

**Lenalidomida (Revlimid®) para manutenção após  
transplante autólogo de células tronco em pacientes  
com mieloma múltiplo**

**- Análise de Custo-Efetividade e Impacto Orçamentário -**

## Sumário

<b>Lista de siglas .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Introdução .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Metodologia .....</b>	<b>4</b>
2.1. Racional e desenho geral .....	4
2.2. Seleção de estudos .....	8
2.3. Obtenção e extrapolação de curvas de sobrevida .....	12
2.3.1. Extrapolação das curvas da manutenção.....	13
2.3.2. Método de Hoyle e Henley.....	14
2.4. Premissas e funcionamento do simulador.....	14
2.5. Horizonte temporal e fração de pacientes em tratamento.....	16
2.6. Custos.....	17
2.7. Cálculo da relação incremental de custo-efetividade .....	20
2.8. Tamanho da população alvo e cálculo do impacto orçamentário .....	21
<b>3. Resultados: custo-efetividade.....</b>	<b>25</b>
<b>4. Resultados: impacto orçamentário .....</b>	<b>27</b>
<b>5. Análise econômica com horizonte temporal fixo .....</b>	<b>29</b>
<b>6. Referências .....</b>	<b>33</b>
<b>Apêndice 1 .....</b>	<b>37</b>

## Lista de siglas

**C:** Ciclofosfamida

**CALGB:** *Cancer and Leukemia Group B*

**CRAB:** Acrônimo para *hypercalcemia, renal failure, anaemia e bone lesions* – hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas

**D:** Daratumumabe

**d:** Dexametasona

**dox:** doxorubicina lipossomal

**E:** Elotuzumabe

**ECR:** Ensaio clínico randomizado

**HR:** Hazard ratio

**I:** Ixazomibe

**IMiDs:** Drogas imunomoduladoras

**IPCA:** Índice de Preços ao Consumidor Amplo

**K:** Carfilzomibe

**MM:** Mieloma múltiplo

**MM-RR:** Mieloma múltiplo refratário ou recidivante

**OS:** *Overall survival* – sobrevida global

**PBO/OBS:** Placebo ou observação

**PFS:** *Progression free survival* – sobrevida livre de progressão

**R:** Lenalidomida

**T:** Talidomida

**TACT:** Transplante autólogo de células-tronco

**V:** Bortezomibe

## 1. Introdução

Foi construído um simulador de custo-efetividade e impacto orçamentário, para avaliação da incorporação de lenalidomida em manutenção. Neste simulador, além da fase de manutenção pós-transplante, que é o foco do presente pedido de incorporação, também são contempladas linhas subsequentes de tratamento, isto é, o simulador acompanha os pacientes após recidiva, quando os mesmos entram em MM-RR, e passam a ser tratados em 2ª e 3ª linhas terapêuticas. O simulador permite que, tanto nos tratamentos de manutenção como os de 2ª e 3ª linha, sejam atribuídos *market shares* de utilização de terapias. Isso é o usual em análises de impacto orçamentário, e também pode ser usado aqui nas análises de custo-efetividade, ainda que, para estas, nas terapias de manutenção, é mais intuitivo a comparação de talidomida versus controle, e de lenalidomida versus talidomida, que são os resultados que foram calculados e serão apresentados. Adicionalmente, também realizamos a comparação de lenalidomida versus controle. A descrição detalhada do simulador é feita nas próximas seções.

## 2. Metodologia

### 2.1. Racional e desenho geral

O primeiro passo necessário para a construção do simulador de custo-efetividade e impacto orçamentário da incorporação da lenalidomida em manutenção pós-transplante foi o desenvolvimento de um modelo conceitual clínico do tratamento do mieloma múltiplo de pacientes elegíveis a transplante, iniciando pela fase de manutenção pós-transplante, e também contemplando as etapas seguintes, quando a doença progride e torna-se refratária ou recidivante (MM-RR).

Para os modelos, foram consideradas na manutenção os seguintes possíveis tratamentos na fase de manutenção:

- Lenalidomida;
- Talidomida;
- Nenhum tratamento (apenas terapia de suporte).

Esses tratamentos foram escolhidos por serem os usualmente considerados em modelos de manutenção pós-transplante, e por estarem de acordo com o cenário de decisão no contexto brasileiro. As evidências sobre essas terapias, conforme detalhado no documento sobre a revisão sistemática anexado à esta submissão, foram baseadas especialmente em duas revisões sistemáticas com metanálise, de Wang e col. (2016)<sup>1</sup> (com as adaptações descritas no mesmo documento, isto é, considerando as metanálises conduzidas para a presente submissão, incluindo cinco ensaios clínicos) e McCarthy e col. (2017)<sup>2</sup>. Digno de nota, o tratamento de manutenção pós-transplante com bortezomibe não foi considerado pelo fato de não constar em bula esta indicação.

Já para as fases subsequentes (ou seja, para quando o paciente progride, e passa a ser considerado MM-RR), foram consideradas as alternativas terapêuticas disponíveis no Rol da ANS, porém também já prevendo possíveis combinações com lenalidomida. Utilizamos como ponto de partida para busca de evidências para as terapias na fase de MM-RR a revisão sistemática de van Beurden-Tan e col. (2017)<sup>3</sup>, onde havia ensaios clínicos referentes às seguintes terapias: Vd, Rd, Kd, VTd, KRd, ERd, DRd e DVd (vide lista de siglas acima). Ainda que inicialmente cogitado, a combinação IRd foi posteriormente excluída do simulador, uma vez que ixazomibe não está presente no Rol da ANS.

Adicionalmente, foi conduzida uma atualização da busca de van Beurden-Tan e col. (2017)<sup>3</sup>, incluindo outras terapias de interesse nas bases de dados MEDLINE (via PubMed) e *ClinicalTrials.gov*, ampliando a data de busca de março de 2016 até julho de 2018 (descrita no Apêndice 1). Na busca adicional por outras terapias de interesse, também foi localizado um ensaio clínico randomizado para o tratamento VCd. Esse estudo, porém, é bastante problemático, tendo sido interrompido após a inclusão de pouco mais de 1/3 da amostra planejada<sup>4</sup>. Nesse estudo, não foi identificada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre VCd e Vd. Deste modo, VCd é incorporado no modelo, porém os dados de efetividade são assumidos como sendo idênticos a Vd.

Não foram encontrados dados para os tratamentos baseados em melfalano em 2ª linha de tratamento, o que levou à não inclusão de terapias baseadas nesse fármaco no modelo. Além disso, o único estudo identificado para VRd (que também era considerado potencialmente elegível para o estudo de custo-efetividade) era pequeno e sem grupo controle<sup>5</sup>. Deste modo, as terapias incluídas no presente modelo, as quais representam tratamentos efetivamente baseados em evidência científica robusta (ensaios clínicos randomizados em populações com MM-RR), foram:

- Vd
- Kd
- DVd
- VCd
- Rd
- KRd
- ERd
- DRd
- VTd

O funcionamento da simulação segue a lógica de um modelo de Markov (também chamado de modelo de estados transicionais), onde, em cada ciclo de 1 mês, em um horizonte de 96 meses, os pacientes podem estar livres de progressão, progredirem e irem a óbito. A escolha pelo horizonte de 96 meses se deu pelo fato de que a principal fonte de evidência para a lenalidomida em manutenção, a metanálise de McCarthy e col. (2017)<sup>2</sup>, possuía um número considerável de pacientes acompanhados até 96 meses; após esse período, a quantidade de pacientes era ínfima, e os dados após esse momento, portanto, eram pouco robustos, conforme pode ser observado na Figura 1A e B, contendo as curvas de sobrevida global (*overall survival* – OS) e sobrevida livre de progressão (*progression free survival* – PFS), a seguir. A simulação inicia o acompanhamento na manutenção pós transplante de medula, porém o modelo captura progressões até a 6ª linha em MM-RR inclusive.

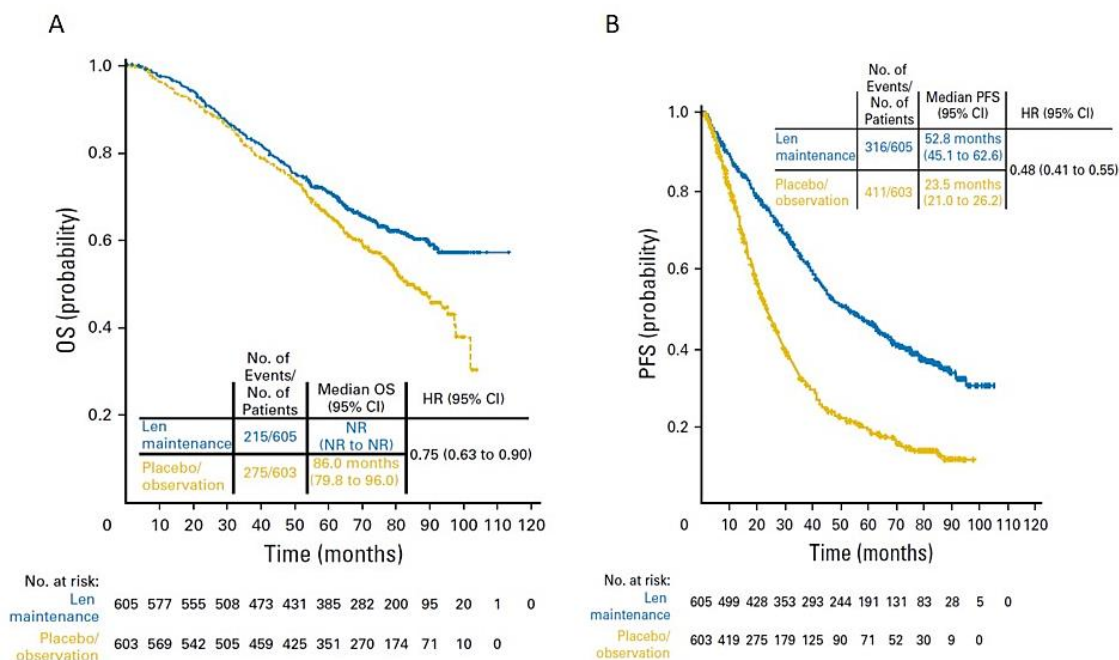


Figura 1. Curva de sobrevida global (A) e curva de sobrevida livre de progressão (B) com uso de lenalidomida e placebo ou observação da metanálise de McCarthy e col. (2017)

**Nota:** Análise realizada com dados agrupados ao nível do paciente para análise por intenção de tratar dos estudos de Attal e col. (2012), McCarthy e col. (2012), Palumbo e col. (2014).

Para popular o modelo mês a mês, foi feita digitalização de curvas de OS e PFS e/ou aplicação de hazard ratio (HR), conforme descrição mais abaixo; quando não havia informações suficientes até 96 meses, foram usados modelos preditivos para extrapolação das curvas. Os estados transicionais do modelo, os quais repetem-se desde a manutenção até a 6ª linha, são mostrados na Figura 2. Quando um paciente progride em manutenção, ele é automaticamente remetido para a 2ª linha, e assim por diante, até a 6ª linha, que é a última linha de tratamento considerada no presente modelo.

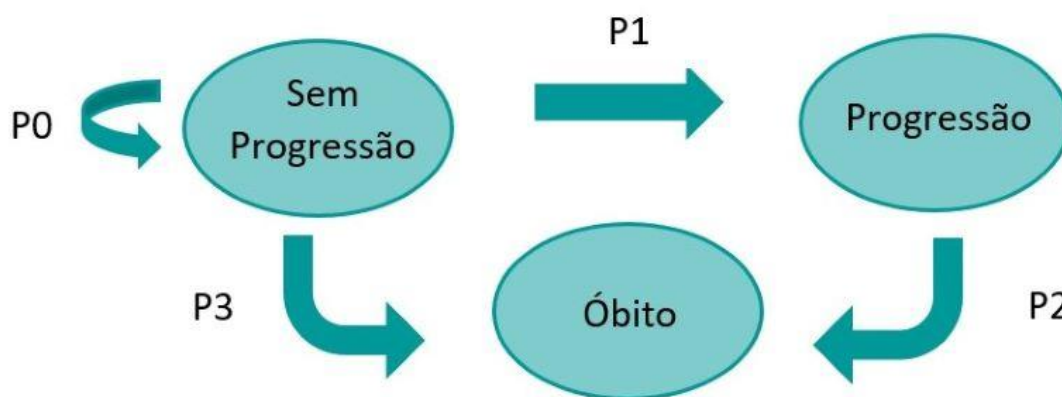


Figura 2. Diagrama de estados transicionais

## 2.2. Seleção de estudos

Algumas das opções terapêuticas supracitadas foram avaliadas em mais de um ensaio clínico, e, como os dados extraídos foram pontos em curva de sobrevida (vide seção 2.3), não seria possível realizar uma metanálise quando houvesse mais de um estudo provendo dados (exceto se algum autor com acesso aos dados primários, como no caso do trabalho de McCarthy e col. (2017)<sup>2</sup>, tenha realizado tal metanálise). Foi necessário, então, selecionar apenas um ensaio clínico randomizado (ECR) por tratamento, nos estudos de MM-RR. Os critérios para escolha, avaliados criticamente e em conjunto, foram os seguintes:

- Maior número de participantes;
- Maior tempo de seguimento (*follow-up*);
- Estudo mais recente;
- Estudo que apresentasse mais de um tratamento de interesse para extração de dados.

Com base nos critérios acima, os ensaios clínicos selecionados para prover os dados de OS e PFS foram McCarthy e col. (2017)<sup>2</sup> (o qual reunia três ECRs), para as curvas de manutenção de lenalidomida; e ENDEAVOR<sup>6</sup>, ASPIRE<sup>7</sup>, ELOQUENT-2<sup>8</sup>, POLLUX<sup>9</sup>, CASTOR<sup>10</sup>, e Garderet e col. (2012)<sup>11</sup>, para as curvas de 2ª linha em diante. Para talidomida, conforme comentado mais adiante, foi utilizada abordagem diferente,



baseada em *hazard ratios*. Deste modo, para este tratamento, contribuem para a evidência quatro dos estudos de talidomida da metanálise de Wang e col. (2016)<sup>1</sup>, além do estudo de Spencer e col. (2009)<sup>12</sup>.

No documento que descreve a revisão sistemática desta submissão, está apresentada uma descrição detalhada do estudo de Wang e col. (2016), bem como a descrição da reanálise conduzida. Brevemente, a metanálise de Wang e col. (2016) incluiu ECRs investigando a manutenção com lenalidomida ou talidomida após TACT. Considerando a talidomida, foram incluídos 6 ECRs em suas metanálises para OS e PFS<sup>13-18</sup>. Entretanto, os autores não incluíram o estudo de Spencer e col. (2009)<sup>12</sup> em suas análises, o único estudo de talidomida que verificou diferença significativa em OS. Segundo, Wang e col. (2016)<sup>1</sup> incluíram dois estudos que não isolam completamente o efeito da talidomida em suas comparações: Stewart e col. (2013)<sup>18</sup> compara talidomida + prednisona em comparação com não-manutenção (observação) e o estudo de Lokhorst e col. (2010)<sup>15</sup> compara talidomida com interferon- $\alpha$ . Desta forma, foram conduzidas novas metanálises incluindo os outros quatro estudos de talidomida<sup>13,14,16,17</sup> incluídos por Wang e col. (2016) além do estudo de Spencer e col. (2009)<sup>12</sup> para os desfechos de OS e PFS, as quais foram utilizadas neste modelo.

Nem todos os estudos selecionados como fonte de dados apresentavam as curvas de sobrevida na publicação original, sendo necessária a condução de uma busca ampliada em outras fontes de dados. Através de tal busca, foram localizadas mais algumas curvas: 2 curvas de PFS do seguimento de 31 e 40 meses do estudo POLLUX<sup>19,20</sup> (daratumumabe, lenalidomida e dexametasona); 2 curvas, uma de OS e outra de PFS, do seguimento de 30 meses do estudo CASTOR<sup>21,22</sup> (daratumumabe, bortezomibe e dexametasona) e uma segunda análise de PFS do mesmo estudo, com seguimento de 34 meses<sup>23</sup>, e duas curvas, de PFS e OS e duas curvas, de PFS e OS do seguimento de 47 e 50 meses, respectivamente, do estudo ELOQUENT-2<sup>24</sup>.

A Tabela 1 mostra a seleção final dos estudos que serviram como fonte de dados para cada um dos tratamentos do modelo, incluindo os estudos para a fase de manutenção e os de MM-RR.

Tabela 1. Estudos selecionados como fonte de dados para cada tratamento dos modelos

Combinações	Código	Estudos com este tratamento	Escolhido (justificativa)	Ano do estudo*	N†	Follow-up (PFS)	Follow-up (OS)
<b>Manutenção de mieloma múltiplo pós transplante autólogo de células-tronco</b>							
Lenalidomida	R	Metanálise de McCarthy, Myeloma XI	Metanálise de McCarthy (recente, maior N, longo tempo de follow-up)	2014	586	79,5	79,5
Talidomida	T	Metanálise de Wang (4 estudos), Spencer e col. (2009)	Realizado metanálise com 5 ECRs (e usado HR sobre a curva de controle)	2006 a 2012	1908	NSA**	NSA**
Controle	Ctrl	Metanálise de McCarthy, Myeloma XI	Metanálise de McCarthy (recente, maior N, longo tempo de follow-up)	2014	590	79,5	79,5
<b>Tratamento em mieloma múltiplo recidivado/refratário</b>							
<b>Bortezomibe + dexametasona</b>	Vd	ENDEAVOR, CASTOR, Panorama-1, APEX,	ENDEAVOR <sup>6,25</sup> (recente, maior N, longo tempo de follow-up)	2014	465	25	48
Lenalidomida + dexametasona	Rd	MM09, MM10, ASPIRE, POLLUX, ELOQUENT-2, Tourmaline-MM1	ASPIRE <sup>7</sup> (recente, maior N, longo tempo de follow-up)	2014	396	48	48
<b>Carfilzomibe + dexametasona</b>	Kd	ENDEAVOR	ENDEAVOR <sup>6,25</sup> (recente, maior N, longo tempo de follow-up)	2014	464	26	48
<b>Bortezomibe + ciclofosfamida + dexametasona</b>	VCd	Kropff e col. (2017)	Utilizado o estudo ENDEAVOR <sup>6,25</sup> , com a suposição que a efetividade de VCd fosse idêntica à de Vd.	2014	465	25	48
<b>Carfilzomibe + lenalidomida + dexametasona</b>	KRd	ASPIRE	ASPIRE <sup>7</sup> (único estudo)	2014	396	42	45

<b>Elotuzumabe + lenalidomida + dexametasona</b>	ERd	ELOQUENT-2	ELOQUENT-2 <sup>8,24</sup> (único estudo)	2014	321	47	50
<b>Daratumumabe + lenalidomida + dexametasona</b>	DRd	POLLUX	POLLUX <sup>9,19,26</sup> (único estudo)	2016	286	40	21
<b>Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona</b>	DVd	CASTOR	CASTOR <sup>10,21</sup> (único estudo)	2016	251	26	33
<b>Bortezomibe + Talidomida + dexametasona</b>	VTd	Garderet e col. (2012)	Garderet e col. (2012) <sup>11</sup> (único estudo)	2011	135	48	48

**Nota:** ECRs: Ensaios clínicos randomizados; HR: Hazard ratio; MM; N: número de participantes no estudo; NSA: Não se aplica; OS: overall survival - sobrevida global; PFS: progression-free survival - sobrevida livre de progressão. \*Ano de finalização do seguimento dos dados dos participantes para o estudo. \*\*Utilizado HR, e não dados diretos de curva. † O N se refere apenas ao braço do estudo com aquele tratamento, exceto para o somatório dos estudos de talidomida, onde, como o dado utilizado é o HR de talidomida vs controle, o N apontado é o total de ambos os grupos.

### 2.3. Obtenção e extrapolação de curvas de sobrevida

O modelo é baseado em dados oriundos das curvas de OS e PFS de cada estudo. A extração dos dados das curvas de OS e PFS das publicações foi realizada através do *software Engauge Digitizer 9.8*, para cada um dos tratamentos selecionados, e os dados exportados para tabela Excel. A duração do ciclo escolhido foi de um mês, o qual é o mais frequentemente utilizado para doenças com rápida evolução. Na Figura 3 apresentamos um exemplo de extração dos pontos referente as curvas de PFS do estudo ENDEAVOR (Dimopoulos e col. (2016)<sup>6</sup>).

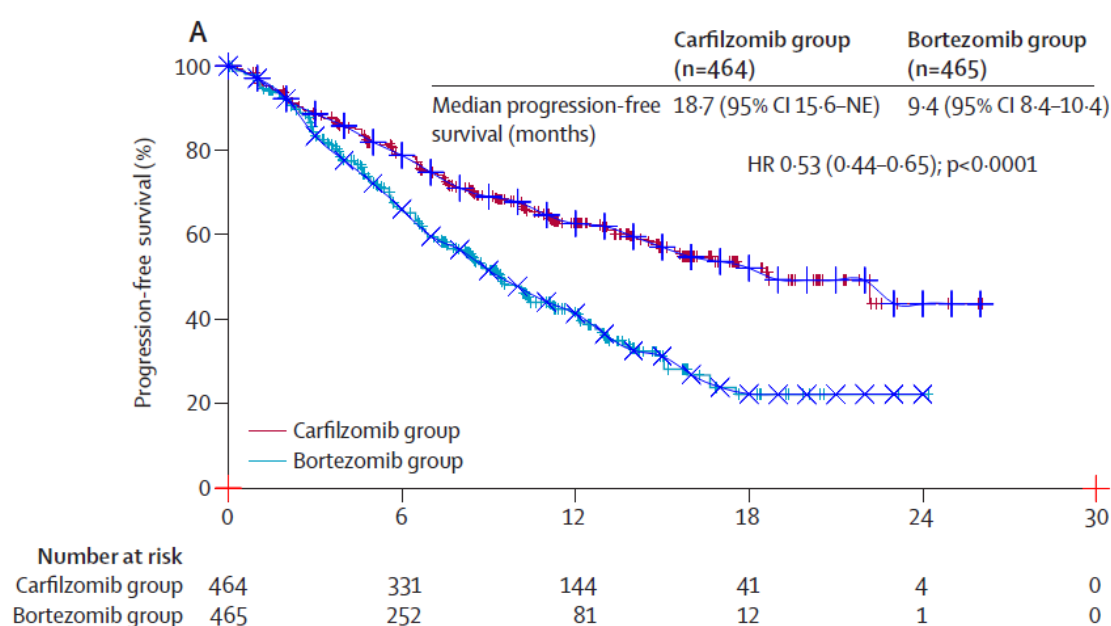


Figura 3. Exemplo de extração dos pontos de PFS do estudo ENDEAVOR<sup>6</sup>

**Nota:** PFS: progression-free survival - sobrevida livre de progressão.

O horizonte temporal definido para o simulador de impacto orçamentário foi de 60 meses, seguindo as recomendações do Ministério da Saúde. Para a análise de custo-efetividade, tendo em vista que 1) a metanálise de manutenção de lenalidomida vs controle provia dados para 96 meses de seguimento; 2) o mais usual, em estudos de custo-efetividade, é utilização de horizontes o mais longos possíveis, e 3) o benefício em sobrevida conferido pela lenalidomida, conforma as curvas de OS de McCarthy,

apareciam principalmente entre os meses 60 e 96, decidimos por utilizar 96 meses (portanto, 8 anos) como horizonte para a análise de custo-efetividade. Por outro lado, como os estudos de MM-RR, na sua totalidade, não possuíam informações até o horizonte temporal de 96 meses (a maioria, de fato, para menos de 45 meses), assim como os estudos de talidomida em manutenção, foi necessário lançar mão de modelos preditivos, de forma a projetá-las até os 96 meses.

### **2.3.1. Extrapolação das curvas da manutenção**

Para as curvas de OS de lenalidomida e controle em manutenção, foram usados os dados provenientes das próprias curvas de sobrevida da metanálise de McCarthy (sem nenhuma necessidade de extrapolação), uma vez que continham todo o horizonte descrito na análise. Para a curva de OS da talidomida utilizou-se os mesmos parâmetros da curva de controle, uma vez que o estudo de Wang e col. (2015), assim como a reanálise que realizamos incluindo o estudo de Spencer, mostrou que não há diferença significativa estatística entre elas<sup>1</sup>.

Para a curva de PFS de talidomida em manutenção, foi utilizada a derivação a partir do HR de comparação com a curva de lenalidomida. Esse método de estimação é descrito com maiores detalhes na seção 2.3 (seção “Extrapolação de curvas de sobrevida”) do Apêndice 1. O motivo desse procedimento foi o fato de que, no estudo que seria o principal candidato para a origem dos dados de curva de PFS (Morgan e col., onde o tratamento era apenas talidomida), a curva de talidomida tinha projeção de menor efetividade do que os dados do grupo controle de McCarthy. Isso provavelmente se devia ao fato de que os pacientes tinham prognóstico pior. Desse modo, para um maior equilíbrio, e não fazer subestimativa da eficácia de talidomida, julgamos mais adequado projetar essa curva com HR proveniente da metanálise que realizamos entre talidomida e não tratamento, e aplica-lo sobre a curva de controle de McCarthy.

Para as curvas de sobrevida livre de progressão de lenalidomida e de controle, foram utilizadas as estimativas realizadas a partir das suas distribuições paramétricas de Weibull, a partir método de Hoyle e Henley que será explicado na próxima seção. Aqui,

utilizou-se o valor estimado destas duas curvas para manter conformidade, uma vez que estimamos a curva de sobrevida livre de progressão de talidomida a partir da aplicação do HR na distribuição Weibull da curva de lenalidomida.

### **2.3.2. Método de Hoyle e Henley**

Para as curvas de sobrevida livre de progressão de lenalidomida e controle em manutenção e, para todos os estudos de MM-RR, foi necessário criar estimações. Existem diferentes métodos estatísticos para estimação de curvas de sobrevida. Aqui utilizamos o método de Hoyle e Henley (2011)<sup>27</sup>, por ser considerado um dos mais acurados<sup>28</sup>.

O método realiza estimativa dos dados dos pacientes (isto é, tenta-se recriar o banco de dados que gerou as curvas) a partir das informações do número de pacientes em risco e da curva Kaplan-Meier, e posteriormente são aplicados métodos paramétricos para extrapolação em um horizonte de tempo maior. As equações utilizadas, assim como a explicação do passo a passo desse método, estão descritas na seção 2.3 (seção “Extrapolação de curvas de sobrevida”) do Apêndice 1, o qual dá um detalhamento mais completo de todo o funcionamento do simulador de custo-efetividade e impacto orçamentário.

## **2.4. Premissas e funcionamento do simulador**

O modelo foi elaborado no software Excel 2016. O modelo possui uma aba geral de comando, denominada “Simulação”, a qual busca diversas informações processadas nas demais abas, como periodicidade e dosagem das medicações, sobrevida e tempo livre de progressão em cada um dos tratamentos. Na aba “Simulação”, estão colocados os *market shares* e custos de tratamento e infusões, cujo racional adotado é descrito mais adiante. É importante salientar que, ainda que o modelo comporte a utilização, com *market shares*, de tratamentos de 2ª e 3ª linha, o foco principal de análise é a manutenção. O indicado, inclusive, é que os *market shares* de 2ª e 3ª linha sejam

mantidos constantes nos cenários pré e pós, devendo ser alterados entre os cenários apenas os *market shares* de manutenção.

Ainda, a lógica prevista para a avaliação do custo efetividade no simulador é de cenários com alocação de 100% do *market share* em um dos tratamentos da manutenção. Dessa forma, os cenários previstos são: 100% lenalidomida vs 100% talidomida e 100% lenalidomida vs 100% controle. Já para avaliações de impacto orçamentário, o modelo comporta distintos *market shares* em manutenção.

Conforme comentado acima, o modelo é baseado em curvas de OS e PFS. A cada ciclo, é calculado a fração de pacientes que foram a óbito (algo deduzido a partir da curva de OS), a fração de pacientes que não progrediram (derivado da curva de PFS), e os pacientes que progrediram, calculado a partir das informações anteriores. Porém, os estudos clínicos justamente proveem apenas as curvas de OS e PFS, não sendo possível determinar diretamente as probabilidades de transição em cada ciclo (as quais são ilustradas por P0, P1, P2 e P3 na Figura 2). Por exemplo, se de um ciclo X para o ciclo X+1, 1% da coorte progrediu para óbito, não é possível determinar, apenas baseado nas curvas de OS e PFS, se esse 1% veio dos pacientes que já haviam progredido (o que em termos clínicos é mais provável), ou se houve pacientes que migraram diretamente do estado sem progressão para óbito. Em especial, é indispensável que saiba a exata fração de novas progressões ciclo a ciclo, pois é esta cifra que ditará os pacientes que migrarão para a próxima linha de tratamento. A explicação detalhada, incluindo todas as equações utilizadas, de como foram calculadas as transições entre manutenção, 2ª e 3ª linha de tratamento é apresentada no Apêndice 1, seções 3.4.1 e 3.4.2.

A 4ª, 5ª e 6ª linha de tratamento foram criadas como uma solução para contabilizar os custos futuros, ainda que não fosse interesse do modelo avaliar essas linhas em específico. Como, todo mês, pacientes que estão em 3ª linha progridem, é preciso criar uma forma de calcular parte dos gastos futuros, para não subestimar o valor de tratamentos destes pacientes ao longo do tempo. Da 4ª até 6ª linha, as curvas de progressão, óbito e sobrevida livre de progressão são calculadas a partir da média entre as curvas dos tratamentos carfilzomibe em monoterapia (K) e daratumumabe em

monoterapia (D), os quais foram definidos como as terapias a serem utilizadas nessa linha de tratamento.

## ***2.5. Horizonte temporal e fração de pacientes em tratamento***

Além das informações do número de pacientes em cada um dos estados e dos custos em cada um dos meses de utilização, outra variável que irá nortear custos é o horizonte temporal de tratamento, ou seja, até quando os pacientes utilizarão as medicações. Essas informações foram extraídas das bulas dos medicamentos e dos estudos utilizados.

Para não superestimar custos, também foi utilizada a mediana do tempo de tratamento dos pacientes. Esta informação foi igualmente retirada dos estudos. A extração da mediana do tempo de tratamento foi feita porque frequentemente esta difere-se da mediana do horizonte temporal. Por exemplo, se o horizonte temporal de um tratamento for até a progressão do paciente e a mediana de pacientes livre de progressão for 8 meses, o esperado seria que a mediana do tempo de tratamento fosse também de 8 meses. O que ocorre, contudo, é que muitos pacientes deixam de utilizar a droga antes da progressão (por toxicidade, por exemplo), e a mediana do tempo de tratamento é substancialmente menor que a mediana de PFS (por exemplo, 6 meses). Se utilizássemos apenas a variável de custo de tratamento mensalmente até a progressão, ocorreria uma superestimação de custos, pois seria assumido que todos os pacientes utilizaram a droga até a progressão, o que se mostrou falso nos estudos.

Para contornar este problema, utilizou-se as informações de mediana de PFS e mediana de tempo de tratamento, retiradas dos estudos, para criar uma nova curva – de pacientes efetivamente recebendo tratamento. Essa estimativa está na aba “Ativos em Tratamento” do simulador em Excel. A ideia é de multiplicar o número de pacientes que iniciam em um determinado tratamento (número inicial no mês 0), por um coeficiente de utilização de tratamento, para chegar ao valor dos pacientes que efetivamente estão recebendo o tratamento em cada momento do tempo, conforme informada nos estudos. Para se chegar a tal número em cada tratamento, alguns



cálculos e suposições tiveram que ser realizados. A descrição detalhada da linha de raciocínio é feita na seção 3.4.6 do Apêndice 1.

## **2.6. Custos**

Os custos computados no modelo incluem os valores diretos de cada medicação, oriundos da CMED (preço fábrica com 18% de ICMS, revisado em 10/09/2018) bem como os custos com infusão endovenosa (taxa de sala, honorários médicos e materiais, descritos mais abaixo). Os valores de medicações e custo de infusão são alimentados inicialmente na aba “Simulação”, e são posteriormente processados “Custos Mensais” e “Infusões”. Não foi considerado, no caso base, haver custo da talidomida, uma vez que a mesma é fornecida gratuitamente pelo governo federal.

Para calcular o custo das infusões, foi necessário primeiramente estimar o valor unitário de uma infusão. Para tal, coletou-se informações das tabelas de honorários de distintas operadoras, incluindo seguradoras, autogestão, medicina de grupo e cooperativas. O procedimento cujo preço foi coletado foi o de “Terapia oncológica com aplicação intra-arterial ou intravenosa de medicamentos em infusão de duração mínima de 6 horas - planejamento e 1º dia de tratamento”, cujo código TUSS é 20104278. Como nem sempre foi possível coletar o preço atual, utilizou-se de valores entre o período de 2016 a 2018, corrigindo pelo Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) aqueles que não eram referentes ao ano atual. Após a extração dos valores e a correção dos mesmos para o valor real atual, fez-se a média de todos os preços para chegar ao custo unitário de uma infusão. A Tabela 2 traz os valores encontrados do procedimento e o valor ajustado pela inflação dos mesmos.

Além do custo com honorários, também foi inserido um valor para taxa de sala, que foi obtido calculando-se a média de 9 valores levantados por publicação focada dados da saúde suplementar<sup>29</sup>. Naquele estudo, foram levantados dados de 6 operadores e 3 clínicas. A média calculada para este valor foi de R\$ 49,55. Tanto os custos de honorários como os de taxa de sala são customizáveis, podendo ser alterados para refletir eventuais fontes alternativas de informações para tais custos. Há ainda

outros 2 campos para valores adicionais (que possuem valor 0 no modelo padrão, mas também podem ser alterados): custos de materiais e procedimentos.

*Tabela 2. Custo da infusão por operadora*

Operadora	Valor	Ano	IPCA	Valor ajustado	Link informação
<b>UNIMED NOVA FRIBURGO</b>	R\$ 307,51	2016	1,0974	R\$ 337,46	<a href="https://www.unimed.coop.br/document/s/970175/979381/TABELA_TUSS_CBHPM_PLENA_2016_FORMATADA_%28SITE%29.pdf/3691b865-b862-4c87-acb6-5f22a0a47aec">https://www.unimed.coop.br/document/s/970175/979381/TABELA_TUSS_CBHPM_PLENA_2016_FORMATADA_%28SITE%29.pdf/3691b865-b862-4c87-acb6-5f22a0a47aec</a>
<b>FUNDAFFEMG</b>	R\$ 199,08	2017	1,0325	R\$ 205,54	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_fundaffemg_honorario.pdf">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_fundaffemg_honorario.pdf</a>
<b>UNIMED LONDRINA</b>	R\$ 203,28	2017	1,0325	R\$ 209,88	<a href="http://www.unimedlondrina.com.br/files/tabela-referencia-2017.pdf">http://www.unimedlondrina.com.br/files/tabela-referencia-2017.pdf</a>
<b>BRADESCO</b>	R\$ 178,17	2016	1,0974	R\$ 195,52	<a href="http://www.amaionline.com.br/arquivos/BRADESCO01.09.2016.pdf">http://www.amaionline.com.br/arquivos/BRADESCO01.09.2016.pdf</a>
<b>FUNDAÇÃO LIBERTAS</b>	R\$ 199,08	2017	1,0325	R\$ 205,54	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_fundlibertas_honorarios.pdf">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_fundlibertas_honorarios.pdf</a>
<b>CEMIG</b>	R\$ 197,20	2017	1,0325	R\$ 203,60	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_cemig_honorarios.PDF">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_cemig_honorarios.PDF</a>
<b>COPASS</b>	R\$ 202,00	2017	1,0325	R\$ 208,56	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_copassau_honorario.PDF">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_copassau_honorario.PDF</a>
<b>GEAP</b>	R\$ 202,30	2018	1,0000	R\$ 202,30	<a href="http://www.sancoop.com.br/convenios_tab.asp">http://www.sancoop.com.br/convenios_tab.asp</a>
<b>AMAGIS</b>	R\$ 199,48	2017	1,0325	R\$ 205,95	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_amagis_honorarios.pdf">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_amagis_honorarios.pdf</a>
<b>IPSEMG</b>	R\$ 136,48	2018	1,0000	R\$ 136,48	<a href="http://www.ipsemg.mg.gov.br/ipsemg/ep/files.do?evento=download&amp;urlArgPlc=tabela%20de%20honorarios%20e%20serv%20area%20saude%20de%20ipsemg%20-%20maio%202018%2011-07-2018.pdf">http://www.ipsemg.mg.gov.br/ipsemg/ep/files.do?evento=download&amp;urlArgPlc=tabela de honorarios e serv area saude de ipsemg - maio 2018 11-07-2018.pdf</a>
<b>UNIMED PARANAVAI</b>	R\$ 258,92	2016	1,0974	R\$ 284,13	<a href="https://www.unimed.coop.br/web/paranavai/noticias-unimed/rol-de-procedimentos-e-eventos-em-saude-2016">https://www.unimed.coop.br/web/paranavai/noticias-unimed/rol-de-procedimentos-e-eventos-em-saude-2016</a>
<b>UNIMED NORDESTE - RS</b>	R\$ 234,05	2018	1,0000	R\$ 234,05	Informação obtida diretamente com a operadora via e-mail
<b>Média</b>				<b>R\$ 219,08</b>	

O cálculo do custo total de infusões mensais (mês a mês) por tratamento é feito da seguinte forma: primeiramente, calcula-se as infusões necessárias por indivíduo em cada um dos medicamentos cuja via de administração é intravenosa. As doses e, portanto, o número de infusões, estão especificadas na aba “Custos Mensais”, do mês 1 ao 12. Para os meses futuros utilizou-se da extrapolação do mês 12.

A aba “Custos mensais” possui as informações, de acordo com a bula dos medicamentos e dos artigos utilizados, dos valores mensais (1º ao 12º mês) de cada um dos medicamentos e o valor total de cada uma das combinações utilizadas como tratamento. Para tal, foram utilizados os custos dos medicamentos (disponíveis na aba “Simulações”), a dosagem e a frequência de uso, especificadas em cada um dos tratamentos. Medicamentos com dosagens especificadas por massa corpórea (mg/Kg) ou área de superfície corpórea (mg/m<sup>2</sup>), utilizaram da média de 70 Kg e 1,84 m<sup>2</sup>.

Um detalhe importante para a projeção de custos é o fato de que os tratamentos usualmente seguem ciclos de 3 ou 4 semanas, enquanto que cada mês tem cerca de 30 dias. Foi decidido então que cada mês teria 4 semanas, e a apropriação dos custos de tratamentos com ciclos de 3 semanas seriam feitas também em 4 semanas. Por exemplo, para o bortezomibe, cuja periodicidade é aplicação na semana 1 e 2, com folga na semana 3, o primeiro mês computaria também a primeira aplicação do ciclo 2 de tratamento, que ocorreria na semana 4. Porém, mesmo ajustando os custos para ciclos de 4 semanas, o custo total segue sendo subestimado, pois, por exemplo, tratamentos de uso contínuo teriam 13 períodos de 4 semanas ao longo do ano (para totalizar 52 semanas), enquanto que, considerando cada mês como 4 semanas, o total seria 48 semanas. Para fazer o ajuste, foi feito um rateio da 13ª quadrissemana nos demais meses. Ou seja, nesse mesmo exemplo de tratamentos com doses contínuas, cada mês teria custo de  $1 + (1/12 = 0,083) = 1,083$  ciclos. Deste modo, ao final de 1 ano, o custo acumulado seria de 13 ciclos.

A aba “Custos dos Tratamentos” traz uma planilha com os valores resumidos, mês a mês, de cada uma das combinações de tratamento (custos totais para um paciente sem progressão). A partir do 13º mês, foram utilizados os custos do 12º mês. A exceção

foi Vd, cujos ciclos são de 3 semanas, pois essa duração de ciclo implica em custos distintos todos os meses, mas com um padrão que se repete a cada três meses. Dessa forma, os custos a partir do 13º mês repetem o padrão observado no 10º, 11º e 12º mês. Importante ressaltar que, no tratamento VCd, foram realizados apenas 8 ciclos de tratamento de 3 semanas no estudo clínico (ou seja, aproximadamente 6 meses), de forma que, após esse período, o custo era de R\$ 0 até o final do horizonte temporal. Para todos os demais tratamentos, os estudos clínicos traziam a informação que o tratamento era mantido até o paciente progredir (ou haver eventos adversos intoleráveis), o que nos fez manter os custos de tratamento dos pacientes até o final do horizonte temporal, nos que seguiram recebendo as medicações.

A combinação final dos valores de medicação mais os valores de infusão são dispostos nas abas “Custos cenário pré” e “Custos cenário pós”.

## **2.7. Cálculo da relação incremental de custo-efetividade**

O modelo de custo-efetividade calcula a relação de custo-efetividade incremental de R\$ por ano de vida ganho, em um horizonte temporal de 8 anos. Este desfecho foi escolhido tendo em vista a ausência de dados brasileiros para estimativas de utilidade, que seriam necessários para um adequado cálculo de custo por ano de vida ajustado para qualidade (*quality adjusted life years* - QALY). O cálculo é feito de forma independente do tamanho da população alvo, a qual é descrita abaixo e utilizada apenas na estimativa de impacto orçamentário. Para o cálculo, são somados os custos dos pacientes em todas as linhas de tratamento contempladas na simulação (isto é, englobando manutenção, além da 2ª até a 6ª linha), sendo o desfecho de anos de vida calculado de acordo com a sobrevida média da coorte, a qual é ditada pelas curvas de OS dos estudos incluídos e pelos *market shares* de cada uma das opções terapêuticas em manutenção e 2ª e 3ª linha de MM-RR. Para o cálculo, foi considerada uma taxa de desconto anual de 5%, tanto para custo como efetividade, transformada para taxa mensal, de 0,407%.

## **2.8. Tamanho da população alvo e cálculo do impacto orçamentário**

Para a estimativa de impacto orçamentário, foram buscados os seguintes parâmetros:

- Tamanho da população coberta pela saúde suplementar no Brasil;
- Incidência de mieloma múltiplo no Brasil;
- Proporção de pacientes com mieloma elegíveis para transplante, e, dentre esses, quantos de fato realizam o transplante (ou seja, os elegíveis para realizar terapia de manutenção pós transplante);
- Proporção de pacientes elegíveis à manutenção que de fato a realizam;
- *Market shares de utilização das opções terapêuticas na fase de manutenção e de MM-RR.*

O tamanho da população da saúde suplementar foi buscado no TABNET da ANS<sup>30</sup>, onde, em 10/09/2018, era apontado que a população atendida pela saúde suplementar no Brasil era de 47.281.079 beneficiários. Não consideramos crescimento orgânico do tamanho da população coberto pela ANS, uma vez que o mesmo está estável há pelo menos 15 meses, estando inclusive abaixo do patamar registrado em 2016.

Para a incidência e prevalência de mieloma múltiplo no Brasil, foram realizadas pesquisas no MEDLINE [com os termos: *(Brazil OR Brazilian) AND (myeloma) AND (incidence OR prevalence OR epidemiology)*], no LILACS e SCIELO [com os termos: *(incidência OR incidence OR prevalência OR prevalence OR epidemiologia OR epidemiology) AND (mieloma OR myeloma) AND (Brasil OR Brazil OR brasileiro OR Brazilian)*], e nos sites do IARC e INCA. A referência mais atual encontrada foi do IARC, de setembro de 2018, onde a incidência projetada foi de 2,67 casos por 100.000 habitantes<sup>31</sup>. Não consideramos relevante a população prevalente porque, no nosso entendimento, a população torna-se elegível apenas quando faz o transplante; caso não faça a manutenção naquele momento, não mais a fará.

As estimativas de proporção de pacientes que são elegíveis ao transplante, efetivamente o fazem, e realizam manutenção foi feita através de pesquisa realizada

por meio de entrevista presencial com 30 hematologistas envolvidos no atendimento de pacientes com MM e geograficamente localizados nos estados do Rio Grande do Sul, Paraná, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, Distrito Federal, Bahia, Pernambuco e São Paulo, sendo que um terço dos entrevistados localizavam-se neste último estado. Após as entrevistas, foi calculado o valor médio, baseado nas respostas. A proporção média de pacientes elegíveis ao TMO foi de 41%, e, desde, apenas 54% de fato realizava o transplante. Para a proporção de pacientes que fazem manutenção, dentre os elegíveis a este tratamento, foram feitas duas perguntas: proporção atual, e proporção considerando a disponibilidade futura da lenalidomida. Esses parâmetros tiveram valores médios de 33% e 65%, respectivamente.

A Tabela 3 resume os principais parâmetros para impacto orçamentário, com o cálculo do número de novos pacientes por ano elegíveis ao tratamento, e os *market shares* utilizados no caso base. Os percentuais de pacientes que não realizam tratamento foram baseados na pesquisa de opinião supracitada. A divisão entre lenalidomida e talidomida foi empírica. Considerando a realidade brasileira, onde alguns pacientes já têm algum acesso a lenalidomida, a mesma foi considerada no cenário pré-incorporação ao Rol da ANS; essa proporção aumenta consideravelmente no cenário projetado em caso de incorporação.

Tabela 3. Principais parâmetros usados para a análise de impacto orçamentário

Parâmetro	Valor
Tamanho da população saúde suplementar	47.281.079
Incidência anual de MM	2,67 / 100.000
Proporção de pacientes elegíveis ao TMO	41%
Proporção de pacientes elegíveis que de fato realizam TMO	54%
Tamanho da população alvo a cada ano	279
<i>Market shares – cenário pré</i>	
Sem tratamento	67%
Talidomida	16,5%
Lenalidomida	16,5%
<i>Market shares – cenário pós</i>	
Sem tratamento	35%
Talidomida	10%
Lenalidomida	55%

*Nota:* MM: mieloma múltiplo; TMO: transplante de medula óssea

O último conjunto de parâmetros necessários para o cálculo foram os market shares da fase de MM-RR. Os dados tiveram origem em uma pesquisa de mercado encomendada pela Celgene, que envolveu 51 médicos hematologistas ou oncologistas, geograficamente distribuídos no estado de SP (35%), na região sul (22%), na região sudeste excluindo São Paulo Capital (29%) e na região norte, nordeste e centro-oeste (14%). Todos estes médicos haviam tratado pelo menos 5 pacientes com MM no mês anterior a pesquisa e o número total de pacientes que estavam sendo atendidos pelos médicos no momento da pesquisa era 433. Entre várias questões abordadas na pesquisa, também foi perguntado quais eram os tratamentos que os mesmos vinham usando em seus pacientes, em 2ª e 3ª linha. Tendo em vista que, conforme já comentado, alguns pacientes já têm acesso a lenalidomida, a mesma estava presente no cenário pré-incorporação. Tratamentos que foram listados por estes médicos e não estão entre as 9 opções consideradas no presente estudo para MM-RR foram excluídas, e os *market shares* foram calculados de forma proporcional dentro apenas destas 9

opções. Tendo em vista que o foco de análise é a fase de manutenção, a 2ª e 3ª linha de tratamento em MM-RR foram mantidas fixas nos cenários pré- e pós-incorporação. Os valores utilizados encontram-se na Tabela 4.

*Tabela 4. Market shares de tratamentos em 2ª e 3ª linha de MM-RR utilizados na análise de impacto orçamentário.*

Tratamento	Market Share – 2ª linha	Market Share – 3ª linha
<b>Rd</b>	5%	16%
<b>KRd</b>	4%	3%
<b>ERd</b>	2%	0%
<b>DRd</b>	11%	11%
<b>VCd</b>	21%	5%
<b>DVd</b>	21%	41%
<b>Kd</b>	24%	16%
<b>Vd</b>	5%	3%
<b>VTd</b>	7%	5%
<b>Total</b>	100%	100%

**Nota:** DRd: Daratumumabe + lenalidomida + dexametasona; DVd: Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona; ERd: Elotuzumabe + lenalidomida + dexametasona; Kd: Carfilzomibe + dexametasona; KRd: Carfilzomibe + lenalidomida + dexametasona; Rd: Lenalidomida + dexametasona; VCd: Bortezomibe + ciclofosfamida + dexametasona; Vd: Bortezomibe + dexametasona; VTd: Bortezomibe + Talidomida + dexametasona.

A aba “Simulação” mostra o impacto orçamentário apenas para uma população prevalente. Para visualizar o impacto orçamentário que inclui a população incidente, a aba a ser utilizada é a de nome “AIO 5 anos”.

Importante comentar que o impacto orçamentário leva em consideração a mortalidade decorrente dos tratamentos empregados. Ou seja, a cada ano, há uma combinação de fatores: prevalência e incidência, baseados na literatura, mas também a mortalidade, a qual não é fixa e depende diretamente dos tratamentos escolhidos. Por esse motivo, o número de pessoas para impacto orçamentário ano a ano não é fixo



(exceto no primeiro ano), pois depende do preenchimento dos market shares de tratamento<sup>a</sup>.

### **3. Resultados: custo-efetividade**

Os resultados de custo-efetividade são apresentados na Tabela 5 (comparação de lenalidomida versus controle) e Tabela 6 (lenalidomida versus talidomida). A expectativa de vida média esperada com a lenalidomida, dentro do horizonte temporal de 8 anos do modelo, foi de 6,26 anos de vida, quando não considerada a taxa de desconto de 5%; com a aplicação de tal taxa, esse valor foi de 5,03. Nos grupos controle e talidomida, a expectativa de vida, já com a aplicação da taxa de desconto, foi de 4,78 (conforme comentado nos métodos, as curvas de OS utilizadas foram as mesmas, portanto a expectativa de vida obrigatoriamente seria idêntica), havendo então um ganho de 0,25 pela lenalidomida. Os custos incrementais, já com a aplicação da taxa de desconto, foram de R\$ 394.693 na comparação com controle e de R\$ 564.347 na comparação com talidomida, gerando relações de custo-efetividade incrementais (RCEIs) de R\$1.587.426 e R\$ 2.322.572 por ano de vida, respectivamente. Ambos os valores ficam substancialmente mais baixos quando não é aplicada a taxa de desconto; isso ocorre porque os benefícios ocorrem mais ao longo do tempo, especialmente após o 5º ano, ao passo que os custos já são mais elevados no início, pois todos os pacientes estão em tratamento.

---

<sup>a</sup> Importante comentar que, no preenchimento do FormRoI, era obrigatória a colocação do número de pacientes elegíveis dos anos 1 ao 5. Como eram campos obrigatórios; fizemos o preenchimento, e lá nos baseamos na mortalidade de mieloma da população em geral. Porém, aqueles números preenchidos não correspondem exatamente à população alvo usada no modelo, justamente porque aqui ela é variável conforme os market shares, e não fixa. O único número que é fixo é a população do primeiro ano, pois ela utiliza apenas a incidência; além da incidência, prevalência e mortalidade afetam os cálculos apenas a partir do 2º ano.

*Tabela 5. Resultados da análise de custo-efetividade: lenalidomida versus controle (nenhum tratamento).*

Parâmetro	Resultado
Expectativa de vida média - controle (sem desconto)	5,89
Expectativa de vida média - lenalidomida (sem desconto)	6,26
Incremento na expectativa de vida (sem desconto)	0,37
Custo médio por paciente - controle (sem desconto)	R\$ 674.593
Custo médio por paciente - lenalidomida (sem desconto)	R\$1.087.636
Custo incremental (sem desconto)	R\$ 413.043
RCEI (R\$/AVG, sem desconto)	R\$1.116.598
Expectativa de vida média - controle (com desconto)	4,78
Expectativa de vida média - lenalidomida (com desconto)	5,03
Incremento na expectativa de vida (com desconto)	0,25
Custo médio por paciente - controle (com desconto)	R\$531.095
Custo médio por paciente - lenalidomida (com desconto)	R\$925.789
Custo incremental (com desconto)	R\$ 394.693
RCEI (R\$/AVG, com desconto)	R\$1.587.426

*Nota: Os resultados de efetividade são apresentados arredondados; porém, no cálculo das RCEI, foram usados os valores exatos. AVG = ano de vida ganho, RCEI = relação de custo-efetividade incremental.*

Tabela 6. Resultados da análise de custo-efetividade: lenalidomida versus talidomida.

Parâmetro	Resultado
Expectativa de vida média - talidomida (sem desconto)	5,89
Expectativa de vida média - lenalidomida (sem desconto)	6,26
Incremento na expectativa de vida (sem desconto)	0,37
Custo médio por paciente - talidomida (sem desconto)	R\$ 464.919
Custo médio por paciente - lenalidomida (sem desconto)	R\$ 1.087.636
Custo incremental (sem desconto)	R\$ 622.717
RCEI (R\$/AVG, sem desconto)	R\$ 1.720.603
Expectativa de vida média - talidomida (com desconto)	4,78
Expectativa de vida média - lenalidomida (com desconto)	5,03
Incremento na expectativa de vida (com desconto)	0,25
Custo médio por paciente - talidomida (com desconto)	R\$ 361.441
Custo médio por paciente - lenalidomida (com desconto)	R\$ 925.789
Custo incremental (com desconto)	R\$ 564.347
RCEI (R\$/AVG, com desconto)	R\$ 2.322.572

*Nota:* Os resultados de efetividade são apresentados arredondados; porém, no cálculo das RCEI, foram usados os valores exatos. AVG = ano de vida ganho, RCEI = relação de custo-efetividade incremental.

#### 4. Resultados: impacto orçamentário

Os resultados da análise de impacto orçamentário são apresentados na Tabela 7. O impacto no 1º ano é de cerca de R\$ 24 milhões; esse impacto vai aumentando anualmente até o 3º ano pela entrada de novos pacientes. Entre os anos 3 e 5, segue havendo entrada de novos pacientes, porém vários interrompem o tratamento, de forma que os valores se estabilizam em cerca de R\$ 48 milhões ao ano. O impacto acumulado em 5 anos foi de R\$ 209 milhões.

Tabela 7. Análise de impacto orçamentário

Momento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
<b>Pré-incorporação</b>	R\$22.141.426	R\$52.770.992	R\$85.434.676	R\$116.360.865	R\$143.240.497	R\$419.948.456
<b>Pós incorporação</b>	R\$46.844.258	R\$92.490.920	R\$132.910.794	R\$165.551.846	R\$191.612.552	R\$629.410.370
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$24.702.832	R\$39.719.928	R\$47.476.117	R\$49.190.982	R\$48.372.055	R\$209.461.914

## 5. Análise econômica com horizonte temporal fixo

O proponente também optou por apresentar um tipo de análise de custo, a qual reflete por paciente, o valor total da sequência de uso de diferentes tratamentos, ao longo de um período fixo. Como já detalhado na seção 1.6. Terapia de manutenção do Relatório Introdução e Revisão Sistemática Lenalidomida Manutenção que foi enviado como anexo do FormRol, o MM é uma doença caracterizada por várias recidivas. Além disso, um estudo mostrou que recidivas precoces (<12 meses pós-TACT) impactam negativamente na OS dos pacientes em comparação com recidivas mais tardias<sup>32</sup>.

Para a realização desta análise, fixou-se o horizonte temporal em 6 anos e assumiu-se que um paciente permanecerá vivo durante este período independentemente da sequência de tratamentos que ele irá utilizar. Para fins de comparação de custo, adotou-se dois sequenciamentos: A e B. No sequenciamento A, considerou-se o uso de lenalidomida como terapia de manutenção pós-TACT seguido de DVd após a falha da primeira terapia. No sequenciamento B, considerou-se o uso de talidomida como terapia de manutenção pós-TACT seguido de DVd e, posteriormente, de Kd.

Digno de nota, dentro de um horizonte temporal fixo de 6 anos, o sequenciamento A (lenalidomida em manutenção seguido de DVd) foi suficiente para cobrir praticamente o tempo fixo de 6 anos. No entanto, no caso do sequenciamento B, três diferentes terapias (talidomida em manutenção, seguido de DVd e Kd) foram necessárias para cobrir este mesmo horizonte temporal. Além disso, optou-se por utilizar DVd e Kd após as falhas das terapias de manutenção com lenalidomida e talidomida pois, as medicações bortezomibe (V), daratumumabe (D) e carfilzomibe (K) são antineoplásicos injetáveis de uso hospitalar/ambulatorial e, portanto, automaticamente cobertas pelos planos de saúde atualmente regulamentados pela ANS. Além disso, a dexametasona e a talidomida são medicações que constam na Relação Nacional de Medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica e, desta forma, ambas são disponibilizadas gratuitamente pelo SUS (<http://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2018/11/RENAME-2018.pdf>).

Os tempos de remissão da doença proporcionados por cada linha de tratamento, derivaram das medianas de PFS de ECRs os quais são apresentados na Tabela 8.

Os tempos de duração de cada linha de tratamento, ou seja, os tempos que de fato o paciente usou cada terapia, derivam das medianas de duração do uso de cada medicação reportados nos ECRs (Tabela 8).

Para o cálculo da quantidade administrada de cada medicação, considerou-se um paciente com 70 kg e 174 cm de altura cuja área da superfície corporal é de 1,84 m<sup>2</sup>. Estas informações são necessárias pois as posologias de cada medicamento variam em função do peso, área de superfície ou da quantidade (mg) diária. As dosagens, frequências de administração, ciclos de tratamento e número de infusões de cada medicação também foram obtidos junto aos ECRs descritos na Tabela 8. Estas informações foram úteis para os cálculos das quantidades de cada medicamento a serem administradas mês a mês neste perfil de paciente.

Para o cálculo dos custos das terapias, considerou-se os valores diretos de cada medicação obtidos via tabela CMED (preço fábrica com 18% de ICMS, acessado em 10/09/2018) bem como, os custos com infusão endovenosa (taxa de sala, honorários médicos e materiais) descritos na seção 2.6 deste relatório. Desta forma, os custos totais de cada terapia, foram calculados somando-se os custos mês a mês durante o tempo mediano de duração da terapia (Tabela 8).

*Tabela 8. Informações por terapia utilizadas na análise econômica com horizonte temporal fixo*

Terapia	Mediana de PFS	Mediana de duração da terapia	Custo total da terapia	Fonte
<b>Lenalidomida em manutenção</b>	52,8 meses	28 meses	R\$ 677.059	McCarthy e col. (2017) <sup>2</sup>
<b>Talidomida em manutenção</b>	29 meses	7 meses	Nulo	Morgan e col. (2013) <sup>33</sup>
<b>DVd</b>	16,7 meses	16,7 meses*	R\$ 661.297	Spencer e col. (2017) <sup>22</sup> e Mateos e col. (2018) <sup>34</sup>
<b>Kd</b>	18,7 meses	11 meses (48 semanas)	R\$ 791.589	Dimopoulos e col. (2016 e 2017) <sup>6,25</sup>

**Nota:** D: Daratumumabe; d: Dexametasona; K: Carfilzomibe; PFS: Progression free survival – sobrevida livre de progressão; V: Bortezomibe. \*79,8% dos pacientes do braço DVd fizeram os 8 ciclos iniciais e, posteriormente, usaram D pelo tempo mediano de 11,9 meses.

A análise comparativa entre o sequenciamento A e B está apresentada na Figura 4. Como pode-se observar, o sequenciamento A apresentou um custo total de R\$ 1.338.356 por paciente ao longo de 6 anos, ao passo que o sequenciamento B apresentou um custo total de R\$ 1.452.886 por pacientes durante este mesmo período. Desta forma, o uso de lenalidomida como terapia de manutenção pós-TACT seguido de DVd gerou uma economia de R\$ 114.530 por paciente quando comparado ao uso de talidomida como terapia de manutenção pós-TACT seguido de DVd e de Kd.

Ano	1	2	3	4	5	6
-----	---	---	---	---	---	---

#### **SEQUENCIAMENTO A:** Lenalidomida em manutenção - DVd

Tratamento	Lenalidomida manutenção	DVd
Mediana PFS (mês)	52,8	16,7
Mediana Duração (mês)	28	16,7
Custo Linha Tratamento	R\$ 677.059	R\$ 661.297
Custo Total 6 anos	R\$ 1.338.356	

#### **SEQUENCIAMENTO B:** Talidomida em manutenção - DVd - Kd

Tratamento	Talidomida manutenção	DVd	Kd
Mediana PFS (mês)	29	16,7	18,7
Mediana Duração (mês)	7	16,7	11
Custo Linha Tratamento	R\$ 0	R\$ 661.297	R\$ 791.589
Custo Total 6 anos	R\$ 1.452.886		

*Figura 4. Resultados da análise econômica com horizonte temporal fixo.*

**Nota:** D: Daratumumabe; d: Dexametasona; K: Carfilzomibe; PFS: Progression free survival – sobrevida livre de progressão; V: Bortezomibe..



## 6. Referências

1. Wang Y, Yang F, Shen Y, Zhang W, Wang J, Chang VT, et al. Maintenance Therapy With Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(3).
2. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(29):3279-89.
3. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(12):1312-9.
4. Kropff M, Vogel M, Bisping G, Schlag R, Weide R, Knauf W, et al. Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: a randomized phase III study. *Annals of hematology*. 2017;96(11):1857-66.
5. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, Jakubowiak A, Lonial S, Raje NS, et al. A phase II trial of lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood*. 2014;blood-2013-07-517276.
6. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(1):27-38.
7. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(2):142-52.
8. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Špička I, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(7):621-31.
9. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2016;375(14):1319-31.
10. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2016;375(8):754-66.
11. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I, Niederwieser D, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(20):2475-82.

12. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, Prosser IW, Bradstock KF, Coyle L, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(11):1788-93.
13. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006;108(10):3289-94.
14. Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F, Haessler J, Anaissie E, Hollmig K, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood*. 2008;112(8):3115-21.
15. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, Vellenga E, Croockewit S, van Oers MH, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010;115(6):1113-20.
16. Maiolino A, Hungria VT, Garnica M, Oliveira-Duarte G, Oliveira LC, Mercante DR, et al. Thalidomide plus dexamethasone as a maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation improves progression-free survival in multiple myeloma. *American journal of hematology*. 2012;87(10):948-52.
17. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*. 2012;119(1):7-15.
18. Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, White D, Sabry W, Belch A, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial. *Blood*. 2013;121(9):1517-23.
19. Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Morton J, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Updated efficacy and safety analysis of Pollux. Atlanta: American Society Of Hematology; 2017.
20. Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Morton J, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Analysis of Pollux. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):739.
21. Lentzsch S, Quach H, Chanan-Khan AA, Horvath N, Capra M, Ovilla R, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients: An Update of Overall Survival in Castor. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):1852.
22. Spencer A, Hungria VT, Mateos M, Nooka A, Estell J, Barreto WG, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Analysis of Castor. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):3145.
23. Spencer A, Hungria VT, Mateos M-V, Nooka A, Estell J, Barreto WG, et al., editors. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) versus bortezomib and

dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Updated efficacy and safety analysis of Castor [Poster Presentation]. 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; December 9-12, 2017; 2017; Atlanta, Georgia: American Society Of Hematology, 2017. 1 slide, color. Disponível em: <<https://ir.genmab.com/static-files/5adacb43-d52e-44f6-a1b0-247710251963>>.

Acesso em: 17 jul. 2018.

24. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Palumbo A, San-Miguel J, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *British journal of haematology*. 2017;178(6):896-905.

25. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(10):1327-37.

26. Bahlis N, Dimopoulos MA, White D. Three-Year Follow up of the Phase 3 Pollux Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). ASH; San Diego 2018.

27. Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC medical research methodology*. 2011;11(1):139.

28. Wan X, Peng L, Li Y. A review and comparison of methods for recreating individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves for economic evaluations: a simulation study. *PloS one*. 2015;10(3):e0121353.

29. Clark O, Lemmer T, Piedade A, Sales L, Kashiura D, Bueno C, et al. Revisão sistemática e análise de custo-minimização de lipegfilgrastim na profilaxia da neutropenia e da neutropenia febril relacionadas à quimioterapia citotóxica. *JBES*. 2016;8(3):242-50.

30. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Tabnet. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/anstabnet/>. Acesso em: 10 set 2018. .

31. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2018. Brazil. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheets.pdf>. Acesso em: 10 set 2018.

32. Jimenez-Zepeda VH, Reece DE, Trudel S, Chen C, Tiedemann R, Kukreti V. Early relapse after single auto-SCT for multiple myeloma is a major predictor of survival in the era of novel agents. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(2):204-8.

33. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Cook G, et al. Long-term follow-up of MRC Myeloma IX trial: Survival outcomes with bisphosphonate and thalidomide treatment. *Clin Cancer Res*. 2013;19(21):6030-8.

34. Mateos M-V, Sonneveld P, Hungria VT, Nooka AK, Estell J, Barreto WG, et al., editors. Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D-Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in First Relapse Patients With Multiple Myeloma (MM): Update of CASTOR [Poster Presentation]. 60th American Society of

Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; December 1-4, 2018; 2018; San Diego, California. : American Society Of Hematology, 2017. 1 slide, color.

## Apêndice 1

### Simulador de Impacto Orçamentário de Lenalidomida para Manutenção pós-Transplante Autólogo de Medula Óssea em Mieloma Múltiplo

#### Apêndice 1 - Sumário

<b>1. Objetivo .....</b>	<b>39</b>
<b>2. Metodologia .....</b>	<b>39</b>
2.1. Racional e desenho geral .....	39
2.2. Seleção da evidência para o simulador de impacto orçamentário .....	42
2.2.1. Terapias de Manutenção.....	42
2.2.2. Terapias para MM-RR .....	46
2.2.2.1. Revisão sistemática adicional para MM-RR .....	48
2.2.3. Extração e análise de dados .....	50
2.3. Extrapolação de curvas de sobrevida .....	51
2.3.1. Extrapolação das curvas da manutenção.....	51
2.3.2. Método de Hoyle e Henley.....	53
<b>3. Resultados .....</b>	<b>59</b>
3.1. Seleção dos estudos na ampliação da revisão sistemática para terapias em MM-RR.....	59
3.2. Seleção final dos estudos .....	61
3.3. Extrapolações das curvas de sobrevida .....	65
3.4. Simulador de impacto orçamentário .....	65
3.4.1. Aba “Simulação” .....	65
3.4.2. 2ª Linha.....	72
3.4.3. Aba “Pacientes entrando em 3ª Linha” .....	81
3.4.4. Aba “4ª Linha” .....	84
3.4.5. Abas relativas a custos .....	85

3.4.6.	Horizonte temporal e fração de pacientes em tratamento.....	86
3.4.7.	Cálculo custo mensal.....	90
3.4.8.	Aba “Infusões” .....	92
3.4.9.	Comparação entre os cenários com e sem lenalidomida .....	95
3.4.10.	Disposição dos resultados do modelo .....	95
3.5.	Limitações.....	97
<b>4.</b>	<b>Anexo 1.....</b>	<b>99</b>
	<b>Extrapolações das curvas de sobrevida .....</b>	<b>99</b>
<b>5.</b>	<b>Bibliografia.....</b>	<b>112</b>

## 1. Objetivo

---



Recentemente, o Revlimid® (lenalidomida) foi introduzido no Brasil, após liberação pela ANVISA. Após a primeira aprovação, para mieloma recidivado, outras indicações foram aprovadas, como a manutenção de pacientes com mieloma após transplante autólogo de células tronco (TACT), o qual é objetivo do presente simulador. Tendo em vista que quimioterápicos orais – que é o caso da lenalidomida – não são cobertos de forma automática no rol da ANS, e que o novo rol só entrará em vigência em 2020, a Celgene tem como objetivo debater diretamente com operadoras de saúde a cobertura da lenalidomida na indicação de manutenção pós-transplante. Além disso, é necessária uma ferramenta para auxiliar nos cálculos necessários para o pedido de incorporação na ANS. Para tal, faz-se necessário um simulador de impacto orçamentário e custo-efetividade, o qual foi alvo de consultoria com a HTAnalyze, sendo descrito nesse relatório.

## 2. Metodologia

---



### 2.1. Racional e desenho geral

O primeiro passo necessário para a construção do simulador de impacto orçamentário da incorporação da lenalidomida em manutenção foi o desenvolvimento de um modelo conceitual clínico do tratamento do mieloma múltiplo de pacientes elegíveis a transplante, iniciando pela fase de manutenção pós-transplante, e também contemplando as etapas seguintes, quando a doença progride e torna-se refratária ou recidivante (MM-RR). Considerando ser possível que algumas operadoras já liberem a lenalidomida em alguns casos especiais, são considerados um cenário pré-incorporação de lenalidomida, onde pode já existir algum percentual de uso da mesma, e outro pós-incorporação, onde a utilização de lenalidomida pode aumentar substancialmente.

Para os modelos, foram consideradas na manutenção os seguintes possíveis tratamentos:

- Lenalidomida;
- Talidomida;
- Nenhum tratamento (apenas terapia de suporte).

Esses tratamentos foram escolhidos por serem os usualmente considerados em modelos de manutenção pós-transplante, e por estarem de acordo com o cenário de decisão no contexto brasileiro. As evidências sobre essas terapias, conforme detalhado mais adiante, foram baseadas especialmente em duas revisões sistemáticas com metanálise, de McCarthy e col. (2017)<sup>1</sup> e Wang e col. (2016)<sup>2</sup>

Já para as fases subsequentes (ou seja, para quando o paciente progride, e passa a ser considerado MM-RR), foram consideradas as alternativas terapêuticas disponíveis no Rol da ANS, já prevendo possíveis combinações com lenalidomida. Conforme acordado com a Celgene, foram consideradas inicialmente as seguintes possibilidades de tratamento em 2ª e 3ª linha no MM-RR (Tabela 9):

*Tabela 9. Alternativas terapêuticas inicialmente definidas para construção dos modelos, após progressão dos pacientes em manutenção*

Combinações	Código
1. Bortezomibe + dexametasona	Vd
2. Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona	DVd
3. Carfilzomibe + dexametasona	Kd
4. Bortezomibe + ciclofosfamida + dexametasona	VCd
5. Lenalidomida + dexametasona	Rd
6. Carfilzomibe + lenalidomida + dexametasona	KRd
7. Elotuzumabe + lenalidomida + dexametasona	ERd
8. Daratumumabe + lenalidomida + dexametasona	DRd
9. Bortezomibe + talidomida + dexametasona	VTd
10. Melfalano + prednisona + talidomida	MPT
11. Melfalano + prednisona + bortezomibe	VMP
12. Doxorubicina lipossomal + bortezomib	VDox
13. Ixazomibe + lenalidomide + dexametasona	IRd
14. Bortezomibe + lenalidomida + dexametasona	VRd



As seguintes combinações estavam presentes em revisão sistemática conduzida por van Beurden-Tan e col. (2017)<sup>3</sup>, a qual avaliou justamente o tratamento de pacientes com MM-RR e foi escolhida em conjunto pela HTAnalyze e Celgene como ponto de partida do presente estudo: Vd, Rd, Kd, VTd, KRd, ERd, IRd, DRd e DVd. Ainda que inicialmente cogitado, a combinação IRd foi posteriormente excluída do simulador, uma vez que ixazomibe não está presente no Rol da ANS.

Para as demais combinações (VCd, MPT, VMP, VRd e VDox), foi empreendida revisão da literatura, conforme descrito em seção mais abaixo. Porém, conforme comentado em seções mais abaixo, não foram encontrados dados para os tratamentos baseados em melfalano em 2ª linha de tratamento, e o estudo encontrado com doxorrubicina lipossomal não apresentou superioridade em relação ao controle com bortezomibe. Além disso, o único estudo identificado para VRd era pequeno e sem grupo controle<sup>4</sup>. Deste modo, os tratamentos que foram efetivamente incluídos nos modelos foram os listados de 1 a 9 na Tabela 9 acima.

O simulador possui 2 cenários em comparação, um antes e outro após a incorporação de lenalidomida. Em cada um destes cenários, devem ser preenchidas as fatias de mercado (*market shares*) de cada um dos tratamentos disponíveis. Na versão padrão do simulador, os *market shares* pré-incorporação são oriundos de uma pesquisa de mercado da Celgene com 51 médicos hematologistas ou oncologistas, geograficamente distribuídos no estado de SP (35%), na região sul (22%), na região sudeste excluindo São Paulo Capital (29%) e na região norte, nordeste e centro-oeste (14%). Todos estes médicos haviam tratado pelo menos 5 pacientes com MM no mês anterior a pesquisa e o número total de pacientes que estavam sendo atendidos pelos médicos no momento da pesquisa era 433. Entre várias questões abordadas na pesquisa, também foi perguntado quais eram os tratamentos que os mesmos vinham usando em seus pacientes, em 2ª e 3ª linha. Já os valores do cenário pós foram inferidos e validados por um painel de especialistas. O impacto orçamentário é calculado comparando-se os 2 cenários avaliados, em cada um dos modelos. Estes *market shares* são apenas sugestões iniciais, devendo ser alterados conforme a realidade e expectativa de cada operadora.

O modelo é projetado especialmente para comparação das terapias de manutenção, e o seu funcionamento ideal prevê que os *market shares* de terapias de 2ª e 3ª linha sejam fixados, sendo variado no pré e pós apenas os *market shares* de tratamentos de manutenção. Já para os cálculos de custo-efetividade, além de manter-se fixo os *market shares* de 2ª e 3ª linha, faz mais sentido comparações clássicas, isto é, de cenários com 100% de cada terapia de manutenção. Deste modo, o mais razoável é preencher 100% de tratamento de suporte no pré e 100% de talidomida no pós, para calcular o ICER de talidomida versus controle, e 100% de talidomida no pré versus 100% de lenalidomida no pós, para o ICER de lenalidomida versus talidomida.

Os custos computados no modelo incluem os valores diretos de cada medicação, oriundos da CMED (preço fábrica com 18% de ICMS, consultado em 10/08/2018) bem como os custos com infusão endovenosa (taxa de sala, honorários médicos e materiais, descritos mais abaixo). Estes valores também são sugestões iniciais, podendo ser customizados de acordo com a realidade de cada operadora. No caso base são simulados 1.000 pacientes, porém esse número pode ser variado conforme a demanda de cada operadora. O detalhamento do modelo está descrito na seção 3.4 deste relatório.

## **2.2. Seleção da evidência para o simulador de impacto orçamentário**

### **2.2.1. Terapias de Manutenção**

Para a busca de evidências sobre lenalidomida, buscas foram conduzidas em outubro de 2018 na base de dados MEDLINE (acessada via PubMed) através da ferramenta *Clinical Queries* para identificação de revisões sistemáticas prévias que incluíssem estudos para o efeito da terapia de manutenção com lenalidomida após TACT em pacientes com MM.

A estratégia de busca foi composta por termos referentes à lenalidomida e TACT, e foram selecionados os estudos identificados pela coluna de revisões sistemáticas do *Clinical Queries*. A Tabela 10 a seguir apresenta a estratégia de busca detalhada.

Tabela 10. Estratégia de busca para a base de dados PubMed

Identificador	Estratégia
#1	"Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR "Stem Cell Transplantation*" OR "Autologous Stem Cell Transplantation"
#2	"lenalidomide" [Supplementary Concept] OR "lenalidomide" OR "2,6-Piperidinedione, 3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2H-isoindol-2-yl)-" OR "3-(4-Amino-1-oxoisindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione" OR "IMiD3 cpd" OR "CC 5013" OR "CC5013" OR "CC-5013" OR "Revlimid" OR "Revimid"
#3 Busca	#1 AND #2

Todas as revisões sistemáticas localizadas apontaram para a existência de quatro ensaios clínicos: Intergroupe Francophone du Myélome (IFM), descrito por Attal e col. (2012)<sup>5</sup>; *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) de McCarthy e col. (2012)<sup>6</sup>; *Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto* (GIMEMA), descrito por Stewart e col. (2013)<sup>7</sup>; e o Mieloma IX, descrito por Jackson e colaboradores apenas em anais de eventos (NCT01554852). Tendo em vista que o último estudo não estava reportado em formato de texto completo, e que, dentre as metanálises localizadas, a que tinha maior quantidade de dados necessários para o simulador era a de McCarthy e col. (2017)<sup>1</sup>, utilizamos esse trabalho para a construção do simulador.

Neste estudo, os autores tiveram acesso aos dados individuais dos pacientes dos três estudos acima (todos exceto o Myeloma XI), e produziram curvas de sobrevida global (*overall survival* – OS) e sobrevida livre de progressão (*progression free survival* – PFS) para lenalidomida e controle, em um horizonte temporal de 96 meses, aproximadamente. Foi a partir dessas curvas, com seus percentuais mês a mês de sobrevida livre de eventos, que o modelo foi montado, conforme descrição da metodologia do simulador presente na seção 3.4 deste relatório. A metanálise de McCarthy mostrou um *hazard ratio* (HR) de 0,48 (IC 95%: 0,41 – 0,55) para lenalidomida na PFS, e de 0,75 (IC 95%: 0,63 – 0,90) na OS, conforme mostrado nas Figuras Figura 5 e Figura 6. Digno de nota, para sobrevida global, as curvas se separam apenas após o 5º ano de acompanhamento.

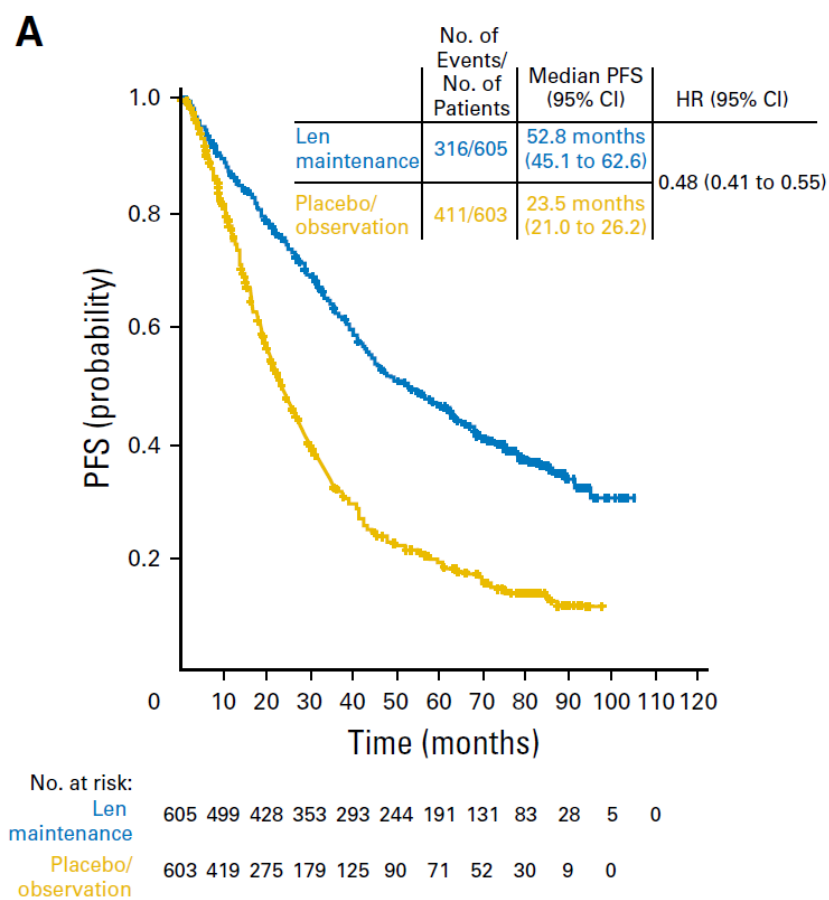


Figura 5. Curva de sobrevida livre de progressão com uso de lenalidomida e placebo ou observação da metanálise de McCarthy e col. (2017)

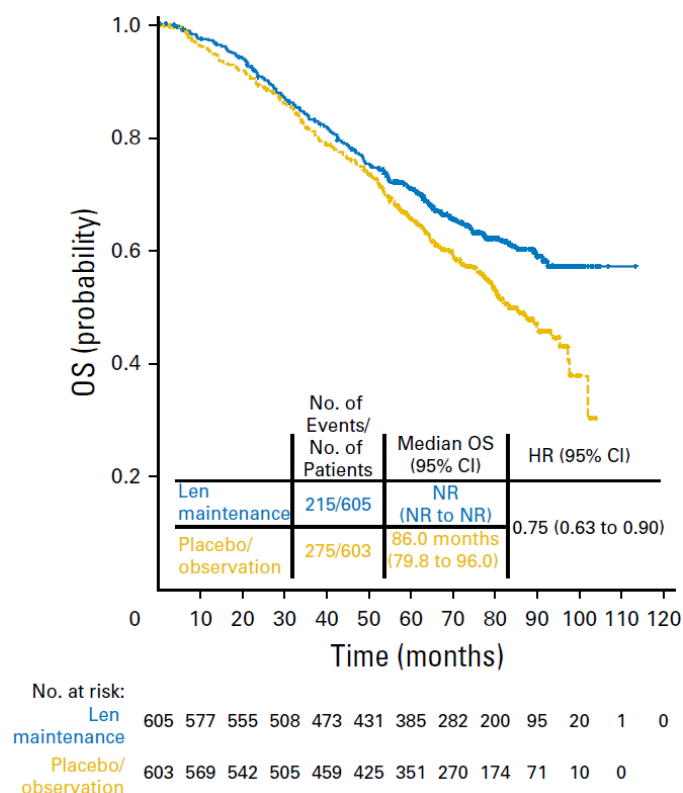


Figura 6. Curva de sobrevida global com uso de lenalidomida e placebo ou observação da metanálise de McCarthy e col. (2017)

Para talidomida, o ponto de partida foi metanálise localizada sobre esta medicação em pacientes pós TACT, de Wang e col. (2016)<sup>2</sup>. Este trabalho havia agregado dados de 6 ensaios clínicos de talidomida, provendo HRs de OS e PFS<sup>7-12</sup>. Porém, dois desses estudos (Stewart e col.<sup>7</sup> e Lokhorst e col.<sup>10</sup>) não permitiam avaliar de forma isolada o efeito da talidomida, ao passo que um estudo citado na discussão do artigo de Wang e col. (ECR conduzido por Spencer e col.<sup>13</sup>) deveria, na nossa visão, ter sido incluído nos cálculos de metanálise. Desse modo, refizemos os cálculos de metanálise de OS e PFS com esses 5 estudos<sup>8,9,11-13</sup>. O HR para PFS foi de 0,67 (IC 95%: 0,60 – 0,75 - Figura 7) e, para OS, de 0,76 (IC 95: 0,51 – 1,14 - Figura 8).

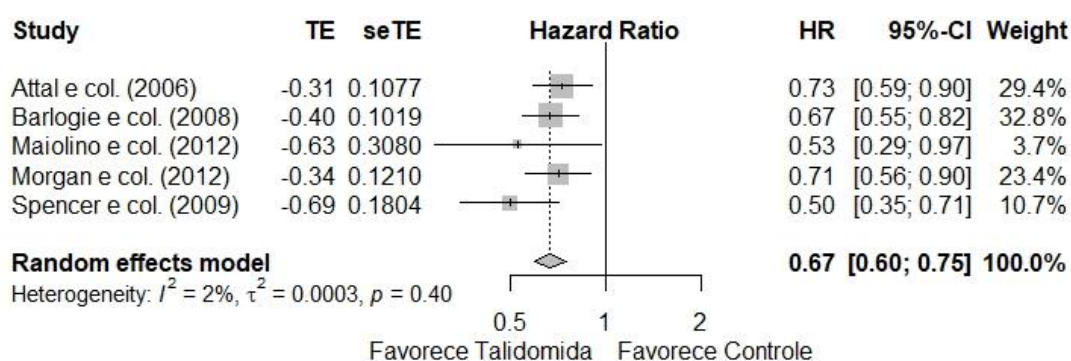


Figura 7. Reanálise para sobrevida livre de progressão com uso de talidomida

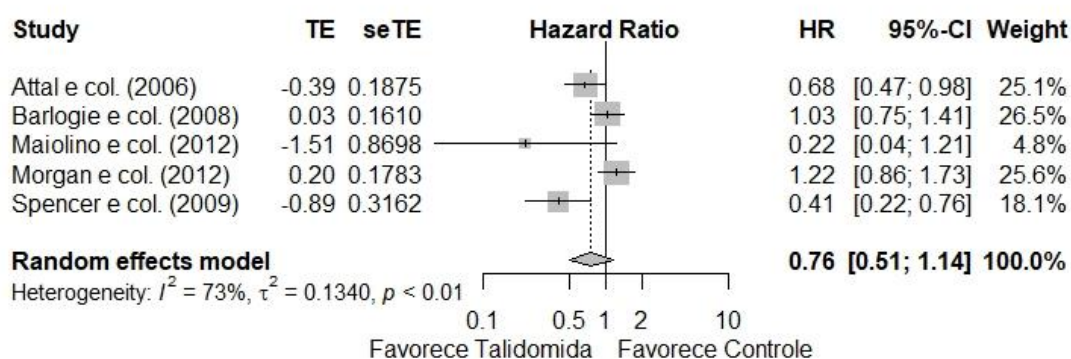


Figura 8. Reanálise para sobrevida global com uso de talidomida

### 2.2.2. Terapias para MM-RR

Considerando as terapias definidas para construção do modelo de tratamento para MM-RR, descritas acima, foi conduzida uma seleção de evidências para cada tratamento incluído no modelo. As principais informações buscadas foram as curvas de OS e PFS.

O ponto de partida para a seleção das evidências foi o estudo conduzido por van Beurden-Tan e col. (2017)<sup>3</sup>, o qual revisou sistematicamente a literatura buscando diversos tratamentos para MM-RR. Conforme mencionado anteriormente, dentre os tratamentos considerados naquela revisão, oito foram selecionados em conjunto pela

equipe da HTAnalyze e Celgene para potencial inclusão no modelo de impacto orçamentário:

- Lenalidomida + dexametasona (Rd)
- Carfilzomibe + lenalidomida + dexametasona (KRd)
- Elotuzumabe + lenalidomida + dexametasona (ERd)
- Daratumumabe + lenalidomida + dexametasona (DRd)
- Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (DVd)
- Carfilzomibe + dexametasona (Kd)
- Bortezomibe + dexametasona (Vd)
- Bortezomibe + talidomida + dexametasona (VTd)

Além destes tratamentos, era desejo da Celgene verificar na literatura se haviam estudos que pudessem prover dados para outros 5 tratamentos considerados como potencialmente utilizáveis na prática clínica atual:

- Bortezomibe + ciclofosfamida + dexametasona (VCd)
- Bortezomibe + lenalidomida + dexametasona (VRd)
- Melfalano + prednisona + talidomida (MPT)
- Melfalano + prednisona + bortezomibe (VMP)
- Doxorubicina lipossomal + bortezomibe (VDox)

Desta forma, descrevemos a seguir o processo empregado para verificar a existência de evidências acerca destas 5 terapias supracitadas. O objetivo da busca era de, assim como nos estudos já providos por van Beurden-Tan e col. (2017)<sup>3</sup>, extrair os dados das curvas de OS e PFS dos tratamentos de interesse.

Importante salientar que algumas das opções terapêuticas foram avaliadas em mais de um ensaio clínico, e, como os dados extraídos foram pontos em curva de sobrevida, não seria possível realizar uma metanálise. Foi necessário, então, selecionar apenas um ensaio clínico por tratamento, tanto para os tratamentos selecionados na revisão de van Beurden-Tan e col. (2017)<sup>3</sup>, como para os encontrados na busca descrita

a seguir. Os critérios para escolha, avaliados criticamente e em conjunto, foram os seguintes:

- Maior número de participantes;
- Maior tempo de seguimento (*follow-up*);
- Estudo mais recente;
- Estudo que apresentasse mais de um tratamento de interesse para extração de dados.

#### 2.2.2.1. Revisão sistemática adicional para MM-RR

##### *Crítérios de Elegibilidade*

Inicialmente, foram definidos como elegíveis ensaios clínicos randomizados (ECRs) de fase II e III, nos quais houvesse um comparador ativo e mais de 50 pacientes, onde ao menos um dos braços do ECR incluísse um dos seguintes tratamentos: VCd, VRd, MPT, VMP e VDox. Os estudos deveriam ter incluído pacientes em tratamento para MM-RR; estudos com pacientes realizando primeira linha de tratamento foram excluídos. Estudos cujas curvas de OS e PFS não fossem apresentadas foram excluídos.

##### *Estratégias de busca*

As buscas foram conduzidas nas bases de dados MEDLINE (acessado via PubMed) e ClinicalTrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov/>) em julho de 2018. Também foram realizadas buscas na lista de referências dos estudos selecionados. Não houve restrição por data de publicação. As buscas foram restritas ao idioma Inglês.

A tabela 3 contém a estratégia de busca utilizada no Pubmed, a qual incluiu termos relacionados aos medicamentos, à doença e o filtro sensível de ensaios clínicos:



Tabela 11. Estratégia de busca para a base de dados MEDLINE, acessada via PubMed.

Identificador	Estratégia	N
#1	((("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields]) AND ("cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR "cyclophosphamide"[All Fields] OR "ciclofosfamida"[All Fields]) AND ("dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[All Fields])))	340
#2	((("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields]) AND ("lenalidomide"[Supplementary Concept] OR "lenalidomide"[All Fields]) AND ("dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[All Fields])))	574
#3	((("melphalan"[MeSH Terms] OR "melphalan"[All Fields]) AND ("thalidomide"[MeSH Terms] OR "thalidomide"[All Fields]) AND ("prednisone"[MeSH Terms] OR "prednisone"[All Fields])))	297
#4	((("melphalan"[MeSH Terms] OR "melphalan"[All Fields]) AND ("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields]) AND ("prednisone"[MeSH Terms] OR "prednisone"[All Fields])))	235
#5	("doxorubicin"[MeSH Terms] OR "doxorubicin"[All Fields]) AND ("liposomes"[Pharmacological Action] OR "liposomes"[MeSH Terms] OR "liposomes"[All Fields] OR "liposomal"[All Fields]) AND ("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields])	101
#6	("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields])	46935
#7	((((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms])))+	1670688
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1152
#9	(#6 AND #7) AND #8	424
#10	Filtros: citações com abstracts, idioma inglês	386

**Nota:** † Nessa busca foi utilizado o filtro sensível do clinical queries (PubMed), omitindo-se o termo "OR therapeutic use[MeSH Subheading]". N: número de registros obtidos.

No *ClinicalTrials.gov*, foram utilizados dois conjuntos de termos para busca:

- *Relapse multiple myeloma AND lenalidomide*: 156 citações;
- *Relapse multiple myeloma AND bortezomib* (aqui com filtros para *completed, phase 3*): 14 citações.

### *Ampliação da busca*

Tendo em vista que, dentre os artigos que foram selecionados para extração de curvas de sobrevida (tanto os encontrados na revisão da HTAnalyze como de van Beurden-Tan e col. (2017)<sup>3</sup>), alguns não apresentavam ambas as curvas de OS e PFS dos tratamentos de interesse, a revisão foi ampliada utilizando-se outras fontes: bulas das medicações, anais dos congressos da American Society of Clinical Oncology (ASCO), e buscas semi-estruturadas no Embase, Google e endereço eletrônico do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*. Além disso, os critérios de elegibilidade foram flexibilizados, com a possibilidade de inclusão de estudos com menor número de participantes, a fim de termos disponível, pelo menos, uma curva para cada tratamento.

### *Seleção dos estudos*

A fase de seleção de títulos e resumos foi realizada por um revisor, com auxílio de um segundo revisor em caso de dúvidas. O segundo revisor avaliou todas as referências selecionadas pelo primeiro revisor antes da obtenção dos textos completos. Em seguida, os revisores fizeram a leitura na íntegra dos artigos selecionados na etapa anterior, para verificação definitiva dos critérios de elegibilidade.

### **2.2.3. Extração e análise de dados**

As principais variáveis extraídas para os artigos selecionados foram: período de realização, idade, número de regimes prévios de quimioterapia (para os estudos de MM-

RR), ano do estudo, tempo de seguimento (meses), número de participantes de cada um dos grupos, PFS (meses) e OS (meses).

A extração dos dados das curvas de OS e PFS foi realizada através do *software Engauge Digitizer 9.8*, para cada um dos tratamentos selecionados, e os dados exportados para tabela Excel. A duração do ciclo escolhido foi de um mês, o qual é o mais frequentemente utilizado para doenças com rápida evolução. Na Figura 9 apresentamos um exemplo de extração dos pontos referente as curvas de PFS do estudo ENDEAVOR (Dimopoulos e col. (2016)<sup>14</sup>).

### **2.3. Extrapolação de curvas de sobrevida**

O horizonte temporal definido para o simulador de impacto orçamentário foi de 60 meses para impacto orçamentário. Para a análise de custo-efetividade, tendo em vista que 1) a metanálise de manutenção de lenalidomida vs controle provia dados para 96 meses de seguimento; 2) o mais usual, em estudos de custo-efetividade, é utilização de horizontes o mais longos possíveis, e 3) o benefício em sobrevida conferido pela lenalidomida, conforma as curvas de OS de McCarthy, apareciam principalmente entre os meses 60 e 96, decidimos por utilizar 96 meses (portanto, 8 anos) como horizonte para a análise de custo-efetividade. Por outro lado, como os estudos de MM-RR, na sua totalidade, não possuíam informações até o horizonte temporal de 96 meses (a maioria, de fato, para menos de 45 meses), assim como os estudos de talidomida em manutenção, foi necessário lançar mão de modelos preditivos, de forma a projetá-las até os 96 meses.

#### **2.3.1. Extrapolação das curvas da manutenção**

Para as curvas de OS de lenalidomida e controle em manutenção foram usados os dados provenientes das próprias curvas de sobrevida da metanálise de McCarthy (sem nenhuma necessidade de extrapolação), uma vez que continham todo o horizonte descrito na análise. Para a curva de OS da talidomida utilizou-se os mesmos parâmetros

da curva de controle, uma vez que o estudo de Wang et al. (2016)<sup>2</sup> – assim como a reanálise que fizemos do mesmo – mostrou que não há diferença significativa estatística entre elas.

Para a curva de PFS de talidomida em manutenção, foi utilizada a derivação a partir do HR de comparação com a curva de lenalidomida. Para tal, inicialmente estimou-se uma distribuição paramétrica para a curva de PFS do tratamento de lenalidomida em manutenção. Para estimar a distribuição paramétrica da curva utilizou-se o método de Hoyle e Henley (2011)<sup>15</sup>, que será explicado na seção seguinte (2.3.2). A distribuição escolhida foi a distribuição de Weibull, em função do seu critério de Akaike (AIC).

A partir disto, aplicou-se o HR de comparação indireta, derivados a partir da revisão que realizamos do estudo de Wang et al.<sup>2</sup>, sobre a curva de base, lenalidomida, para gerar a correspondente curva de talidomida. A curva aqui escolhida como base foi a PFS de lenalidomida, e não a de controle, uma vez que a parametrização da primeira apresentou um melhor critério de Akaike e uma maior proximidade com relação aos dados reais do que a segunda. O HR aqui utilizado foi de 0,73, na comparação de lenalidomida vs talidomida. O processo consiste em aplicar, sobre o parâmetro  $\lambda$  da distribuição Weibull, uma multiplicação pelo HR de comparação (neste caso de 0,73). O parâmetro  $\lambda$  da distribuição Weibull é o parâmetro de escala, de forma que a equação se dá por:

#### *Equação 1*

$$S(t) = e^{-(\lambda \times HR) \times (t \times \gamma)}$$

Sendo  $S(t)$  a função de sobrevivência,  $\lambda$  o parâmetro de escala, HR o valor do HR da comparação desejada,  $t$  o parâmetro de tempo da função e  $\gamma$  o parâmetro de forma da função, que será mantido constante.

Para as curvas de sobrevida livre de progressão de lenalidomida e de controle, foram utilizadas as estimativas realizadas a partir das suas distribuições paramétricas de

Weibull. O método utilizado para realizar as estimativas é descrito a seguir. Aqui, utilizou-se o valor estimado destas duas curvas para manter conformidade, uma vez que estimamos a curva de sobrevida livre de progressão de talidomida a partir da aplicação do HR na distribuição Weibull da curva de lenalidomida.

### 2.3.2. Método de Hoyle e Henley

Para as curvas de sobrevida livre de progressão de lenalidomida e controle em manutenção e, para todos os estudos de MM-RR, foi necessário criar estimações. Existem diferentes métodos estatísticos para estimação de Curvas de Sobrevida. Aqui utilizamos o método de Hoyle e Henley (2011)<sup>15</sup>, por ser considerado um dos mais acurados<sup>16</sup>.

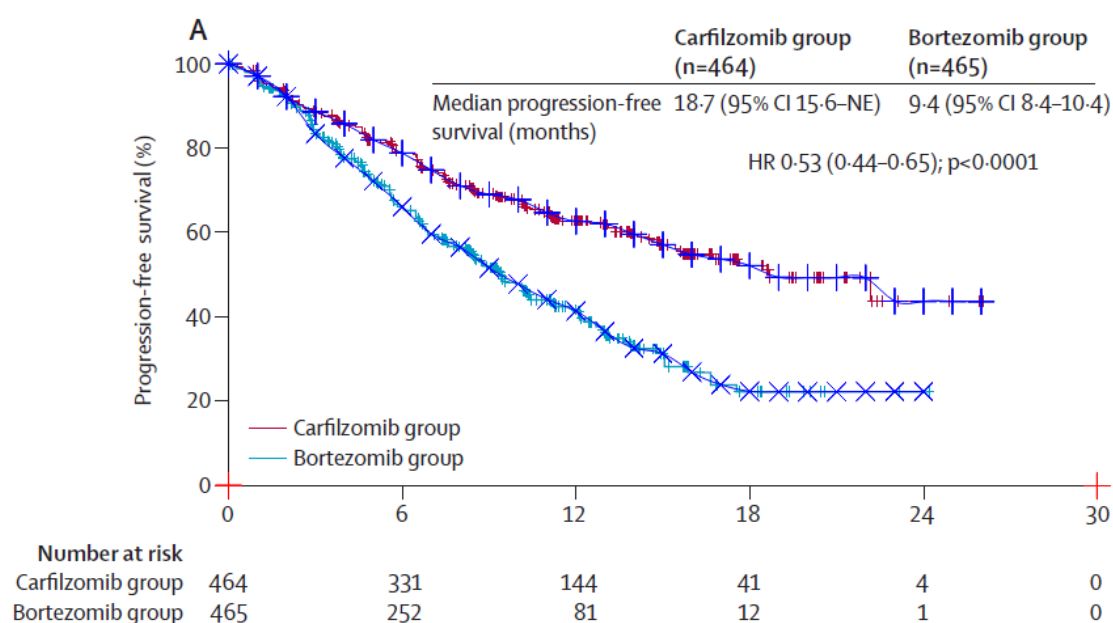


Figura 9. Exemplo de extração dos pontos de PFS do estudo ENDEAVOR<sup>14</sup>

**Nota:** PFS: progression-free survival - sobrevida livre de progressão.

O método consiste em duas etapas. Primeiramente, estima-se os dados dos pacientes (isto é, tenta-se recriar o banco de dados que gerou as curvas) a partir das

informações do número de pacientes em risco e da curva Kaplan-Meier. Com base nos dados, inicia-se o método proposto por Hoyle e Henley (2011)<sup>15</sup>. Denota-se as probabilidades de sobrevida em cada ponto  $t$  da curva Kaplan-Meier como  $S(t)$ , e o número de pacientes em risco como  $R(t)$ . Assim,  $R(0)$  é o número de pacientes iniciais em um único braço de tratamento no experimento. Define-se o número de eventos estimados (mortes para OS e progressões para PFS) em cada intervalo de tempo como  $D(t, t+1)$  e o número estimado de censuras como  $C(t, t+1)$ . Assumindo constante as censuras em cada intervalo de tempo, então:

*Equação 2*

$$S(t+1) = S(t) \left( \frac{(R(t) - \frac{C(t, t+1)}{2})}{R(t) - \frac{C(t, t+1)}{2}} \right)$$

*Equação 3*

$$R(t+1) = R(t) - C(t, t+1) - D(t, t+1)$$

Resolvendo as Equação 2 Equação 3:

*Equação 4*

$$D(t, t+1) = \frac{(R(t) + R(t+1))(S(t) - S(t+1))}{S(t) + S(t+1)}$$

*Equação 5*

$$C(t, t+1) = \frac{2(S(t+1)R(t) - S(t)R(t+1))}{S(t) + S(t+1)}$$

Dado que, normalmente, o número de pacientes em risco é reportado em apenas alguns pontos da curva, utiliza-se o método proposto por Williamson e col. (2002)<sup>17</sup> para estender esses valores e poder estimar o número de eventos e de censuras em uma maior quantidade de pontos dentro do intervalo. Assim, o próximo passo é utilizar as probabilidades de sobrevida dos períodos intermediários de tempo  $S(t+1/2)$ . Uma

diferença entre o método de Williamson e col. (2002)<sup>17</sup> e o método utilizado aqui é que esse último utiliza probabilidades adicionais para melhorar as estimativas do número de eventos em cada intervalo de tempo. Utilizando as probabilidades de sobrevida em períodos intermediários, o ajustamento da curva melhora substancialmente. As Equação 6, Equação 7 e 8 descrevem os cálculos para a sobrevida no período intermediário:

*Equação 6*

$$S\left(t + \frac{1}{2}\right) = S(t) \left( \frac{R(t) - \frac{C(t, t+1)}{4 - D\left(t, t + \frac{1}{2}\right)}}{R(t) - \frac{C(t, t+1)}{4}} \right)$$

*Equação 7*

$$S(t+1) = S\left(t + \frac{1}{2}\right) \left( \frac{R(t) - \frac{3}{4}C(t, t+1) - D\left(t, t + \frac{1}{2}\right) - D\left(t + \frac{1}{2}, t+1\right)}{R(t) - \frac{3}{4}C(t, t+1) - D\left(t, t + \frac{1}{2}\right)} \right)$$

*Equação 8*

$$R(t+1) = R(t) - D\left(t, t + \frac{1}{2}\right) - D\left(t + \frac{1}{2}, t+1\right) - C(t, t+1)$$

Onde  $D(t, t+1/2)$  e  $D(t+1/2, t)$  são o número de eventos ocorridos no intervalo de tempo  $[t, t+1/2)$  e  $[t+1/2, t+1)$ . Para continuar com o cálculo é preciso estimar o número de censuras em cada intervalo  $[t, t+1/2)$  e  $[t+1/2, t)$ , porque existem 3 equações acima, mas quatro variáveis desconhecidas. Por simplicidade, portanto, o método assume que a taxa de censuras é constante ao longo do intervalo  $(t, t+1)$ . Assim, a solução para as três equações acima é dada por:

*Equação 9*

$$D\left(t + \frac{1}{2}, t + 1\right) = \left[S\left(t + \frac{1}{2}\right) - S(t + 1)\right] \left( \frac{S\left(t + \frac{1}{2}\right)R(t) + S\left(t + \frac{1}{2}\right)R(t+1) + 2S(t)R(t+1)}{S\left(t + \frac{1}{2}\right)S(t) + S\left(t + \frac{1}{2}\right)S(t+1) + 2S(t)S(t+1)} \right)$$

*Equação 10*

$$D\left(t, t + \frac{1}{2}\right) = R(t) + 3R(t + 1) - \left[3S(t + 1) + S\left(t + \frac{1}{2}\right)\right] \left( \frac{S\left(t + \frac{1}{2}\right)R(t) + S\left(t + \frac{1}{2}\right)R(t + 1) + 2S(t)R(t + 1)}{S\left(t + \frac{1}{2}\right)S(t) + S\left(t + \frac{1}{2}\right)S(t + 1) + 2S(t)S(t + 1)} \right)$$

*Equação 11*

$$C(t, t + 1) = \left[R(t) - R(t + 1) - D\left(t, t + \frac{1}{2}\right) - D\left(t + \frac{1}{2}, t + 1\right)\right]$$

O número de pacientes em risco é estimado por:

*Equação 12*

$$R\left(t + \frac{1}{2}\right) = R(t) - D\left(t, t + \frac{1}{2}\right) - \frac{C(t + 1)}{2}$$

O método ainda calcula o número de eventos e censuras para as probabilidades intermediárias para cada quarto de tempo,  $S(t+1/4)$  e  $S(t+3/4)$ . Dado pelas equações abaixo (analogamente às equações descritas para as probabilidades em  $S(t+1/2)$ ):

*Equação 13*

$$D\left(t + \frac{1}{4}, t + \frac{1}{2}\right) = \left[S\left(t + \frac{1}{4}\right) - S\left(t + \frac{1}{2}\right)\right] \left( \frac{S\left(t + \frac{1}{4}\right)R(t) + S\left(t + \frac{1}{4}\right)R\left(t + \frac{1}{2}\right) + 2S(t)R\left(t + \frac{1}{2}\right)}{S\left(t + \frac{1}{4}\right)S(t) + S\left(t + \frac{1}{4}\right)S\left(t + \frac{1}{2}\right) + 2S(t)S\left(t + \frac{1}{2}\right)} \right)$$

*Equação 14*

$$D\left(t + \frac{3}{4}, t + 1\right) = \left[S\left(t + \frac{3}{4}\right) - S(t + 1)\right] \left( \frac{S\left(t + \frac{3}{4}\right)R\left(t + \frac{1}{2}\right) + S\left(t + \frac{3}{4}\right)R(t + 1) + 2S\left(t + \frac{1}{2}\right)R(t + 1)}{S\left(t + \frac{3}{4}\right)S\left(t + \frac{1}{2}\right) + S\left(t + \frac{3}{4}\right)S(t + 1) + 2S\left(t + \frac{1}{2}\right)S(t + 1)} \right)$$



Para simplificar, também é especificado:

*Equação 15*

$$D\left(t, t + \frac{1}{4}\right) = D\left(t, t + \frac{1}{2}\right) - D\left(t + \frac{1}{4}, t + \frac{1}{2}\right)$$

*Equação 16*

$$D\left(t + \frac{1}{2}, t + \frac{3}{4}\right) = D\left(t + \frac{1}{2}, t + 1\right) - D\left(t + \frac{3}{4}, t + 1\right)$$

*Equação 17*

$$C\left(t, t + \frac{1}{4}\right) = C\left(t + \frac{1}{4}, t + \frac{1}{2}\right) = C\left(t + \frac{1}{2}, t + \frac{3}{4}\right) = C\left(t + \frac{3}{4}, t + 1\right) = \frac{C(t, t + 1)}{4}$$

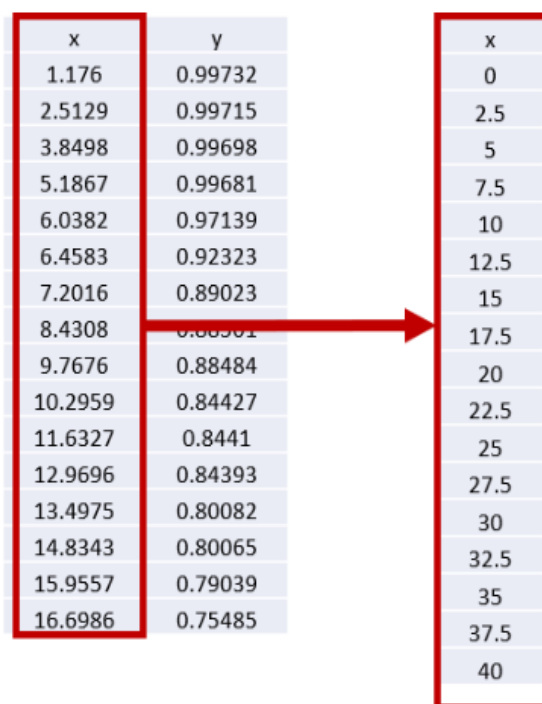
Em que  $C(t, t+1)$  refere-se às estimações da Equação 11.

Como esse método exige conhecimento das probabilidades de eventos em determinados momentos do tempo, utilizou-se o método de interpolação linear para calcular as probabilidades no momento  $t$  do *template* de Excel. Esse método é utilizado por Bounthavong (2018)<sup>18</sup> e consiste em extrapolar para o tempo  $t$  desejado a partir dos tempos disponíveis da curva Kaplan Meier, pela equação abaixo:

*Equação 18*

$$y = y_1 + (x - x_1) \left( \frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1} \right)$$

Onde  $y_1$  é a probabilidade associada ao tempo  $x_1$ ,  $y_2$  é a probabilidade associada ao tempo  $x_2$ , e  $y$  é a probabilidade desejada, associada ao tempo  $x$ . Nota-se que o tempo  $x$  deve estar entre o tempo  $x_1$  e  $x_2$ . Como mostra o exemplo abaixo:



x	y
1.176	0.99732
2.5129	0.99715
3.8498	0.99698
5.1867	0.99681
6.0382	0.97139
6.4583	0.92323
7.2016	0.89023
8.4308	0.88501
9.7676	0.88484
10.2959	0.84427
11.6327	0.8441
12.9696	0.84393
13.4975	0.80082
14.8343	0.80065
15.9557	0.79039
16.6986	0.75485

x
0
2.5
5
7.5
10
12.5
15
17.5
20
22.5
25
27.5
30
32.5
35
37.5
40

Figura 10. Método de Interpolação Linear

Na Figura 10 possuímos, na primeira coluna “x”, os valores extraídos da curva Kaplan-Meier. Porém, para adaptar-se a planilha proposta por Hoyle e Henley (2011)<sup>15</sup> é preciso encontrar as probabilidades associadas à segunda coluna “x”. Para encontrar a probabilidade associada ao tempo 10, por exemplo, aplica-se a Equação 18:

$$y = 0,88484 + (10 - 9,7676) + \left( \frac{0,84427 - 0,88484}{10,2959 - 9,7676} \right)$$

$$y = 0,866993$$

O próximo passo da estimação consiste em ajustar uma curva aos dados individuais estimados do paciente (número de eventos e censurados em cada intervalo de tempo do passo anterior), pelo método de máxima verossimilhança. As curvas são parametrizadas usando um modelo de probabilidade apropriado para curvas de sobrevida. Todos os cálculos deste segundo passo podem ser feitos pelo código em R provido pelos autores. Ele consiste em estimar diferentes ajustamentos para as curvas

de sobrevida (Weibull, exponencial, logística, log-normal e log-logística) e escolher qual melhor se ajusta ao modelo de acordo com o Critério de Informação de Akaike (AIC).

Após escolher a curva que melhor ajusta-se aos dados, é preciso apenas traçá-la para abranger os 96 meses desejados. Em todas as curvas aqui estimadas, o melhor AIC foi gerado pela distribuição Weibull. Na planilha disponibilizada pelos autores, é possível preencher com os valores de  $\gamma$  e  $\lambda$  para gerar a curva com distribuição Weibull.

### 3. Resultados

---



#### ***3.1. Seleção dos estudos na ampliação da revisão sistemática para terapias em MM-RR***

Os resultados da busca adicional por ensaios clínicos em MM-RR pela equipe da HTAnalyze são apresentados na Figura 11. No ClinicalTrials.gov, foram identificadas apenas as referências dos artigos previamente incluídos na revisão sistemática. Considerando as 5 terapias de interesse desta revisão sistemática, foram encontrados estudos para apenas 3: VDox, VRd e VCd. Nenhum estudo foi identificado com a utilização de melfalano como 2ª linha de tratamento de MM-RR, e portanto, as terapias MPT e VMP foram excluídas do modelo.

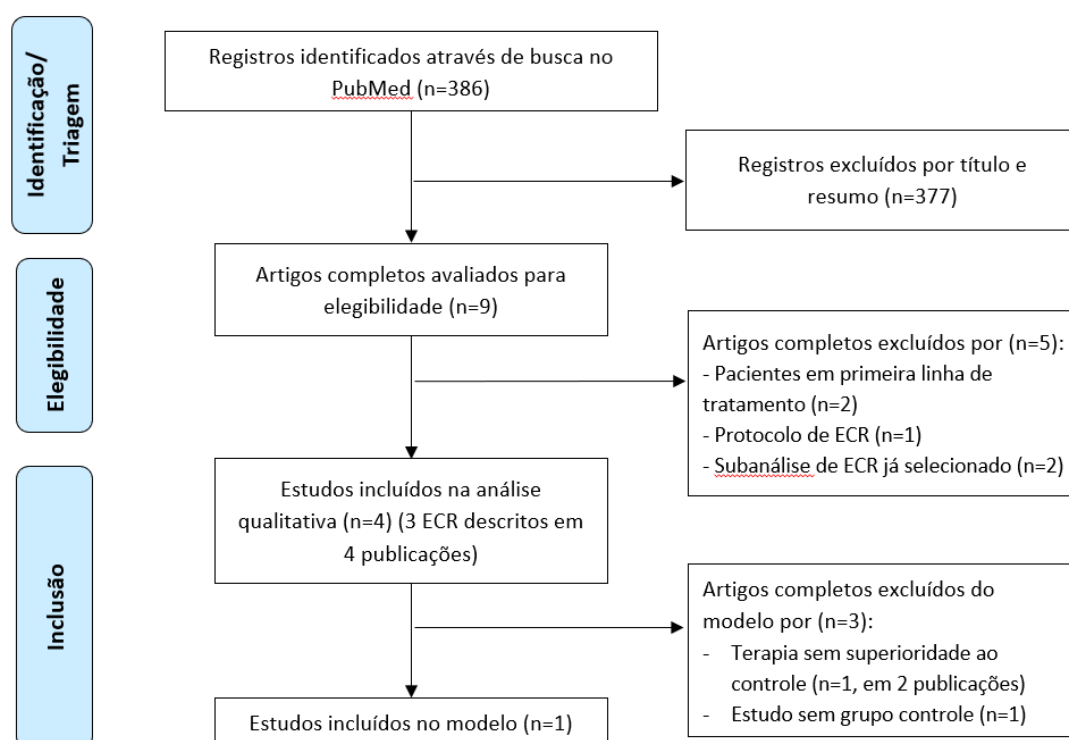


Figura 11. Processo de seleção dos estudos obtidos pela busca no PubMed

Dos três ensaios clínicos localizados na busca no PubMed, um deles avaliou a combinação VDOx, descrito em duas publicações<sup>19,20</sup>. A mesma não se mostrou superior ao bortezomibe (que era o controle do estudo), e portanto, esse estudo não foi utilizado no simulador. O segundo estudo encontrado foi um estudo de VRd, sem grupo controle, com 64 pacientes<sup>4</sup>. Tendo em vista a baixa qualidade do estudo, assim como o fato de esta combinação não ter indicação para 2ª linha em bula, esse tratamento foi excluído. Deste modo, o terceiro estudo encontrado e que considerado para uso no modelo é o de Kropff e col. (2017)<sup>21</sup>, que comparou os esquemas VCd e Vd. Porém, este estudo é bastante problemático: a amostra planejada era de 270 pacientes; porém, o recrutamento foi interrompido após a inclusão de apenas 107 pacientes (pela dificuldade de recrutar pacientes). Dessa forma, o estudo não teve poder para detectar diferenças: de fato, as curvas de OS e PFS de VCd e Vd não tiveram diferenças significativas, ainda que isso possa se dever ao pequeno tamanho de amostra. Desse

modo, optamos por manter VCD no modelo, porém utilizando as mesmas curvas de Vd, sendo a única diferença entre esses tratamentos no simulador o custo de ciclofosfamida (o qual é muito baixo; de forma que na prática esses tratamentos são praticamente idênticos no simulador).

### **3.2. Seleção final dos estudos**

Para as terapias de manutenção, o estudo para lenalidomida e controle, conforme mencionado acima, foi a metanálise de McCarthy e col. (2017)<sup>1</sup>, uma vez que a mesma publicou curvas de OS e PFS agregada de 3 ensaios clínicos, para um longo período de follow-up. Para talidomida, conforme também já mencionado anteriormente, a base foi a metanálise de Wang e col. (2016)<sup>2</sup>, reanalisada após a exclusão de dois estudos e inclusão do ECR conduzido por Spencer e col. (2009)<sup>13</sup>.

Para as terapias de interesse em MM-RR no estudo de Van Beurden-Tan e col. (2017)<sup>3</sup>, haviam 11 ECR disponíveis. Conforme mencionado na seção 2.2 deste relatório, para cada terapia incluída no modelo, foi selecionado apenas um estudo para extração dos dados de curvas de sobrevida, sendo incluídos 5 ECR provenientes desta revisão sistemática: ENDEAVOR<sup>14</sup>, ASPIRE<sup>22</sup>, ELOQUENT-2<sup>23</sup>, POLLUX<sup>24</sup>, CASTOR<sup>25</sup> e Garderet<sup>26</sup>.

Nem todos os estudos apresentavam as curvas de sobrevida na publicação original, sendo necessária a condução de uma busca ampliada em outras fontes de dados, descrita previamente neste relatório. Através da busca ampliada foram localizadas mais algumas curvas: 2 curvas de PFS do seguimento de 31<sup>27</sup> e 44,5<sup>28</sup> meses do estudo POLLUX (daratumumabe, lenalidomida e dexametasona); 2 curvas, uma de OS<sup>29</sup> e outra de PFS<sup>30</sup>, do seguimento de 30 meses do estudo CASTOR (daratumumabe, bortezomibe e dexametasona) e uma segunda análise de PFS do mesmo estudo, com seguimento de 34 meses<sup>31</sup> e duas curvas, de PFS e OS do seguimento de 47 e 50 meses, respectivamente, do estudo ELOQUENT-2<sup>32</sup>.

A Tabela 12 mostra a seleção final dos estudos que foram fontes de dados para cada um dos tratamentos do modelo, incluindo os estudos que foram selecionadas na MTC de van Beurden-Tan e col. (2017)<sup>3</sup> e os identificados na revisão sistemática

conduzida pela equipe da HTAnalyze. Ainda que os modelos principais tenham usado os estudos ASPIRE para Rd e ENDEAVOR para Vd, foram criadas versões adicionais do modelo (ambos A e B) onde as curvas de OS e PFS foram derivadas dos estudos pivotais destes tratamentos, para análise de sensibilidade. Os estudos em questão são a publicação conjunta dos estudos MM 009 e MM 010 para Rd<sup>33</sup> e o estudo APEX para bortezomibe<sup>34</sup>. Importante salientar que, no estudo APEX, o bortezomibe não foi acompanhado de dexametasona.

Tabela 12. Estudos selecionados como fonte de dados para cada tratamento dos modelos.

Tratamentos	Código	Estudos com este tratamento	Escolhido (justificativa)	Ano do estudo*	N†	Follow up (PFS)	Follow up (OS)
<b>Manutenção de mieloma múltiplo pós transplante autólogo de células-tronco</b>							
<b>Lenalidomida</b>	R	Metanálise de McCarthy, Myeloma XI	Metanálise de McCarthy (recente, maior N, longo tempo de follow-up)	2014	586	79,5	79,5
<b>Talidomida</b>	T	Metanálise de Wang (6 estudos), Spencer	Realizado metanálise com 5 ECRs (e usado HR sobre a curva de controle)	2006 a 2012	1908	NSA**	NSA**
<b>Controle</b>	Ctrl	Metanálise de McCarthy, estudos de talidomida, Myeloma XI	Metanálise de McCarthy (recente, maior N, longo tempo de follow-up)	2014	590	79,5	79,5
<b>Tratamento em mieloma múltiplo recidivado/refratário</b>							
<b>Bortezomibe + dexametasona</b>	Vd	ENDEAVOR, CASTOR, Panorama-1, APEX,	ENDEAVOR <sup>14,35</sup> (recente, maior N, longo tempo de follow-up)	2014	465	25	48
<b>Lenalidomida + dexametasona</b>	Rd	MM09, MM10, ASPIRE, POLLUX, ELOQUENT-2, Tourmaline-MM1	ASPIRE <sup>22</sup> (recente, maior N, longo tempo de follow-up)	2014	396	48	48
<b>Carfilzomibe + dexametasona</b>	Kd	ENDEAVOR	ENDEAVOR <sup>14,35</sup> (recente, maior N, longo tempo de follow-up)	2014	464	26	48
<b>Bortezomibe + Talidomida + dexametasona</b>	VTd	Garderet e col. (2012)	Garderet e col. (2012) <sup>26</sup> (único estudo)	2011	135	48	48
<b>Carfilzomibe + lenalidomida + dexametasona</b>	KRd	ASPIRE	ASPIRE <sup>22</sup> (único estudo)	2014	396	42	45

<b>Elotuzumabe + lenalidomida + dexametasona</b>	ERd	ELOQUENT-2	ELOQUENT-2 <sup>23,32</sup> (único estudo)	2014	321	47	50
<b>Daratumumabe + lenalidomida + dexametasona</b>	DRd	POLLUX	POLLUX <sup>24,28</sup> (único estudo)	2016	286	40	21
<b>Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona</b>	DVd	CASTOR	CASTOR <sup>25,29,30,31</sup> (único estudo)	2016	251	26	33

**Nota:** ECRs: Ensaios clínicos randomizados; HR: Hazard Ratio; N: número de participantes no estudo; NSA: Não se aplica; OS: overall survival - sobrevida global; PFS: progression-free survival - sobrevida livre de progressão. \*Ano de finalização do seguimento dos dados dos participantes para o estudo. \*\*Utilizado HR, e não dados diretos de curva. † O N se refere apenas ao braço do estudo com aquele tratamento, exceto para o somatório dos estudos de talidomida, onde, como o dado utilizado é o HR de talidomida vs controle, o N apontado é o total de ambos os grupos.



### **3.3. Extrapolações das curvas de sobrevida**

O resultado das extrapolações das curvas de todos os tratamentos, e sua comparação com os dados originais dos estudos, são apresentados no Extrapolações das curvas de sobrevida.

### **3.4. Simulador de impacto orçamentário**

O modelo foi elaborado com base no software Excel 2016. Esta seção visa explicar o funcionamento do modelo. A explicação seguirá a ordem das abas do arquivo.

#### **3.4.1. Aba “Simulação”**

Possui as variáveis a serem definidas pela operadora de saúde (inputs): número de pacientes, distribuição da utilização (*market shares*) dos tratamentos em manutenção, 2ª e 3ª linhas, mês de interrupção dos tratamentos, custos das medicações e custos de infusão. Além disso, há uma seção de outputs que traz os principais resultados do impacto da lenalidomida nos custos e nas vidas salvas pelos tratamentos.

As abas seguintes da tabela correspondem às alternativas de tratamento. Inicialmente, os pacientes entram para uma das alternativas de terapia de manutenção. Em cada uma das alternativas, estão suas respectivas curvas de sobrevida livre de progressão, progressão e óbito. As curvas de OS e PFS foram retiradas dos estudos selecionados para cada terapia do modelo (vide Tabela 4). Após isso, foram derivadas as curvas de óbito e progressão. A curva de óbito foi calculada a partir da variação entre o total de pacientes e a curva de OS (Equação 19), enquanto que a curva de progressão foi calculada pela diferença entre a curva OS e a curva de PFS (Equação 20).

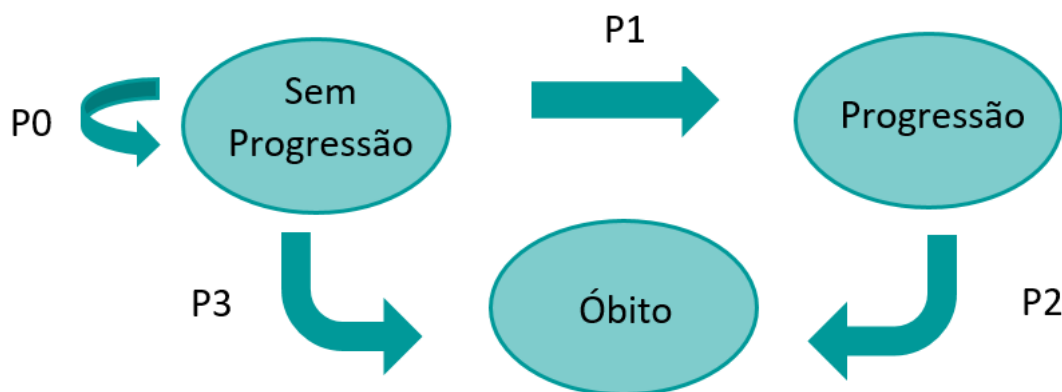
*Equação 19*

$$\text{Óbitos} = 1 - \text{Overall Survival}$$

*Equação 20*

$$\text{Progressão} = \text{Overall Survival} - \text{Progression Free Survival}$$

Com as curvas, possuímos as informações sobre o estado de saúde (dentre as possibilidades: sem progressão, progressão e óbito) dos pacientes em cada um dos 96 meses, porém desconhecemos as probabilidades de transição, mês a mês. Este problema é ilustrado na figura abaixo:



*Figura 12. Diagrama de estados transicionais*

Como pode-se observar na Figura 12, os pacientes, conhecidamente, estão em um dos três estados: sem progressão, progressão ou óbito. Em cada momento do tempo, novos pacientes que estavam sem progressão irão progredir e morrer, como indicado nas curvas de sobrevida. As probabilidades P0, P1, P2, e P3, contudo, são desconhecidas. Para criarmos uma simulação dos pacientes entrando em 3ª linha, é preciso avaliar as movimentações entre estes estados, pois a 3ª linha é alimentada pelas novas progressões (P1), e não pela quantidade de pacientes no estado de progressão em qualquer momento do tempo. Portanto, não é possível criar uma simulação usando apenas as curvas de óbito, progressão e de sobrevida livre de progressão: é preciso criar um modelo que indique os movimentos dos pacientes entre os três estados, indicados pelas setas das figuras acima.

O principal problema com relação a esta movimentação é a transição para o óbito. Como é possível observar na Figura 12, o estado óbito pode vir tanto da seta P3 quanto da seta P2. Pela lógica clínica, o mais comum é que o paciente chegue ao óbito passando

antes pela progressão. Ou seja, que ele transite entre o estado “progressão” antes de chegar ao estado “óbito”. Dessa forma, o modelo aqui descrito comportará uma lógica visando a maximização deste cenário. Assim, sempre que possível, o paciente progredirá antes de morrer – passando, portanto, pelas probabilidades de transição P1 e P2 em momentos do tempo prévios.

Para calcular tais movimentações e criar um modelo que comporte as possibilidades indicadas na Figura 12, é preciso identificar as variações marginais dos percentuais em relação ao total da coorte (isto é, novos casos que chegaram em um determinado estado de saúde, ao longo do tempo). Ou seja, é necessário calcular as variações tanto de morte como progressão, no tempo  $t$  e  $t-1$  (e assim sucessivamente para cada tempo  $t$  subsequente, no horizonte de tempo do modelo). A Equação 21 mostra o cálculo da morte marginal:

#### *Equação 21*

$$\text{Morte Marginal}_t = \text{Morte}_t - \text{Morte}_{t-1}$$

O termo morte marginal será empregado para denotar o percentual, em relação ao total da coorte, que está no tratamento X, que vai a óbito entre o momento  $t-1$  e  $t$ .

Para identificar P1, torna-se necessário calcular a variação marginal dos pacientes que progrediram entre dois meses, ou seja, o percentual, em relação ao total da coorte, que está no tratamento X e que progride entre o tempo  $t-1$  e  $t$ . Diferentemente da morte marginal, cuja lógica é bastante óbvia, a lógica de progressão é mais complexa, pois ela certamente não é dada pela diferença entre pacientes em progressão em um momento  $t$  menos  $t-1$ . Isso porque alguns dos pacientes que estavam em progressão em  $t-1$  terão ido a óbito nesse intervalo de tempo. A equação para a progressão marginal é indicada na Equação 22:

#### *Equação 22*

$$SE: \text{Progressão}_t > \text{Progressão}_{t-1}$$

ENTÃO:

$$SE: Progressão_{t-1} \neq 0$$

$$ENTÃO: Progressão\ Marginal_t = Progressão_t - Progressão_{t-1} \\ + Morte\ Marginal_t$$

$$SE: Progressão_{t-1} = 0$$

$$ENTÃO: Progressão\ Marginal_t = Progressão_t - Progressão_{t-1}$$

$$SE: Progressão_t < Progressão_{t-1}$$

$$ENTÃO: Progressão\ Marginal_t \\ = Progressão\ Marginal_t - (Progressão\ Marginal_{t-1} \\ - Morte\ marginal_t)$$

Para calcular a progressão marginal utilizamos a suposição de que todos os óbitos possíveis do mês  $t$  adviessem dos pacientes que haviam progredido em meses anteriores, ou seja, maximizou-se o número de pacientes que morrem após a progressão (em detrimento dos óbitos vindos diretamente de pacientes sem progressão, como ocorre na Figura 12, na seta indicada por P1).

Dessa forma, se o percentual de pacientes em progressão de um determinado mês for maior que o do mês anterior, então admitiu-se que todas as mortes advieram das progressões prévias e que, portanto, a progressão marginal do mês é igual a variação entre a progressão do mês anterior e a progressão do mês atual com um acréscimo das mortes ocorridas. A exceção desta equação é o mês 1, quando a Progressão do mês  $t-1$  (mês zero) é igual a zero. Neste caso, a progressão marginal se dá pela simples diferença entre a Progressão em  $t$  e a progressão em  $t-1$ . Este caso específico se dá pela distinção dos óbitos que advém diretamente dos pacientes que progridem ou não. Essa explicação será abordada mais adiante no texto. Por ora, é necessário apenas ter em mente que, em função da progressão total ser 0% no mês zero, os óbitos no mês 1 advirão diretamente dos pacientes que não progrediram, não sendo, portanto, adicionados na fórmula da progressão.

Por outro lado, quando o percentual de pacientes que progridem no mês atual é menor que o do mês anterior, significa que ocorreram mais óbitos do que progressões

entre o instante de tempo  $t$  e  $t-1$ . Dessa forma, para calcularmos o total de pacientes que progridem é preciso diminuir as mortes em  $t$  da progressão em  $t-1$ . A partir deste valor, saberemos qual a quantidade de pacientes restantes após óbitos e, então, calcular a diferença entre a progressão em  $t-1$  e a progressão em  $t$ . A Tabela 13 ilustra um exemplo para melhor entendimento da Equação 22 e da suposição feita acima:

*Tabela 13. Exemplo de cálculo de progressão marginal dos tratamentos*

Mês	Sem Progressão	Progressão	Morte	Morte Marginal	Progressão Marginal
0	100%	0%	0%	-	-
1	98%	1%	2%	2%	1%
2	95%	2%	3%	1%	2%
3	92%	4%	4%	1%	3%
4	90%	2%	8%	4%	2%

Na Tabela 13, podemos observar as colunas: mês, percentual de pacientes sem progressão, progressão, morte, progressão marginal e morte marginal. Podemos observar as colunas: mês, percentual de pacientes sem progressão, progressão, morte, progressão marginal e morte marginal. No mês 1, houve 2% de morte marginal. Como não houve nenhuma progressão em  $t-1$ , 2% da coorte transitou diretamente do estado sem progressão para o estado óbito e a progressão marginal foi igual a variação entre a progressão em  $t-1$  e em  $t$  (1%). No mês 2, a morte marginal de 1% é oriunda diretamente de pacientes que progrediram. A progressão marginal, por sua vez, resultará da diferença dos pacientes que progrediram entre  $t$  e  $t-1$  ( $1\% - 0\% = 1\%$ ) somado ao número de óbitos que advieram de progressões prévias no mesmo período (1%). Logo, a progressão marginal é de 2% ( $1\% + 1\%$ ). No mês 3, novamente a progressão em  $t$  é maior que a progressão em  $t-1$ . Dessa forma, o resultado do total de progressões será igual a diferença entre as duas progressões somado aos óbitos do período ( $4\% - 2\% + 1\% = 3\%$ ).

No mês 4, por sua vez, a progressão em  $t$  é de 2%, enquanto a progressão em  $t-1$  é de 4%. Isso significa que, neste mês, houveram mais óbitos advindo de progressões prévias do que novos pacientes progredindo, o que faz reduzir o percentual total em progressão. No entanto, isso não quer dizer que não houve progressões neste período. Ao assumirmos a maximização das mortes em pacientes em progressão prévia, isso faz com que a morte marginal de 4% no mês 4 seja deduzido diretamente do valor total de progressões anteriores (4%). Assim, todos os pacientes que progrediram até o mês 4 ( $4\% - 4\% = 0\%$ ), vão ao óbito, enquanto 2% de progressões novas ocorrem ( $2\% - 0\%$ ).

Conforme explicado acima, os óbitos podem vir diretamente dos pacientes “Sem Progressão” caso não haja progressões suficientes no mês anterior. Nesse caso, é preciso mensurar a origem dos óbitos para poder contabilizar corretamente o número de pacientes em tratamento e os que passaram para 2ª linha. A Equação 23 mostra o número de óbitos que advieram diretamente dos pacientes sem progressão (passando do estado “Sem Progressão” para o estado “Óbito” a partir da seta P3 na Figura 12). Já a Equação 24 calcula o número de óbitos de pacientes que haviam progredido antes de morrer (passando pelas setas P1 e P2 na Figura 12)

#### Equação 23

$$\begin{aligned}
 &SE: Progressão_{t-1} < Morte Marginal_t \\
 &ENTÃO: \text{Óbitos sem Progressão Prév}ia_t = \\
 & (Morte Marginal_t - Progressão_{t-1}) \times N total_{inicial} \\
 &SE: Progressão_{t-1} > Morte Marginal_t \\
 &ENTÃO: \text{Óbitos sem Progressão Prév}ia_t = 0;
 \end{aligned}$$

#### Equação 24

$$\begin{aligned}
 &\text{Óbitos pós Progressão}_t = SE: Progressão_{t-1} > Morte Marginal_t, \\
 &ENTÃO: \text{Óbitos pós Progressão}_t = Morte Marginal_t \times N total_{inicial} \\
 &= SE: Progressão_{t-1} < Morte Marginal_t
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{ENTÃO: Óbitos pós Progressão}_t \\ = (\text{Morte Marginal}_t - \text{Progressão}_{t=1}) \times N \text{ total}_{\text{inicial}} \end{aligned}$$

Sendo  $N \text{ total}_{\text{inicial}}$  o número de pacientes total inicial da simulação.

Dessa forma, o número de óbitos totais do mês é dado pela Equação 25:

#### Equação 25

$$N \text{ óbitos}_t = \text{Óbitos pós Progressão}_t + \text{Óbitos Sem Progressão prévia}_t$$

As equações basicamente expressam que, se a progressão no mês anterior for maior que a morte marginal do mês em questão, então todos os óbitos advieram dos pacientes que haviam progredido – e os mesmos passaram pelos três estágios da Figura 12. Pelo contrário, se a progressão no mês anterior for menor que a morte marginal do mês em questão, então uma parcela de óbitos ocorre diretamente dos pacientes sem progressão – ou seja, há pacientes passando do Estágio “Sem Progressão” para “Óbito” diretamente, representado pela seta P3 da Figura 12.

Importante destacar que os Óbitos pós Progressão são calculados na linha de manutenção, porém só serão computados na linha seguinte (2ª linha). Isso porque estes representam os óbitos que ocorreram em pacientes que já haviam progredido anteriormente e que já estavam em linhas subsequentes de tratamento quando ocorreu o evento óbito. Dessa forma, calcula-se o total de Óbitos pós Progressão, mês a mês, de cada uma das terapias de manutenção e, posteriormente, computa-se os óbitos na 2ª linha, de acordo com os *market shares* escolhidos. Essa operação será mostrada adiante no relatório.

Com estas equações, é possível montar o modelo para a manutenção. Assim, os pacientes iniciam no mês zero, na manutenção, de acordo com as distribuições de tratamentos previamente selecionada na aba Simulação. Após isso, o número de pacientes em tratamento é calculado descontando os pacientes que progrediram e os óbitos que ocorrem no período, de acordo com as equações explicadas acima.

### 3.4.2. 2ª Linha

Os pacientes que progridem nos tratamentos da manutenção serão distribuídos para os tratamentos de 2ª linha de acordo com os *market shares* escolhidos na aba “Simulação”. Por exemplo: se 25% dos pacientes em tratamento na 2ª linha forem alocados no Tratamento 1, o número de pacientes entrando em 2ª linha, mês a mês, será dado pela Equação 26:

*Equação 26*

$$N \text{ de pacientes entrando em } 2^{\text{a}} \text{ linha}_t = N \text{ Progressões em Manutenção} \times 25\%$$

A Equação 26 mostra que o número de pacientes entrando, mês a mês, em cada um dos distintos tratamentos em 2ª linha é dado pela simples proporção de sua alocação de acordo com os *market shares*. Dessa forma, isso corresponderá à soma de todas as progressões que ocorreram em manutenção multiplicado pela proporção escolhida para ser alocada no tratamento (*market shares*).

A exemplificação do modelo para a 2ª linha é feita pelas Tabela 14 e Tabela 15 abaixo:

*Tabela 14. Pacientes entrando em 2ª linha – Todos os tratamentos*

Mês	Pacientes entrando em 2ª linha (total)
0	0
1	400
2	600
3	680
4	800
5	640
6	840



Tabela 15. Curva de Sobrevida Livre de Progressão – Tratamento 1

Mês	% Sem progressão
0	100%
1	98%
2	95%
3	92%
4	91%
5	90%

Todo o mês pacientes progridem em todos os três tratamentos da manutenção. Eles serão então distribuídos para a 2ª linha de acordo com a Equação 26. A Tabela 14 mostra o total de progressões em manutenção. A Tabela 15 mostra a curva de PFS do Tratamento 1. Dessa forma, sabe-se que, no mês 1, 98% dos pacientes continuam no Tratamento, e assim por diante.

Supomos aqui que, na aba simulação, o Tratamento 1, representado na Tabela 15 e Tabela 16, corresponda a 25% da alocação total dos tratamentos em 2ª linha. Ou seja, todo mês, 25% do total dos pacientes que progrediram em todos os tratamentos da manutenção irão para o Tratamento 1 em 2ª linha. De forma exemplificada, no mês 1, 400 pacientes progrediram em todos os tratamentos. Destes, um total de 100 ( $400 \times 25\%$ ) foi para a 2ª linha no Tratamento 1. No mês 2, 600 pacientes progridem em todos os tratamentos, então 150 irão para a 2ª linha no tratamento 1. A lógica repete-se para todos os 96 meses, e pode ser vista na coluna “Pacientes entrando em 2ª linha (mês 1)” da Tabela 8.

Tabela 16. 2ª Linha Tratamento 1

Mês	Pacientes entrando em 2ª linha (mês 1)	Pacientes entrando em 2ª linha (mês 2)	Pacientes entrando em 2ª linha (mês 3)	Pacientes entrando em 2ª linha (mês 4)
1	100			
2	150	100 x 98%		
3	170	150 x 98%	100 x 95%	
4	200	170 x 98%	150 x 95%	100 x 92%
6	160	200 x 98%	170 x 95%	150 x 92%
7	210	160 x 98%	200 x 95%	170 x 92%

As probabilidades de transição entre os três estados possíveis dos pacientes (sem progressão, progressão e óbito), representados na Figura 12, variam de acordo com o mês de utilização do tratamento e, neste modelo, são iguais para a 2ª e 3ª linha. Na manutenção todos os pacientes entram na simulação no mês calendário 0, e, portanto, as linhas da tabela (mês calendário) correspondem ao mês de utilização do respectivo tratamento. Na 2ª linha isso não ocorre, pois, a cada mês, novos pacientes entram nesta linha, de forma que o mês calendário será diferente do mês que deve ser representado em termos de probabilidade para aquele paciente.

Dessa forma, é preciso associar os novos pacientes entrando em 2ª linha com as probabilidades de transição (para progressão) do primeiro mês de utilização, independente do mês calendário ao qual ele entra para a 2ª linha. A cada momento do tempo, portanto, novos pacientes entram para a 2ª linha enquanto outros já estão em seu segundo, terceiro mês de utilização em 2ª linha (e assim por diante), mas todos se configuram em um mesmo mês calendário.

A matriz de colunas para cada mês de utilização da 2ª linha (como mostra a Tabela 16) foi criada para contornar este problema. Os meses representados pelas linhas da tabela mostram o mês calendário do momento, ou seja, vão de 0 a 96 para representar os 8 anos da simulação. Cada coluna da Tabela 16, por sua vez, representa o mês de

utilização do tratamento em 2ª linha. Assim, torna-se possível representar diferentes probabilidades de transição (representadas pelas colunas) em um mesmo mês calendário (representado pelas linhas).

Unindo as Tabela 15 e Tabela 16 do Tratamento 1 com a Tabela 14, que representa a soma de progressões de todos os tratamentos, pode-se montar a simulação para a 2ª linha. Todo o mês, o total de progressões em manutenção de todos os tratamentos é unido na Tabela 14. Após isso, o percentual (aqui exemplificado como 25%) é distribuído para o Tratamento 1. Dessa forma, todo mês entram 25% do total de progressões para o tratamento 1 (representado pela coluna “Pacientes entrando em 2ª linha (mês 1)” da Tabela 6).

Conforme a curva de sobrevida livre de progressão exemplificadas na Tabela 15, 98% dos pacientes continuaram o tratamento entre o primeiro e o segundo mês de utilização. Assim, temos na coluna “Pacientes entrando em 2ª linha (mês dois)” todos os valores multiplicados por 98%. Isso porque, independente do mês calendário (linhas da tabela), o mês de utilização do medicamento é o mesmo para cada coluna. Assim, temos  $100 \times 98\%$  na segunda linha da tabela (mês calendário 2), pois os 100 pacientes que entraram para o tratamento 1 estão no segundo mês de utilização, e no segundo mês do calendário (linhas da tabela). Ao passar para o terceiro mês de utilização, apenas 95% da amostra inicial (de acordo com a Tabela 15) permanecerá no tratamento. Dessa forma, a 2ª Linha da coluna “Pacientes entrando em 2ª Linha” (mês 3) será  $100 \times 95\%$ . A lógica se replica até o mês 96.

O cálculo de pacientes em progressão na 2ª Linha segue uma fórmula distinta da utilizada para a manutenção. Isso porque, como o objetivo da simulação é mensurar o impacto da manutenção, não são considerados os óbitos da 2ª linha em diante. Até porque, caso fosse utilizada a curva de OS de 2ª e 3ª linha, seria feita uma superestimativa da mortalidade. Isso porque a curva de OS de manutenção dos estudos clínicos reflete pacientes que foram a óbito ou durante a manutenção, ou posteriormente (portanto, em 2ª, 3ª ou posterior linha de tratamento), de forma que na prática os óbitos que tenham ocorrido após a manutenção (de 2ª linha em diante) já

estão embutidos na curva de OS de manutenção. Deste modo, computou-se apenas os óbitos que ocorreram de acordo com a curva de OS das terapias de manutenção. As demais linhas servem apenas para computar os custos e mostrar possíveis estados de transição entre as linhas de tratamento.

Portanto, na 2ª linha de tratamento, a probabilidade de progressão será calculada de forma distinta da expressa na Equação 20. Uma vez que não há probabilidade de óbito, a probabilidade de progressão é expressa da seguinte forma:

*Equação 27*

$$\text{Progressão} = 1 - \text{Progression Free Survival}$$

A Progressão Marginal, por sua vez, será agora a simples diferença entre a progressão no mês  $t$  e a progressão no mês  $t-1$ :

*Equação 28*

$$\text{Progressão Marginal}_t = \text{Progressão}_t - \text{Progressão}_{t-1}$$

Em todo o mês calendário (linha da tabela), portanto, calcula-se o número de pacientes que progridem na 2ª linha de tratamento. Importante atentar aqui que os números de progressão são calculados em mês calendário (objetivo da simulação). Como cada coluna da 2ª linha representa um mês de utilização distinto, as probabilidades de progressão estão associadas ao devido mês de utilização, somadas na coluna “Progressão 2ª Linha”. Dessa forma, a coluna “Progressão 2ª Linha” mostrará todos os pacientes que progrediram, conforme a Tabela 17 indica:

Tabela 17. Progressão 2ª Linha – Tratamento 1

Mês	Progressão 2ª Linha	2ª Linha (mês 1)	2ª Linha (mês 2)	2ª Linha (mês 3)
1	$(Progressão\ marginal_{mês\ 1}) \times 100$	100		
2	$(Progressão\ marginal_{mês\ 2}) \times 100$ $+ (Progressão\ marginal_{mês\ 1}) \times 150$	150	98	
3	$(Progressão\ marginal_{mês\ 3}) \times 100$ $+ (Progressão\ marginal_{mês\ 2}) \times 150$ $+ (Progressão\ marginal_{mês\ 1}) \times 170$	170	147	95

A informação contida nesta coluna será utilizada para computar o total de pacientes que entrarão para a 3ª linha de tratamento.

Após calcular o total de pacientes livres de progressão em cada momento do tempo (Tabela 16) e o total de pacientes que progrediram (Tabela 17) pode-se computar o total de pacientes que utilizam um determinado tratamento em 2ª linha em cada um dos meses calendários da simulação. Para tal, é preciso levar em conta os Óbitos pós Progressões calculados na manutenção, que ainda não foram computados.

Como os Óbitos pós Progressões da manutenção representam os óbitos que ocorrerão após os pacientes progredirem para outras linhas de tratamento, eles somente serão computados a partir da 2ª linha, como já explicado anteriormente. Para concretizar os óbitos advindos da manutenção, é preciso calcular qual o valor que deverá ser computado em cada tratamento em 2ª linha. Isso deve acontecer pois queremos computar os óbitos ocorridos em manutenção de uma terapia nas terapias subsequentes utilizadas, de acordo com a proporção de alocação dos pacientes.

Para fazer isto, segue-se a mesma lógica utilizada para distribuição de pacientes entrando em 2ª: parte-se dos *market shares* para fazer a alocação proporcional. A exemplificação é feita abaixo.

Supondo, como exemplificado anteriormente, que 25% dos pacientes que progridem em manutenção sejam alocados no Tratamento 1. A partir disso, podemos

calcular o total de Óbitos pós Progressão a serem computados no Tratamento 1 de forma que 25% dos Óbitos pós Progressão sejam computados neste tratamento:

*Equação 29*

$$\text{Óbitos a serem computados}_t = \left( \sum \text{Óbitos pós Progressão}_{\text{Manutenção},t} \times 25\% \right)$$

A partir disso, desconta-se do total de pacientes livres de progressão, os Óbitos pós Progressões advindos da manutenção, de acordo com a equação abaixo:

*Equação 30*

$$\begin{aligned} \text{Total de Pacientes em 2ª linha}_t \\ &= \sum_{0,95} \text{Pacientes livres de Progressão} \\ &\quad - \text{Óbitos a serem computados}_t \end{aligned}$$

A Equação 30 expressa que, a cada mês calendário, o total de pacientes em 2ª linha será igual à soma dos pacientes livres de progressão em todos os meses de utilização (colunas da matriz da Tabela 16) reduzidos dos Óbitos Pós Progressões da manutenção do mesmo mês calendário.

Em determinados momentos do tempo, o total de óbitos a serem computados pode ser maior que o total de pacientes livres de progressão em 2ª linha. Sempre que isso ocorre, são computados apenas os óbitos que couberem dentro do total de pacientes, ou seja, diminui-se apenas até que o Total de Pacientes em 2ª linha deste mês seja igual a zero. O restante dos óbitos será computado nas linhas subsequentes (3ª, 4ª, 5ª e 6ª linhas) seguindo a mesma lógica.

Para exemplificar, supomos que os Óbitos pós Progressão sejam dados pela

Tabela 18:

Tabela 18. Óbitos pós Progressões

Mês	Tto 1	Tto 2	Tto 3
1	20	40	100
2	60	80	40

Os Óbitos pós Progressões a serem computados em 2ª linha do Tratamento 1, de acordo com a Equação 29 seria:

Equação 31

$$\begin{aligned}\text{Óbitos a serem computados}_{\text{mês 1}} &= (20 \times 25\%) + (40 \times 25\%) + (100 \times 25\%) \\ &= 40\end{aligned}$$

Utilizando a mesma lógica para o mês 2, chegamos ao valor de 45. Supondo agora que a soma do total de pacientes livres de progressão em 2ª linha no Tratamento 1 seja de 45 pacientes no mês 1 e de 30 pacientes no mês 2. Pode-se montar a seguinte tabela:

Tabela 19. Contabilização dos Óbitos pós Progressão.

Mês	Óbitos a serem computados	Total de Pacientes em 2ª linha
1	40	= 45- 40
2	45	= 30 - 45

A partir da Tabela 19 podemos observar que, de um total de 45 pacientes no mês 1, 40 foram a óbito no mesmo mês. Assim, o total de pacientes neste mês foi de 5. Já no mês 2, o total de mortes foi maior que o total de pacientes. Logo assumiu-se que o total de pacientes neste mês é zero, e os 15 óbitos faltantes ( $30 - 45 = 15$ ) serão computados na 3ª linha.



### 3.4.3. Aba “Pacientes entrando em 3ª Linha”

Para simular a 3ª linha do modelo, é preciso, primeiramente, ter informações acerca das progressões, mês a mês, de cada um dos tratamentos em 2ª linha. Ou seja, é preciso contabilizar a quantidade de pacientes que entraram para a 3ª linha de tratamento em cada um dos meses. Essa informação está contida na aba “Pacientes entrando em 3ª linha”, que contém, portanto, uma tabela com os pacientes que progrediram em cada um dos dez tratamentos, bem como a soma geral mês a mês.

A partir do número de progressões totais no mês, os pacientes são distribuídos para as novas alternativas de tratamento de acordo com a distribuição dos tratamentos (*market shares*) em 3ª linha previamente estipulada na aba Simulação. Todos os meses, cada um dos tratamentos receberá a parcela de pacientes que entrou na 3ª linha, correspondente à distribuição (*market shares*) alocada àquele tratamento.

Como um paciente que progride obrigatoriamente mudará de tratamento, os pacientes entrando em 3ª linha não seguem exatamente a distribuição apontada na aba Simulação, mas sim uma matriz, conforme descrita na Tabela 20. A distribuição segue as mesmas proporções estipuladas, mas excluindo o tratamento que já havia sido utilizado pelo paciente em 2ª linha.

A Tabela 20 mostra a lógica utilizada: as primeiras duas colunas referem-se aos tratamentos e as respectivas distribuições que podem ser alteradas na aba Simulação. As próximas 9 colunas formam a matriz necessária para impedir que pacientes progridam em um tratamento e entrem para o mesmo na 3ª linha. Dessa forma, cada um dos tratamentos tem a sua alocação zerada em suas respectivas colunas, e as demais proporções respeitam o padrão de distribuição estipulado na coluna 2.

Tabela 20. Matriz de Distribuição dos Market Shares na 3ª Linha a Partir dos Tratamentos Utilizados em 2ª linha

3ª linha		Utilização prévia em 2a Linha								
		Tto 1	Tto 2	Tto 3	Tto 4	Tto 5	Tto6	Tto 7	Tto 8	Tto 9
Tratamento 1	15%	-	17%	16%	18%	17%	17%	17%	17%	17%
Tratamento 2	10%	12%	-	10%	12%	11%	12%	11%	11%	11%
Tratamento 3	5%	6%	6%	-	6%	5%	6%	6%	6%	6%
Tratamento 4	16%	19%	17%	17%	-	18%	18%	18%	18%	18%
Tratamento 5	10%	12%	11%	10%	12	-	12%	11%	11%	11%
Tratamento 6	14%	16%	16%	15%	15%	16%	-	15%	16%	16%
Tratamento 7	10%	11%	11%	10%	12%	11%	12%	-	11%	11%
Tratamento 8	10%	12%	11%	11%	12%	11%	12%	12%	-	11%
Tratamento 9	10%	12%	11%	11%	12%	11%	11%	12%	10%	10%
Soma	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

A partir da matriz da Tabela 12, pode-se alocar as progressões da 2ª linha. Por exemplo, para calcular os pacientes que irão para o Tratamento 1 em 3ª linha, basta calcular:

#### Equação 32

$$N \text{ de pacientes em } 3^{\text{a}} \text{ linha}_{tto1,t} = (\text{Progressões } 2^{\text{a}} \text{ linha}_{tto2,t} \times 17\%) + (\text{Progressões } 2^{\text{a}} \text{ linha}_{tto3,t} \times 16\%) + (\text{Progressões } 2^{\text{a}} \text{ linha}_{tto4,t} \times 18\%) + \dots + (\text{Progressões } 2^{\text{a}} \text{ linha}_{tto8,t} \times 17\%)$$

A lógica da 3ª linha segue igual à da 2ª linha: os pacientes entram para determinado tratamento e, a partir das suas probabilidades de transição (progressão) cria-se uma matriz onde as colunas representam os meses de utilização e as linhas os meses calendários. Dado que as fórmulas utilizadas para a 3ª linha são idênticas as utilizadas em 2ª linha, não serão exemplificadas novamente.

A única diferença entre a 3ª e a 2ª linha estará nos óbitos a serem computados. Enquanto que, na 2ª linha, desconta-se todos os Óbitos Pós Progressões da manutenção, na 3ª linha somente serão computados os Óbitos que não couberam na 2ª linha. No exemplo dado anteriormente, conforme a Equação 31, no mês 1 do Tratamento 1 todos os Óbitos a serem computados em 2ª linha couberam no total de pacientes em 2ª linha, de forma que, na 3ª linha não haverá óbitos a serem computados no mês 1. Já no mês 2, restaram 15 óbitos a serem computados, uma vez que haviam 45 óbitos e apenas 30 pacientes em 2ª linha neste mês. Dessa forma, esses 15 pacientes serão computados no mês 2 em 3ª linha, de acordo com a distribuição de *market shares* dos tratamentos em 3ª linha.

Para fazer isto, segue-se a mesma lógica utilizada para distribuição de pacientes entrando em 3ª: parte-se dos *market shares* e da matriz indicada na Tabela 20 para alocar os óbitos. A exemplificação é feita abaixo.

Utilizando a Tabela 20 possuímos a informação de que 12% dos pacientes que utilizaram o Tratamento 1 em 2ª linha foram para o Tratamento 2 em 3ª linha, e assim por diante. Por consequência, sabemos que 12% dos Óbitos pós Progressão que não couberam do Tratamento 1 em 2ª linha devem ser alocados no Tratamento 2 em 3ª linha. Logo, no mês 2, 12% dos 15 óbitos faltantes advindos do Tratamento 1 deverão ser alocados no Tratamento 2. De forma que, o cálculo utilizado para determinar a quantidade de óbitos a serem computados no Tratamento 2 em 3ª linha seria:

#### Equação 33

$$\begin{aligned} \text{Óbitos a serem computados}_{tto2,t} &= (\text{Óbitos restantes}_{tto1} \times 12\%) + (\text{Óbitos restantes}_{tto3} \times 10\%) \\ &+ \dots (\text{Óbitos restantes}_{tto9} \times 11\%) \end{aligned}$$

A partir disso, desconta-se do total de pacientes livres de progressão, os Óbitos pós Progressões advindos da 2ª linha, de acordo com a equação abaixo:

*Equação 34*

$$\begin{aligned}
 & \text{Total de Pacientes em 3ª linha}_t \\
 &= \sum_{0,96} \text{Pacientes livres de Progressão} \\
 &\quad - \text{Óbitos a serem computados}_t
 \end{aligned}$$

#### **3.4.4. Aba “4ª Linha”**

A 4ª linha de tratamento foi criada como uma solução para contabilizar os custos futuros. Como, todo mês, pacientes que estão em 3ª linha progridem, é preciso criar uma forma de calcular parte dos gastos futuros, para não subestimar o valor de tratamentos destes pacientes ao longo do tempo. Na 4ª linha, as curvas de progressão, óbito e sobrevida livre de progressão são calculadas a partir da média entre as curvas dos tratamentos carfilzomibe em monoterapia (K) e daratumumabe em monoterapia (D), os quais foram definidos como as terapias a serem utilizadas nessa linha de tratamento pela equipe da Celgene.

A cada mês, pacientes que progrediram em 3ª linha, em todos os tratamentos, entram para a 4ª linha e, a partir disso, seguem o mesmo modelo utilizado para exemplificar a 3ª linha (colunas representando o mês de utilização, linhas o mês calendário). A única diferença com relação ao exemplo da 3ª linha reside nas agregações dos tratamentos feitos para 4ª linha. Assim, ao invés de todos os tratamentos possuírem sua 4ª linha própria, ela abriga todas as progressões em 3ª linha de todos os tratamentos. Tanto as curvas (como já mencionado acima), quanto os custos mensais constituem-se de médias dos tratamentos selecionados: carfilzomibe em monoterapia (K) e daratumumabe em monoterapia (D).

O modelo ainda possui uma aba para a 5ª e 6ª linha. Dessa forma, todos os pacientes que progridem em 4ª linha passam para 5ª linha e, todas as progressões em 5ª linha vão para a 6ª linha. Ambas seguem a mesma lógica da 4ª linha, e constituem-se das mesmas médias para curvas de sobrevida e custos mensais.

### 3.4.5. Abas relativas a custos

Todo o modelo descrito acima constitui a simulação de transição entre estados, representado pela Figura 12 . Com as variáveis resposta de número de pacientes em cada um dos estados, mês a mês, é preciso agora contabilizar os custos dos tratamentos.

A aba “Custos mensais” possui as informações, de acordo com a bula dos medicamentos e dos artigos utilizados, dos valores mensais (1º ao 12º mês) de cada um dos medicamentos e o valor total de cada uma das combinações utilizadas como tratamento. Para tal, foram utilizados os custos dos medicamentos (disponíveis na aba “Simulações”), a dosagem e a frequência de uso, especificadas em cada um dos tratamentos. Medicamentos com dosagens especificadas por massa corpórea (mg/Kg) ou área de superfície corpórea (mg/m<sup>2</sup>), utilizaram da média de 70 Kg e 1,84 m<sup>2</sup>.

Um detalhe importante para a projeção de custos é o fato de que os tratamentos usualmente seguem ciclos de 3 ou 4 semanas, enquanto que cada mês tem cerca de 30 dias. Foi decidido então que cada mês teria 4 semanas, e a apropriação dos custos de tratamentos com ciclos de 3 semanas seriam feitas também em 4 semanas. Por exemplo, para o bortezomibe, cuja periodicidade é aplicação na semana 1 e 2, com folga na semana 3, o primeiro mês computaria também a primeira aplicação do ciclo 2 de tratamento, que ocorreria na semana 4. Porém, mesmo ajustando os custos para ciclos de 4 semanas, o custo total segue sendo subestimado, pois, por exemplo, tratamentos de uso contínuo teriam 13 períodos de 4 semanas ao longo do ano (para totalizar 52 semanas), enquanto que, considerando cada mês como 4 semanas, o total seria 48 semanas. Para fazer o ajuste, foi feito um rateio da 13ª quadrissemana nos demais meses. Ou seja, nesse mesmo exemplo de tratamentos com doses contínuas, cada mês teria custo de  $1 + (1/12 = 0,083) = 1,083$  ciclos. Deste modo, ao final de 1 ano, o custo acumulado seria de 13 ciclos.

A aba “Custos dos Tratamentos” traz uma planilha com os valores resumidos, mês a mês, de cada uma das combinações de tratamento (custos totais para um paciente sem progressão). A partir do 13º mês, foram utilizados os custos do 12º mês –. A exceção foi Vd, cujos ciclos são de 3 semanas, pois essa duração de ciclo implica em custos

distintos todos os meses, mas com um padrão que se repete a cada três meses. Dessa forma, os custos a partir do 13º mês repetem o padrão observado no 10º, 11º e 12º mês.

#### **3.4.6. Horizonte temporal e fração de pacientes em tratamento**

Além das informações do número de pacientes em cada um dos estados e dos custos em cada um dos meses de utilização, outra variável que irá nortear custos é o horizonte temporal de tratamento, ou seja, até quando os pacientes utilizarão as medicações. Essas informações foram extraídas das bulas dos medicamentos e dos estudos utilizados.

Para não superestimar custos, também foi utilizada a mediana do tempo de tratamento dos pacientes. Esta informação também foi retirada dos estudos. A extração da mediana do tempo de tratamento foi feita porque frequentemente esta difere-se da mediana do horizonte temporal. Por exemplo, se o horizonte temporal de um tratamento for até a progressão do paciente e a mediana de pacientes livre de progressão for 8 meses, o esperado seria que a mediana do tempo de tratamento fosse também de 8 meses. O que ocorre, contudo, é que muitos pacientes deixam de utilizar a droga antes da progressão (por toxicidade, por exemplo), e a mediana do tempo de tratamento é substancialmente menor que a mediana de PFS (por exemplo, 6 meses). Se utilizássemos apenas a variável de custo de tratamento mensalmente até a progressão, ocorreria uma superestimação de custos, pois seria assumido que todos os pacientes utilizaram a droga até a progressão, o que se mostrou falso nos estudos.

Para contornar este problema, utilizou-se as informações de mediana de PFS e mediana de tempo de tratamento, retiradas dos estudos, para criar uma nova curva – de pacientes efetivamente recebendo tratamento. Essa estimativa está na aba “Ativos em Tratamento”. A ideia é de multiplicar os pacientes sem progressão (ou seja, PFS) vezes um coeficiente de utilização de tratamento, para que a mediana de PFS vezes esse coeficiente resultasse na mediana de tempo efetivamente recebendo tratamento, conforme informada nos estudos. Porém, utilizar um coeficiente fixo era problemático.

É esperado que, nos primeiros meses, a imensa maioria dos pacientes em PFS esteja efetivamente tratando, e isto vá caindo ao longo do tempo. Desse modo, foram definidas duas variáveis para o coeficiente:

- Multiplicador inicial (mês 1) de utilização, ou seja, no 1º mês, quantos pacientes efetivamente estavam utilizando o tratamento.

- Decaimento linear de utilização: foi escolhido um decaimento linear, por simplicidade (é provável que esse decaimento siga alguma outra distribuição que não a linear, porém não há informações nos estudos para que se faça a inferência correta). Ou seja, a cada mês subsequente, o coeficiente de pacientes sem progressão efetivamente recebendo o tratamento vai diminuindo, para que haja coincidência de que PFS vezes coeficiente seja igual à fração de pacientes efetivamente recebendo tratamento no ponto mediano da curva.

Como são duas variáveis para uma única resposta, existem incontáveis combinações de soluções. Então, caso se aumente coeficiente inicial (multiplicador do mês 1), será necessário também aumentar o decaimento linear, para que haja a coincidência na mediana. Finalmente, dado que, se o decaimento seguisse por tempo indeterminado, em algum momento o coeficiente de uso se tornaria negativo, é necessária uma terceira variável, que é o momento que há a parada do decaimento do coeficiente, a partir de quando ele então se estabiliza.

A Tabela 21 e a Tabela 22 mostram um exemplo representando esse cálculo:

*Tabela 21. Multiplicador de PFS para pacientes ativos em tratamento – Tratamento 2*

<b>Multiplicador de PFS</b>	<b>Valor</b>
<b>% Inicial</b>	99%
<b>Decaimento mensal</b>	3%
<b>Mês de parada</b>	8

Tabela 22. Curva Pacientes ativos em tratamento – Tratamento 2

Mês	PFS	Ativos em Tratamento
0	100%	100% x 99% = 99%
1	98%	98% x (99% - 3% x 1) = 94,04%
2	90%	90% x (99% - 3% x 2) = 83,70%
3	80%	80% x (99% - 3% x 3) = 72,00%
4	75%	75% x (99% - 3% x 4) = 65,25%
5	70,00%	70% x (99% - 3% x 5) = 58,80%
6	61,75%	61,75% x (99% - 3% x 6) = 50,00%
7	58,4%	58,4% x (99% - 3% x 7) = 45,55%
8	50%	50% (99% - 3% x 8) = 37,50%
9	42,5%	42,5% x (99% - 3% x 8) = 31,87%

Todo o mês, portanto, a curva de “Ativos em Tratamento” decai linearmente 3% com relação ao seu início (99%). Dessa forma, conseguimos chegar ao valor da mediana de tempo de tratamento (6 meses – identificado com cor de fundo amarela na Tabela 22) a partir da curva de sobrevida livre de progressão. O mês de parada do decaimento mensal indica que, a partir do mês 8 (identificado com cor de fundo laranja na Tabela 22), o percentual de pacientes ativos parará de decair linearmente 3% ao mês. Dessa forma, evita-se que o percentual de pacientes ativos se torne muito baixo e, eventualmente, negativo.

A curva de “Ativos em Tratamento” será então utilizada para computar o total de pacientes ativos em cada momento do tempo, de forma que:

#### Equação 35

$$Ativos\ em\ Tratamento_t = N\ Total_{inicial} \times \% \text{ de Ativos em Tratamento}_t$$

Sendo  $N\ Total_{inicial}$  o número de pacientes que iniciam na simulação em determinado tratamento.



Em função das distinções que ocorrem entre os meses de utilização e calendário a partir da 2ª linha, criou-se uma matriz para reproduzir o total de pacientes ativos em cada momento do tempo, similar à Tabela 17. A única diferença com relação ao cálculo de pacientes livres de progressão é que aqui o objetivo será identificar os pacientes ativos em tratamento, utilizando a curva expressa na Tabela 22. Com os dados da Tabela 17 e da Tabela 22, pode-se criar um exemplo:

*Tabela 23. Total de Pacientes Ativos em 3ª linha*

Mês	Pacientes entrando em 2ª linha (mês 1)	Pacientes ativos em 2ª linha (mês 2)	Pacientes ativos em 2ª linha (mês 3)	Pacientes ativos em 2ª linha (mês 4)
1	100			
2	150	100 x 99%		
3	170	150 x 99%	100 x 94,4%	
4	200	170 x 99%	150 x 94,4%	100 x 83,70%
6	160	200 x 99%	170 x 94,4%	150 x 83,70%
7	210	160 x 99%	200 x 94,4%	170 x 83,70%

Todo o mês de utilização (colunas da matriz) está associado a um percentual de ativos em tratamento distinto, expresso na Tabela 22. Dessa forma, e seguindo a fórmula descrita na Equação 35, o número de pacientes ativos em um determinado mês de utilização será a quantidade de pacientes iniciais (primeira coluna da matriz) multiplicado pelo percentual de pacientes ativos do mesmo mês.

Um potencial problema na estimativa dos pacientes ativos em tratamento é decorrente da assimetria do tempo de follow-up dos estudos clínicos. Obviamente, quanto maior o tempo de seguimento, maior será o tempo médio de tratamento. Para a projeção de curvas de OS e PFS, é possível fazer uma projeção dos dados para um follow-up maior que o do estudo através de equações paramétricas; já para o tempo médio de tratamento, como não havia uma curva disponível para extrapolar, isso não é possível.

Alguns dos ensaios clínicos tiveram tempo de follow-up relativamente parecidos, como os estudos ASPIRE<sup>22</sup> (fonte de dados de KRd e Rd, 42 meses), ELOQUENT-2<sup>32</sup> (ERd, 45 meses), POLLUX<sup>24,28</sup> (DRd, 42 meses) e CASTOR<sup>29,31</sup> (33 meses). O estudo que realmente destoa é o ENDEAVOR<sup>14,35</sup> (Kd e Vd), que teve apenas 24 meses de tempo médio de follow-up. Para o Vd, cuja utilização usualmente é mais curta, o problema não é tão grande; porém, para Kd, há certamente uma subestimativa significativa.

A mediana de tempo de tratamento reportada para Kd foi de cerca de 10 meses. Foram consultados alguns médicos especialistas para ouvir suas opiniões, sendo unânime que esta informação subestima o tempo mediano real de tratamento. Foram consultados seis médicos hematologistas nas cidades de São Paulo e Salvador, e as durações medias de tratamento do Kd que eles reportaram variou entre 14 e 16 meses. Sendo assim, decidimos por utilizar 14,5 meses como a mediana de duração de tratamento para Kd, na tentativa de melhor refletir os custos com este tratamento ao longo do tempo.

#### **3.4.7. Cálculo custo mensal**

O valor do percentual dos pacientes ativos em tratamentos, mês a mês, é então utilizado para multiplicar o número de pacientes vivos em cada um dos estados e o custo mensal do tratamento, de forma que:

### *Equação 36*

$$\begin{aligned}
 & \text{Custo}_{\text{mês } 30} \\
 &= \sum N \text{ pacientes ativos em tratamento}_{\text{manutenção}, 30} \times \text{Custo Mensal}_{\text{mês } 30} \\
 &+ \sum N \text{ pacientes ativos em tratamento}_{2^{\text{a}} \text{ linha, mês } 1(\text{linha } 30)} \times \text{Custo Mensal}_{\text{mês } 1} \\
 &+ \sum N \text{ pacientes ativos em tratamento}_{2^{\text{a}} \text{ linha, mês } 2(\text{linha } 30)} \times \text{Custo Mensal}_{\text{mês } 2} + \dots \\
 &+ \sum N \text{ pacientes ativos em tratamento}_{3^{\text{a}} \text{ linha, mês } 30(\text{linha } 30)} \times \text{Custo Mensal}_{\text{mês } 30} \\
 &+ N \text{ pacientes ativos em tratamento}_{4^{\text{a}} \text{ linha, mês } 1(\text{linha } 30)} \times \text{Custo Mensal}_{\text{mês } 1} + \dots \\
 &+ N \text{ pacientes ativos em tratamento}_{4^{\text{a}} \text{ linha, mês } 30(\text{linha } 30)} \times \text{Custo Mensal}_{\text{mês } 30} \\
 &+ N \text{ pacientes ativos em tratamento}_{5^{\text{a}} \text{ linha, mês } 1(\text{linha } 30)} \times \text{Custo Mensal}_{\text{mês } 1} + \dots \\
 &+ N \text{ pacientes ativos em tratamento}_{5^{\text{a}} \text{ linha, mês } 30(\text{linha } 30)} \times \text{Custo Mensal}_{\text{mês } 30} \\
 &+ N \text{ pacientes ativos em tratamento}_{6^{\text{a}} \text{ linha, mês } 1(\text{linha } 30)} \times \text{Custo Mensal}_{\text{mês } 1} + \dots \\
 &+ N \text{ pacientes ativos em tratamento}_{6^{\text{a}} \text{ linha, mês } 30(\text{linha } 30)} \times \text{Custo Mensal}_{\text{mês } 30}
 \end{aligned}$$

A Equação 36 acima mostra o custo total no mês 30. Primeiramente, multiplica-se o número pacientes ativos em tratamento (Equação 35) pelo custo mensal de cada uma das terapias de manutenção. O somatório no início da equação implica que esse processo é repetido para todos os tratamentos, e então somado. Após, multiplica-se os pacientes em 2ª linha no mês calendário 30 (2ª linha) pelas suas respectivas curvas de custo. No mês calendário 30, os pacientes em 2ª linha estão em distintos períodos de utilização do tratamento. Dessa forma, é preciso vincular os custos mensais de cada um dos tratamentos, e suas respectivas curvas de pacientes ativos, ao mês de utilização, independente do mês calendário no qual se encontram. Ou seja, pacientes que estão em seu primeiro mês de utilização do tratamento no mês calendário 30 (2ª Linha), terão os custos mensais do primeiro mês, e o percentual de pacientes ativos do primeiro mês, mas serão computados como custos do mês calendário 30. Após o cálculo dos custos em 2ª linha de cada um dos tratamentos, os mesmos são somados, como indica o somatório. Por fim, acrescenta-se a soma dos produtos em 3ª, 4ª, 5ª e 6ª linhas. Da mesma forma que a 2ª linha, cada mês calendário (linha) possui distintos meses de utilização na 3ª, 4ª, 5ª, 6ª linhas, de forma que o mesmo padrão utilizado para o cálculo em 2ª linha é também utilizado aqui.

### **3.4.8. Aba “Infusões”**

Além dos custos mensais com cada uma das medicações, é preciso levar em conta o custo de infusão das medicações administradas por via intravenosa. Esses valores estão descritos na aba “Infusões”. Nesta, estão dispostas as tabelas que calculam a quantidade de infusões necessárias por combinação de medicamentos (mês a mês), a quantidade de infusões realizadas e o total do custo com infusões em cada mês.

Para calcular o custo das infusões foi necessário primeiramente estimar o valor unitário de uma infusão. Para tal, coletou-se informações das tabelas de honorários de distintas operadoras, incluindo seguradoras, autogestão, medicina de grupo e cooperativas. O procedimento cujo preço foi coletado foi o de “Terapia oncológica com aplicação intra-arterial ou intravenosa de medicamentos em infusão de duração mínima de 6 horas - planejamento e 1º dia de tratamento”, cujo código TUSS é 20104278. Como nem sempre foi possível coletar o preço atual, utilizou-se de valores entre o período de 2016 a 2018, corrigindo pelo Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) aqueles que não eram referentes ao ano atual. Após a extração dos valores e a correção dos mesmos para o valor real atual, fez-se a média de todos os preços para chegar ao custo unitário de uma infusão. A Tabela 24 traz os valores encontrados do procedimento e o valor ajustado pela inflação dos mesmos.

Tabela 24. Custo da infusão por operadora

Operadora	Valor	Ano	IPCA	Valor ajustado	Link informação
<b>UNIMED NOVA FRIBURGO</b>	R\$ 307,51	2016	1,0974	R\$ 337,46	<a href="https://www.unimed.coop.br/documents/970175/979381/TABELA_TUSS_CBHPM_PLENA_2016_FORMATADA_%28SITE%29.pdf/3691b865-b862-4c87-acb6-5f22a0a47aec">https://www.unimed.coop.br/documents/970175/979381/TABELA_TUSS_CBHPM_PLENA_2016_FORMATADA_%28SITE%29.pdf/3691b865-b862-4c87-acb6-5f22a0a47aec</a>
<b>FUNDAFFEMG</b>	R\$ 199,08	2017	1,0325	R\$ 205,54	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_fundaffemg_honorario.pdf">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_fundaffemg_honorario.pdf</a>
<b>UNIMED LONDRINA</b>	R\$ 203,28	2017	1,0325	R\$ 209,88	<a href="http://www.unimedlondrina.com.br/files/tabela-referencia-2017.pdf">http://www.unimedlondrina.com.br/files/tabela-referencia-2017.pdf</a>
<b>BRADESCO</b>	R\$ 178,17	2016	1,0974	R\$ 195,52	<a href="http://www.amaionline.com.br/arquivos/BRADESCO01.09.2016.pdf">http://www.amaionline.com.br/arquivos/BRADESCO01.09.2016.pdf</a>
<b>FUNDAÇÃO LIBERTAS</b>	R\$ 199,08	2017	1,0325	R\$ 205,54	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_fundlibertas_honorarios.pdf">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_fundlibertas_honorarios.pdf</a>
<b>CEMIG</b>	R\$ 197,20	2017	1,0325	R\$ 203,60	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_cemig_honorarios.PDF">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_cemig_honorarios.PDF</a>
<b>COPASS</b>	R\$ 202,00	2017	1,0325	R\$ 208,56	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_copassade_honorario.PDF">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_copassade_honorario.PDF</a>
<b>GEAP</b>	R\$ 202,30	2018	1,0000	R\$ 202,30	<a href="http://www.sancoop.com.br/convenios_tab.asp">http://www.sancoop.com.br/convenios_tab.asp</a>
<b>AMAGIS</b>	R\$ 199,48	2017	1,0325	R\$ 205,95	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_amagis_honorarios.pdf">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_amagis_honorarios.pdf</a>
<b>IPSEMG</b>	R\$ 136,48	2018	1,0000	R\$ 136,48	<a href="http://www.ipsemg.mg.gov.br/ipsemg/ecp/files.do?evento=download&amp;urlArqPlc=tabela_de_honorarios_e_serv_area_saude_ipsemg_-_maio_2018_11-07-2018.pdf">http://www.ipsemg.mg.gov.br/ipsemg/ecp/files.do?evento=download&amp;urlArqPlc=tabela_de_honorarios_e_serv_area_saude_ipsemg_-_maio_2018_11-07-2018.pdf</a>
<b>UNIMED PARANAVAI</b>	R\$ 258,92	2016	1,0974	R\$ 284,13	<a href="https://www.unimed.coop.br/web/paranava/i/noticias-unimed/rol-de-procedimentos-e-eventos-em-saude-2016">https://www.unimed.coop.br/web/paranava/i/noticias-unimed/rol-de-procedimentos-e-eventos-em-saude-2016</a>
<b>UNIMED NORDESTE - RS</b>	R\$ 234,05	2018	1,0000	R\$ 234,05	Informação obtida diretamente com a operadora via e-mail
<b>Média</b>				<b>R\$ 219,08</b>	

Além do custo com honorários, também foi inserido um valor para taxa de sala, que foi obtido calculando-se a média de 9 valores levantados por publicação focada dados da saúde suplementar<sup>36</sup>. Naquele estudo, foram levantados dados de 6 operadores e 3 clínicas. A média calculada para este valor foi de R\$ 49,55. Tanto os custos de honorários como os de taxa de sala são customizáveis, podendo ser alterados para refletir a realidade da operadora em questão que estiver utilizando o simulador. Há ainda outros 2 campos para valores adicionais (que possuem valor 0 no modelo padrão, mas também podem ser alterados): custos de materiais e procedimentos.

O cálculo do custo total de infusões mensais (mês a mês) por tratamento é feito da seguinte forma: primeiramente, calcula-se as infusões necessárias por indivíduo em cada um dos medicamentos cuja via de administração é intravenosa. As doses e, portanto, o número de infusões, estão especificadas na aba “Custos Mensais”, do mês 1 ao 12. Para os meses futuros utilizou-se da extrapolação do mês 12. Após, faz-se necessário multiplicar pelo número de pacientes utilizando aquele tratamento, mês a mês. Dessa forma, multiplicou-se o número de doses pelo número de pacientes ativos em tratamento em 2ª, 3ª, 4ª, 5ª e 6ª linhas. O resultado da multiplicação do número de doses pelo número de pacientes ativos produz o número total de infusões realizadas por mês, por tratamento. Esse número é então multiplicado pelo valor unitário das infusões (R\$ 219,08), dando origem ao custo total de infusões mensais. A Equação 37 abaixo resume:

#### *Equação 37*

$$\text{Custo com infusões}_t = (\text{doses por paciente}_t \times N \text{ pacientes ativos}_t) \\ \times (219,08 + 49,55)$$

Por fim, adiciona-se esse valor mensal (custo total com infusões, por tratamento) com infusões ao valor mensal total gasto em cada uma das medicações, disposto nas abas “Custo cenário pré” e “Custo cenário pós”.

### 3.4.9. Comparação entre os cenários com e sem lenalidomida

Toda a simulação descrita acima foi feita para dois cenários: com a introdução da lenalidomida e cenário atual (com presença reduzida da mesma). Cada um dos cenários possui sua própria matriz de distribuição de tratamentos (*market shares*), que podem ser alterados na aba “Simulações”. É importante lembrar que o modelo é projetado especialmente para comparação das terapias de manutenção, e o seu funcionamento ideal prevê que os *market shares* de terapias de 2ª e 3ª linha sejam fixados (ou seja, não sejam diferentes entre o cenário pré e pós). O cálculo da simulação segue a mesma forma para ambas as coortes (com ou sem lenalidomida), a principal diferença está nos tratamentos que serão analisados.

A simulação nos dois cenários possui o mesmo número de pacientes. Após adicionar os *market shares* que serão utilizados em cada um dos cenários, a simulação roda em conjunto. Importante atentar que, em cada uma das abas dos tratamentos, existem dois conjuntos de células, retratando a simulação para cada um dos dois cenários (pré e pós).

### 3.4.10. Disposição dos resultados do modelo

Por fim, os resultados estão dispostos na aba “Resultados”. Nesta, encontram-se os resultados de custo total mensal e custo total acumulado por mês em cada um dos cenários. A diferença do custo no mês (e o percentual desta diferença) e a diferença acumulada no mês (e o percentual desta diferença) estão igualmente dispostos para facilitar a tomada de decisão. O custo médio total, em cada um dos anos, também é calculado, assim como o valor acumulado no período de 5 anos. Também é calculado o custo médio por paciente vivo, de forma que:

*Equação 38*

$$\text{Custo médio por paciente}_{\text{mês } 1} = \frac{\text{Custo}_{\text{mês } 1}}{\text{Pacientes vivos}_{\text{mês } 1}}$$

### *Equação 39*

$$\text{Custo médio por paciente}_{\text{ano } 1} = \text{Soma}(\text{Custo médio por paciente}_{\text{mês } 1}, \dots, \text{Custo médio por paciente}_{\text{mês } 12})$$

Ainda, são calculados os anos de vida ganhos em cada um dos cenários. Sendo que, cada mês, assume-se que os pacientes vivos ganham 1/12 anos de vida. Para facilitar a visualização, a diferença do número de pacientes vivos, dos anos de vida ganhos e do custo médio por paciente é disposta na aba “Resultados”.

O percentual de pacientes vivos em cada um dos anos, nos dois cenários, também está disposto na aba. Constituindo-se apenas da soma de pacientes vivos ao final de cada um dos anos, dividido pelo número inicial de pacientes.

Para facilitar a visualização, a aba “Resultados Gráficos” traz as principais informações com relação aos custos e pacientes vivos de forma visual.

Caso seja necessário detalhamento maior dos custos, por tratamento e por linha, é possível encontrá-lo nas abas “Custos cenário pré” e “Custos cenário com pós”.

A Aba “Custo Efetividade” contém as informações necessárias para o cálculo de custo efetividade: anos de vida ganhos e custo médio por pacientes mês a mês; taxa de desconto a ser utilizada (esta pode ser alterada na aba “Simulação”); anos de vida médio acumulados anualmente e custo médio por paciente anual. A partir dessas informações, o simulador calcula o resultado da razão de custo-efetividade incremental (ICER) da comparação do cenário pós a introdução de lenalidomida com relação ao cenário pré.

Por fim, a aba “AIO 5 anos” traz os resultados de custos anuais agregados levando em conta a população prevalente e incidente. Nesta aba, é possível escolher o tamanho da população prevalente para qual se deseja calcular os custos anuais e qual a incidência a ser considerada. Importante atentar que a aba não permite alterar a incidência ano a ano, ou seja, a população incidente será igual entre os anos 2 e 5.

A partir do tamanho das populações indicados, a aba calcula os custos anuais para os cenários pré e pós, indicando o seu total, total acumulado e diferenças entre os dois



cenários. O simulador, portanto, permite observar os impactos orçamentários totais levando em conta a prevalência e incidência na população. Contudo, essa aba encontra-se separada do restante da simulação, de forma que as alterações das populações feitas nesta não serão utilizadas em nenhuma das outras abas. Sendo assim, não é possível obter os custos detalhados da população incidente, apenas os agregados anuais.

### **3.5. Limitações**

A principal limitação do presente estudo é que as curvas de OS e PFS de cada tratamento vieram de diversos estudos, o que pode comprometer a comparabilidade. O cenário ideal seria um grande ensaio clínico que tivesse comparado os 8 tratamentos incluídos, mas isto obviamente não é factível. A segunda possibilidade interessante teria sido a utilização de dados oriundos de uma metanálise em rede (*network meta-analysis*), que provesse dados comparativos entre os tratamentos – mais especificamente, HR de OS e PFS. Porém, dado a maneira de construção do modelo, o funcionamento teria que ser baseado em curvas de OS e PFS de um grupo controle (por exemplo, dexametasona), e os HR de OS e PFS de cada tratamento teriam que ser aplicados para geração das novas curvas. Isto, porém, só teria uma validade maior do que a metodologia que foi empregada caso os *hazards* fossem constantes ao longo do tempo (isto é, a distância entre as curvas de intervenção e controle fosse constante), o que usualmente não é o caso. Ademais, a rede de evidência não tem conexão entre todos os tratamentos, exceto se for considerado que os regimes V e Vd são totalmente equivalentes.

Outras potenciais limitações são as seguintes:

- Os valores de honorários e taxa de sala são provenientes de uma pequena amostra, e podem não refletir os preços praticados por operadoras. Custos de materiais para infusão não foram incluídos, tendo vista a ausência de dados para subsidiar essa informação. Ademais, os custos de medicações são oriundos da CMED, e igualmente podem não refletir a realidade de operadoras. Porém, tendo em vista que o simulador é customizável, cada operadora de saúde pode colocar os valores que refletirem a sua realidade.

- Não foram considerados no modelo potenciais ajustes de dose ao longo do tratamento.
- Alguns tratamentos potencialmente utilizáveis na prática clínica, como VTd, VRd e os baseados em melfalano, não foram incluídos no modelo. Porém, não foram encontrados ensaios clínicos randomizados para subsidiar tais tratamentos em MM-RR.
- Em função da não consideração dos óbitos a partir das 2ª linha, , o simulador não é ideal para comparar cenários distintos em 2ª e 3ª linha entre pré e pós, uma vez que os tratamentos impactam em custos e progressão, mas não em efetividade em termos de anos de vida ganhos. Dessa forma, o simulador não permite utilizar distintos *market shares* em 2ª e 3ª linha dos cenários pré e pós.
- A estimação das curvas de ativos em tratamento pode conter consideráveis desvios com relação à realidade, uma vez que foram criadas a partir do único dado disponível: a mediana do tempo de tratamento. Ainda, uma vez que os tratamentos utilizados possuíam distintos follow-ups, a mediana do tempo de tratamento pode ter certas distorções. Isso porque tratamentos com um follow-up maior possuem uma mediana de tempo de tratamento superior a tratamentos cujo tempo de follow-up é reduzido. Dado que utilizamos a curva de ativos em tratamento para contabilizar os custos de um tratamento, esses desvios em função do tempo de follow-up podem provocar distorções nos custos. Em um cenário ideal, o modelo deveria ser construído com informações acerca da quantidade de óbitos que ocorrem na 2ª linha, e o total que ocorreram em linhas subsequentes. Isso permitiria montar o simulador com os descontos da curva Overall Survival de forma precisa, bem como contabilizar os Óbitos pós Progressão de maneira mais acurada. Tal dado, contudo, não é fornecido pelos autores em nenhum dos estudos utilizados.

## 4. Anexo 1



### Extrapolações das curvas de sobrevida

A planilha de Excel no qual os cálculos foram realizados encontra-se disponível no endereço:

[http://medicine.exeter.ac.uk/media/universityofexeter/medicalschoo/profiles/HoyleHenleyVersion\\_1.2.xls](http://medicine.exeter.ac.uk/media/universityofexeter/medicalschoo/profiles/HoyleHenleyVersion_1.2.xls)

A planilha de Excel para realização do método de Tierney e col. (2007) encontra-se disponível no endereço:

[https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1186%2F1745-6215-8-16/MediaObjects/13063\\_2006\\_188\\_MOESM1\\_ESM.xls](https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1186%2F1745-6215-8-16/MediaObjects/13063_2006_188_MOESM1_ESM.xls)

Para a curva de OS e PFS do medicamento Lenalidomida e da curva de Controle em Manutenção utilizou-se do estudo de McCarthy et al. (2017)<sup>1</sup>. Para a curva de OS de Lenalidomida e de Controle foi utilizada a curva real, proveniente da extração do estudo. Para PFS, foi utilizada parametrização por Weibull. Estas curvas se encontram nas Figuras Suplementares 1 a 4, abaixo.

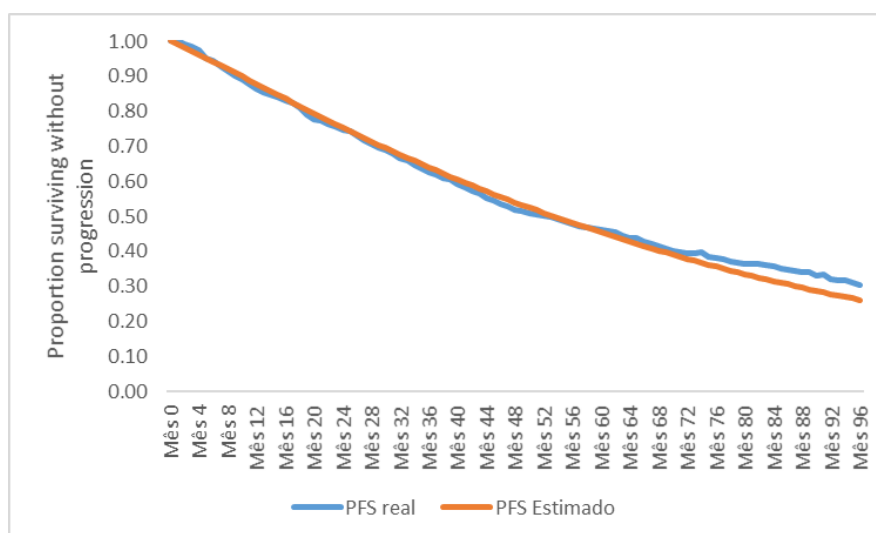
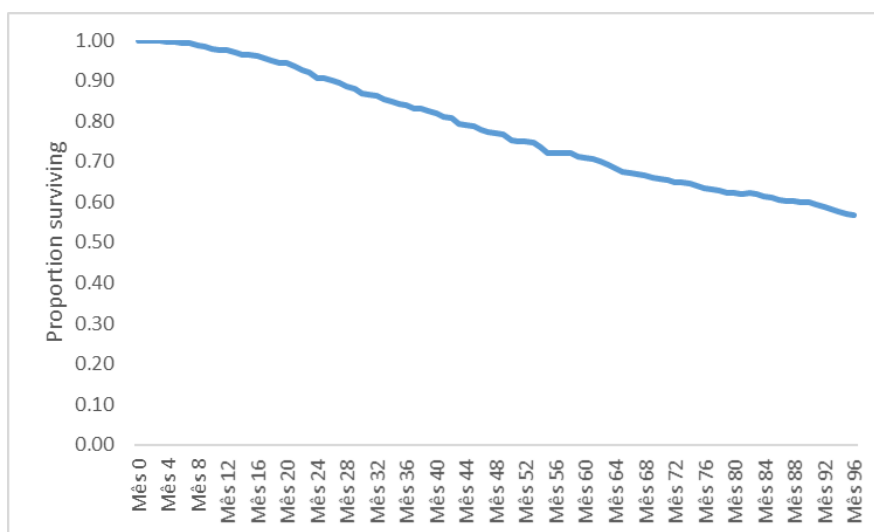
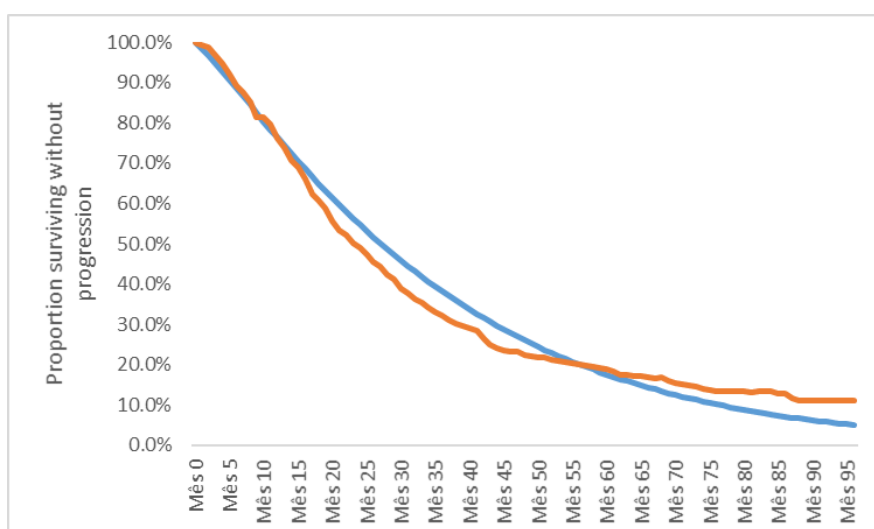


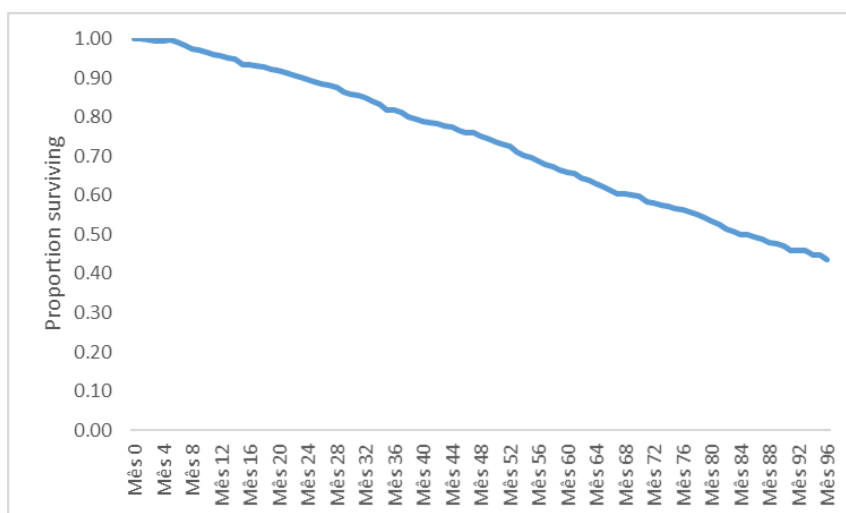
Figura Suplementar 1. Curva PFS real e estimada R



*Figura Suplementar 2. Curva OS real R*

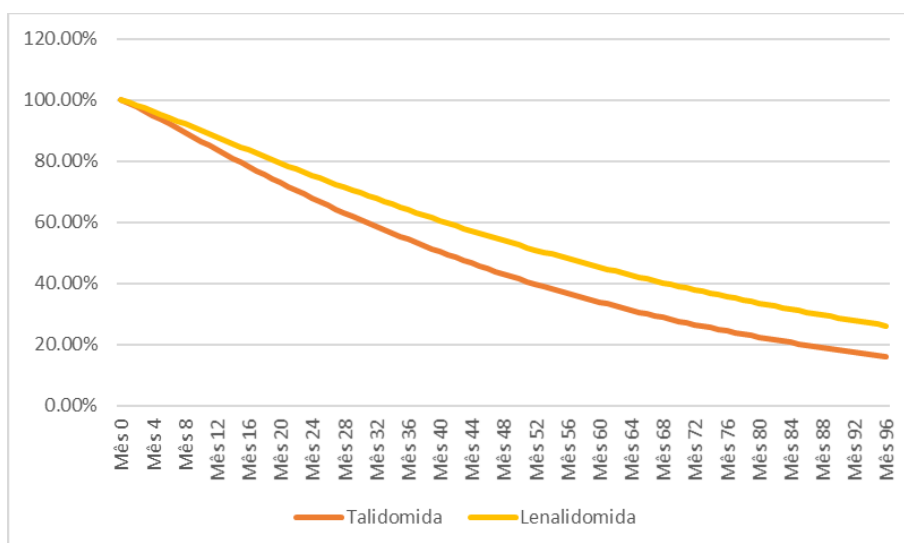


*Figura Suplementar 3. Curva PFS real e estimada Controle*



*Figura Suplementar 4. Curva OS real Controle*

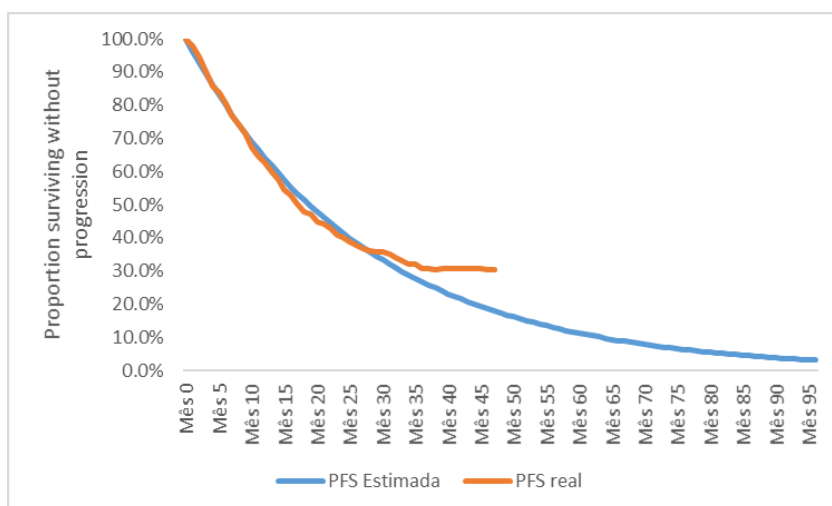
Para as curvas de Sobrevida livre de Progressão de Talidomida em Manutenção, foi utilizada uma estimaco a partir da aplicaco do Hazard Ratio sobre a curva de base (Lenalidomida em Manuteno). De forma que o resultado pode ser visto abaixo:



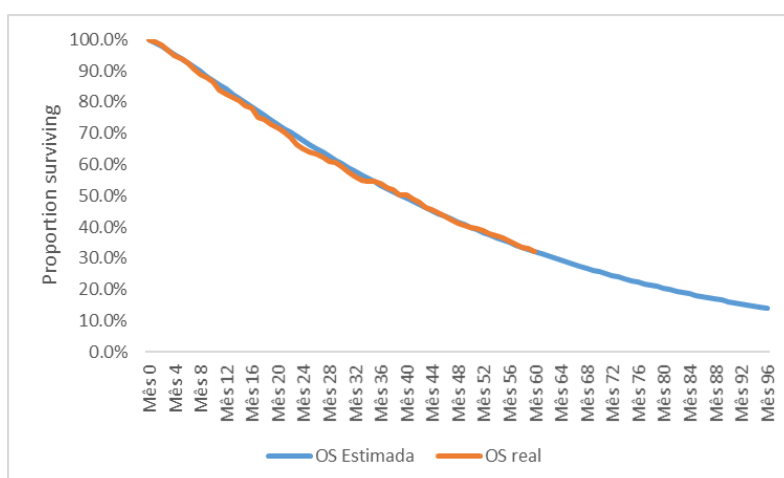
*Figura Suplementar 5. Curva PFS Lenalidomida, Controle e Talidomida.*

Para a produo das curvas de OS e PFS da combinao lenalidomida associada à dexametasona (Rd) e carfilzomibe associado à lenalidomida e à dexametasona (KRd),

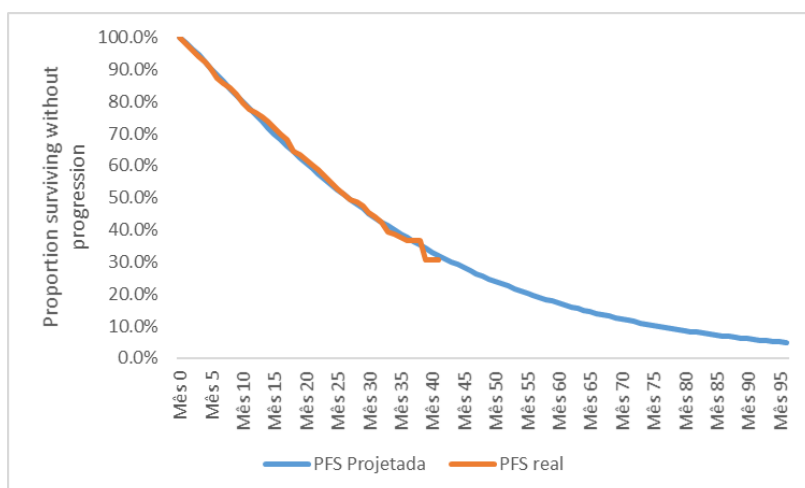
utilizou-se o estudo ASPIRE - Stewart e col. (2015)<sup>22</sup>. As curvas de OS e PFS reais e estimadas encontram-se abaixo.



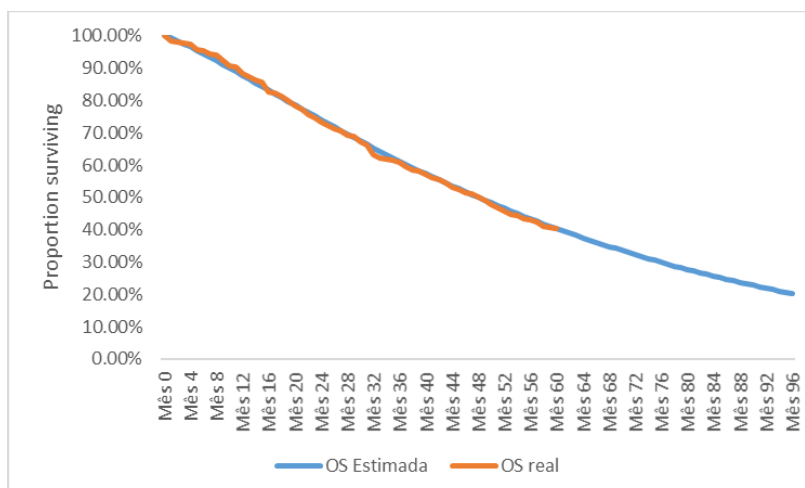
*Figura Suplementar 6. Curva PFS real e estimada Rd*



*Figura Suplementar 7. Curva OS real Rd*

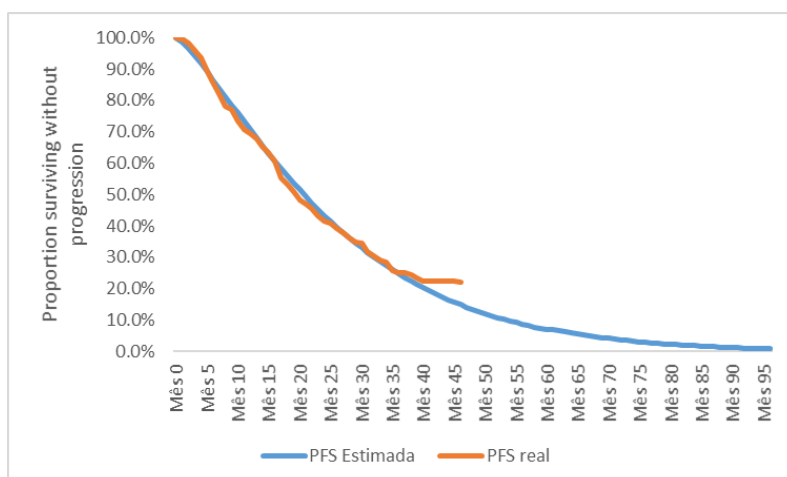


*Figura Suplementar 8. Curva PFS real e estimada KRd*

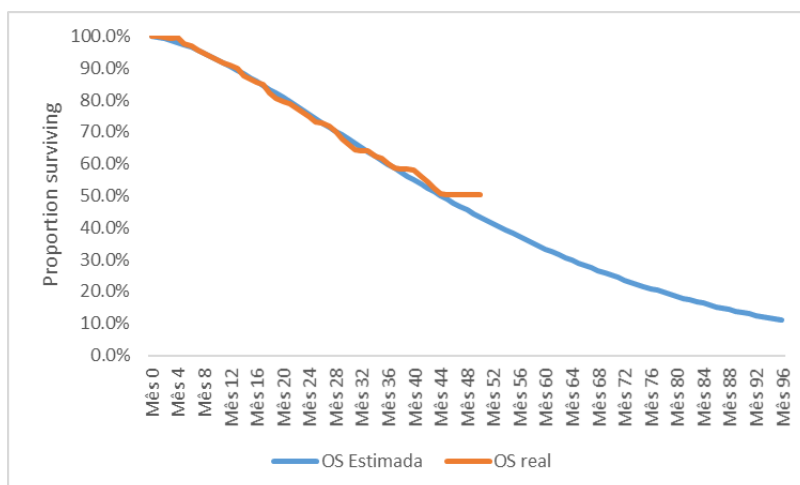


*Figura Suplementar 9. Curva OS real KRd*

Para a curva de OS e PFS da combinação de elotuzumabe associado à lenalidomida e à dexametasona (ERd) utilizou-se o estudo ELOQUENT-2 - em uma publicação de follow-up prolongado por Dimopoulos e col. (2017)<sup>32</sup>.



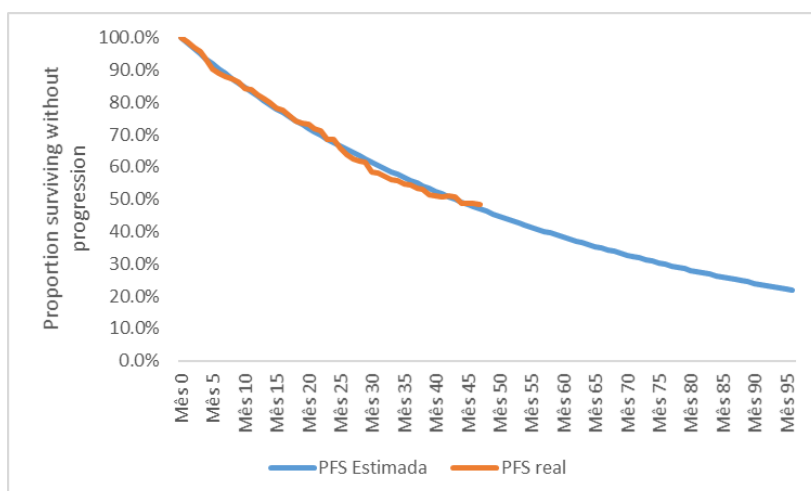
*Figura Suplementar 10. Curva PFS real e estimada ERd*



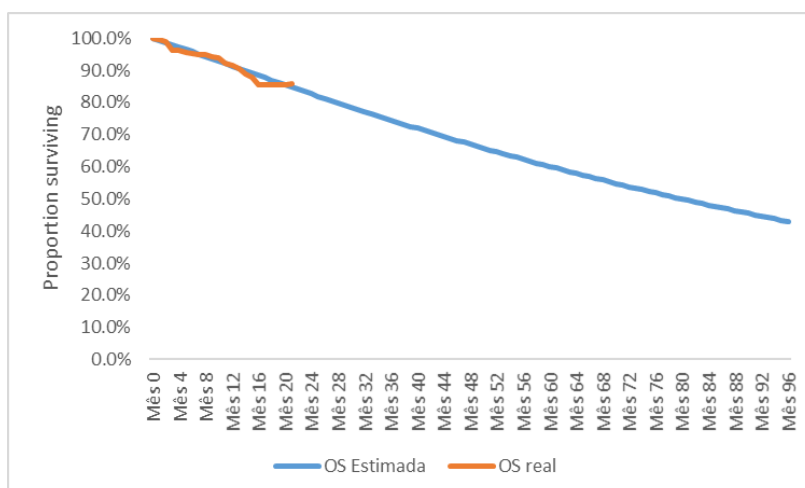
*Figura Suplementar 11. Curva OS real e estimada ERd*

Para a curva de PFS da combinação de daratumumabe associado à lenalidomida e à dexametasona (DRd) utilizou-se dados de uma apresentação de congresso com follow-up ampliado do estudo POLLUX - Bahlis e col., (ASH 2018) e para curva de OS utilizou-se a publicação principal do estudo POLLUX- Dimopoulos e col. (2016)<sup>24</sup>.





*Figura Suplementar 12. Curva PFS real e estimada DRd*



*Figura Suplementar 13. Curva OS real e estimada DRd*

Para a curva de OS e PFS da combinação de carfilzomibe associado à dexametasona (Kd) e de bortezomibe associado à dexametasona (Vd) utilizou-se os estudos ENDEAVOR- Dimopoulos e col. (2017a)<sup>35</sup> e ENDEAVOR- Dimopoulos e col. (2016)<sup>14</sup>, respectivamente.

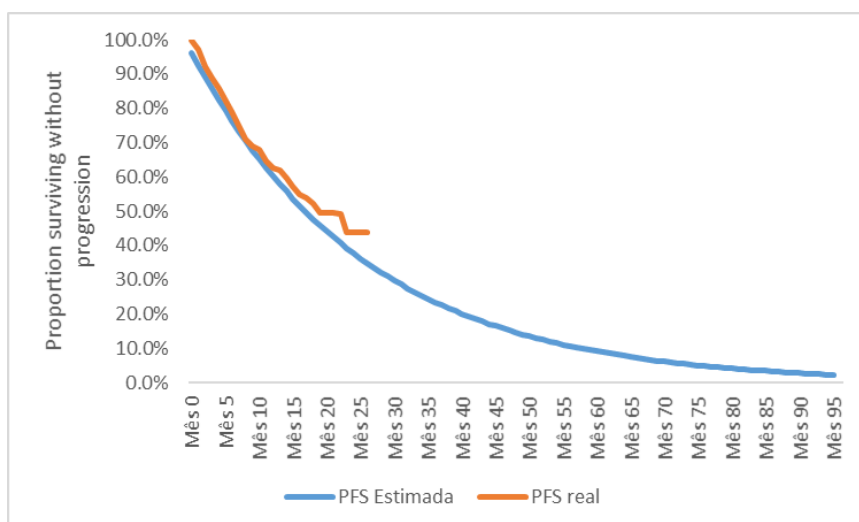


Figura Suplementar 14. Curva PFS real e estimada Kd

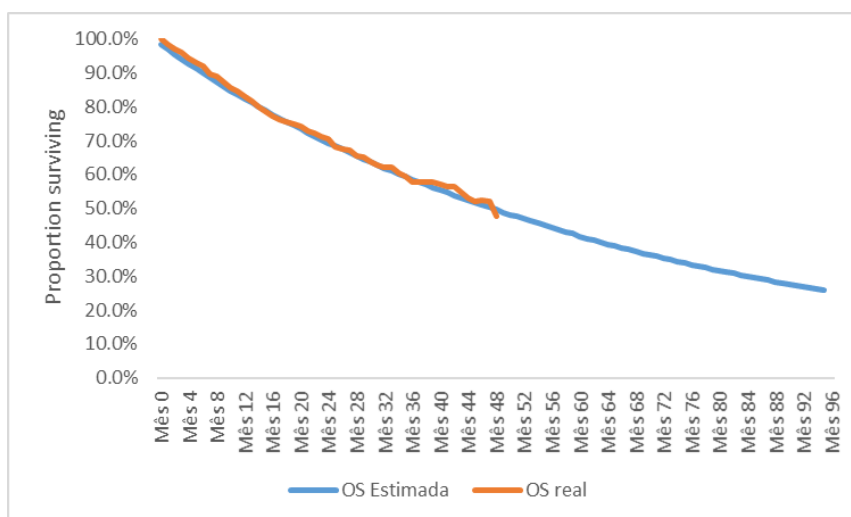
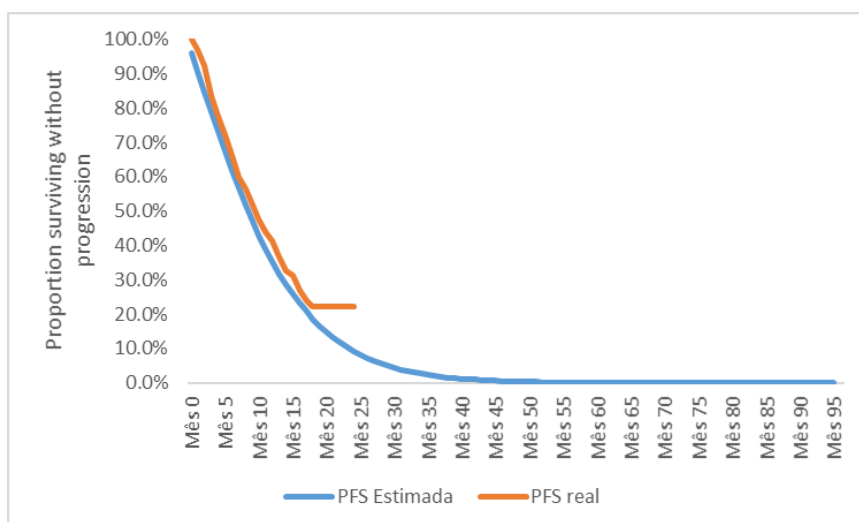
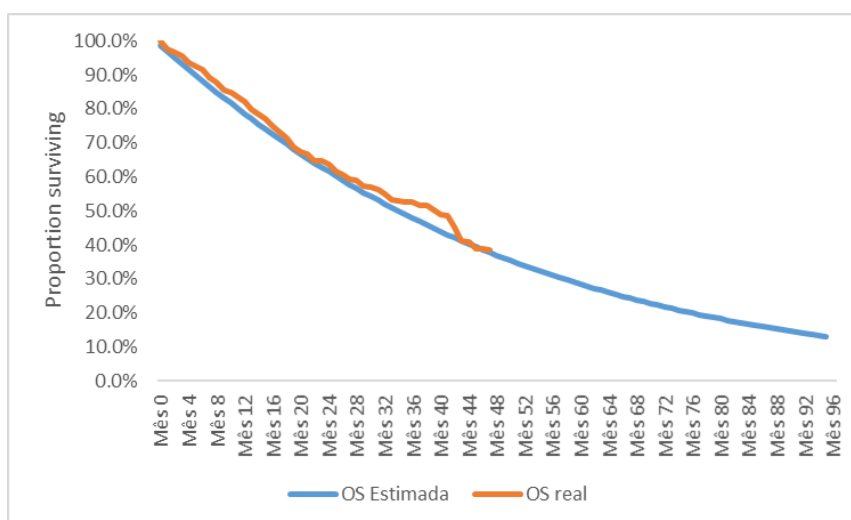


Figura Suplementar 15. Curva OS real e estimada Kd

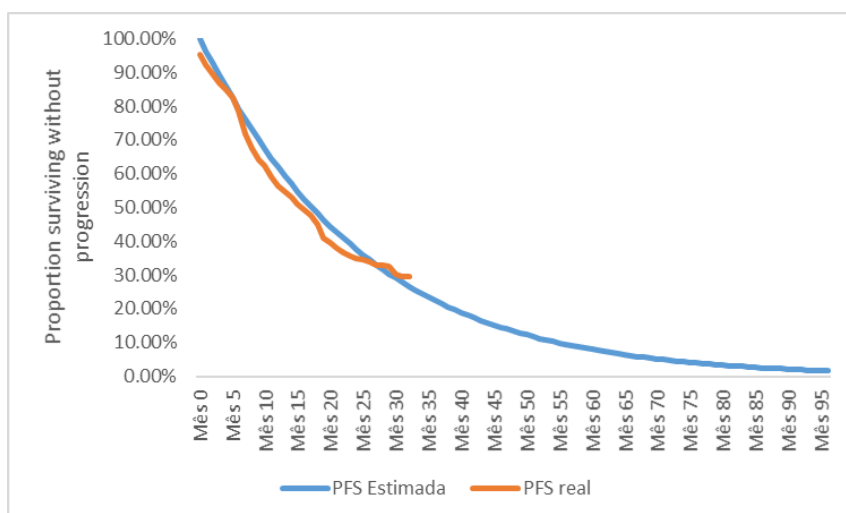


*Figura Suplementar 16. Curva PFS real e estimada Vd*

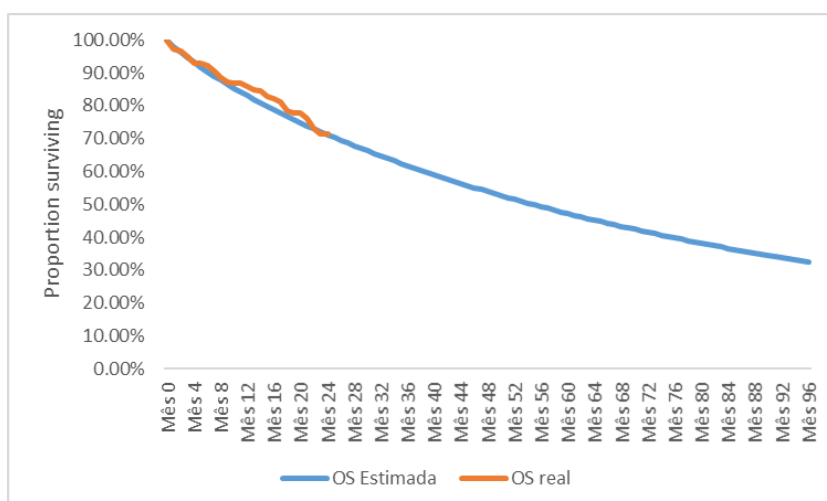


*Figura Suplementar 17. Curva OS real e estimada Vd*

Para a curva de OS da combinação de daratumumabe associado à bortezumida e à dexametasona (DVD) utilizou-se o estudo CASTOR – Lentzsch e col. (2017)<sup>29</sup> e para a curva de PFS o estudo CASTOR – Spencer e col. (2017)<sup>31</sup>.



*Figura Suplementar 18. Curva PFS real e estimada DVd*



*Figura Suplementar 19. Curva OS real e estimada DVd*

Para a curva de OS e PFS do medicamento carfilzomibe em monoterapia (K) utilizou-se o estudo FOCUS - Hájek e col. (2017)<sup>37</sup>.

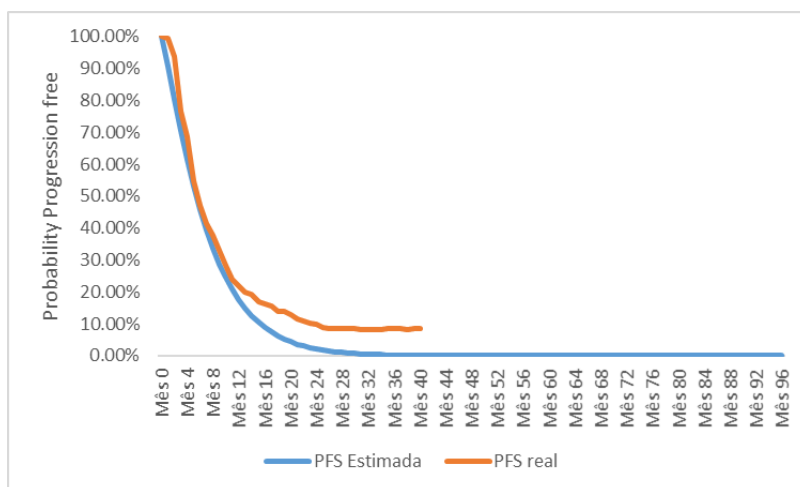


Figura Suplementar 20. Curva PFS real e estimada K

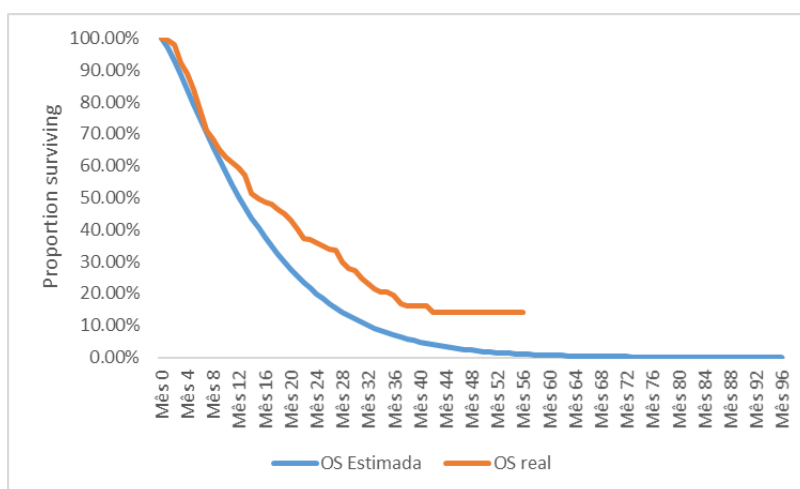
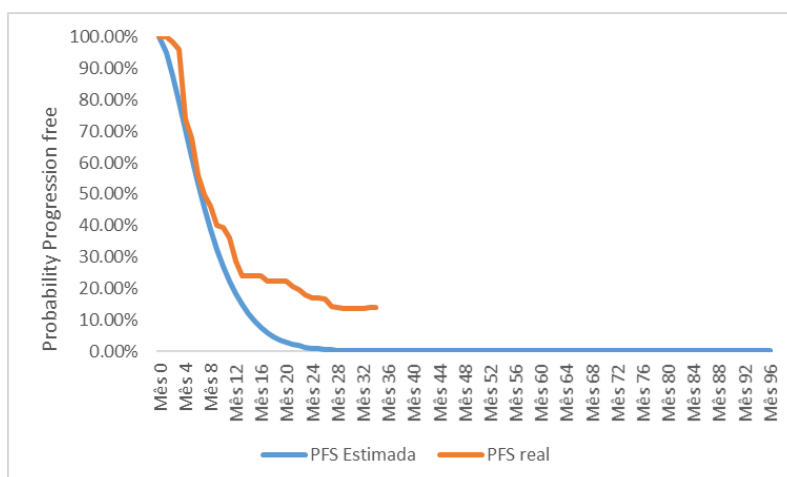
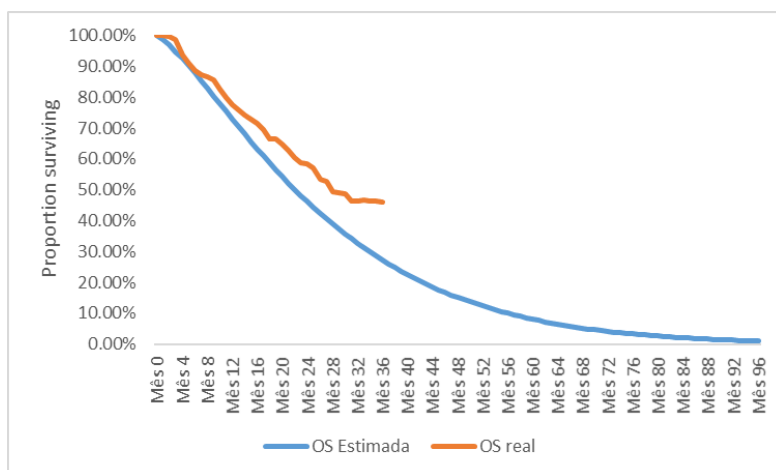


Figura Suplementar 21. Curva OS real e estimada K

Para a curva de OS e PFS do medicamento daraumomabe (D) utilizou-se do estudo de GEN 501 - Usmani e col. (2016)<sup>38</sup>.



*Figura Suplementar 22. Curva PFS real e estimada D*



*Figura Suplementar 23. Curva OS real e estimada D*

Para a curva de OS e PFS do medicamento bortezomide associado à talidomida e à dexametasona (VTd) utilizou-se do estudo de Garderet et al. (2012)<sup>26</sup>.

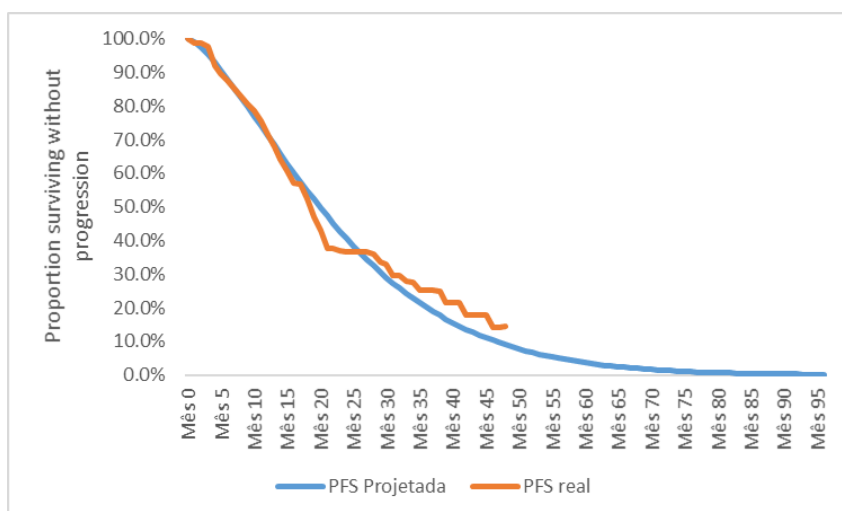


Figura Suplementar 24. Curva PFS real e estimada VTd.

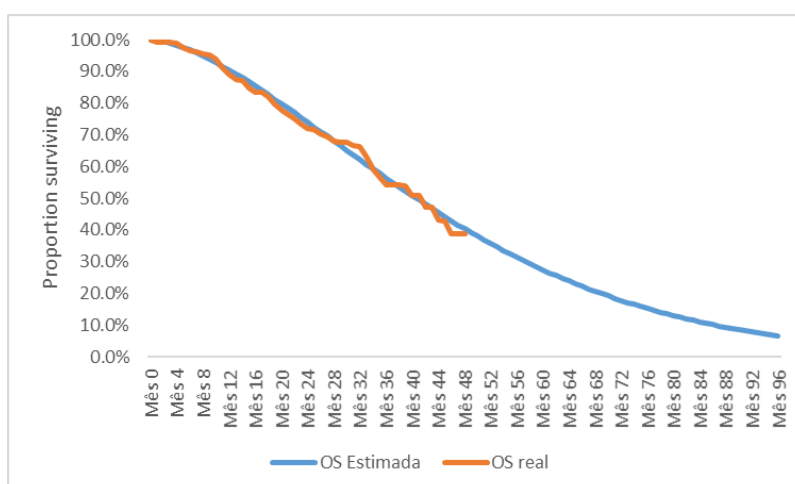


Figura Suplementar 25. Curva OS real e estimada VTd.

## 5. Bibliografia

1. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(29):3279-89.
2. Wang Y, Yang F, Shen Y, Zhang W, Wang J, Chang VT, et al. Maintenance Therapy With Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(3).
3. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(12):1312-9.
4. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, Jakubowiak A, Lonial S, Raje NS, et al. A phase II trial of lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood*. 2014;blood-2013-07-517276.
5. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2012;366(19):1782-91.
6. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2012;366(19):1770-81.
7. Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, White D, Sabry W, Belch A, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial. *Blood*. 2013;121(9):1517-23.
8. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006;108(10):3289-94.
9. Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F, Haessler J, Anaissie E, Hollmig K, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood*. 2008;112(8):3115-21.
10. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, Vellenga E, Croockewit S, van Oers MH, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010;115(6):1113-20.
11. Maiolino A, Hungria VT, Garnica M, Oliveira-Duarte G, Oliveira LC, Mercante DR, et al. Thalidomide plus dexamethasone as a maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation improves progression-free survival in multiple myeloma. *American journal of hematology*. 2012;87(10):948-52.
12. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*. 2012;119(1):7-15.



13. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, Prosser IW, Bradstock KF, Coyle L, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(11):1788-93.
14. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(1):27-38.
15. Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC medical research methodology*. 2011;11(1):139.
16. Wan X, Peng L, Li Y. A review and comparison of methods for recreating individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves for economic evaluations: a simulation study. *PloS one*. 2015;10(3):e0121353.
17. Williamson PR, Smith CT, Hutton JL, Marson AG. Aggregate data meta-analysis with time-to-event outcomes. *Statistics in medicine*. 2002;21(22):3337-51.
18. Bounthavong M. Generating Survival Curves from Study Data: An Application for Markov Models (Part 1 of 2) — Mark Bounthavong. Disponível em: <<https://mbounthavong.com/blog/2018/3/15/generating-survival-curves-from-study-data-an-application-for-markov-models-part-1-of-2>> Acesso em: 4 jul. 20182018 [
19. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Blade J, Hajek R, Spencer A, et al. Final overall survival results of a randomized trial comparing bortezomib plus pegylated liposomal doxorubicin with bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer*. 2016;122(13):2050-6.
20. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Blade J, Hajek R, Spencer A, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(25):3892-901.
21. Kropff M, Vogel M, Bisping G, Schlag R, Weide R, Knauf W, et al. Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: a randomized phase III study. *Annals of hematology*. 2017;96(11):1857-66.
22. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(2):142-52.
23. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Špička I, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(7):621-31.
24. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2016;375(14):1319-31.

25. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2016;375(8):754-66.
26. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I, Niederwieser D, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(20):2475-82.
27. Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Morton J, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Analysis of Pollux. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):739.
28. Bahlis N, Dimopoulos MA, White D. Three-Year Follow up of the Phase 3 Pollux Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *ASH; San Diego* 2018.
29. Lentzsch S, Quach H, Chanan-Khan AA, Horvath N, Capra M, Ovilla R, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients: An Update of Overall Survival in Castor. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):1852.
30. Spencer A, Hungria VT, Mateos M, Nooka A, Estell J, Barreto WG, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Analysis of Castor. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):3145.
31. Spencer A, Hungria VT, Mateos M-V, Nooka A, Estell J, Barreto WG, et al., editors. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Updated efficacy and safety analysis of Castor [Poster Presentation]. 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; December 9-12, 2017; 2017; Atlanta, Georgia: American Society Of Hematology, 2017. 1 slide, color. Disponível em: <<https://ir.genmab.com/static-files/5adacb43-d52e-44f6-a1b0-247710251963>>. Acesso em: 17 jul. 2018.
32. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Palumbo A, San-Miguel J, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *British journal of haematology*. 2017;178(6):896-905.
33. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23(11):2147-52.
34. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(24):2487-98.

35. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(10):1327-37.
36. Clark O, Lemmer T, Piedade A, Sales L, Kashiura D, Bueno C, et al. Revisão sistemática e análise de custo-minimização de lipegfilgrastim na profilaxia da neutropenia e da neutropenia febril relacionadas à quimioterapia citotóxica. *JBES*. 2016;8(3):242-50.
37. Hájek R, Masszi T, Petrucci M, Palumbo A, Rosiñol L, Nagler A, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia*. 2017;31(1):107.
38. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(1):37-44.