



## Dossiê ANS

ABEMACICLIBE PARA TRATAMENTO  
ADJUVANTE DO CANCER DE MAMA  
INICIAL RH+/HER2- COM ALTO RISCO  
DE RECORRÊNCIA

**Igor da Conceição Eckert**  
RWE Analyst, SLR Specialist & MW  
[igor.eckert@cernerenviza.com](mailto:igor.eckert@cernerenviza.com)

**Nayara Castelano Brito**  
RWE Analyst  
[Nayara.Castelanobrito@cernerenviza.com](mailto:Nayara.Castelanobrito@cernerenviza.com)

**Ruth Bartelli Grigolon**  
RWE Manager  
[Ruth.Bartelligrigolon@cernerenviza.com](mailto:Ruth.Bartelligrigolon@cernerenviza.com)

## **Projeto:**

Dossiê ANS para Abemaciclibe como tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo em alto risco de recorrência

## **Preparado para:**

Eli Lilly do Brasil

## **Preparado por:**

Cerner Enviza, an Oracle company

22 de maio de 2023

# Conteúdo

<b>1. APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>6</b>
<b>2. ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE .....</b>	<b>7</b>
2.1. Objetivo do modelo .....	7
2.2. Principais parâmetros do modelo .....	7
População.....	7
Intervenção .....	7
Comparadores.....	7
Perspectiva .....	8
Horizonte de tempo .....	8
Estrutura do modelo .....	8
Taxa de desconto .....	8
Desfechos considerados .....	8
2.3. Estrutura do modelo .....	9
2.4. Dados de eficácia .....	10
Análise do tempo até o evento e desfechos de eficácia.....	10
Estado de saúde de Remissão.....	13
Estado de saúde Metastático.....	14
Incidência de eventos adversos .....	14
Utilities .....	14
2.5. Custos.....	15
Custo dos estados de saúde.....	15
Custo com manejo dos Eventos Adversos (EAs) .....	16
2.6. Resultados.....	17
Análise de sensibilidade.....	17
Análise de sensibilidade probabilística .....	17
<b>3. Considerações finais .....</b>	<b>19</b>
<b>4. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>20</b>
<b>ANEXO 1.....</b>	<b>21</b>

# Figuras

Figura 1. Representação esquemática do modelo. ....	10
Figura 2. Extrapolações de longo prazo – TDT; painel esquerdo ABE-ET – painel direito ET .....	12
Figura 3. Extrapolações de longo prazo – sobrevida global - sem recorrência distante; painel esquerdo ABE-ET – painel direito ET .....	13
Figura 4. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade.....	18

# Tabelas

Tabela 1. Resultado das distribuições paramétricas .....	11
Tabela 2. Valores AIC e BIC para extrapolações TTD - braço de intervenção ET .....	12
Tabela 3. AIC and BIC values for TDT extrapolations – ET comparator arm - IA2 OS 2022.....	12
Tabela 4. Valores AIC e BIC para sobrevida global - sem recorrência distante .....	13
Tabela 5. Incidência de eventos adversos grau III/IV.....	14
Tabela 6. Dados de utility utilizados no modelo. ....	15
Tabela 7. Custo com tratamento.....	15
Tabela 8. Custo dos estados de saúde. ....	16
Tabela 9. Custos com eventos adversos.....	16
Tabela 6. Resultados da análise de custo-utilidade. ....	17

# 1. APRESENTAÇÃO

## 1. Descrição do Documento

Este documento refere-se análise de custo-efetividade (ACE) do abemaciclibe para o tratamento de mulheres adultas com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, receptor hormonal (RH) positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo e linfonodo positivo, para avaliação da sua incorporação Saúde Suplementar (SS). Demandada pela Eli Lilly do Brasil, a presente análise visa avaliar os dados econômicos sobre Verzenios®.

A análise de custo-efetividade (ACE) que compõe este relatório foi elaborada pela Cerner Enviza™.

## 2. ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE

### 2.1. Objetivo do modelo

O objetivo desta análise foi avaliar a relação de custo-efetividade de Verzenios® (abemaciclibe) em combinação com Terapia Endócrina (ABE + TE) no tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, HR positivo, HER2 negativo e linfonodo positivo

O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1). Para a análise foi elaborado uma modelo do tipo planilha eletrônica em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA).

### 2.2. Principais parâmetros do modelo

#### População

A população considerada nesta análise é de mulheres adultas com câncer de mama inicial, com alto risco de recorrência, RH-positivo, HER2-negativo e nodo-positivo.

#### Intervenção

O abemaciclibe é um seletivo inibidor das cinases dependentes da ciclina 4 e 6 (CDK4 e CDK6). O abemaciclibe evita a fosforilação da proteína do retinoblastoma (Rb), bloqueando a progressão do ciclo celular da G1 para a fase-S da divisão celular, levando à supressão do crescimento do tumor.

#### Comparadores

No estudo pivotal de abemaciclibe (2), o esquema de tratamento ABE + TE foi comparado terapia endócrina (TE) em monoterapia. A terapia endócrina incluiu uma combinação de terapias de escolha do médico em ambos os braços do estudo. Assumindo a mesma proporção de pacientes relatadas no estudo MonarchE (2), tem-se a seguinte composição para o braço TE:

- Inibidores de aromatase (IAs)  
Anastrozol (22%)  
Exemestano (8%)

LTERozol (38%)

- Antiestrogênios

Tamoxifeno (33%)

### Perspectiva

Esta análise econômica é realizada da perspectiva do sistema Saúde Suplementar (SS), avaliando os custos médicos diretos ligados ao tratamento dos pacientes, como medicamentos, consultas médicas, atendimentos ambulatoriais e hospitalares.

### Horizonte de tempo

Foi considerado um horizonte temporal de toda a vida, considerado suficientemente longo para avaliação da relação de custo e efetividade dos diferentes tratamentos avaliados.

### Estrutura do modelo

O modelo leva em consideração dois cenários: um cenário com uso de inibidores da aromatase: anastrozol, exemestano, fulvestranto e letrozol. e outro cenário considerando abemaciclibe.

### Taxa de desconto

Na análise 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 (1).

### Desfechos considerados

O desfecho de efetividade primário da análise foi o de AVAQ (anos de vida ajustados por qualidade), caracterizando, assim, uma análise de custo-utilidade. Também foi considerado o desfecho anos de vida (AV). Foram considerados como desfechos econômicos os custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como os custos de aquisição de medicamentos, exames, acompanhamento do paciente e eventos adversos. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada.

As estratégias de tratamento foram comparadas através da razão de custo-utilidade incremental (RCUI), definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de utilidade entre as diferentes estratégias de tratamento (**Error! Reference source not found.**).

Equação 1. Razão de custo-utilidade incremental.



$$RCUI = \frac{Custo_{abemaciclib} - Custo_{comparador}}{Efetividade_{abemaciclib} - Efetividade_{comparador}}$$

RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; Custo: Custos (em Reais); Efetividade (em AVAQ).

### 2.3. Estrutura do modelo

O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-utilidade, uma vez que o modelo tem o objetivo de comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde, traduzidos em qualidade de vida, envolvidos no manejo do câncer de mama.

O modelo de transição de estado inclui os cinco estados de saúde a seguir:

1. sobrevida livre de doença invasiva (SLDI),
2. recorrência não metastática (RNM),
3. remissão (REM),
4. configuração de recorrência metastática (RM - com uma população do ensaio MONARCH2 endócrina-resistente e uma população do ensaio MONARCH3 endócrino-sensível) e
5. morte (D).

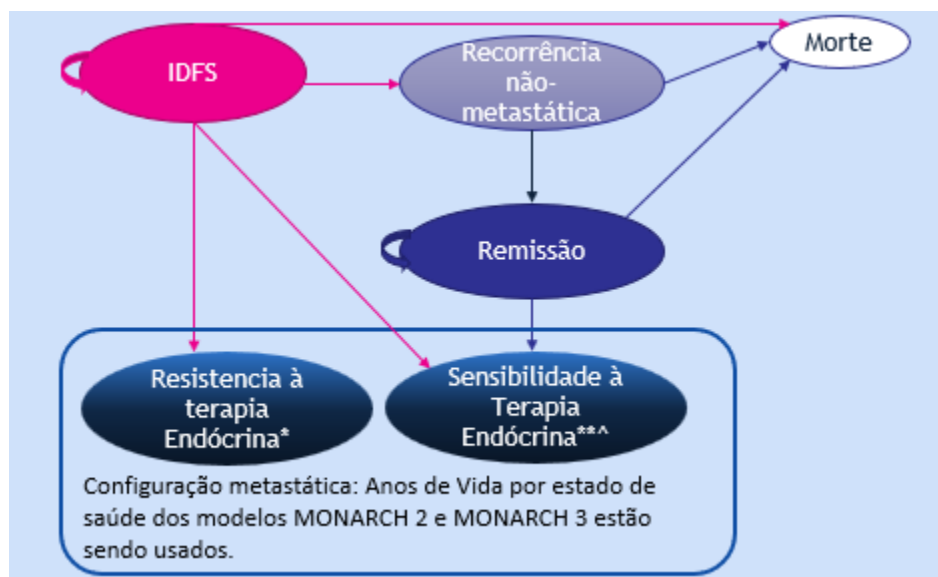
D e RM são modelados como estados de saúde absorventes, o que significa que os pacientes que entram nesses estados de saúde permanecerão lá até o final do horizonte de tempo. Um ciclo de quatro semanas (28 dias) foi adotado e considerou-se a correção de meio ciclo.

Todos os pacientes entram no modelo no estado de saúde SLDI e recebem terapia endócrina (TE). Os pacientes no braço de tratamento com abemaciclibe (ABE) recebem tratamento com ABE por no máximo dois anos. O tempo de tratamento é determinado pela curva de tempo até a descontinuação do tratamento (TDT) para ABE e TE. A partir do estado de saúde SLDI, os pacientes podem i) morrer e passar para o estado de saúde de morte, ii) experimentar uma recorrência da doença e transição para o estado de saúde de RM iii) passar para o estado de saúde de RNM iv) completar a TE e permanecer no estado de saúde de SLDI.

O estado de RNM é dividido em três sub-estados, segunda neoplasia primária, recorrência locorregional e contralateral. A segunda neoplasia primária é modelada como um estado absorvente, sendo alocado apenas aos pacientes o custo do diagnóstico, após isso eles saem do modelo. A recorrência locorregional e contralateral é modelada como um estado de túnel com pacientes recebendo tratamentos ditados pelo tipo/local da recorrência da doença experimentada. Os pacientes podem morrer a qualquer momento da recorrência.

Supõe-se que aqueles que não morrem recebam 12 meses de tratamento antes de fazer a transição para o estado de saúde REM. Uma vez em REM, os pacientes permanecem lá até experimentarem outra recorrência. A recorrência é assumida como não curativa (ou seja, localmente avançada ou metastática).

A partir do estado de saúde REM, o modelo também permite que os pacientes morram por qualquer causa. Os pacientes que experimentaram um evento localmente avançado (com intenção não curativa) ou metastático foram modelados como um estado de saúde absorvente com retornos fixos para custos, AVs e AVAQs, derivados das análises de custo-efetividade dos estudos Monarch2 e Monarch3. A Figura 1 representa esquematicamente a estrutura do modelo.



SLDI: Sobrevida livre de doença invasiva

Figura 1. Representação esquemática do modelo.

## 2.4. Dados de eficácia

### Análise do tempo até o evento e desfechos de eficácia

Os dados do estudo monarchE (2) foram utilizados para estimar SLDI, TDT e SG (sobrevida global - sem recorrência distante) para ambos os braços. Foi realizada a parametrização das curvas SLDI, TDT e SG para estimar dados ao longo do horizonte temporal. A duração mediana do acompanhamento foi de aproximadamente 27 meses em ambos os braços do estudo e duração mediana do tratamento com abemaciclibe foi de 23,6 meses, mas a duração mediana da TE não foi alcançada. As análises foram

realizadas utilizando o software SAS 9.4 (SAS Institute, Cary NC) (modelos paramétricos tradicionais) e o software R 3.6.2 (modelos cúbicos spline).

Os modelos paramétricos obtidos foram ajustados aos dados de Kaplan–Meier (KM) do ensaio monarchE(2). Os modelos forneceram uma visão mais granular dos dados de sobrevivência e a abordagem permitiu a estimativa de resultados de longo prazo para informar o horizonte de vida do modelo econômico.

Sete distribuições paramétricas e dois modelos spline foram ajustados aos dados I SLDI KM e foram avaliados com base no AIC e BIC dos modelos dependentes. O melhor ajuste estatístico é fornecido pela distribuição log-logística por apresentar os menores valores de AIC e BIC (Tabela 1). A distribuição log-logística é seguida pela distribuição Weibull, que se desvia menos de 2,0 pontos da distribuição log-logística tanto no AIC quanto no BIC. A hazard spline 1-knot é a terceira curva com melhor desempenho em termos de estatísticas AIC/BIC.

Tabela 1. Resultado das distribuições paramétricas

Distribuições	AIC	Distribuições	BIC
Log-logistic	10858.1	Log-logistic	10878.0
Weibull	<u>10858.3</u>	Weibull	<u>10878.2</u>
Hazard spline 1 knot	<u>10858.5</u>	Hazard spline 1 knot	<u>10885.1</u>
Generalised gamma	<u>10859.7</u>	Exponential	10886.1
Gamma	<u>10859.7</u>	Gamma	10886.2
Hazard spline 2 knots	10860.4	Generalised gamma	10886.2
Exponential	10872.8	Hazard spline 2 knots	10893.6
Gompertz	10874.8	Gompertz	10894.7
Log-normal	10878.4	Log-normal	10898.3

Abreviações: AIC, Critério de Informação de Akaike; BIC, Critério de Informação Bayesiano

A duração do tratamento é determinada pelas curvas TDT dos braços ABE + ET e ET sozinhos do ensaio monarchE(2). No ensaio monkE, os pacientes permaneceram em tratamento até que 1) atingissem um limite definido por uma regra de interrupção clínica, 2) interrompessem o tratamento devido à toxicidade ou 3) abandonassem o estudo ou apresentassem recorrência da doença. Devido à duração máxima de tratamento de dois anos permitida para ABE e ao período de acompanhamento do corte de dados IA2 OS 2022, a curva KM completa foi usada para estimar o TDT para ABE no caso base.

Como o ET é dado por um período de 5 anos no caso base, extrapolações paramétricas são necessárias para estimar o TDT além do período experimental. As sete distribuições paramétricas e dois modelos spline foram ajustados independentemente aos dados TDT KM e foram avaliados com base em AIC e BIC, conforme apresentado na Tabela 2 (braço de intervenção ET) e Tabela 3 (braço comparador ET). O melhor

ajuste estatístico, ao levar em consideração os dois braços de teste, é fornecido pela distribuição de 2 nós do spline de risco. Em comparação com a distribuição de 2 nós do spline de risco, as outras distribuições pareciam fornecer um ajuste estatístico pior para todos os braços de tratamento, exceto para os critérios BIC para log-normal no braço de intervenção ET. A Figura 2 dá uma apresentação visual das curvas TDT.

Tabela 2. Valores AIC e BIC para extrapolações TTD - braço de intervenção ET

Distribuições	AIC	Distribuições	BIC
Hazard spline 2 knots	<b>5028.8</b>	Log-normal	<b>5046.3</b>
Gamma	<u>5031.4</u>	Generalised gamma	<u>5049.2</u>
Generalised gamma	<u>5031.4</u>	Gamma	<u>5049.2</u>
Hazard spline 1 knot	5032.6	Hazard spline 1 knot	5050.4
Log-normal	5034.4	Hazard spline 2 knots	5052.5
Log-logistic	5052.5	Log-logistic	5064.4
Weibull	5056.9	Weibull	5068.7
Exponential	5184.3	Exponential	5190.2
Gompertz	5186.3	Gompertz	5198.1

Abreviações: AIC, Critério de Informação de Akaike; BIC, Critério de Informação Bayesiano

Tabela 3. AIC and BIC values for TDT extrapolations – ET comparator arm - IA2 OS 2022

Distribuições	AIC	Distribuições	BIC
Hazard spline 2 knots	<b>4727.1</b>	Hazard spline 2 knots	<b>4750.8</b>
Hazard spline 1 knot	<u>4738.4</u>	Weibull	<u>4754.4</u>
Generalised gamma	<u>4741.1</u>	Hazard spline 1 knot	<u>4756.2</u>
Gamma	4741.1	Log-logistic	4758.1
Weibull	4742.5	Generalised gamma	4758.9
Log-logistic	4746.2	Gamma	4759.0
Log-normal	4768.2	Log-normal	4780.1
Exponential	4828.1	Exponential	4834.0
Gompertz	4830.1	Gompertz	4841.9

Abreviações: AIC, Critério de Informação de Akaike; BIC, Critério de Informação Bayesiano

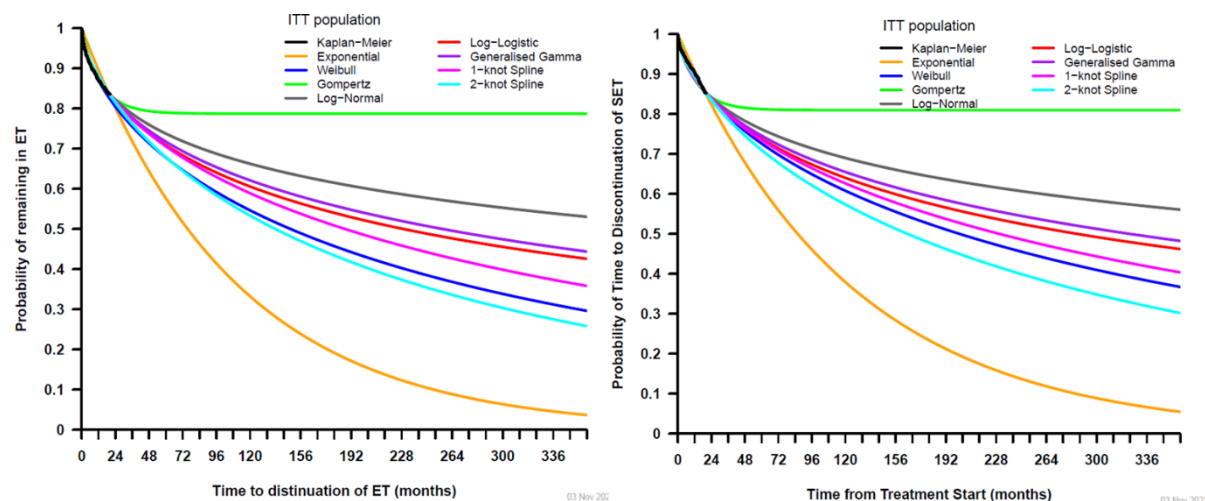


Figura 2. Extrapolações de longo prazo – TDT; painel esquerdo ABE-ET – painel direito ET

Um resumo de todos os valores de AIC e BIC é apresentado na Tabela 4. O melhor ajuste estatístico é fornecido pela distribuição exponencial, pois apresenta o menor valor de BIC e está a menos de 2 pontos de distância de Gompertz em termos de AIC. Essa distribuição foi usada no caso base. Apesar da distribuição de Gompertz ter um bom desempenho nos dados observados, as estimativas de longo prazo são extremamente baixas e, portanto, não são realistas para uso na análise (Figura 3). Portanto, a distribuição Weibull foi explorada por meio da análise de cenários.

Tabela 4. Valores AIC e BIC para sobrevida global - sem recorrência distante

Distribuições	AIC	Distribuições	BIC
Gompertz	1168.9	Exponential	1183.3
Hazard spline 2 knots	<u>1170.0</u>	Gompertz	<u>1188.8</u>
Exponential	<u>1170.1</u>	Weibull	<u>1190.1</u>
Weibull	<u>1170.1</u>	Log-logistic	1190.1
Log-logistic	<u>1170.2</u>	Log-normal	1191.2
Log-normal	1171.3	Hazard spline 1 knot	1198.4
Hazard spline 1 knot	1171.9	Gamma	1198.6
Gamma	1172.1	Generalised gamma	1199.8
Generalised gamma	1173.3	Hazard spline 2 knots	1203.1

Abreviações: AIC, Critério de Informação de Akaike; BIC, Critério de Informação Bayesiano

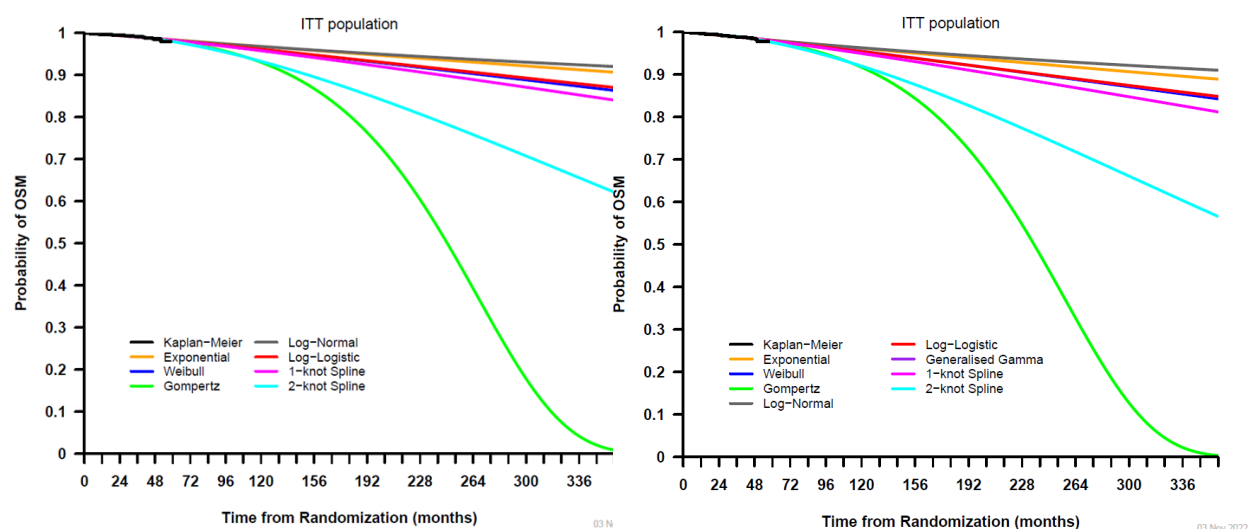


Figura 3. Extrapolações de longo prazo – sobrevida global - sem recorrência distante; painel esquerdo ABE-ET – painel direito ET

### Estado de saúde de Remissão

A orientação para avaliação de tecnologia do NICE para trastuzumabe foi usada para informar a probabilidade de transição dos pacientes passarem da remissão para o estado de saúde metastático (3). Um estudo de 12.836 pacientes com câncer de mama precoce estimou o risco de incorrer em uma segunda malignidade após a terapia adjuvante. O estudo relatou um tempo médio até a progressão de 7,6 anos

(91,2 meses). O tempo médio para progressão foi convertido em uma probabilidade de transição mensal de 0,00760. A taxa de recorrência do estado de saúde de remissão foi considerada constante ao longo do tempo (4).

### Estado de saúde Metastático

Na ausência de dados clínicos para a população com recorrência distante do estudo monarchE, foram considerados os dados de uma população mais ampla de câncer de mama avançado que incluía pacientes de alto risco. As jornadas dos pacientes metastáticos resistentes e sensíveis a TE foram baseadas nos resultados dos estudos MONARCH 2 e MONARCH 3 (5,6), respectivamente. O estudo MONARCH 2 incluiu pacientes com câncer de mama HR+, HER2- localmente avançado ou metastático que tiveram progressão da doença durante ou imediatamente após a TE prévia. O estudo MONARCH 3 incluiu como pacientes mulheres na pós-menopausa com câncer de mama HR+, HER2- locorregionalmente recorrente ou metastático sem terapia sistêmica prévia no cenário atual da doença. Os modelos econômicos que usaram os dados dos estudos MONARCH 2 e MONARCH 3 foram considerados as fontes de dados mais recentes, robustas, abrangentes e relevantes para informar o estado de saúde metastático.

### Incidência de eventos adversos

As incidências de eventos adversos para cada um dos braços da análise foram obtidas do estudo MonarchE(7) e estão apresentados na **Error! Reference source not found.**

Tabela 5. Incidência de eventos adversos grau III/IV.

Evento Adverso	ABE + TE	TE
Neutropenia	19,60%	0,80%
Leucopenia	11,40%	0,40%
Diarreia	7,80%	0,20%
Linfopenia	5,40%	0,50%
Fadiga	2,90%	0,10%
Aumento da aspartato aminotransferase	1,90%	0,50%
Aumento da alanina aminotransferase	2,80%	0,70%
Trombocitopenia	1,30%	0,10%
Anemia	2,00%	0,40%
Dor abdominal	1,40%	0,30%
Tromboembolismo venoso	1,20%	0,10%

### Utilities

Os dados de Utilities utilizados no modelo foram derivados MonarchE(7). Como os dados não mostraram diferença significativa entre os braços de tratamento, as utilidades gerais foram aplicadas a ambos os braços de tratamento ao invés de utilidades específicas do tratamento. A Tabela 6 apresenta uma visão geral dos valores de utilities utilizadas em cada um dos estados de saúde do modelo.

Tabela 6. Dados de utility utilizados no modelo.

Estados de Saúde	Utilities	Referência
<b>SLDI</b>	0,782	(7)
<b>RNM</b>	0,696 para os primeiros 3 meses e 0,782 para os últimos 9 meses	(7,8)
<b>REM</b>	0,782	(3)
<b>TER – SLP</b>	0,747	(9)
<b>TER – SPP</b>	0,704	(9)
<b>TES – SLP1</b>	0,724	(6)
<b>TES – SLP2</b>	0,690	(10)
<b>TES – SLP3</b>	0,505	(10)

TER, resistente à terapia endócrina (MONARCH 2); TES, terapia endócrina sensível MONARCH 3; SLDI, Sobrevida livre de doença invasiva; RNM, Recorrência não metastática; SG, sobrevida global; SLP, sobrevivência livre de progressão; SLP1, câncer de mama avançado de sobrevida livre de progressão 1ª linha; SLP2, câncer de mama avançado de sobrevida livre de progressão de 2ª linha; SLP3, câncer de mama avançado de sobrevida livre de progressão 3ª linha; SPP, Sobrevida pós-progressão; REM, remissão

## 2.5. Custos

O custo mensal com aquisição de abemaciclibe, bem como os custos com aquisição dos medicamentos utilizados como TE foram definidos com base no Preço Fábrica – PF, com aplicação de 18% de imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços (ICMS) (10).

A posologia foi definida conforme a orientação de bula dos medicamentos. A apresentação das doses recomendadas, custo da apresentação e custo por ciclo com a aquisição dos medicamentos estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Custo com tratamento.

Apresentações	Posologia	Custo da apresentação	Custo por dia	Custo por ciclo
<b>Abemaciclibe 150mg x 60</b>	150 mg/2 vezes ao dia	R\$ 20.945,73	R\$ 698,191	R\$ 19.549,35
<b>Anastrozol 1mg x 28</b>	1 mg/dia	R\$ 984,18	R\$ 35,14	R\$ 984,18
<b>Exemestano 25mg x 30</b>	25 mg/dia	R\$ 896,32	R\$ 32,40	R\$ 907,09
<b>Letrozol 2,5mg x 28</b>	2,5 mg/dia	R\$ 907,09	R\$ 29,88	R\$ 836,57
<b>Tamoxifeno 20mg x 30</b>	20 mg/dia	R\$ 249,39	R\$ 8,31	R\$ 232,76

## Custo dos estados de saúde

O padrão de uso de recursos para o acompanhamento dos pacientes considerou o custo com o manejo específico de cada um dos estados de saúde do modelo. A Tabela 8 mostra o custo por ciclo ou o custo unitário aplicado no primeiro ciclo para cada um dos estados de saúde. O detalhamento do microcusteio utilizado para o cálculo destes custos pode ser verificado em ANEXO 1.

Tabela 8. Custo dos estados de saúde.

Item	Custo por ciclo	Custo unitário
Sobrevida livre de doença invasiva Ano 1	R\$80,76	-
Sobrevida livre de doença invasiva Ano 2-5	R\$46,28	-
Sobrevida livre de doença invasiva Ano 5>	R\$17,24	-
Recorrência Não Metastática	-	R\$224,90
Recorrência Não Metastática (Loco)regional	-	R\$67.093,50
Recorrência Não Metastática Contralateral	-	R\$20.431,19
Recorrência Não Metastática Segunda neoplasia primária	-	R\$0,00
Recorrência Não Metastática regional e contralateral	R\$7.267,15	R\$2.835,20
Remissão	R\$80,76	-

Por fim, considerou-se ainda o custo com cuidados paliativos no fim da vida para aqueles pacientes que progrediram da 3ª linha de tratamento. O custo de fim de vida foi determinado também por meio de microcusteio (ANEXO 1) e apresentou um custo de R\$ 14.400,10.

#### Custo com manejo dos Eventos Adversos (EAs)

Os custos com manejo dos EAs de grau 3 ou 4 foram levantados através de microcusteio (ANEXO 1) e estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9. Custos com eventos adversos.

Evento Adverso	Custo por evento
Neutropenia	R\$ 2.211,62
Leucopenia	R\$ 2.211,62
Diarreia	R\$ 249,14
Linfopenia	R\$ 2.211,62
Fadiga	R\$ 564,64
Aumento da aspartato aminotransferase	R\$ 740,54
Aumento da alanina aminotransferase	R\$ 740,54
Trombocitopenia	R\$ 2.211,62
Anemia	R\$ 2.119,58
Dor abdominal	R\$ 249,14
Tromboembolismo venoso	R\$ 2.211,62



## 2.6. Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela RCUI. Esta é definida, para duas ou mais alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido pelo ganho adicional em AVAQ (**Error! Reference source not found.**). Os resultados estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. Resultados da análise de custo-utilidade.

Comparador	Custo total	Custo incremental	AV	AV incremental	AVAQ	AVAQ incremental
<b>ABE +TE</b>	R\$619.897	-	24,076	-	9,619	-
<b>TE</b>	R\$289.783	R\$230.113	21,624	2,422	8,792	0,827
<b>RCUI (R\$ / AVAQ salvo)</b>						<b>R\$278.232</b>
<b>RCEI (R\$ / AV salvo)</b>						<b>R\$95.020</b>

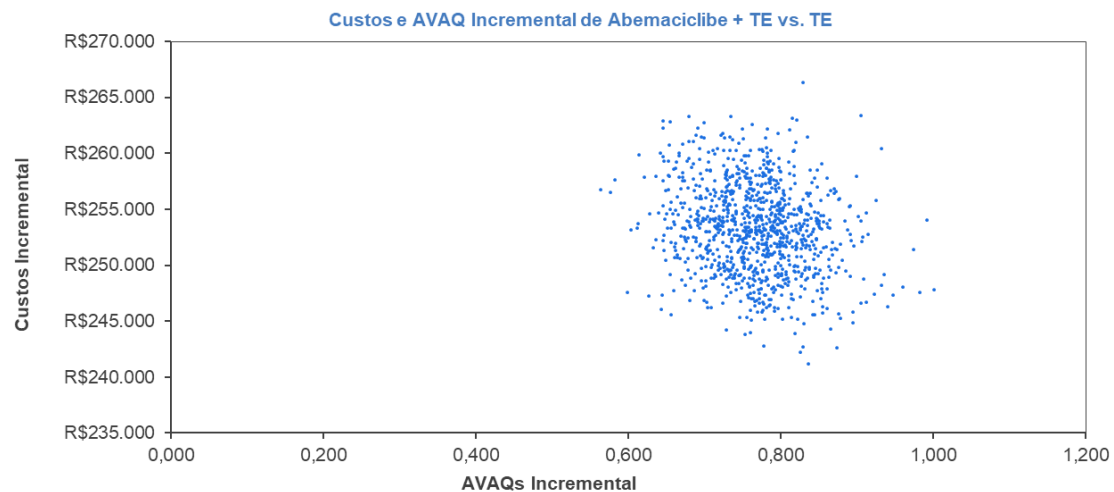
*AV: anos de vida; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade; RCUI: razão de custo-utilidade incremental; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.*

Verzenios® (abemaciclib) + Terapia Endócrina apresentou maior custo, com maior efetividade, quando comparado a TE em monoterapia.

### Análise de sensibilidade

#### 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 considera variações de diversos parâmetros por vez, e foi realizada através da atribuição de uma distribuição de probabilidade apropriada para cada um dos parâmetros analisados. Para os parâmetros de custo foi atribuída à distribuição de probabilidade gama, para as taxas de eventos clínicos foi atribuída a distribuição beta e log-normal aos parâmetros das curvas de sobrevida utilizadas na análise. Todos os parâmetros foram variados assumindo-se um erro padrão de 10% em relação ao valor do cenário base.



**AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade; TE: Terapia Endócrina**

*Figura 4. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade.*

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mantiveram-se coerentes com aqueles apresentados no cenário base, 100% das simulações tiveram resultado no quadrante I (maior custo e maior efetividade incremental).

### 3. Considerações finais

A análise de custo-utilidade realizada para a perspectiva do sistema de saúde suplementar, estimou uma maior eficácia de Verzenios® (abemaciclib) em combinação com Terapia Endócrina (medida por meio dos dados de eficácia para cada estado de saúde do modelo) em pacientes com câncer de mama precoce, com alto risco de recorrência, HR positivo, HER2 negativo e linfonodo positivo, demonstrando um maior custo, com maior efetividade, quando comparado com o tratamento com apenas Terapia Endócrina.

## 4. REFERÊNCIAS

1. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e, Departamento de Ciência eTecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. 2º ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
2. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol. 1º de dezembro de 2020;38(34):3987–98.
3. NICE. Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer Technology appraisal guidance. 2020;(June 2020).
4. Hamilton SN, Tyldesley S, Li D, Olson R, McBride M. Second malignancies after adjuvant radiation therapy for early stage breast cancer: Is there increased risk with addition of regional radiation to local radiation? International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2015;91(5):977–85.
5. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(25):2875–84.
6. Goetz MP, Toi M, Campone M, Trédan O, Bourayou N, Sohn J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(32):3638–46.
7. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR1, HER22, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). Journal of Clinical Oncology. 2020;38(34):3987–98.
8. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. Quality of Life Research. 2007;16(6):1073–81.
9. NICE. Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy. Nice. 2021;(September).
10. National Institute for Health and Care Excellence. Abemaciclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer. Technology appraisal guidance [TA563]. 2019;(February 2019).

# ANEXO 1

Resource use activity costs		
Activity / DRG / test	Value	SE
GP visit	R\$ 249,14	R\$ 24,91
Oncologist consultation	R\$ 249,14	R\$ 24,91
Mammogram	R\$ 444,47	R\$ 44,45
ECHO scan	R\$ 883,68	R\$ 88,37
CT scan	R\$ 1.304,86	R\$ 130,49
MUGA scan	R\$ 5.440,61	R\$ 544,06
Inpatient stay (Hospitalisation)	R\$ 670,36	R\$ 67,04
Hospital (Terminal care)	R\$ 13.409,42	R\$ 1.340,94
Hospice (Terminal care)	R\$ 18.363,06	R\$ 1.836,31
Local: Major breast procedures (if patients originally	R\$ 13.481,60	R\$ 1.348,16
Local: Delayed breast reconstruction	R\$ 21.085,36	R\$ 2.108,54
Local: Mastectomy with reconstruction (if patients or	R\$ 18.287,56	R\$ 1.828,76
Regional: Delayed breast reconstruction	R\$ 9.177,17	R\$ 917,72
Regional: Mastectomy with reconstruction (if patients	R\$ 8.194,06	R\$ 819,41
Radiotherapy	R\$ 3.184,15	R\$ 318,42
Contralateral: Major breast procedures (if patients or	R\$ 3.615,74	R\$ 361,57
Contralateral: Delayed breast reconstruction	R\$ 9.023,06	R\$ 902,31
Contralateral: Mastectomy with reconstruction (if pat	R\$ 7.792,39	R\$ 779,24
Serum Chemistry	R\$ 238,84	R\$ 23,88
Complete blood count	R\$ 77,16	R\$ 7,72
Electrocardiogram	R\$ 251,21	R\$ 25,12
MRI scan	R\$ 3.884,04	R\$ 388,40
PET scan	R\$ 5.270,46	R\$ 527,05
Chemotherapy (cycle 1)	R\$ 12.520,19	R\$ 1.252,02
Chemotherapy (cycle 2-6)	R\$ 13.355,51	R\$ 1.335,55
Chemotherapy (subsequent cycles)	R\$ 1.190,95	R\$ 119,10
Multidisciplinary team meeting	R\$ 249,14	R\$ 24,91
Regional: Major breast procedures with lymph node c	R\$ 4.557,81	R\$ 455,78
X-ray	R\$ 102,88	R\$ 10,29

Aumento ALT (alanina aminotransferase)	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 224,90	R\$ 449,80	CBHPM 2022	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 19,29	R\$ 38,58	CBHPM 2022	4.03.04.36-1
Provas de função hepática (bilirrubinas, eletroforese de proteínas. FA, ALT, AST E Gama-PGT)	100%	2	R\$ 112,57	R\$ 225,14	CBHPM 2022	4.03.12.15-1
USG fígado	50%	1	R\$ 407,22	R\$ 203,61	CBHPM 2022	40901130
<b>CUSTO TOTAL - Elevação ALT</b>				<b>R\$ 917,13</b>		

Anemia	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 224,90	R\$ 674,70	CBHPM 2022	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	3	R\$ 18,57	R\$ 55,71	CBHPM 2022	4.03.04.36-1
Concentrados de hemácias	100%	1	R\$ 7.418,40	R\$ 7.418,40	Calculado	4.04.02.04-5
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 8.148,81</b>		

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\$ 378,29	R\$ 1.134,87	CBHPM 2022	4.04.02.11-8
S. Hepatite B anti-HBC por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 32,21	R\$ 96,63	CBHPM 2022	4.04.03.46-7
S. Hepatite B (HBs-Ag) RIE ou EIE por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 30,02	R\$ 90,06	CBHPM 2022	4.04.03.66-1
S. Hepatite C anti-HCV por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 69,64	R\$ 208,92	CBHPM 2022	4.04.03.48-3
S. HIV - EIE por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 262,27	R\$ 786,81	CBHPM 2022	4.04.03.28-9
S. Chagas EIE por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 33,08	R\$ 99,24	CBHPM 2022	4.04.03.44-0
S. Sífilis EIE por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 33,30	R\$ 99,90	CBHPM 2022	4.04.03.54-8
S. Anti-HTLV I + HTLV II por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 135,90	R\$ 407,70	CBHPM 2022	4.04.03.42-4
Grupo sangüíneo ABO e RH	100%	3	R\$ 28,90	R\$ 86,70	CBHPM 2022	4.04.03.17-3
<b>Total doador</b>				<b>R\$ 3.010,83</b>		
Receptor	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Grupo sangüíneo ABO e RH	100%	1	R\$ 28,90	R\$ 28,90	CBHPM 2022	4.04.03.17-3
Teste de Coombs direto	100%	1	R\$ 28,90	R\$ 28,90	CBHPM 2022	4.04.03.68-8
Teste de Coombs indireto monoespecífico - gel teste	100%	1	R\$ 56,51	R\$ 56,51	CBHPM 2022	4.04.03.71-8
Prova de compatibilidade pré-transfusional completa	100%	1	R\$ 27,44	R\$ 27,44	CBHPM 2022	4.04.03.40-8
Transfusão (ato médico ambulatorial ou hospitalar)	100%	3	R\$ 24,37	R\$ 73,11	CBHPM 2022	4.04.01.01-4
Transfusão (ato médico de acompanhamento)	100%	3	R\$ 1.235,29	R\$ 3.705,87	CBHPM 2022	4.04.01.02-2
Unidade de concentrado de hemacias	100%	3	R\$ 162,28	R\$ 486,84	CBHPM 2022	4.04.02.04-5
<b>Total receptor</b>				<b>R\$ 4.407,57</b>		
<b>Transfusão de Concentrado de Hemácias Custo Total ( 3 bolsas)</b>				<b>R\$ 7.418,40</b>		

Aumento AST (aspartato aminotransferase)	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 224,90	R\$ 449,80	CBHPM 2022	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 19,29	R\$ 38,58	CBHPM 2022	4.03.04.36-1
Provas de função hepática (bilirrubinas, eletroforese de proteínas. FA, ALT, AST E Gama-PGT)	100%	2	R\$ 112,57	R\$ 225,14	CBHPM 2022	4.03.12.15-1
USG fígado	50%	1	R\$ 407,22	R\$ 203,61	CBHPM 2022	4.09.01.13-0
<b>CUSTO TOTAL - Elevação AST</b>				<b>R\$ 917,13</b>		

Leucopenia/Linfopenia/Neutropenia	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 224,90	R\$ 674,70	CBHPM 2022	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 19,29	R\$ 38,58	CBHPM 2022	4.03.04.36-1
Coagulograma	100%	2	R\$ 54,62	R\$ 109,24	CBHPM 2022	4.03.04.92-2
VHS	50%	2	R\$ 8,72	R\$ 8,72	CBHPM 2022	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 40,24	R\$ 80,48	CBHPM 2022	4.03.08.39-1
Hemocultura	100%	2	R\$ 50,90	R\$ 101,80	CBHPM 2022	4.03.10.24-8
Radiografia de tórax	100%	2	R\$ 102,88	R\$ 205,76	CBHPM 2022	4.08.05.02-6
TC de tórax	50%	1	R\$ 1.109,23	R\$ 554,62	CBHPM 2022	4.10.01.07-9
ECG	100%	1	R\$ 83,74	R\$ 83,74	CBHPM 2022	4.01.01.01-0
EAS	100%	1	R\$ 18,71	R\$ 18,71	CBHPM 2022	4.03.11.21-0
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 591,44	R\$ 295,72	CBHPM 2022	4.09.01.10-6
Cultura de urina	100%	1	R\$ 40,38	R\$ 40,38	CBHPM 2022	4.03.10.21-3
<b>CUSTO TOTAL</b>				<b>R\$ 2.212,45</b>		

Trombocitopenia						
	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 224,90	R\$ 502,29	CBHPM 2022	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 19,29	R\$ 37,13	CBHPM 2022	4.03.04.36-1
Coagulograma	100%	2	R\$ 54,62	R\$ 105,14	CBHPM 2022	4.03.04.92-2
Transfusão de plaquetas	100%	1	R\$ 2.686,41	R\$ 2.686,41	Calculado	4.04.03.17-3
CUSTO TOTAL				R\$ 3.330,98		