

% CM avançado (CMA) HER+/HER2- <i>de novo</i>	20%	8.680	Opinião especialista
% CM precoce (CMP) HER+/HER2-	80%	34.722	Opinião especialista
% CMP recorrente (CMPR) HER+/HER2-	30%	10.416	Opinião especialista
% CMPR HER+/HER2- sensível à TE	76%	7.917	Opinião especialista
% CMPR HER+/HER2 - resistente à TE	24%	2.500	Opinião especialista
CMA: 1ª linha de tratamento		19.097	Calculado ¹
% CMA HER+/HER2— sem crise visceral	90%	17.187	Opinião especialista
% CMA HER+/HER2— com crise visceral	10%	1.910	Opinião especialista
MONARCH 2: 1ª linha de tratamento			
% Elegível a ABE-FUL em 1ª linha de tratamento: CMPR resistente à TE: sem crise visceral	90%	2.250	Opinião especialista
MONARCH 2: 2ª linha de tratamento			
CMA HER+/HER2- <i>de novo</i> ou CMPR HER+/HER2- sensível ou resistente à TE – sem crise visceral		14.937	Calculado ²
% recebendo TE (exceto FUL) em 1ª linha	30%	4.481	Opinião especialista
% que progride para 2ª linha de tratamento	90%	4.033	Opinião especialista
% com crise visceral que progride para outra linha de tratamento	90%	1.719	Opinião especialista
NÚMERO ELEGÍVEL PARA ABE		8.002	

¹ 19.097 = 8.680+7.917+2500; ² 14.937 = 17.187-2.250. CM: câncer de mama; CMP: câncer de mama precoce; CMPR: câncer de mama precoce e recorrente; TE: terapia endócrina; CMA: câncer de mama avançado; FUL: fulvestranto; ABE: abemaciclibe.

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

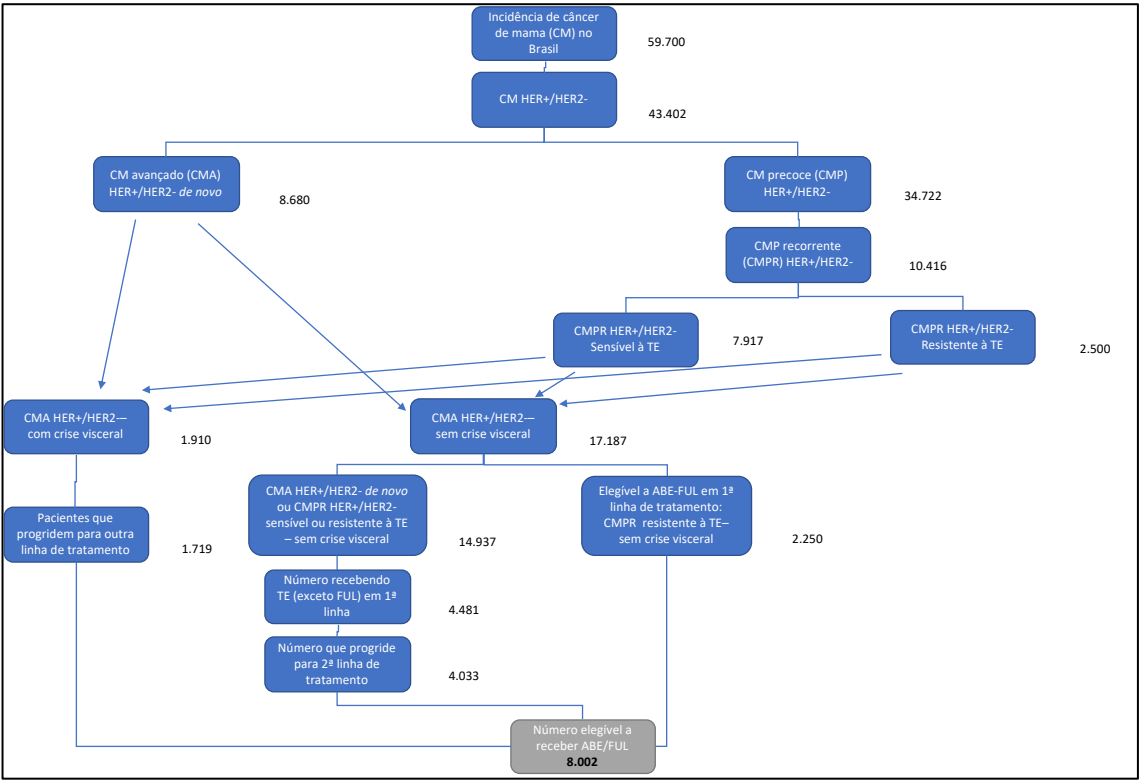


Figura 2: Estimativa da população elegível para ABE.

1.4. Estimativa atual e futura do mercado

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

Tabela 2: Estimativa da distribuição atual do mercado.

Medicamento	% de mercado	Número de pacientes
Capecitabina	22%	1760
Paclitaxel	20%	1560
Docetaxel	20%	1560
Vinorelbina	39%	3121

Para o mercado futuro estimou-se que ABE terá 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. Assim, todos os medicamentos perdem 5% do seu mercado para ABE/FUL no primeiro ano após a incorporação e 10%, 15%, 20% e 25% no segundo, terceiro, quarto e quinto ano após a incorporação, respectivamente.

1.5. Custos

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

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

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

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

1. Aquisição de medicamentos

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

Tabela 3: Custo de cada medicação.

	Oral/IM	Mg por ampol a	MI por ampol a	mg por comprim ido	Comprimi dos por embalage m	Preço por embalagem	Fonte	Comentário
Abemaciclibe	Oral	-	-	150	60	R\$ 15.841,99	<u>Lilly Brasil</u>	Aguardando aprovação oficial do preço
Capecitabina	Oral	-	-	150	60	R\$ 394,22	<u>Lista</u> <u>CMED</u> <u>09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Xeloda: reference drug)
Paclitaxel	IV	100	16,7	-	-	R\$ 2.764,35	<u>Lista</u> <u>CMED</u> <u>09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Taxol: reference drug)
Docetaxel	IV	50	-	-	-	R\$ 213,21	<u>Lista</u> <u>CMED</u> <u>09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Taxotere: reference drug)

Vinorelbina	IV	10	1	-	-	R\$ 244,93	<u>Lista</u> <u>CMED</u> <u>09/14/2018</u>	PF18%ICMS (Navelbine: 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
Abemaciclibe	13,04
Capecitabina	17,38
Paclitaxel	13,04
Docetaxel	13,04
Vinorelbina	13,04

2. Administração de medicamentos

Para paclitaxel, docetaxel 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 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 intravenosa.

Recursos para infusão % 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	-
Curativo 10 cm	100% 1	R\$ 3,24	R\$ 3,24	Revista HOSPITALAR	SIMPRO 0128274
luva cirúrgica 7,0 (par)	100% 2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	Revista HOSPITALAR	SIMPRO 5195048
Luva procedimento	100% 3	R\$ 0,33	R\$ 0,98	Revista HOSPITALAR	SIMPRO 0241470
Compressa de gaze pacote com 10	100% 1	R\$ 1,80	R\$ 1,80	Revista HOSPITALAR	SIMPRO 0110506

Polifix 2 vias	100%	1	R\$ 5,50	R\$ 5,50	Revista HOSPITALAR	SIMPRO 0150881
						52091210001360
SF 0,9% 100 MI	100%	1	R\$ 5,61	R\$ 5,61	CMED, PF18% 08/2018	3
						52010090315741
SF 0,9% 500 mL	100%	1	R\$ 5,77	R\$ 5,77	CMED, PF18% 08/2018	5
Equipo bomba	100%	1	R\$ 195,56	R\$ 195,56	Revista HOSPITALAR	SIMPRO 0000042
Seringa desc 10 mL	100%	2	R\$ 1,40	R\$ 2,80	Revista HOSPITALAR	SIMPRO 0175036
Seringa desc 20 mL	100%	1	R\$ 2,42	R\$ 2,42	Revista HOSPITALAR	SIMPRO 0074275
Agulha desc 40x12	100%	3	R\$ 0,28	R\$ 0,84	Revista HOSPITALAR	SIMPRO 0120270
Total				R\$ 377,73		

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), (6) e ajustados pela inflação.

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

	Diarre ia	Fadiga	Neutr openi a	Leuco penia	Anem ia	Neuro patia perifé rica	Síndr ome mão e pé	Infecção	Estom atite	Neuro patia	Neutr openi a febril	Mialgi a/artra lgia	Tromb ocitop enia	Elevaç ão de AST	Ele vaç ão de ALT	Font e
AB E	18,94 %	10,61%	24,24 %	6,06%	3,79%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	3,03%	0,00%	0,00 %	MON ARC H 1 (7)
CA P	5,31%	2,38%	4,95%	2,01%	1,10%	0,92%	14,47 %	0,00%	0,00%	0,00%	0,92%	0,00%	0,00%	0,00%	0,55 %	Kauf man 2015 (8)
PA C	6,06%	6,06%	45,45 %	0,00%	21,21 %	0,00%	0,00%	15,15%	3,03%	9,09%	6,06%	0,00%	12,12 %	9,09%	9,09 %	Beus elinc k 2009 (9)

TXT	5,49%	10,98%	14,90%	0,00%	0,00%	0,00%	1,18%	0,00%	5,10%	0,00%	21,18%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	O'Shaughnessy 2002
------------	-------	--------	--------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	--------	-------	-------	-------	-------	--------------------

VIN	0,00%	0,00%	46,77%	62,90%	0,01%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,01%	0,01%	0,01%	Meier 2008 (10)
------------	-------	-------	--------	--------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-----------------

Custo por evento	R\$ 1.860,65	R\$ 439,38	R\$ 1.343,71	R\$ 1.343,71	R\$ 4.350,53	R\$ 565,69	R\$ 779,42	R\$ 4.557,02	R\$ 1.099,94	R\$ 565,69	R\$ 17.055,32	R\$ 1.352,93	R\$ 2.593,20	R\$ 513,78	R\$ 513,78	
-------------------------	--------------	------------	--------------	--------------	--------------	------------	------------	--------------	--------------	------------	---------------	--------------	--------------	------------	------------	--

ABE: Abemaciclibe; CAP: Capecitabina; PAC: Paclitaxel; TXT: Docetaxel; VIN: Vinorelbina.

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 considera 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	89,20%	Média em MONARCH 1
Capecitabina	100,00 %	Hipótese/premissa
Paclitaxel	100,00 %	Hipótese/premissa
Docetaxel	100,00 %	Hipótese/premissa
Vinorelbina	100,00 %	Hipótese/premissa

2. **Desperdício:** no caso das medicações intravenosas o modelo permite uma análise de cenário de 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).

	Medicamento	Evento Adverso	Administração	TOTAL
Abemaciclibe	R\$192.744,21	R\$1.049,73	R\$0,00	R\$193.793,94
Capecitabina	R\$48.306,03	R\$527,60	R\$0,00	R\$48.833,63
Paclitaxel	R\$72.070,55	R\$3.889,63	R\$4.923,98	R\$80.884,16
Docetaxel	R\$8.338,03	R\$4.028,22	R\$19.695,92	R\$32.062,17
Vinorelbina	R\$70.242,43	R\$1.474,39	R\$19.695,92	R\$91.412,74

A tabela a seguir apresenta o custo total atual para todos os pacientes elegíveis ao tratamento com ABE 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 8.022 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 8.022 pacientes em tratamento. E as colunas seguintes apresentam os custos anuais previstos com cada um dos tratamentos considerando todos os 8.022 pacientes após a incorporação de abemaciclibe, considerando a penetração de mercado apresentada anteriormente neste relatório.

Observa-se que haverá um impacto orçamentário no primeiro ano após a incorporação de R\$50 milhões e de R\$752 milhões ao longo dos 5 anos após a incorporação.

Na análise de impacto orçamentário o custo considerado por foi o custo total de tratamento por paciente (Tabela 9). Esse custo foi considerado pois estamos trabalhando com número de casos incidentes, dessa forma 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 9: Impacto orçamentário.

	Ano atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Abemaciclibe	R\$0	R\$77.534.177	R\$155.068.353	R\$232.602.530	R\$310.136.706	R\$387.670.883
Capecitabina	R\$85.965.589	R\$81.667.310	R\$77.369.030	R\$73.070.751	R\$68.772.471	R\$64.474.192
Paclitaxel	R\$126.206.313	R\$119.895.997	R\$113.585.682	R\$107.275.366	R\$100.965.050	R\$94.654.735
Docetaxel	R\$50.027.699	R\$47.526.314	R\$45.024.929	R\$42.523.544	R\$40.022.159	R\$37.520.774
Vinorelbina	R\$285.268.818	R\$271.005.377	R\$256.741.936	R\$242.478.495	R\$228.215.054	R\$213.951.613
TOTAL	R\$547.468.419	R\$597.629.174	R\$647.789.930	R\$697.950.686	R\$748.111.441	R\$798.272.197
Impacto orçamentário	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
	R\$50.160.756	R\$100.321.511	R\$150.482.267	R\$200.643.023	R\$250.803.778	R\$752.411.335

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 10: 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\$15.841,99	R\$12.673,59	R\$19.010,39
% CM precoce (CMP) HER+/HER2-	80%	64,0%	96,0%
% CMP recorrente (CMPR) HER+/HER2-	30%	24,0%	36,0%
% CMA HER+/HER2- sem crise viscerais	90%	72,0%	100,0%

% que progride para 2ª linha de tratamento				
de 90%		72,0%		100,0%
% Elegível a ABE em 1ª linha de tratamento: CMPR 90%				
		72,0%		100,0%
resistente à TE– sem crise visceral				
% recebendo TE (exceto FUL) em 1ª linha				
30%		24%		36%

A figura a seguir apresenta o gráfico de Tornado mostrando graficamente os parâmetros com maior impacto, sendo os parâmetros com maior impacto a incidência de câncer de mama no Brasil, o % Elegível a ABE-FUL em 1ª linha de tratamento: custo de abemaciclibe, % de CMPR resistente à TE– sem crise visceral elegível a ABE em 1ª linha de tratamento e incidência de câncer de mama (CM) no Brasil. Visualmente o gráfico mostra que não existe um parâmetro que tenha uma influência muito maior do que o outro, mostrando que as definições de todos os parâmetros do modelo são igualmente importantes para que tenhamos resultados que reflitam a realidade de tratamento no Brasil.

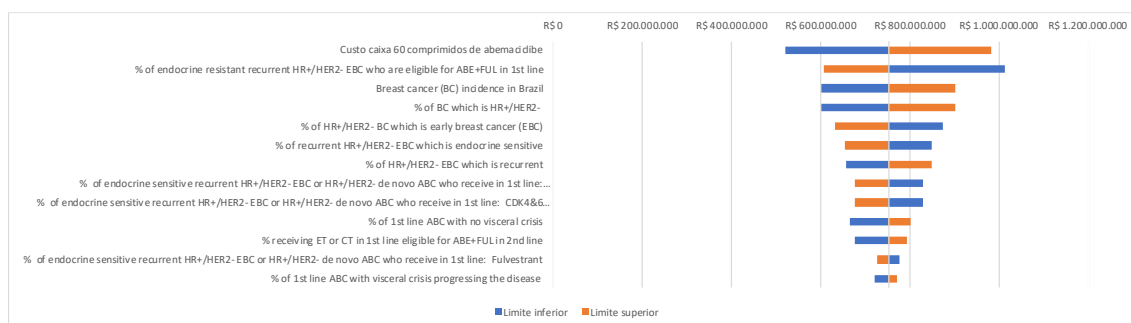


Figura 3: Gráfico de Tornado: Análise de sensibilidade univariada

1.8. Conclusão

A incorporação de abemaciclibe em pacientes adultos com câncer de mama avançado (localmente avançado inoperável ou metastático) RH+ e HER2-, após progressão da doença após o uso de terapia endócrina e 1 ou 2 regimes quimioterápicos anteriores, no Sistema Suplementar de Saúde do Brasil acarretará incremento de custo para o sistema.

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

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

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia clínica e segurança do uso de Verzenios® (abemaciclibe) em monoterapia para o tratamento de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo que progrediram após terapia endócrina e quimioterapia prévia, foram analisadas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foi incluída uma publicação completa referente a um ensaio clínico de fase II. (7)

O estudo demonstrou que pacientes tratados com Verzenios® (abemaciclibe) apresentaram uma taxa de resposta objetiva de 19,7%, e uma mediana da SLP de seis meses. A mediana do tempo para resposta ao tratamento foi de 3,7 meses, com mediana de duração da resposta de 8,6 meses. Observou-se ainda alta probabilidade de uma resposta durar pelo menos seis meses (70,4%). A taxa de controle da doença foi de 67,4%. (7)

O perfil de segurança do tratamento foi consistente com o observado em outros estudos. O EA mais comum foi diarreia, associada a eventos que ocorreram predominantemente no início do tratamento e foram de grau baixo. A maioria das pacientes não necessitou de reduções de dose ou interrupção da terapia. (7)

Desta forma, conclui-se que Verzenios® (abemaciclibe) possui atividade antitumoral e toxicidade manejável no tratamento de pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo e HER2-negativo que progrediram após receberem previamente de uma a duas linhas de quimioterapia no cenário metastático, representando uma nova alternativa de tratamento para estas pacientes.

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. 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.
5. 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).
6. 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.
7. Dickler MN, Tolaney 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, in patients with refractory HR+/HER2-metastatic breast cancer. Clin Cancer Res. 2017;23(17):5218–24.
8. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol. 2015;33(6):594–601.
9. Beuselinck B, Wildiers H, Wynendaele W, Dirix L, Kains J-P, Paridaens R. Weekly paclitaxel versus weekly Docetaxel in elderly or frail patients with metastatic breast carcinoma: A randomized phase-II study of the Belgian Society of Medical Oncology. Crit Rev Oncol Hematol. 2010 Jul;75(1):70–7.
10. Meier CR, Illiger H-J, Steder M, Janssen J, Deertz H, Braun M, et al. Weekly Vinorelbine versus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer after Failing Anthracycline Treatment. Onkologie. 2008 Sep;31(8–9):447–53.

ANEXO 1: CUSTOS EVENTOS ADVERSOS

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 sangüíneo 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 sangüíneo 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		

Elevação ALT/AST	% 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	4.03.04.3 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				R\$ 513,78		

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

Ecocardiograma	50%	1	R\$ 465,50	R\$ 232,75	CBHPM 2016	4.09.01.10-6
Cultura de urina	100%	1	R\$ 35,54	R\$ 35,54	CBHPM 2016	4.03.10.21-3
CUSTO TOTAL				R\$ 1.343,71		

Neuropatia	% 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%	1	R\$ 17,02	R\$ 17,02	CBHPM 2016	4.03.04.36-1
Glicose	100%	1	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 2016	4.03.02.04-0
Eletroneuromiografia	50%	1	R\$ 715,41	R\$ 357,71	CBHPM 2016	4.01.03.33-1
CUSTO TOTAL				R\$ 565,69		

Síndrome Mão-pé	% 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
VHS	100%	1	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 2016	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 22,83	R\$ 22,83	CBHPM 2016	4.03.07.64-6
ida à emergência	50%	2	R\$ 460,06	R\$ 460,06	Planserv	71.00.118-1
Creme de ureia	50%	1	R\$ 25,21	R\$ 12,61	CMED, PF18% 08/2018	522601501163411
Hidrocortisona creme	50%	2	R\$ 14,03	R\$ 14,03	CMED, PF18% 08/2018	520729803161115

Clinagel	50%	2	R\$ 38,50	R\$ 38,50	CMED, PF18% 08/2018	522600801163419
Doxiciclina	50%	2	R\$ 1,77	R\$ 1,77	CMED, PF18% 08/2018	511503402114110
Diclofenaco	50%	6	R\$ 1,54	R\$ 4,62	CMED, PF18% 08/2018	520714090092406
CUSTO TOTAL				R\$ 779,42		

Trombocitopenia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 91,65	R\$ 274,95	CBHPM 2016	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 17,02	R\$ 34,04	CBHPM 2016	4.03.04.36-1
Coagulograma	100%	2	R\$ 48,26	R\$ 96,52	CBHPM 2016	4.03.04.92-2
Transfusão de plaquetas	100%	1	R\$ 2.187,69	R\$ 2.187,69	Calculado	4.04.03.17-3
CUSTO TOTAL				R\$ 2.593,20		

Transfusão de Plaqueta

Doador	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Operação de processadora automática de sangue em aférese	100%	1	R\$ 343,70	R\$ 343,70	CBHPM 2016	4.04.03.30-0

S. Hepatite B anti-HBC por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 28,07	R\$ 28,07	CBHPM 2016	4.04.03.46- 7
S. Hepatite B (HBs-Ag) RIE ou EIE por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 26,13	R\$ 26,13	CBHPM 2016	4.04.03.66- 1
S. Hepatite C anti-HCV por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 61,17	R\$ 61,17	CBHPM 2016	4.04.03.48- 3
S. HIV - EIE por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 231,54	R\$ 231,54	CBHPM 2016	4.04.03.28- 9
S. Chagas EIE por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 28,84	R\$ 28,84	CBHPM 2016	4.04.03.44- 0
S. Sífilis EIE por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 29,04	R\$ 29,04	CBHPM 2016	4.04.03.54- 8
S. Anti-HTLV I + HTLV II por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 60,01	R\$ 60,01	CBHPM 2016	4.04.03.42- 4
Grupo sangüíneo ABO e RH	100%	1	R\$ 19,74	R\$ 19,74	CBHPM 2016	4.04.03.17- 3
Total doador				R\$ 828,24		
Receptor	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Grupo sangüíneo 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%	1	R\$ 17,38	R\$ 17,38	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 plaquetas por aférese	100%	3	R\$ 61,52	R\$ 184,56	CBHPM 2016	4.04.02.06- 1
Total receptor				R\$ 1.359,45		
Transfusão de Plaqueta Custo Total (3 bolsas)				R\$ 2.187,69		