

**Lenalidomida (Revlimid®) no tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusões decorrente de síndrome mielodisplásica de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais**

**- 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. ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE .....</b>	<b>4</b>
2.1. Metodologia .....	4
2.1.1. Descrição geral do modelo.....	4
2.1.2. Fontes dos dados.....	9
2.2. Resultados .....	23
<b>3. ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....</b>	<b>24</b>
3.1. Metodologia .....	24
3.1.1. Tamanho da população alvo .....	24
3.1.2. Custos e economias potenciais .....	26
3.1.1. Análises de sensibilidade.....	29
3.2. Resultados .....	29
<b>4. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>31</b>
<b>Apêndice 1 – Detalhes adicionais do modelo de custo-efetividade .....</b>	<b>33</b>

## LISTA DE SIGLAS

**AML / LMA:** Leucemia mielóide aguda

**AVG:** Anos de vida ganhos

**CBHPM:** Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos

**CMED:** Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

**del(5q):** Anormalidade citogenética de deleção 5q

**DT:** Dependência transfusional

**EA:** Evento adverso

**EVA:** Escala análoga-visual

**HC:** Complicações hepáticas

**IC95%:** Intervalo de confiança de 95%

**IT:** Independência transfusional

**ITT:** Intention-to-treat analysis - análise por intenção de tratar

**NICE:** National Institute for Health and Care Excellence

**PF:** Preço de fábrica

**QALY:** Anos de vida ajustados para qualidade

**QVRS:** Qualidade de vida relacionada à saúde

**RT:** Redução da transfusão

**SMD:** Síndrome mielodisplásica

**TD-C:** Dependente de transfusão com quelação

**TD-CF:** Dependente de transfusão – falha de quelação

**TD-NC:** Dependente de transfusão sem quelação

**TI:** Independente de transfusão

**TTO:** Time trade-off

**UCO:** Unidade de custo operacional

## 1. INTRODUÇÃO

O presente documento é parte integrante da submissão de lenalidomida no tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusões decorrente de síndrome mielodisplásica (SMD) de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q [del(5q)], com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais. O mesmo é acompanhado, além das informações preenchidas no FormRol, de relatório de revisão sistemática acerca do tema, devendo preferencialmente ser lido em conjunto com a mesma. Aqui, são apresentados o estudo de custo-efetividade e a análise de impacto orçamentário.

Para o estudo de custo-efetividade, foi realizada uma adaptação de modelo internacional da Celgene, o qual foi utilizado para a submissão ao *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) inglês, onde a tecnologia foi aprovada<sup>1</sup>. O estudo de impacto orçamentário leva em consideração algumas premissas, e usa alguns dados produzidos pelo modelo de custo-efetividade. A descrição resumida do modelo de custo-efetividade, assim como do de impacto orçamentário, é feita nas próximas seções. Ao final do documento, o Apêndice 1 apresenta uma descrição mais detalhada de toda a construção do modelo econômico.

## 2. ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE

### 2.1. Metodologia

#### 2.1.1. Descrição geral do modelo

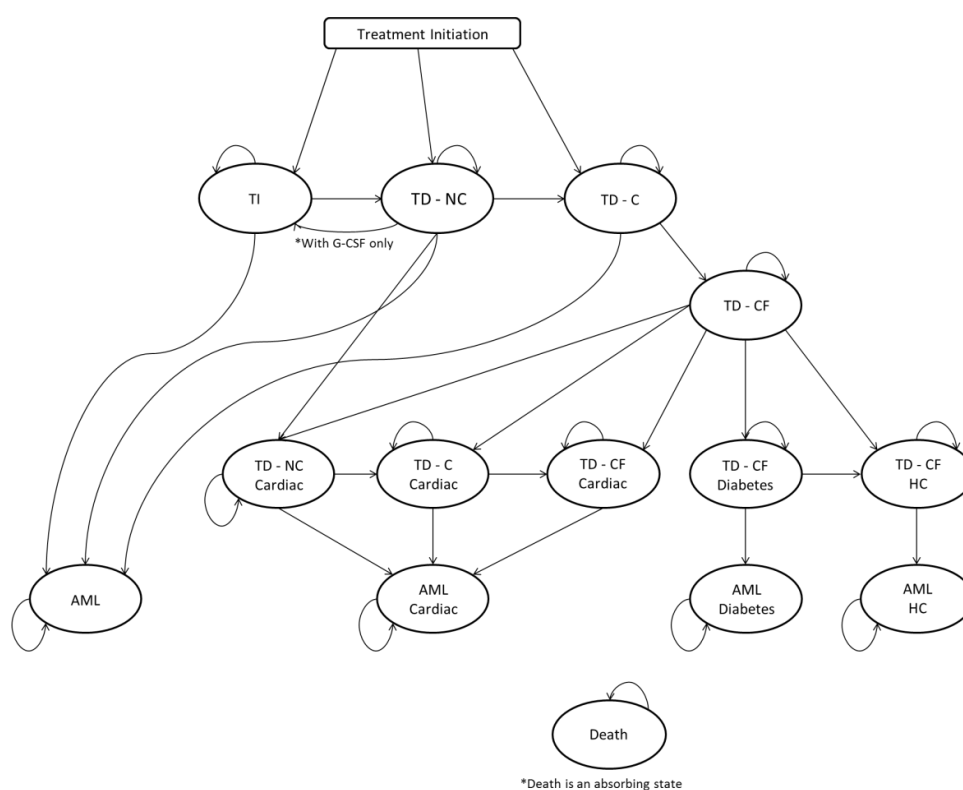
Foi conduzida uma avaliação de custo-efetividade, a qual teve como população alvo pacientes com características semelhantes aos do estudo principal sobre lenalidomida em SMD com del(5q) – o ensaio clínico MDS-004.<sup>2</sup> Os dados utilizados para as análises foram da população *intention to treat* (ITT).

O modelo foi desenvolvido no Excel (Microsoft®) usando metodologia baseada em coortes de Markov. A estrutura do modelo foi escolhida para abranger as principais

facetadas da SMD. Há três características principais para o tratamento de SMD associadas à uma del(5q), e elas são refletidas no modelo:

1. As necessidades de transfusão de um paciente, ou seja, se ele é independente ou dependente de transfusão, com o último estando sujeito a risco aumentado de doença cardíaca;
2. Se um paciente precisa de quelação de ferro após determinada quantidade de transfusões e, portanto, com risco de outras complicações;
3. Se um paciente progrediu para leucemia mieloide aguda (LMA).

O modelo é baseado principalmente em dados do estudo MDS-004, o qual é complementado por dados da literatura e de opinião clínica.



**Figura 1. Estrutura do modelo**

**Nota:** AML: leucemia mieloide aguda; C: quelação; Cardiac: doença cardíaca; CF: falha de quelação; HC: complicações hepáticas; NC: sem quelação; TD: dependente de transfusão; TI: independente de transfusão.

O modelo é composto por 14 estados de saúde, conforme mostrado na Tabela 1, os quais foram selecionados com base nas três principais características clínicas da SMD. As complicações (cardíacas, hepáticas e diabetes) associadas à dependência de

transusão e à quelação de ferro incluídas no modelo foram selecionadas com base nos eventos adversos relevantes.

*Tabela 1. Descrições dos estados de saúde, apresentados na Figura 1.*

Estado de saúde	Descrição
<b>TI</b>	Independência de transfusão – sem necessidade de transfusões de eritrócitos
<b>TD-NC</b>	Dependência de transfusão sem necessidade de quelação de ferro
<b>TD-NC Cardiac</b>	Dependência de transfusão sem necessidade de quelação de ferro e doença cardíaca devido à dependência de transfusão
<b>TD-C</b>	Dependência de transfusão com resposta à quelação de ferro
<b>TD-C Cardiac</b>	Dependência de transfusão com resposta à quelação de ferro e doença cardíaca devido à dependência de transfusão
<b>TD-CF</b>	Dependência de transfusão e não resposta à quelação de ferro
<b>TD-CF Cardiac</b>	Dependência de transfusão e não resposta à quelação de ferro e com doença cardíaca
<b>TD-CF Diabetes</b>	Dependência de transfusão e não resposta à quelação de ferro e com diabetes por reação adversa à sobrecarga de ferro
<b>TD-CF HC</b>	Dependência de transfusão e não resposta à quelação de ferro e com complicações hepáticas decorrentes de reações adversas à sobrecarga de ferro
<b>AML</b>	Leucemia mieloide aguda
<b>AML Cardiac</b>	LMA e doença cardíaca por dependência de transfusão
<b>AML Diabetes</b>	LMA e diabetes por reação adversa à sobrecarga de ferro
<b>AML HC</b>	LMA e complicações hepáticas por reação adversa à sobrecarga de ferro
<b>Death</b>	Óbito

*Nota: LMA: leucemia mieloide aguda.*

O primeiro estágio da progressão da doença é definido por um paciente ser ou não dependente de transfusões de sangue (dependência ou independência de transfusão) e o segundo pela progressão para LMA. Esses pontos foram baseados nos dados do estudo MDS-004.

A transição entre os estados de saúde é derivada da seguinte forma:

1. Para determinar se um paciente responde ou não ao tratamento, inicialmente são usadas taxas de resposta de 84 dias a partir dos dados do estudo:
  - a. Se um paciente responder, ele entra no estado de saúde “Independente de transfusão” (TI).

- b. Se ele não responder e não tiver recebido unidades de eritrócitos suficientes anteriormente para precisar de quelação no estudo, ele entra no estado de saúde “Dependente de transfusão sem quelação” (TD-NC).
  - c. Se o paciente não responder e tiver recebido unidades de eritrócitos suficientes anteriormente para precisar de quelação no estudo, ele entra no estado “Dependente de transfusão com quelação” (TD-C).
- 2. Depois que o paciente atinge a resposta inicial, a probabilidade de resposta contínua é avaliada em cada ciclo. Se ele parar de responder, entrará no estado de saúde “Dependente de transfusão sem quelação” (TD-NC). O tempo para não resposta é estimado pelo ajuste de uma curva paramétrica à duração dos dados de resposta do MDS-004.
- 3. Do estado de saúde “Dependente de transfusão sem quelação” (TD-NC), os pacientes progridem para o estado “Dependente de transfusão com quelação” (TD-C) assim que receberem unidades de eritrócitos suficientes para precisar de quelação. Os pacientes também podem progredir para o estado “Dependente de transfusão com doença cardíaca” (TD-NC Cardíaca) de acordo com o risco por ciclo de desenvolvimento de doença cardíaca.
- 4. Do estado de saúde “Dependente de transfusão com quelação” (TD-C), os pacientes respondem à quelação e permanecem no mesmo estado de saúde ou não respondem à quelação e progridem para o estado de “Dependente de transfusão – falha de quelação” (TD-CF). Os pacientes no estado TD-C também correm o risco de progredir para doença cardíaca, entrando no estado TD-C *Cardiac*.
- 5. No estado de “Dependente de transfusão – falha de quelação” (TD-CF), os pacientes têm a chance de desenvolver diabetes ou complicações hepáticas, que estão associadas à insuficiência cardíaca (TD-CF Diabetes e TD-CF HC). Eles ainda podem desenvolver doenças cardíacas.
- 6. Os pacientes mantêm quaisquer complicações que tenham desenvolvido à medida que progridem pelos estados de saúde, inclusive quando entram nos estados de “Leucemia mieloide aguda” (AML).

7. A chance de um paciente progredir para a LMA é determinada a partir dos dados do MDS-004, sendo menos provável que pacientes em um estado independente de transfusão evoluam para LMA.
8. No estudo MDS-004, e em outra fonte da literatura, um paciente ser dependente ou não de transfusão influencia significativamente sua sobrevida, sendo que pacientes independentes de transfusão sobrevivem por mais tempo. Portanto, a probabilidade de óbito em cada ciclo no modelo é determinada com base no status da resposta inicial: os pacientes independentes de transfusão têm um risco menor de mortalidade. As probabilidades de óbito baseadas na resposta/não resposta são aplicadas a todos os pacientes que não apresentam LMA. Uma vez que o paciente progride para LMA, há probabilidade aumentada de óbito aplicada com base na literatura publicada.

As principais características do modelo, incluindo horizonte temporal, duração de ciclo, taxa de desconto e perspectiva são mostrados na Tabela 2. O desfecho do modelo é calculado em anos de vida ajustados para qualidade (QALY), também sendo calculado apenas a expectativa de vida (AVG: anos de vida ganhos).

*Tabela 2. Principais características da análise econômica*

Fator	Valor escolhido	Justificativa
<b>Horizonte temporal</b>	20 anos	Representa um horizonte de tempo de vida com base na idade média de 67 anos do paciente conforme o estudo MDS-004
<b>Duração do ciclo</b>	4 semanas	Reflete o intervalo de dose para lenalidomida
<b>Desconto para utilidades e custos</b>	5%	Recomendações da Diretriz de Avaliação Econômica do MS
<b>Perspectiva</b>	Saúde suplementar brasileira	Recomendações da Diretriz de Avaliação Econômica do MS (perspectiva do pagador)

*Nota: MS: Ministério da Saúde.*



A lenalidomida é avaliada no modelo conforme a indicação em bula (isto é, dose inicial de 10mg), levando em consideração as interrupções da dose e as titulações observadas no estudo MDS-004. O comparador no modelo é o melhor tratamento de suporte, que é considerado, no caso base do modelo, como sendo baseado especialmente em transfusões de sangue para pacientes dependentes de transfusão.

A dose inicial, de 10mg em esquema de 21 dias com 7 dias de parada, pode ser reduzida para 5mg de forma contínua, e, posteriormente, para 5mg em dias alternados. Essas reduções de dose, que refletem o que foi observado no estudo MDS-004, se deve usualmente a efeitos adversos. Todos os pacientes do modelo no braço da lenalidomida continuam em tratamento até que se entenda que eles deixaram de responder a ele (ou seja, que se tornaram dependentes de transfusão).

O modelo inclui um período de avaliação da resposta, durante o qual todos os pacientes passam por terapia, mesmo que não tenham respondido ao tratamento. O tempo necessário para determinar se não há resposta é de 84 dias – ou três ciclos de tratamento. Ainda que a publicação do MDS-004 tenha apresentado dados para 56 e 182 dias, o período de 84 dias foi julgado como mais interessante para o modelo. Isso porque 96,25% dos respondentes à lenalidomida o fazem em 84 dias, sendo, portanto, um bom preditor da resposta em longo prazo.

No estudo, alguns pacientes classificados como respondentes fizeram uma ou mais interrupções breves no tratamento. Como a lenalidomida não é administrada durante essas interrupções, não há custos de tratamento para esses pacientes durante o período especificado.

### **2.1.2. Fontes dos dados**

Os dados do estudo principal MDS-004 foram usados sempre que possível na modelagem de custos e resultados para pacientes com SMD del(5q). Não foi possível agrupar os dados do estudo anterior, MDS-003, já que se tratou de um ensaio clínico aberto de braço único, enquanto o MDS-004 foi um ensaio clínico randomizado controlado por placebo. Além disso, a avaliação de dosagem e o cronograma em ambos os estudos foram diferentes.<sup>3,4</sup>

### 2.1.2.1. Principais parâmetros clínicos

#### *Resposta ao tratamento e duração da resposta*

A resposta ao tratamento no modelo é definida como um paciente que atinge a independência de transfusão. Para o cálculo de custos, a resposta é determinada após 84 dias. As taxas de resposta são incluídas na população ITT de acordo com a definição do tempo de resposta do ensaio clínico, ou seja, um período ininterrupto de independência de transfusão por 56 dias consecutivos.

As taxas de resposta do caso base para lenalidomida e o recebimento de somente transfusões foram obtidos diretamente do ensaio MDS-004 e são mostrados na Tabela 3 abaixo. As taxas de resposta ao placebo são usadas para pacientes que recebem apenas tratamento de suporte.

*Tabela 3. Taxas de resposta para a população ITT – resposta definida como independência de transfusão de eritrócitos de 56 dias*

Tratamento	Média	IC95% (%)
<b>Lenalidomida</b>	60,90%	48,4 – 72,4
<b>Placebo</b>	7,50%	2,5, – 16,6

**Nota:** IC95%: Intervalo de Confiança de 95%; ITT: Intention to treat – intenção de tratar.

A duração da resposta da lenalidomida no modelo se baseia nos dados relativos aos pacientes encontrados no estudo MDS-004. Com base nas observações do ensaio clínico, presume-se que, com o tempo, os pacientes que antes respondiam deixam de responder ao tratamento. Quando isso ocorre, presume-se que os pacientes mudam imediatamente para um estado de saúde dependente de transfusão. Essa é uma suposição conservadora, porque desconta qualquer efeito residual em potencial do tratamento.

Para determinar o tempo em que os pacientes continuaram a responder ao tratamento, foram calculadas as curvas de resposta dos pacientes ITT que inicialmente receberam a dose de lenalidomida 10 mg. As curvas de resposta não puderam ser calculadas para pacientes no braço placebo, pois não houve respostas suficientes para fornecer dados para um ajuste de curva razoável (apenas cinco pacientes responderam, e quatro deles foram censurados). Portanto, a eficácia da dose de 5 mg de lenalidomida

foi usada como um proxy para determinar as curvas de resposta para o braço de melhor tratamento de suporte no modelo. Provavelmente isso superestima o efeito do tratamento no braço comparador.

Para projeção das curvas para um horizonte mais longo do que o estudo, foram testadas várias funções paramétricas. As curvas observadas e previstas por diversos modelos são mostradas no Apêndice 1. A que melhor se ajustou aos dados, de acordo com critérios estatísticos e inspeção visual, foram as com distribuição log-normal, sendo estas usadas no caso base.

### *Transfusões*

Presume-se que os pacientes nos estados de saúde dependentes de transfusão recebam transfusões de eritrócitos e plaquetas para cada ciclo gasto nesses estados de saúde. Não se presume nenhuma diferença nas taxas de transfusão de eritrócitos/plaquetas entre pacientes que necessitam ou não de quelação de ferro.

As taxas médias de transfusão de sangue no modelo de caso base são retiradas do histórico de transfusão individual do paciente durante as semanas registradas antes da randomização, presentes nos dados do estudo MDS-004. As unidades de eritrócitos médias por ciclo de 28 dias, as unidades de eritrócitos médias por transfusão, as transfusões médias por ciclo de 28 dias são, respectivamente: 4,49, 2,10 e 2,13 (Tabela 4).

No modelo, presume-se que um paciente recebe em média 3,0 unidades de plaquetas por transfusão, com base nos dados do ensaio, no qual essa quantidade de unidades foi fornecida por transfusão antes da randomização. Usando isso e a quantidade média de unidades de plaquetas necessárias por ciclo de 0,06, presume-se que os pacientes necessitem de 0,02 transfusões de plaquetas por ciclo.

Tabela 4. Principais variáveis referentes a transfusões utilizadas no modelo.

Variável	Valor
<b>Quantidade média de transfusões por ciclo mensal</b>	4,49
<b>Unidades médias de eritrócitos por transfusão</b>	2,10
<b>Quantidade média de transfusões de plaquetas por ciclo mensal</b>	0,06
<b>Unidades médias de plaquetas por transfusão</b>	3,00
<b>Proporção média com não resposta à quelação</b>	0,34

### *Quelação de ferro*

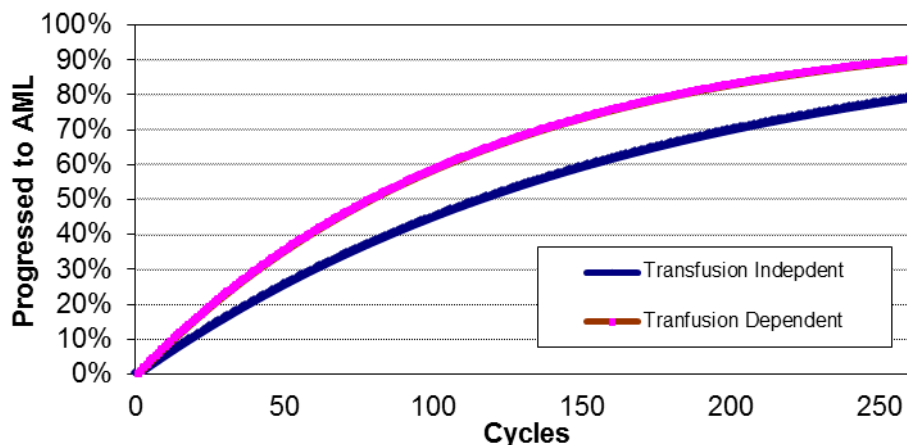
A quelação de ferro é iniciada para evitar complicações associadas à sobrecarga de ferro. A decisão de iniciar o tratamento com um quelante de ferro se baseia no histórico prévio de transfusão de eritrócitos do paciente. Se o paciente tiver recebido mais que uma quantidade limite de unidades de eritrócitos, ele começa a quelação de ferro. O limite geralmente fica entre 20 e 30 unidades de eritrócitos.<sup>5</sup> Considera-se, no modelo do caso base, que o limite médio seja de 25 unidades de eritrócitos. No caso base, considera-se que a terapia será recebida por via oral (deferassirox). Considerando que este tratamento é disponibilizado gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde, ele não impacta em custos no modelo.

A taxa de resposta à quelação é 66% no modelo, conforme estudo de Kontoghiorges<sup>6</sup>. Pacientes que não respondem à quelação de ferro correm risco de ter complicações devido à sobrecarga de ferro. Presume-se que ocorra diabetes melito e complicações hepáticas. Os riscos a essas condições são discutidos mais adiante.

### *Progressão para LMA*

O tempo para o desenvolvimento de LMA foi derivado da análise individual de pacientes do estudo MDS-004. As estimativas são feitas separadamente para pacientes

dependentes e independentes de transfusão. As curvas de progressão da LMA são ajustadas aos dados individuais do paciente, com a escolha apropriada da curva extrapolada usando a distribuição selecionada. No modelo do caso base, a distribuição de Weibull foi escolhida, por apresentar melhor ajuste aos dados. As curvas são mostradas na Figura 2.



*Figura 2. Curva de tempo de progressão para LMA*

*Nota: LMA: Leucemia mieloide aguda.*

### *Mortalidade*

Em um estudo realizado para identificar os fatores prognósticos mais significativos em pacientes com SMD, foi relatado que a mortalidade está fortemente relacionada à dependência de transfusão em SMD.<sup>7</sup> Um modelo de regressão de Cox com covariáveis dependentes do tempo mostrou que a sobrevida de pacientes com SMD que desenvolveram dependência de transfusão foi significativamente menor em relação à sobrevida de pacientes que não desenvolveram dependência (HR: 2,16).

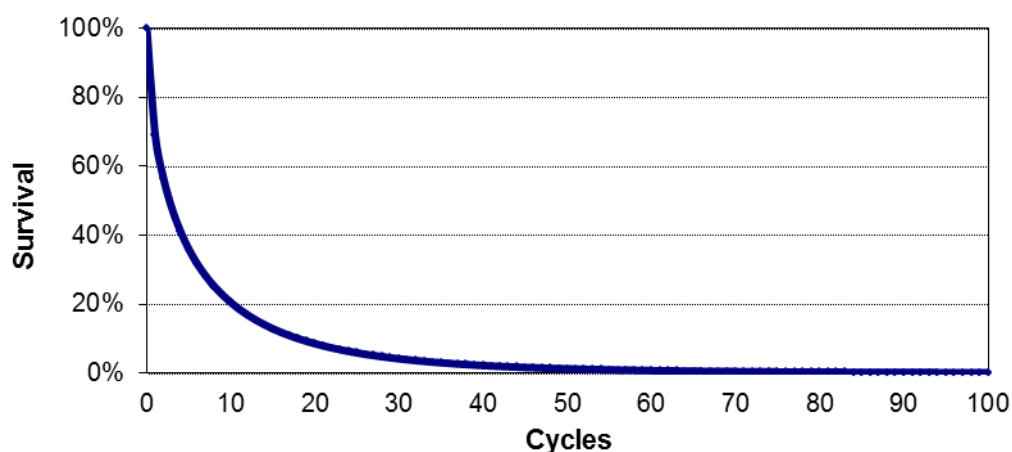
Os resultados do estudo MDS-004 foram usados para estimar a mortalidade no modelo. O tempo até o óbito é analisado separadamente entre pacientes dependentes e independentes de transfusão que não entram na LMA e que não são entendidos como estando relacionados ao tratamento recebido. Um teste de log-rank foi usado para testar a significância para as duas populações de pacientes. Uma diferença significativa na sobrevida foi encontrada em pacientes dependentes de transfusão em comparação

aos independentes de transfusão (Qui-quadrado: 21,8, g.l.: 1,  $P < 0,0001$ ). Aqui, o melhor ajuste para extrapolação paramétrica dos dados foi a curva de Weibull. As curvas observadas e preditas por diversos modelos são mostradas no Apêndice 1.

### *Mortalidade por LMA*

Pouquíssimos pacientes morreram por LMA nos estudos de lenalidomida para permitir uma análise diretamente dos dados do estudo. No modelo, assim que os pacientes desenvolvem a LMA, eles tem recalculada a expectativas de vida com base na análise dos resultados de um estudo publicado.<sup>8</sup> Neste estudo, 211 pacientes foram acompanhados após o diagnóstico de LMA. Pacientes com del(5q) e LMA secundária a SMD estão no grupo de pior prognóstico identificado nesse estudo, com uma mediana de sobrevida de apenas 66 dias após o diagnóstico. Todos os pacientes foram tratados com quimioterapia padrão, embora os protocolos específicos variassem.

A mortalidade no presente modelo utiliza como base curva deste estudo, fazendo extrapolação paramétrica com função log-normal, que foi a que teve melhor ajuste aos dados. A curva de sobrevida para pacientes com LMA é mostrada na Figura 3.



*Figura 3. Tempo de sobrevida para um paciente que entra no estado de saúde da LMA*

### *Eventos adversos*

Dois eventos adversos estão incluídos no modelo de lenalidomida como os únicos eventos que foram graves o suficiente para justificar a inclusão e mostraram uma

diferença entre as taxas nos braços de lenalidomida e placebo: neutropenia e trombocitopenia de graus 3 e 4. As taxas desses eventos foram retiradas dos dados publicados no estudo MDS-004.

Presume-se que quaisquer eventos adversos da lenalidomida tenham um risco constante durante 4 ciclos. Após esse período, não há mais risco de EA. Os EAs da lenalidomida têm uma faixa de gravidade e, portanto, presume-se que apenas uma proporção de pacientes que incorram em EA necessite de tratamento (vide dados do MDS-004). As taxas de EAs são apresentadas na Tabela 5.

*Tabela 5. Taxas de incidência de eventos adversos por lenalidomida e proporção de pacientes tratados*

Evento adverso	3 meses de risco	Duração do ciclo	Risco em cada ciclo	% tratada
<b>Trombocitopenia, grau 3/4</b>	41,90%	4	12,69%	6,00%
<b>Neutropenia, grau 3/4</b>	57,50%	4	19,26%	27,70%

#### *Complicações da sobrecarga de ferro e da dependência de transfusão*

O modelo incorpora o desenvolvimento de doença cardíaca, complicações hepáticas e diabetes secundária à dependência de transfusão e à sobrecarga de ferro. As taxas de complicações da doença hepática e da diabetes melito são derivadas de um estudo retrospectivo com 46 pacientes que sofrem de SMD,<sup>9</sup> sendo os dados apresentados na Tabela 6. Esses riscos são aplicados a pacientes no estado de saúde de falha de quelação.

*Tabela 6. Complicações associadas à sobrecarga de ferro*

Evento adverso	Taxa anual	Taxa do ciclo
<b>Diabetes melito</b>	2,70%	0,21%
<b>Complicações hepáticas</b>	8,30%	0,66%

O risco de indivíduos dependentes de transfusões progredirem para doença cardíaca é discutido em um estudo de Malcovati *et al.*<sup>10</sup> A curva do estudo foi extrapolada através de parametrização com distribuição de Gompertz, que forneceu o melhor ajuste.

#### 2.1.2.2. Qualidade de vida e valores de utilidade

O curso de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de um paciente ao longo do tempo provavelmente será determinado significativamente pelo seu estado de transfusão e pelo nível de hemoglobina, bem como pela sua idade. Em outras palavras, pacientes mais velhos dependentes de transfusão com um nível de hemoglobina reduzido provavelmente têm uma QVRS pior.

Após ampla revisão da literatura, foram encontrados quatro estudos potencialmente relevantes: Goss (2006),<sup>11</sup> Szende (2009),<sup>12</sup> Buckstein (2009)<sup>13</sup> e Buckstein (2011)<sup>14</sup>. Por maior semelhança com a população alvo do estudo e maior robustez de dados, foi escolhido como fonte de informações de utilidade para o presente modelo o estudo de Szende. Os resultados dos demais estudos são descritos no Apêndice 1.

Szende (2009) relata resultados de uma amostra de 47 pacientes com SMD nos EUA (n: 8), França (n: 9), Alemanha (n: 9) e Reino Unido (n: 21). Os pacientes foram entrevistados para obter o valor de utilidade da independência transfusional (IT), redução da transfusão (RT) e dependência transfusional (DT). Esses valores foram encontrados usando os métodos escala análoga-visual (EVA) e time trade-off (TTO). O valor médio do índice do EQ-5D foi de 0,78.<sup>12</sup>

O estudo fornece evidências de que IT está associada a pontuações de QVRS significativamente melhores ( $p < 0,001$ ) em comparação a RT e DT. Os pacientes valorizam muito ser IT quando suas preferências são medidas em uma escala de utilidade. Isso indica que os pacientes com SMD estão dispostos a trocar o tempo de vida para alcançar o estado de IT, especialmente se eles forem DT, e isso é refletido pela pontuação de utilidade de 0,60.

Tendo em vista que o modelo foi originalmente desenvolvido para o Reino Unido, foram usados os valores daquela subpopulação (que não diferiu de maneira importante dos demais países). Esses valores foram de 0,85 para independência transfusional e 0,65 para dependência transfusional e LMA.

Além dos valores de utilidade relacionados à SMD, também foram incorporados no modelo a perda de utilidade por complicações e eventos adversos. As diminuições



na QVRS associadas a doenças cardíacas e diabetes foram estimadas no Estudo de Desfechos de Saúde de Beaver Dam usando o método de TTO. As reduções relatadas para doença cardíaca e diabetes foram de 17,9% e 12,3% respectivamente.<sup>15</sup> A cirrose compensada foi relatada como associada a uma redução de 8% na QV com base em um estudo usando as técnicas *standard gamble* e TTO.<sup>16</sup> Para neutropenia e trombocitopenia, como são eventos tipicamente transitórios e gerenciáveis, foi considerado que não haveria necessidade de ajuste de valores de utilidade.

Os dados empregados no modelo em relação aos valores de utilidade são apresentados na Tabela 7.

*Tabela 7. Dados usados na análise de custo-efetividade*

Estado	Valor de utilidade
<b>Utilidade – Independente de transfusão</b>	0,85
<b>Utilidades – Dependente de transfusão ou LMA</b>	0,65
<b>Decréscimo de utilidade por EA – Doença cardíaca</b>	17,9%
<b>Decréscimo de utilidade por EA – Diabetes</b>	12,3%
<b>Decréscimo de utilidade por EA – Complicações hepáticas</b>	8,0%

Valores de utilidade são ajustados por um fator dependente da idade derivado de Kind *et al.*, que publicaram decréscimos de utilidade com o aumento da idade.<sup>17</sup> Os indivíduos iniciam na idade média do modelo MDS-004 de 67 anos; um fator de ponderação de 1 é aplicado às utilidades daqui até os 74 anos de idade, de acordo com Kind *et al.*<sup>17</sup> Passando dessa idade, as utilidades são ponderadas por um fator de 0,936, reduzindo a utilidade em 6,4%.

#### 2.1.2.3. Parâmetros de custos

Os principais parâmetros de custos necessários ao modelo de custo-efetividade eram os valores monetários referentes a:

- Aquisição de lenalidomida;
- Custos de transfusão;
- Monitoramento clínico (consultas, hemograma e ferritina);
- Custos de eventos adversos e complicações.

A descrição do racional e busca de dados para os mesmos é feita na sequência.

### *Custo de lenalidomida*

Os preços de lenalidomida foram baseados na tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), consultada em setembro de 2018. Os valores das duas possíveis apresentações utilizadas por pacientes com SMD são apresentados na Tabela 8. Consideramos o valor de preço fábrica (PF) 18% para a análise.

*Tabela 8. Tabela de preços do Revlimid® (lenalidomida) – CMED setembro/2018*

Princípio ativo	Laboratório	Registro	Produto	Apresentação	PF 18%
<b>Lenalidomida</b>	Celgene	1961400	Revlimid	5 MG CAP CT BL AL	R\$
	Brasil LTDA.	020021		PLAS TRANS X 21	15.966,44
<b>Lenalidomida</b>	Celgene	1961400	Revlimid	10 MG CAP CT BL	R\$
	Brasil LTDA.	020038		AL PLAS TRANS X 21	16.740,47

### *Custos de transfusões*

Para a realização dos cálculos de custos de transfusão, usamos os códigos e procedimentos referenciados na Tabela CBHPM (Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos) 2016, a qual está disponível gratuitamente na internet<sup>18</sup>. O cálculo do preço final de cada teste é feito multiplicando-se o custo operacional pela UCO (unidade de custo operacional) e, posteriormente, somando-se valor (ou a fração de valor) do Porte. Apesar do valor atual da UCO ser R\$ 20,47, utilizamos um valor mais baixo, de R\$ 13,57 (referentes aos anos de 2011/2012) pois o mesmo é mais próximo da realidade atual das dos valores negociados pelos bancos de sangue, segundo painel de especialistas realizado previamente à presente submissão. Da mesma forma, os valores dos Portes 1A e 5A considerados referem-se ao período de 2011. Os mesmos tiveram valores de R\$ 11,78 e R\$ 240,91, respectivamente. Após a aplicação do racional citado nesse parágrafo, o custo final de uma bolsa de hemácias foi de R\$ 1.139,89, e de plaquetas, R\$ 841,15, conforme detalhado na Tabela 9 e Tabela 10.

Tabela 9. Custo de uma bolsa de hemácias

Código	Procedimento - Transfusão de Hemácias	Porte	Custo Operacional	Valor Final
4.04.02.04-5	Unidade de concentrado de hemácias	1A	5,280	R\$ 83,43
4.04.03.10-6	Eletroforese de hemoglobina por componente hemoterápico	0,1 de 1A	0,580	R\$ 9,05
4.04.03.17-3	Grupo sanguíneo ABO e RH	0,1 de 1A	0,930	R\$ 13,80
4.04.03.26-2	NAT/HCV por componente hemoterápico	0,1 de 1A	11,870	R\$ 162,25
4.04.03.28-9	NAT/HIV por componente hemoterápico	0,1 de 1A	11,870	R\$ 162,25
4.04.03.34-3	Pesquisa de anticorpos séricos irregulares antieritrocitários – em tubo	0,1 de 1A	1,400	R\$ 20,18
4.04.03.35-1	Pesquisa de anticorpos séricos irregulares antieritrocitários – gel teste	0,1 de 1A	1,500	R\$ 21,53
4.04.03.40-8	Prova de compatibilidade pré-transfusional completa – em tubo	0,1 de 1A	0,970	R\$ 14,34
4.04.03.42-4	S. Anti-HTLV-I + HTLV-II (determinação conjunta) por componente hemoterápico	0,1 de 1A	3,010	R\$ 42,02
4.04.03.44-0	S. Chagas EIE por componente hemoterápico	0,1 de 1A	1,400	R\$ 20,18
4.04.03.46-7	S. Hepatite B anti-HBC por componente hemoterápico	0,1 de 1A	1,360	R\$ 19,63
4.04.03.48-3	S. Hepatite C anti-HCV por componente hemoterápico	0,1 de 1A	3,070	R\$ 42,84
4.04.03.50-5	S. HIV EIE por componente hemoterápico	0,1 de 1A	2,850	R\$ 39,85
4.04.03.60-2	S. Sífilis VDRL por componente hemoterápico	0,1 de 1A	0,220	R\$ 4,16
4.04.03.66-1	S. Hepatite B (HBsAg) RIE ou EIE por componente hemoterápico	0,1 de 1A	1,260	R\$ 18,28
4.04.03.89-0	NAT/HBV – por componente hemoterápico	0,1 de 1A	11,87	R\$ 162,25
4.04.03.14-9	Fenotipagem de outros sistemas eritrocitários – por fenótipo – gel teste	0,1 de 1A	2,920	R\$ 40,80
4.04.03.15-7	Fenotipagem do sistema RH-HR (D, C, E, C E C) gel teste	0,1 de 1A	2,040	R\$ 28,86
4.04.02.11-8	Deleucotização de unidade de concentrado de hemácias – por unidade	0,1 de 1A	17,17	R\$ 234,17
			<b>TOTAL</b>	<b>R\$ 1.139,89</b>

Tabela 10. Custo de uma bolsa de plaquetas.

Código	Procedimento	Porte	Custo Operacional	Valor Final
4.04.02.06-1	Unidade de concentrado de plaquetas por aférese	1A	2,28	R\$ 42,72
4.04.03.10-6	Eletroforese de hemoglobina por componente hemoterápico	0,1 de 1A	0,58	R\$ 9,05
4.04.03.17-3	Grupo sanguíneo ABO e RH	0,1 de 1A	0,93	R\$ 13,80
4.04.03.26-2	NAT/HCV por componente hemoterápico	0,1 de 1A	11,87	R\$ 162,25
4.04.03.28-9	NAT/HIV por componente hemoterápico	0,1 de 1A	11,87	R\$ 162,25
4.04.03.34-3	Pesquisa de anticorpos séricos irregulares antieritrocitários – em tubo	0,1 de 1A	1,40	R\$ 20,18
4.04.03.35-1	Pesquisa de anticorpos séricos irregulares antieritrocitários – gel teste	0,1 de 1A	1,50	R\$ 21,53
4.04.03.40-8	Prova de compatibilidade pré-transfusional completa – em tubo	0,1 de 1A	0,97	R\$ 14,34
4.04.03.42-4	S. Anti-HTLV-I + HTLV-II (determinação conjunta) por componente hemoterápico	0,1 de 1A	3,01	R\$ 42,02
4.04.03.44-0	S. Chagas EIE por componente hemoterápico	0,1 de 1A	1,40	R\$ 20,18
4.04.03.46-7	S. Hepatite B anti-HBC por componente hemoterápico	0,1 de 1A	1,36	R\$ 19,63
4.04.03.48-3	S. Hepatite C anti-HCV por componente hemoterápico	0,1 de 1A	3,07	R\$ 42,84
4.04.03.50-5	S. HIV EIE por componente hemoterápico	0,1 de 1A	2,85	R\$ 39,85
4.04.03.60-2	S. Sífilis VDRL por componente hemoterápico	0,1 de 1A	0,22	R\$ 4,16
4.04.03.66-1	S. Hepatite B (HBsAg) RIE ou EIE por componente hemoterápico	0,1 de 1A	1,26	R\$ 18,28
4.04.03.89-0	NAT/HBV – por componente hemoterápico	0,1 de 1A	11,87	R\$ 162,25
4.04.02.12-6	Deleucotização de unidade de concentrado de plaquetas – até 6 unidades	0,1 de 1A	20,17	R\$ 45,81
			<b>TOTAL</b>	<b>R\$ 841,15</b>

Além destes custos, era necessário estimar o custo do ato médico associado à transfusão. Foi selecionado o código 4.04.01.02-2 da CBHPM (Transfusão [ato médico de acompanhamento]), cujo valor, considerando a tabela de 2010, equivalia a R\$ 240,91. Este valor representaria transfusões ambulatoriais, e independente do número de bolsas (isto é, para duas bolsas de sangue, por exemplo, o valor não se alteraria). Digno de nota, é possível que uma fração não desprezível de pacientes acaba sendo internados para a realização de transfusão. Caso a diária hospitalar seja superior a este valor de R\$ 240,91, o custo da transfusão estaria sendo subestimado no presente cálculo, sendo, portanto, um valor conservador. Também importante citar que os valores mais atualizados de UCO da CBHPM são cerca de 50% acima do que utilizamos na memória de cálculo. Deste modo, a utilização dos valores de UCO de 2010 a 2012 também pode ser considerado uma estimativa conservadora.

#### *Custos do monitoramento clínico*

Os valores necessários para a rodagem do modelo de custo-efetividade, em termos de monitoramento clínico, eram os de consulta médica, hemograma e ferritina. Para manter a consistência com o que foi estabelecido acima, nos custos de transfusão, os valores utilizados aqui referem-se à CBHPM de 2010. Os valores foram, respectivamente, de R\$ 64,24, R\$ 11,92 e R\$ 28,58, conforme mostrado na Tabela 11.

#### *Custos de eventos adversos e complicações*

Os insumos necessários para os tratamentos dos eventos adversos plaquetopenia e neutropenia foram validados por um painel de especialistas, formado por quatro médicos hematologistas e um médico oncologista, dos estados do Rio Grande do Sul, Espírito Santo, Paraná e São Paulo. Houve consenso que a imensa maioria desses eventos, quando requeresse tratamento, não necessitaria internação hospitalar. Para os pacientes com plaquetopenia, o tratamento usual seria de 7 unidades de plaquetas, de forma que o custo total de tratamento desta complicação seria o somatório dessas unidades e do ato transfusional, cujas memórias de cálculo foram

apresentadas acima. O valor total do tratamento da plaquetopenia foi, portanto, de R\$ 6.128,96. Para neutropenia, foi considerado que o tratamento seria constituído de, em média, 4 ampolas de Granulokine (filgrastim), cujo valor, consultado na tabela CMED em setembro de 2018, era de R\$ 1.914,44 (PF 18%).

Para as potenciais complicações clínicas da progressão da doença e da queelação de ferro, foram feitas buscas estruturadas na literatura, envolvendo os portais MEDLINE, LILACS e Scielo, objetivando estudos que tivessem estimado custos envolvidos no manejo crônico de diabetes, insuficiência cardíaca, doença hepática e leucemia mieloide aguda.

Para diabetes, foi localizado apenas um estudo, publicado em 2010, que estimou os custos dispendidos por operadoras de saúde no manejo crônico desses pacientes.<sup>19</sup> O valor foi atualizado pela inflação acumulada no período para a presente análise, resultando em R\$ 3.849,36. Para insuficiência cardíaca, foi encontrado também apenas um único artigo, publicado em 2005 por Araujo e col.<sup>20</sup> O custo de manejo crônico anual de uma coorte de pacientes com essa condição, em termos de dispêndios das operadoras de saúde, foi de R\$ 8.764,18, já com o ajuste pela inflação desde o período da publicação do artigo. Para doença hepática e leucemia mieloide aguda, não foram encontrados valores publicados nas bases pesquisadas. Desse modo, decidiu-se por não considerar custos destas complicações. Considerando que as mesmas são mais frequentes em pacientes do grupo placebo, este foi um pressuposto conservador. Os principais parâmetros de custo de acompanhamento e complicações são apresentados na Tabela 11.

*Tabela 11. Parâmetros de custos: acompanhamento e complicações*

<b>Variável</b>	<b>Valor</b>
<b>Consulta médica</b>	R\$ 64,24
<b>Hemograma</b>	R\$ 11,92
<b>Ferritina sérica</b>	R\$ 28,58
<b>Tratamento de trombocitopenia</b>	R\$ 6.128,96
<b>Tratamento de neutropenia</b>	R\$ 1.914,44
<b>Acompanhamento anual de doença cardíaca</b>	R\$ 8.764,18
<b>Acompanhamento anual de diabetes</b>	R\$ 3.849,36

## 2.2. Resultados

Os resultados do modelo de custo-efetividade são apresentados na Tabela 12. Com aplicação da taxa de desconto, o incremento em termos de AVG com a lenalidomida foi de 0,81, sendo idêntico ao ganho médio de QALYs. O custo incremental, também com a utilização da taxa de desconto de 5%, foi de R\$ 269.025, gerando relações de custo-efetividade incremental de R\$ 333.613 por AVG e R\$ 332.031 por QALY (a diferença deve-se a arredondamentos). Os resultados de cada variável, também mostrados sem a taxa de desconto, são apresentados abaixo.

*Tabela 12. Resultados da análise de custo-efetividade*

Parâmetro	Resultado
Expectativa de vida média – placebo/cuidado usual (sem desconto)	4,47
Expectativa de vida média – lenalidomida (sem desconto)	5,61
Incremento na expectativa de vida (sem desconto)	1,15
QALY médio – placebo/cuidado usual (sem desconto)	2,76
QALY médio – lenalidomida (sem desconto)	3,80
QALY incremental (sem desconto)	1,05
Custo médio por paciente -placebo/cuidado usual (sem desconto)	R\$ 302.089
Custo médio por paciente – lenalidomida (sem desconto)	R\$ 614.517
Custo incremental (sem desconto)	R\$ 312.429
RCEI (R\$/AVG, sem desconto)	R\$ 272.707
RCEI (R\$/QALY, sem desconto)	R\$ 298.464
Expectativa de vida média – placebo/cuidado usual (com desconto)	3,88
Expectativa de vida média – lenalidomida (com desconto)	4,69
Incremento na expectativa de vida (com desconto)	0,81
QALY médio – placebo/cuidado usual (com desconto)	2,40
QALY médio – lenalidomida (com desconto)	3,21
QALY incremental (com desconto)	0,81
Custo médio por paciente -placebo/cuidado usual (com desconto)	R\$ 262.736
Custo médio por paciente – lenalidomida (com desconto)	R\$ 531.761
Custo incremental (com desconto)	R\$ 269.025
RCEI (R\$/AVG, com desconto)	R\$ 333.613
RCEI (R\$/QALY, com desconto)	R\$ 332.031

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

### **3. ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

A análise de impacto orçamentário foi realizada em um horizonte temporal de 5 anos, conforme preconizado pela Diretriz Brasileira para Estudos de Impacto Orçamentário<sup>21</sup>. Não foi utilizada taxa de desconto, conforme preconizada na mesma diretriz. O custo principal levado em consideração foi o uso de lenalidomida, e a principal economia potencial, a redução de transfusões sanguíneas. Abaixo é feita a descrição metodológica em detalhes, seguida dos resultados.

#### **3.1. Metodologia**

##### **3.1.1. Tamanho da população alvo**

O primeiro passo para realizar a análise de impacto orçamentário é a estimativa do tamanho da população alvo, isto é, pacientes com SMD na saúde suplementar brasileira, com deleção 5q, com risco baixo a intermediário e que fossem dependentes de transfusão. Foram buscados dados nacionais e, na ausência destes, parâmetros internacionais.

O tamanho da população da saúde suplementar foi buscado no TABNET da ANS<sup>22</sup>, onde, em 10/09/2018, era apontado que a população atendida pela saúde suplementar no Brasil era de 47.281.079 beneficiários<sup>22</sup>. Não consideramos crescimento orgânico do tamanho da população coberto pela ANS, uma vez que o mesmo está estável (com pequenas oscilações positivas e negativas) há pelo menos 7 anos, estando inclusive abaixo do patamar registrado em 2016, por exemplo.

Para a prevalência e incidência de SMD, foi feita busca na literatura, no portal PubMed, com termos relacionados à doença, assim como com o uso da palavra *prevalence*, *incidence* e *epidemiology*, tanto como palavras-texto como MeSH terms. Também foi feita busca no portal LILACS. A literatura sobre o tema é escassa, e as estimativas, bastante imprecisas. Foi julgado como estudo mais robusto para prevalência uma publicação alemã, referente a um estudo de base populacional, que verificou uma prevalência de 17,8 casos por 100.000 habitantes<sup>23</sup>. Esta cifra de



prevalência, aliás, configuram a SMD como uma doença rara, considerando o conceito da Organização Mundial da Saúde para tal, onde é definido que doenças com prevalência populacional abaixo de 65 por 100.000 indivíduos são raras<sup>24</sup>.

Para a incidência, o estudo considerado como de maior qualidade foi um trabalho americano, que verificou incidência de 4 casos para cada 100.000 habitantes<sup>25</sup>. Esse número é muito próximo de outra publicação do estudo alemão supracitado, que verificou incidência de 4,15 em cada 100.000 indivíduos<sup>26</sup>.

Para a proporção de pacientes com deleção 5q, foi localizado estudo brasileiro, onde foram incluídos 345 pacientes com SMD de São Paulo e Fortaleza, com diagnóstico feito entre 1987 e 2012. Nesta casuística, foi verificada uma prevalência de 18,7% desta alteração citogenética<sup>27</sup>. Para a proporção de pacientes com risco baixo ou intermediário 1, este mesmo estudo brasileiro proveu estimativa de 75,6%, valor utilizado no caso base do modelo. Digno de nota, foi localizado também um compêndio de 6 *surveys* americanos, os quais, em conjunto, incluíram uma casuística de aproximadamente 4.500 pacientes<sup>28</sup>. Em cada um dos 6 estudos, a proporção teve pouca variabilidade, ficando entre 77% e 79% dos pacientes. Portanto, o dado oriundo da casuística brasileira se mostrou próximo de estimativas internacionais, com amostragens maiores de pacientes.

Para a proporção de pacientes com dependência transfusional, não foram localizados dados nacionais. Foi então usada estimativa baseada em 30 centros europeus, os quais reportaram 39% de dependência em pacientes com SMD de baixo risco, e 50% nos de risco intermediário-1<sup>29</sup>. Foi feita média aritmética desses valores, sendo usado então o parâmetro de 44,5% no modelo de impacto orçamentário.

O último parâmetro necessário para definir o tamanho da população que receberia a lenalidomida foi a curva de adoção. O mesmo foi definido após deliberação do painel de especialistas citado na seção 2.1.2.3, sendo proposta uma taxa de utilização de 50% no 1º ano, subindo para 60% no ano 2 e 70% no ano 3, esta mantendo-se estável até o ano 5.

Aplicando-se os dados de incidência e prevalência, assim como a segmentação da população (proporção de deleção 5q, risco baixo e intermediário 1, dependentes de

transfusão), temos uma população alvo para o tratamento no 1º ano de 529 pacientes, e, dos anos 2 a 5, novas coortes de 119 indivíduos cada. Aplicando-se a curva de adoção mencionada acima, o número efetivo de pacientes no 1º ano que seriam tratados é de 265 (50% dos 519 pacientes prevalentes); já no ano 2, 71 novos pacientes iniciariam o tratamento (60% dos 119 pacientes incidentes); nos anos 3, 4 e 5, 83 novos pacientes novos em cada ano (70% dos 119 pacientes incidentes).

Importante comentar que, no preenchimento do FormRol, 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 incidência, prevalência e mortalidade de SMD da população em geral, onde cada valor obtido foi multiplicado por 18,7%, por 75,6% e por 44,5%, que são, respectivamente, as proporções de pacientes com del(5q), de risco baixo ou intermediário 1 e com dependência transfusional. Desta forma, chegamos na população potencial dos anos 1 a 5. Porém, aqueles números preenchidos não correspondem exatamente à população alvo usada no modelo, pois aqui a mortalidade é ditada pela evolução dos pacientes ao longo do seguimento no modelo de custo-efetividade.

### **3.1.2. Custos e economias potenciais**

Os custos de lenalidomida são oriundos da CMED, considerando preço fábrica com 18% de ICMS, revisado em 10/09/2018. Naquele momento, o valor da caixa com 21 comprimidos de 10 mg era de R\$16.740,47, e de 5mg, de R\$15.966,44. Para o cálculo do custo com a lenalidomida em 5 anos por paciente, entretanto, o racional é extremamente complexo. A dose inicial preconizada (e prevista em bula) de lenalidomida para SMD é de 10 mg durante 21 dias a cada ciclo de 28 dias. Porém, pacientes que necessitem interrupção (decorrente de eventos adversos, por exemplo) farão retomada com 5 mg diários, e, se for necessária nova interrupção, o uso passa a ser em 5 mg em dias alternados. De acordo com o ensaio clínico MDS-004, houve redução de dose pela ocorrência de eventos adverso em 55% dos pacientes, com uma segunda redução de dose sendo necessária em 14,5%<sup>2</sup>. Quando a redução de dose é feita, a mesma é precedida de interrupção momentânea do tratamento, a qual pode ter

duração variável. Além disso, no longo prazo (como durante o horizonte temporal de 5 anos), o tratamento pode deixar de funcionar (o que levaria à interrupção definitivo do seu uso), e a mortalidade dos pacientes é considerável – observando a curva de sobrevida do MDS-004, em 2 anos aproximadamente 77% dos pacientes estão vivos, e, em 4 anos, 46% estão vivos.

Considerando todas as variáveis acima, seria extremamente complexo – e, provavelmente, inacurado – fazer uma projeção de custos de uso de lenalidomida por paciente, em 5 anos, sem um modelo preditivo mais elaborado. Deste modo, optamos por utilizar, para a previsão de custos de lenalidomida, o modelo de custo-efetividade descrito previamente, o qual apresenta, em detalhe, o custo acumulado ao longo do tempo de lenalidomida por paciente. Esse modelo é alimentado por dados do MDS-004, e tem ciclos mensais, de forma que a minúcia dos dados de interrupções, reinícios, redução de dose e mortalidade são considerados. Na Tabela 12, que também apresenta os demais parâmetros do modelo, pode ser visto o custo anual médio de lenalidomida, por paciente, calculado no modelo de custo-efetividade. O custo do 1º ano de cada paciente é de cerca de R\$ 120 mil, caindo para R\$ 23 mil no ano 5.

O outro parâmetro oriundo do modelo de custo-efetividade é o custo relacionado às transfusões de hemácias e plaquetas. Após a inserção dos valores de bolsas de hemácias e plaquetas, assim como o custo do ato médico de acompanhamento da transfusão, descritos na seção 2.1.2.3 “Parâmetros de custos”, o modelo calcula os custos totais de transfusão ano a ano, tanto para os pacientes em uso de lenalidomida como nos do grupo controle. Desde modo, é possível obter, portanto, qual o custo médio adicional que um paciente que não recebe lenalidomida terá secundário ao incremento de transfusões, no horizonte de 5 anos. Tais valores são mostrados na Tabela 13.

Tabela 13. Parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário

Variável	Valor	Fonte
Dados epidemiológicos		
População ANS	47.281.079	Site ANS (consultado em 10/09/2018)
Prevalência SMD (por 100.000)	17,80	26
Proporção del(5q)	18,70%	27
Proporção low/int-1	75,60%	27
Proporção transfusão dependente	44,50%	29
Incidência (por 100.000)	4	25
Custos		
Lenalidomida caixa com 21 cp 10 mg	R\$16.740,47	CMED (10 de setembro de 2018)
Lenalidomida caixa com 21 cp 5 mg	R\$15.966,44	
Curva de adoção		
Utilização no ano 1	50%	Opinião de especialista
Utilização no ano 2	60%	
Utilização no ano 3	70%	
Utilização no ano 4	70%	
Utilização no ano 5	70%	
Unidade de hemácias	R\$1.139,89	CBHPM, 2010
Unidade de plaquetas	R\$841,15	CBHPM, 2010
Ato médico de transfusão	R\$240,91	CBHPM, 2010
Custo acumulado total anual com lenalidomida (valor médio por paciente)		
Ano 1	R\$120.114,00	Modelo de custo-efetividade
Ano 2	R\$70.178,00	
Ano 3	R\$48.400,00	
Ano 4	R\$33.355,00	
Ano 5	R\$23.083,00	
Total 5 anos	R\$295.130,00	
Custo adicional com transfusões, comparação controle versus lenalidomida (valor médio por paciente)		
Ano 1	R\$27.322,32	Modelo de custo-efetividade
Ano 2	R\$22.211,52	
Ano 3	R\$12.554,60	
Ano 4	R\$5.719,20	
Ano 5	R\$1.160,62	
Total 5 anos	R\$68.968,26	

### **3.1.1. Análises de sensibilidade**

Dentre os parâmetros de custo, o com maior impacto no modelo e sujeito a uma incerteza importante (uma vez que foi construído a partir de pressupostos, e não de uma coleta primária de dados) era o custo de transfusão. Desse modo, nas análises de sensibilidade, variamos em 20% para mais e para menos o valor desse parâmetro. Todos os parâmetros epidemiológicos (prevalência, incidência, proporção de del(5q), dependência transfusional e risco baixo/intermediário-1) também são sujeitos à incerteza. Porém, os estudos epidemiológicos de SMD são baseados usualmente em amostras pequenas, sendo difícil quantificar adequadamente a incerteza das estimativas. Dessa forma, decidimos por também variar o tamanho da população alvo prevalente e incidente em mais ou menos 20%, para verificar o impacto de maior ou menor população alvo no impacto orçamentário.

### **3.2. Resultados**

O resultado da análise de impacto orçamentário é mostrado na Tabela 14. O custo anual total com lenalidomida é de cerca de R\$ 30 milhões ao ano, com pequenas variações. Anualmente, novos pacientes passam a ser tratados, porém pacientes que iniciam o tratamento deixam de fazê-lo por interrupção ou morte, além de redução de dose – o que justifica a relativa estabilidade do número. O custo total com lenalidomida em 5 anos seria de R\$ 143 milhões. Em paralelo a isto, a economia com transfusões evitadas é de cerca de R\$ 34 milhões em 5 anos, resultando, então, em um impacto orçamentário total da incorporação de lenalidomida de R\$ 108 milhões, já considerando custos e potenciais economias.

Se o custo de transfusões for 20% menor, a economia potencial com a redução das mesmas cai para 27 milhões, e o impacto orçamentário sobe para R\$ 115 milhões. Por outro lado, caso o custo de transfusão se mostre 20% maior, a economia com a redução destas seria de R\$ 41 milhões, e o impacto orçamentário global, de R\$ 101 milhões. Em termos do tamanho da população alvo, o impacto orçamentário em 5 anos cairia para R\$ 87 milhões, caso a mesma se mostrasse 20% menor do que a estimativa do caso base, e aumentaria para R\$ 130 milhões, caso o tamanho da população fosse 20% maior.

Tabela 14. Resultados da análise de impacto orçamentário

Dado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
<b><u>Custo com lenalidomida</u></b>						
População prevalente	R\$31.797.606,36	R\$18.578.120,94	R\$12.812.862,34	R\$8.830.021,15	R\$6.110.729,37	R\$78.129.340,16
População incidente 1	-	R\$8.574.635,42	R\$5.009.830,37	R\$3.455.153,89	R\$2.381.129,30	R\$19.420.748,98
População incidente 2	-	-	R\$10.003.741,33	R\$5.844.802,09	R\$4.031.012,87	R\$19.879.556,29
População incidente 3	-	-	-	R\$10.003.741,33	R\$5.844.802,09	R\$15.848.543,42
População incidente 4	-	-	-	-	R\$10.003.741,33	R\$10.003.741,33
<b>Custo total</b>	<b>R\$31.797.606,36</b>	<b>R\$27.152.756,36</b>	<b>R\$27.826.434,04</b>	<b>R\$28.133.718,46</b>	<b>R\$28.371.414,96</b>	<b>R\$143.281.930,18</b>
<b><u>Economia com transfusões</u></b>						
População prevalente	R\$7.232.999,09	R\$5.880.023,11	R\$3.323.562,02	R\$1.514.035,56	R\$307.248,42	R\$18.257.868,20
População incidente 1	-	R\$1.950.471,67	R\$1.585.624,21	R\$896.241,44	R\$408.279,25	R\$4.840.616,57
População incidente 2	-	-	R\$2.275.550,28	R\$1.849.894,91	R\$1.045.615,02	R\$5.171.060,20
População incidente 3	-	-	-	R\$2.275.550,28	R\$1.849.894,91	R\$4.125.445,19
População incidente 4	-	-	-	-	R\$2.275.550,28	R\$2.275.550,28
<b>Economia total</b>	<b>R\$7.232.999,09</b>	<b>R\$7.830.494,78</b>	<b>R\$7.184.736,50</b>	<b>R\$6.535.722,20</b>	<b>R\$5.886.587,88</b>	<b>R\$34.670.540,45</b>
<b>Impacto orçamentário</b>	<b>R\$24.564.607,26</b>	<b>R\$19.322.261,59</b>	<b>R\$20.641.697,53</b>	<b>R\$21.597.996,26</b>	<b>R\$22.484.827,08</b>	<b>R\$108.611.389,73</b>

#### 4. REFERÊNCIAS

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Final appraisal determination – Lenalidomide for treating myelodysplastic syndromes associated with an isolated deletion 5q cytogenetic abnormality. Aug 2014. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta322/documents/myelodysplastic-syndrome-deletion-5q-lenalidomide-id480-final-appraisal-determination-document2>>. Acesso em: 05 jan 2019.
2. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* 2011;118:3765-76.
3. Celgene Ltd. Data on File: CSR MDS-004. 2010.
4. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* 2011;118:3765–76.
5. Jabbour E, Kantarjian HM, Koller C, Taher A. Red blood cell transfusions and iron overload in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2008;112:1089–95.
6. Kontoghiorghe GJ, Pattichi K, Hadjigavriel M, Kolnagou A. Transfusional iron overload and chelation therapy with deferoxamine and deferiprone (L1). *Transfus Sci* 2000;23:211–23.
7. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23:7594–603.
8. Wahlin A, Markevarn B, Golovleva I, Nilsson M. Prognostic significance of risk group stratification in elderly patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2001;115:25–33.
9. Jaeger M, Aul C, Sohngen D, Germing U, Schneider W. [Secondary hemochromatosis in polytransfused patients with myelodysplastic syndromes]. *Beitr Infusionsther* 1992;30:464–8.
10. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica* 2011;96:1433–40.
11. Goss TF, Szende A, Schaefer C, et al. Cost effectiveness of lenalidomide in the treatment of transfusion-dependent myelodysplastic syndromes in the United States. *Cancer Control* 2006;13 Suppl:17–25.
12. Szende A, Schaefer C, Goss TF, et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:81.
13. Buckstein R, Jang K, Friedlich J, et al. Estimating the prevalence of myelodysplastic syndromes in patients with unexplained cytopenias: a retrospective study of 322 bone marrows. *Leuk Res* 2009;33:1313–8.
14. Buckstein R, Alibhai SM, Lam A, et al. The health-related quality of life of MDS patients is impaired and most predicted by transfusion dependence, hemoglobin and age. *Leuk Res* 2011;35.
15. Fryback DG, Dasbach EJ, Klein R, et al. The Beaver Dam Health Outcomes Study: initial catalog of health-state quality factors. *Med Decis Making* 1993;13:89–102.
16. Wong JB, Koff RS, Tine F, Pauker SG. Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1995;122:664–75.
17. Kind P, Hardman G, Macran S. UK population norms for EQ-5D1999 Nov.
18. Tabela CBHPM – Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos 2016. Disponível em: <<http://www.crbpm.org.br/download.php?id=360>>. Acesso em: 10 set 2018.

19. Bahia L, Eliaschewitz FG, Franco L, et al. Diaps 79, preliminary report of an observational study of costs of type 2 diabetes mellitus (T2DM) treatment in the Brazilian private health-care system (PHS). *Value in Health* 2010;13:A285.
20. Araujo DV, Tavares LR, Veríssimo R, Ferraz MB, Mesquita ET. Cost of heart failure in the unified health system. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005;84:422-7.
21. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VC, Elias FT, d'Oliveira AL, Polanczyk CA. [Guidelines for budget impact analysis of health technologies in Brazil]. *Cadernos de saúde pública* 2012;28:1223-38.
22. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Tabnet. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/anstabnet/>. Acesso em: 10 set 2018. .
23. Neukirchen J, Schoonen WM, Aul C, Haas R, Gattermann N, Germing U. Incidence and Prevalence of Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS) in Düsseldorf 1996-2005. *Blood* 2009;114:1774.
24. Passos-Bueno MR, Bertola D, Horovitz DD, de Faria Ferraz VE, Brito LA. Genetics and genomics in Brazil: a promising future. *Molecular genetics & genomic medicine* 2014;2:280-91.
25. Zeidan AM, Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes: Why characterizing the beast is a prerequisite to taming it. *Blood reviews* 2019;34:1-15.
26. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry. *Leuk Res* 2011;35:1591-6.
27. Belli CB, Pinheiro RF, Bestach Y, et al. Myelodysplastic syndromes in South America: a multinational study of 1080 patients. *American journal of hematology* 2015;90:851-8.
28. Sekeres MA, Schoonen WM, Kantarjian H, et al. Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes: results of six cross-sectional physician surveys. *Journal of the National Cancer Institute* 2008;100:1542-51.
29. Balducci L. Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: impact on outcomes and quality of life. *Cancer* 2006;106:2087-94.



## Apêndice 1 – Detalhes adicionais do modelo de custo-efetividade

### Sumário – Apêndice 1

<b>1. Pacientes .....</b>	<b>34</b>
<b>2. Estrutura do modelo .....</b>	<b>34</b>
<b>3. Tecnologia .....</b>	<b>37</b>
<b>4. Parâmetros clínicos e variáveis .....</b>	<b>39</b>
4.1. Visão geral das transições entre estados de saúde .....	39
4.2. Fontes dos dados.....	41
4.2.1. Resposta ao tratamento e duração da resposta .....	41
4.2.2. Transfusões de sangue .....	48
4.2.3. Quelação de ferro.....	50
4.2.4. Progressão para LMA .....	52
4.2.5. Mortalidade.....	55
4.2.6. Eventos adversos e complicações .....	61
4.2.7. Experiência do paciente .....	63
4.2.8. Eventos adversos.....	66
4.2.9. Dados de qualidade de vida usados na análise de custo-efetividade .....	67
<b>5. Referências.....</b>	<b>69</b>

## 1. Pacientes

Foi conduzida uma avaliação de custo-efetividade, a qual teve como população alvo pacientes com características semelhantes aos do estudo principal sobre lenalidomida em síndromes mielodisplásicas (SMD) com deleção do 5q [del(5q)] – o ensaio clínico MDS-004.<sup>1</sup>

Existem duas populações de análise no estudo MDS-004: intenção de tratar (ITT) e intenção de tratar modificada (mITT). A população ITT abrange todos os participantes do estudo, enquanto a mITT é um subgrupo de todos os pacientes com um diagnóstico documentado de risco baixo a intermediário-1 de SMD, anemia dependente de transfusão de eritrócitos e administração de pelo menos uma dose do medicamento do estudo. Os dados de eficácia para ambos são apresentados no relatório do estudo; contudo, foi definido pelo uso da população ITT no caso base. O uso da população mITT reduz consideravelmente o conjunto de dados disponíveis, sem que nenhuma diferença significativa seja observada nos principais desfechos entre os braços do estudo.

## 2. Estrutura do modelo

O modelo foi desenvolvido no Excel (Microsoft) usando metodologia baseada em coortes de Markov. Um esquema do modelo é apresentado na Figura 1. A estrutura do modelo foi escolhida para abranger as principais facetas da SMD. Há três características principais para o tratamento de SMD associadas a uma del(5q), e elas são refletidas no modelo:

1. As necessidades de transfusão de um paciente, ou seja, se ele é independente ou dependente de transfusão, com o último estando sujeito a risco aumentado de doença cardíaca;
2. Se um paciente precisa de quelação de ferro após determinada quantidade de transfusões e, portanto, com risco de outras complicações;
3. Se um paciente progrediu para leucemia mieloide aguda (LMA).

O modelo é baseado principalmente em dados do estudo MDS-004, o qual é complementado por dados da literatura e de opinião clínica.

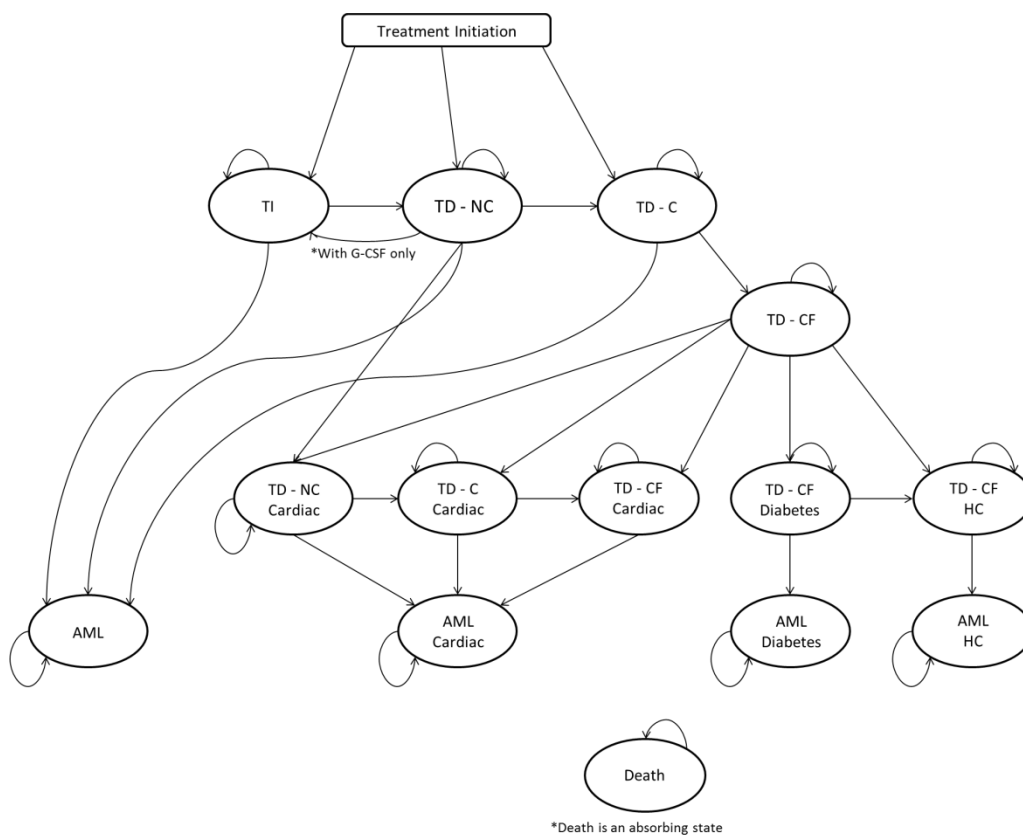


Figura 1. Estrutura do modelo

**Nota:** AML: leucemia mieloide aguda; C: quelação; Cardiac: doença cardíaca; CF: falha de quelação; HC: complicações hepáticas; NC: sem quelação; TD: dependente de transfusão; TI: independente de transfusão.

O modelo é composto por 14 estados de saúde, conforme mostrado na Tabela 1, os quais foram selecionados com base nas três principais características clínicas da SMD. As complicações (cardíacas, hepáticas e diabetes) associadas à dependência de transfusão e à quelação de ferro incluídas no modelo foram selecionadas com base nos eventos adversos relevantes.

Tabela 1. Descrições dos estados de saúde, apresentados na Figura 1.

Estado de saúde	Descrição
<b>TI</b>	Independência de transfusão – sem necessidade de transfusões de eritrócitos
<b>TD-NC</b>	Dependência de transfusão sem necessidade de quelação de ferro
<b>TD-NC Cardiac</b>	Dependência de transfusão sem necessidade de quelação de ferro e doença cardíaca devido à dependência de transfusão
<b>TD-C</b>	Dependência de transfusão com resposta à quelação de ferro
<b>TD-C Cardiac</b>	Dependência de transfusão com resposta à quelação de ferro e doença cardíaca devido à dependência de transfusão
<b>TD-CF</b>	Dependência de transfusão e não resposta à quelação de ferro
<b>TD-CF Cardiac</b>	Dependência de transfusão e não resposta à quelação de ferro e com doença cardíaca
<b>TD-CF Diabetes</b>	Dependência de transfusão e não resposta à quelação de ferro e com diabetes por reação adversa à sobrecarga de ferro
<b>TD-CF HC</b>	Dependência de transfusão e não resposta à quelação de ferro e com complicações hepáticas decorrentes de reações adversas à sobrecarga de ferro
<b>AML</b>	Leucemia mieloide aguda
<b>AML Cardiac</b>	LMA e doença cardíaca por dependência de transfusão
<b>AML Diabetes</b>	LMA e diabetes por reação adversa à sobrecarga de ferro
<b>AML HC</b>	LMA e complicações hepáticas por reação adversa à sobrecarga de ferro
<b>Death</b>	Óbito

*Nota: LMA: Leucemia mieloide aguda.*

Conforme descrito acima, três aspectos principais da condição são abrangidos pelo modelo, a saber: o *status* de transfusão do paciente, se o paciente precisa de quelação de ferro após determinada quantidade de transfusões, e se o paciente progrediu para LMA. A estrutura do modelo reflete esses fatores clínicos.

O primeiro estágio da progressão da doença é definido por um paciente ser ou não dependente de transfusões de sangue (dependência ou independência de transfusão) e o segundo pela progressão para LMA. Esses pontos foram baseados nos dados do estudo MDS-004. Na Tabela 2, a seguir, estão apresentadas as principais características da análise econômica.

Tabela 2. Principais características da análise econômica

Fator	Valor escolhido	Justificativa
<b>Horizonte temporal</b>	20 anos	Representa um horizonte de tempo de vida com base na idade média de 67 anos do paciente conforme o estudo MDS-004
<b>Duração do ciclo</b>	4 semanas	Reflete o intervalo de dose para lenalidomida
<b>Correção de meio do ciclo</b>	Não	Não necessária devido à curta duração do ciclo (28 dias)
<b>Os efeitos na saúde foram medidos em QALY?</b>	Sim	Recomendações da Diretriz de Avaliação Econômica do MS
<b>Desconto de 5% para utilidades e custos</b>	Sim	Recomendações da Diretriz de Avaliação Econômica do MS
<b>Perspectiva</b>	ANS	Recomendações da Diretriz de Avaliação Econômica do MS

*Nota: MS: ministério da saúde, QALY: anos de vida ajustados pela qualidade.*

### 3. Tecnologia

A lenalidomida é avaliada no modelo conforme a indicação em bula (isto é, dose inicial de 10mg), levando em consideração as interrupções da dose e as titulações observadas no estudo principal MDS-004. No caso base do modelo, o cuidado paliativo (CP)/terapia de suporte é considerado como sendo baseado especialmente em transfusões de sangue para pacientes dependentes de transfusão.

O esquema de dosagem da lenalidomida no modelo é baseado no estudo MDS-004, no qual os pacientes começaram o tratamento com uma dose contínua de 10 mg por dia. No modelo, assim como no estudo, os pacientes passam por 21 dias contínuos de tratamento em 28 dias. Os pacientes do estudo puderam fazer até duas interrupções no tratamento, geralmente devido a eventos adversos (discutidos a seguir). Todos os pacientes do modelo no braço da lenalidomida continuam em tratamento até que se entenda que eles deixaram de responder a ele (ou seja, que se tornaram dependentes de transfusão).

O modelo inclui um período de avaliação da resposta, durante o qual todos os pacientes passam por terapia, mesmo que não tenham respondido ao tratamento. O tempo necessário para determinar se não há resposta é de 84 dias – ou três ciclos de tratamento.

O protocolo do estudo especificou 56 ou 182 dias para determinar o *status* de transfusão. No entanto, após 56 dias, apenas 76,25% dos pacientes do MDS-004 que tiveram uma resposta importante responderam. Embora o protocolo do estudo tenha especificado um período de 56 ou 182 dias para determinar o *status* de transfusão, o modelo usa um período de avaliação de 84 dias. Isso permite que uma quantidade maior de pacientes atinja uma resposta importante: 96,25% dos respondentes à lenalidomida o fazem em 84 dias.

No estudo, alguns pacientes classificados como respondentes fizeram uma ou mais interrupções breves no tratamento. Como a lenalidomida não é administrada durante essas interrupções, não há custos de tratamento para esses pacientes durante o período especificado.

Como no estudo, o modelo tem duas interrupções de tratamento, período no qual o paciente não recebe tratamento com lenalidomida. Elas são refletidas no modelo com 64% dos pacientes ITT que estão em tratamento (não respondentes e respondentes) passando por uma interrupção da primeira dose, correspondendo às proporções observadas no estudo MDS-004. O custo do tratamento é ajustado para levar em consideração essas interrupções de tratamento. Não houve necessidade de ajustar os desfechos clínicos de maneira semelhante, uma vez que os dados de eficácia para a população ITT usada no modelo já levam em consideração por essas interrupções.

O tempo médio para interrupção no estudo foi de 50 dias. As interrupções duraram por uma média de 27 dias. Após a interrupção da dose, os pacientes retomaram o tratamento com uma dose menor de 5 mg administrada por 28 dias por ciclo (conforme o estudo). Dos pacientes que passaram pela primeira interrupção da dose, 62% passaram por uma segunda interrupção após um tempo médio de 86 dias a partir do início da primeira. A duração média da segunda interrupção foi de 24 dias. Após a

segunda interrupção da dose, os pacientes retomaram o tratamento com uma dose de 5 mg administrada durante 14 dias por ciclo (conforme o estudo).

Intervenções de tratamento breves semelhantes e modificações de dose podem ser esperadas na prática clínica da vida real. Por exemplo, no Reino Unido, há uma quantidade limitada de prescrição de lenalidomida para pacientes com SMD por meio do *Cancer Drugs Fund*. A análise de pacientes começando com 10 mg de lenalidomida indicou que há uma probabilidade de 23% de que os pacientes passem a receber uma dose menor.<sup>2</sup> Também há evidências semelhantes disponíveis nos EUA, onde a lenalidomida para o tratamento de SMD com del(5q) está no mercado desde 2005.<sup>3</sup> Associações estatísticas não podem ser feitas a partir dos dados disponíveis, no entanto, indicam que a mudança para uma dose mais baixa pode ser esperada por razões como EA. Os pacientes permanecem sob lenalidomida até serem identificados como não respondentes e serem retirados do tratamento.

Nenhum requisito ou custo de monitoramento adicional está associado aos problemas de dosagem discutidos acima. No modelo, presume-se que os pacientes estão sendo monitorados semanalmente até 56 dias, a cada 2 semanas até 84 dias e a cada 4 semanais depois disso.

#### **4. Parâmetros clínicos e variáveis**

##### **4.1. Visão geral das transições entre estados de saúde**

A transição entre os estados de saúde é derivada da seguinte forma:

1. Para determinar se um paciente responde ou não ao tratamento, inicialmente são usadas taxas de resposta de 84 dias a partir dos dados do estudo:
  - a) Se um paciente responder, ele entra no estado de saúde “Independente de transfusão” (TI).
  - b) Se ele não responder e não tiver recebido unidades de eritrócitos suficientes anteriormente para precisar de quelação no estudo, ele entra no estado de saúde “Dependente de transfusão sem quelação” (TD-NC).

- c) Se o paciente não responder e tiver recebido unidades de eritrócitos suficientes anteriormente para precisar de quelação no estudo, ele entra no estado “Dependente de transfusão com quelação” (TD-C).
2. Depois que o paciente atinge a resposta inicial, a probabilidade de resposta contínua é avaliada em cada ciclo. Se ele parar de responder, entrará no estado de saúde “Dependente de transfusão sem quelação” (TD-NC). O tempo para não resposta é estimado pelo ajuste de uma curva paramétrica à duração dos dados de resposta do MDS-004.
  3. Do estado de saúde “Dependente de transfusão sem quelação” (TD-NC), os pacientes progridem para o estado “Dependente de transfusão com quelação” (TD-C) assim que receberem unidades de eritrócitos suficientes para precisar de quelação. Os pacientes também podem progredir para o estado “Dependente de transfusão com doença cardíaca” (TD-NC Cardíaca) de acordo com o risco por ciclo de desenvolvimento de doença cardíaca.
  4. Do estado de saúde “Dependente de transfusão com quelação” (TD-C), os pacientes respondem à quelação e permanecem no mesmo estado de saúde ou não respondem à quelação e progridem para o estado de “Dependente de transfusão – falha de quelação” (TD-CF). Os pacientes no estado TD-C também correm o risco de progredir para doença cardíaca, entrando no estado TD-C Cardíaca. Esses dados foram retirados da literatura clínica.<sup>4,5</sup>
  5. No estado “Dependente de transfusão – falha de quelação” (TD-CF), os pacientes têm a chance de desenvolver diabetes ou complicações hepáticas, que estão associadas à insuficiência cardíaca (TD-CF Diabetes e TD-CF HC). Eles ainda podem desenvolver doenças cardíacas. Esses dados foram retirados da literatura clínica.<sup>4,5</sup>
  6. Os pacientes mantêm quaisquer complicações que tenham desenvolvido à medida que progridem pelos estados de saúde, inclusive quando entram nos estados de “Leucemia mieloide aguda” (AML).
  7. A chance de um paciente progredir para a LMA é determinada a partir dos dados do MDS-004, sendo menos provável que pacientes em um estado independente de transfusão evoluam para LMA.



8. No estudo MDS-004, e em outra fonte da literatura, um paciente ser dependente ou não de transfusão influencia significativamente sua sobrevida, sendo que pacientes independentes de transfusão sobrevivem por mais tempo. Portanto, a probabilidade de óbito em cada ciclo no modelo é determinada com base no status da resposta inicial: os pacientes independentes de transfusão têm um risco menor de mortalidade. As probabilidades de óbito baseadas na resposta/não resposta são aplicadas a todos os pacientes que não apresentam LMA. Uma vez que o paciente progride para LMA, há probabilidade aumentada de óbito aplicada com base na literatura publicada.

## **4.2. Fontes dos dados**

Os dados do estudo principal MDS-004 foram usados sempre que possível na modelagem de custos e resultados para pacientes com SMD del(5q). Não foi possível agrupar os dados do estudo anterior, MDS-003, já que se tratou de um ensaio clínico aberto de braço único, enquanto o MDS-004 foi um ensaio clínico randomizado controlado por placebo. Além disso, a avaliação de dosagem e o cronograma em ambos os estudos foram diferentes.<sup>1,6</sup>

As seções abaixo fornecem uma descrição completa de como os parâmetros clínicos são incluídos no modelo.

### **4.2.1. Resposta ao tratamento e duração da resposta**

#### **4.2.1.1. Resposta ao tratamento**

A resposta ao tratamento no modelo é definida como um paciente que atinge a independência de transfusão. Para o cálculo de custos, conforme observado anteriormente na Seção 3, a resposta é determinada após 84 dias. As taxas de resposta são incluídas na população ITT de acordo com a definição do tempo de resposta do

ensaio clínico, ou seja, um período ininterrupto de independência de transfusão por 56 dias consecutivos.

As taxas de resposta do caso base para lenalidomida e o recebimento de somente transfusões foram obtidos diretamente do ensaio MDS-004 e são mostrados na Tabela 3 abaixo. As taxas de resposta ao placebo são usadas para pacientes que recebem apenas tratamento de suporte.

*Tabela 3. Taxas de resposta para a população ITT – resposta definida como independência de transfusão de eritrócitos de 56 dias*

Tratamento	Média	IC95% (%)
<b>Lenalidomida</b>	60,90%	[48,4, 72,4]
<b>Placebo</b>	7,50%	[2,5, 16,6]

*Nota: IC95%: Intervalo de Confiança de 95%; ITT: Intention to treat – intenção de tratar.*

#### 4.2.1.2. Duração da resposta

A duração da resposta da lenalidomida no modelo se baseia nos dados relativos aos pacientes encontrados no estudo MDS-004. Com base nas observações do ensaio clínico, presume-se que, com o tempo, os pacientes que antes respondiam deixam de responder ao tratamento. Quando isso ocorre, presume-se que os pacientes mudam imediatamente para um estado de saúde dependente de transfusão. Essa é uma suposição conservadora, porque desconta qualquer efeito residual em potencial do tratamento, de modo que os pacientes podem continuar a estar em algum estado de resposta até certo ponto, afetando também os eventos adversos dependentes de transfusão e as taxas de mortalidade. Presume-se que os pacientes que são independentes de transfusão não precisam de quelação de ferro, o que seria esperado em pacientes dependentes de transfusão. Portanto, assim que param de responder ao tratamento, os pacientes passam primeiro para o estado de saúde “dependente de transfusão – sem necessidade de quelação de ferro”.

O MDS-004 é um estudo cruzado no qual quase metade dos pacientes foi recrutada para a fase aberta após a conclusão da fase duplo-cega de 52 semanas. Os

cruzamentos abertos dos pacientes são levados em conta enquanto extrapolarem as curvas de duração da resposta.

Foram usados testes log-rank para determinar se houve diferença significativa na duração da resposta, dependendo se o tratamento foi recebido como o primeiro ou segundo tratamento no estudo, ou seja, se o cruzamento dentro do estudo pode ter impactado nos resultados. Os resultados mostraram que a ordem em que os pacientes receberam tratamento (e, portanto, o cruzamento) não teve um impacto significativo na duração da resposta.

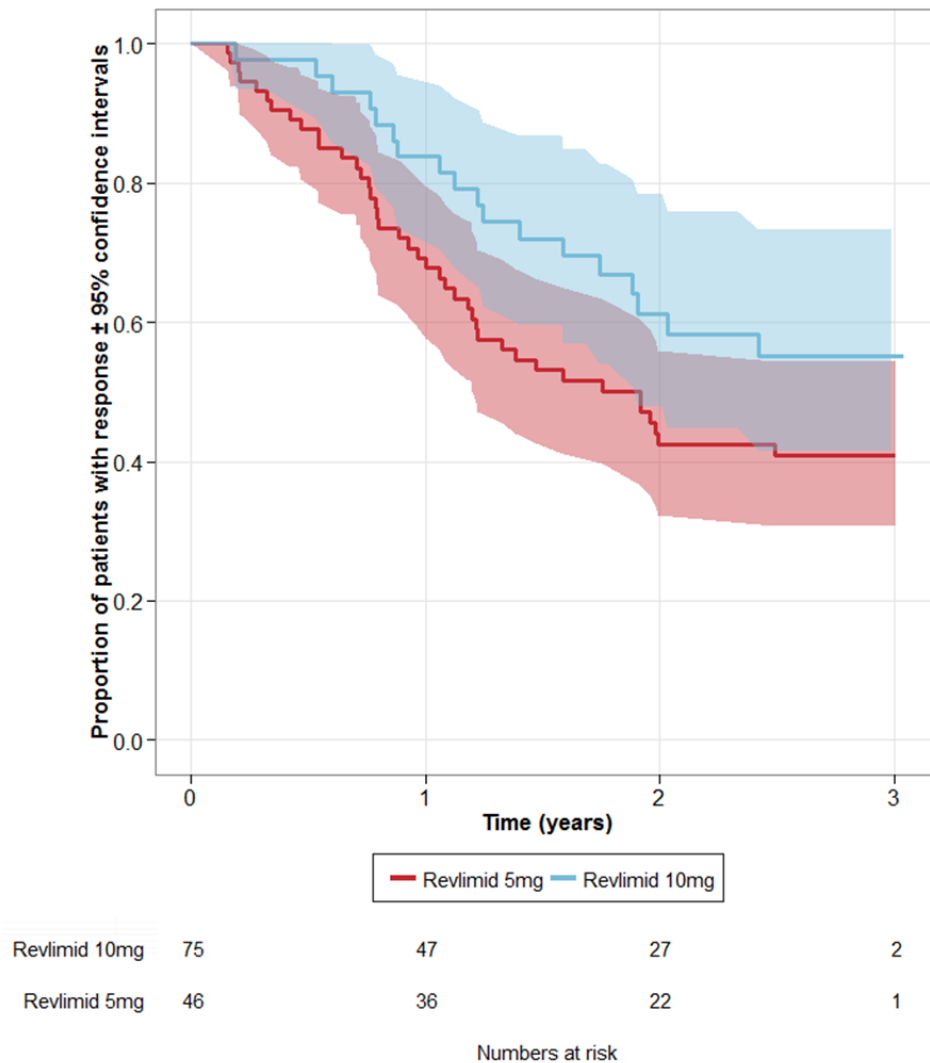
Para determinar o tempo em que os pacientes continuaram a responder ao tratamento, foram calculadas as curvas de resposta dos pacientes ITT que inicialmente receberam a dose de lenalidomida 10 mg. As curvas de resposta não puderam ser calculadas para pacientes no braço placebo, pois não houve respostas suficientes para fornecer dados para um ajuste de curva razoável (apenas cinco pacientes responderam, e quatro deles foram censurados). Portanto, a eficácia da dose de 5 mg de lenalidomida foi usada como um proxy para determinar as curvas de resposta para o braço de melhor tratamento de suporte no modelo. Provavelmente isso superestima o efeito do tratamento no braço comparador.

As curvas de duração da resposta paramétrica foram ajustadas aos dados para todos os pacientes que começaram com lenalidomida 10 mg ou 5 mg no estudo (funções de Weibull, logística logarítmica, log-normal e exponencial), e a qualidade do ajuste foi determinada usando o Índice Brier Integrado (IBS) e o Critério de Informação de Akaike (AIC). Quanto menor o valor de IBS, melhor o ajuste do modelo ou mais confiáveis serão as previsões futuras. Geralmente, esse método de avaliação é considerado superior ao uso do AIC ou do Critério de informação bayesiano (BIC), embora essas pontuações também sejam relatadas.<sup>7</sup>

As curvas com os menores AIC e IBS e o melhor ajuste visual são usadas para o modelo de caso base e são apresentadas a seguir:

- Dose inicial de 10 mg de lenalidomida: Distribuição log-normal
- Cuidado paliativo (estimado usando 5 mg de lenalidomida): Distribuição log-normal

A Figura 2 mostra a curva de resposta de Kaplan-Meier, com a porcentagem de pacientes que ainda respondem em cada ponto após o início do tratamento. A curva de placebo não é mostrada porque houve apenas um respondente mantido nesse braço experimental.



*Figura 2. Curva de Kaplan-Meier mostrando respondentes nos braços de tratamento de lenalidomida 10 mg e 5 mg*

Os modelos ajustados avaliados para resposta são mostrados na Figura 3 para lenalidomida 10 mg e 5 mg junto com seus gráficos de Kaplan-Meier.

A Figura 4 (mais abaixo) fornece os valores AIC e IBS para as curvas de resposta da lenalidomida 5 mg e 10 mg combinadas, fornecendo um caso para o uso do modelo log-normal ajustado com seu baixo valor de AIC e baixo erro de predição.

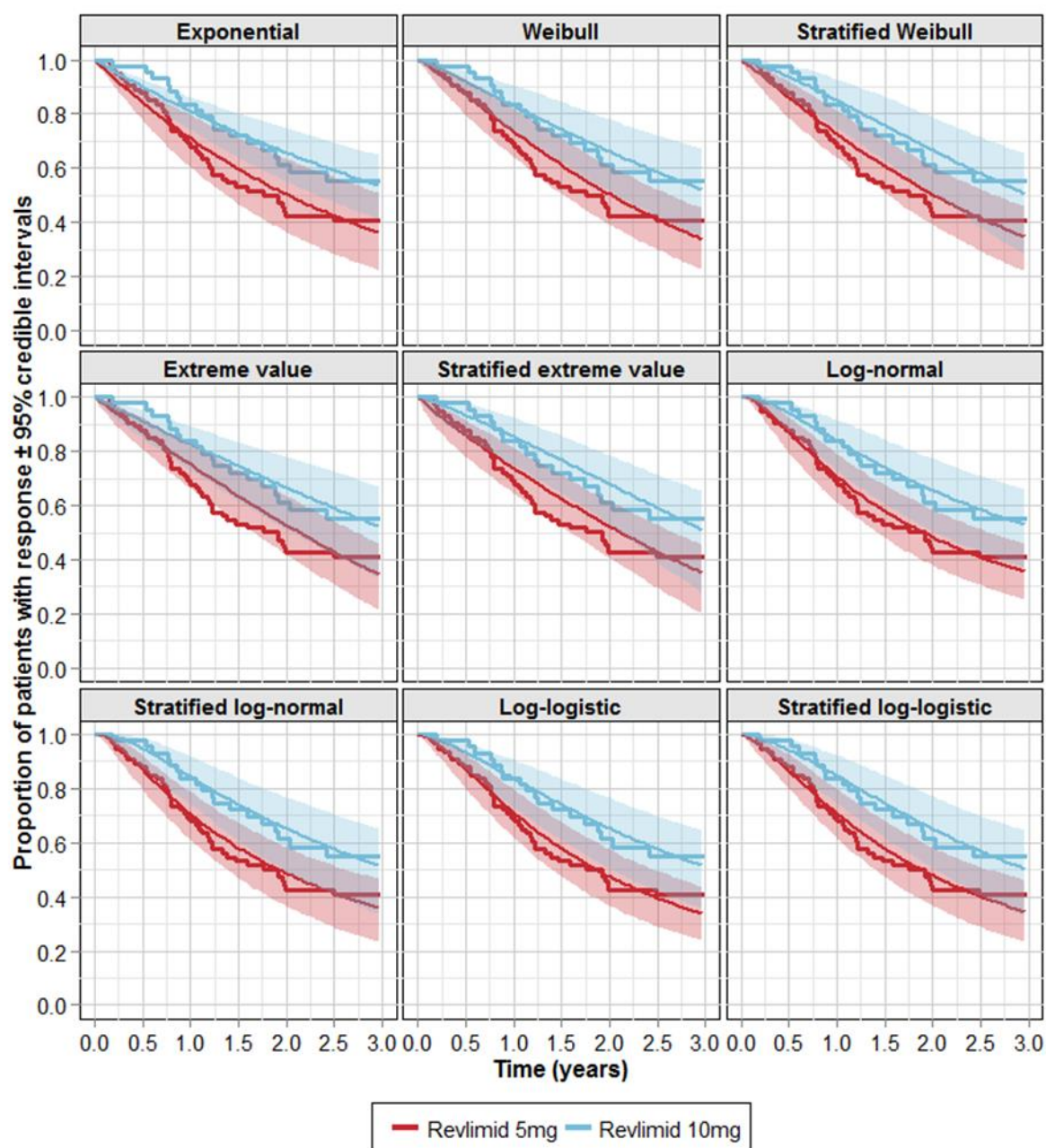
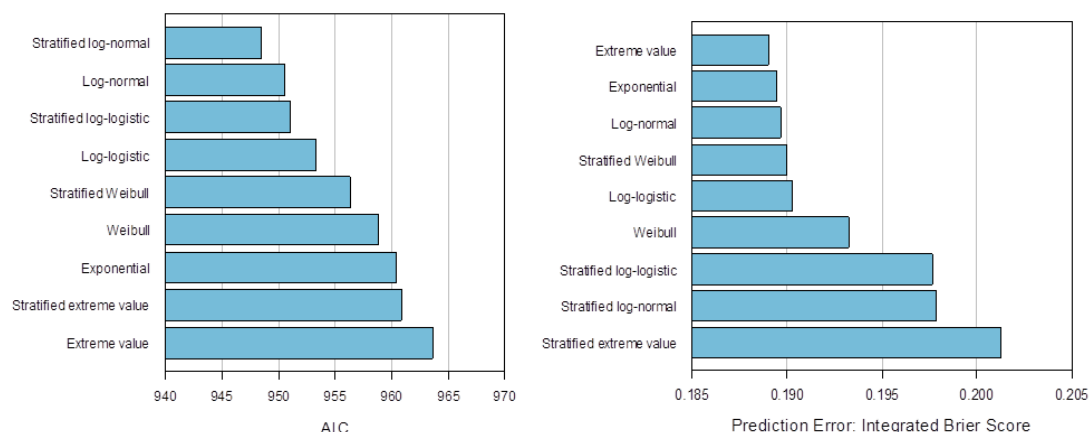


Figura 3. Modelos ajustados avaliados em relação aos respectivos gráficos de Kaplan-Meier



*Figura 4. Valores do AIC e IBS para curvas de resposta ajustadas*

A Figura 5 mostra as curvas de resposta ajustadas em 250 ciclos de tratamento. Conforme observado anteriormente, como não houve respondentes o suficiente no grupo placebo do ensaio clínico para uma tentativa de curva ajustada precisa, a curva de resposta de lenalidomida 5 mg tem sido usada para uma aproximação ao tempo de resposta de terapia de suporte. A lenalidomida 10 mg apresenta uma ligeira vantagem na duração da resposta em relação à melhor terapia de suporte; um benefício provavelmente conservador na realidade, uma vez que se espera que a lenalidomida 5 mg seja mais eficaz que o placebo.

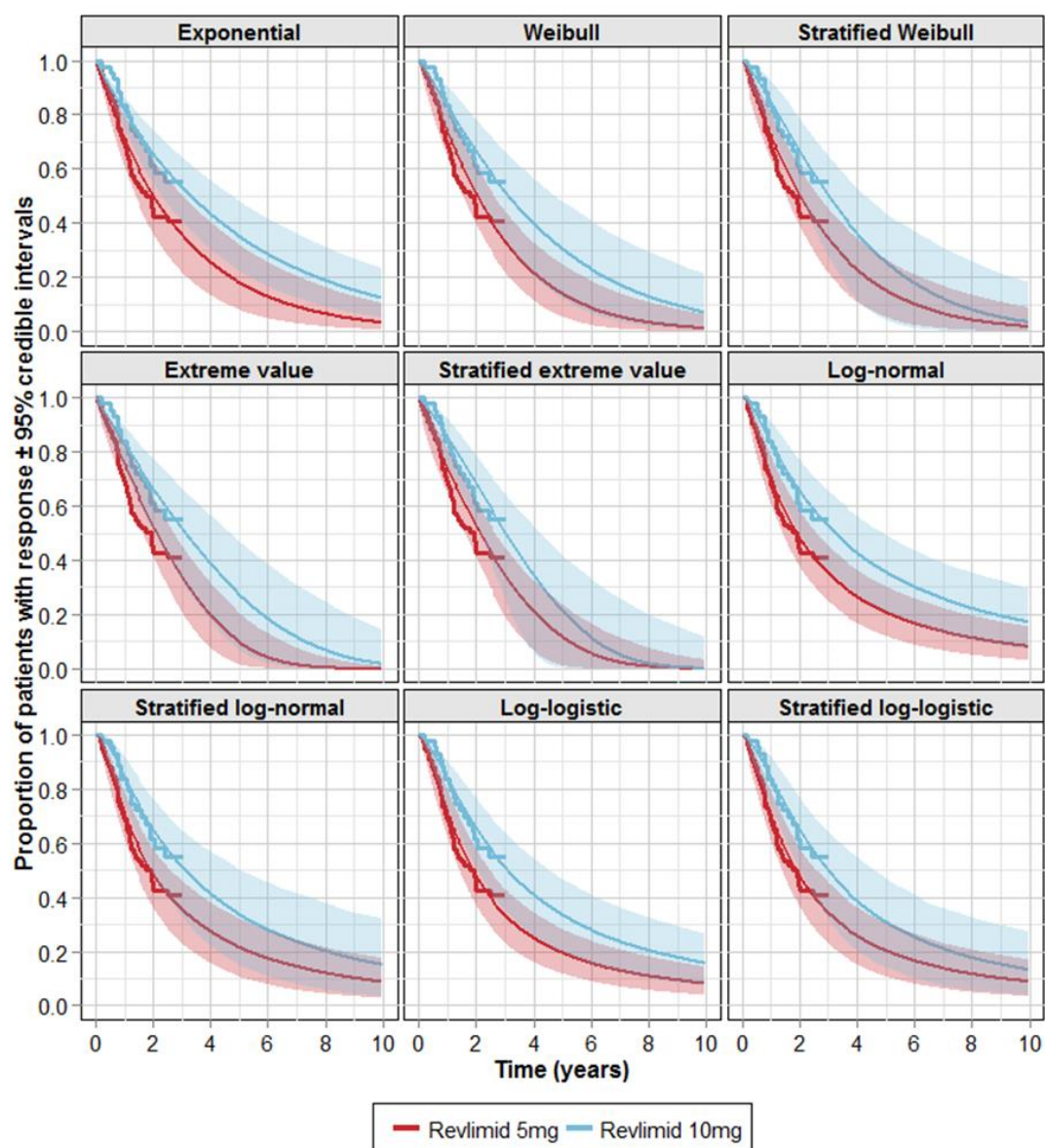


Figura 5. Curvas de resposta para lenalidomida 10 mg e melhor cuidado de suporte, com a lenalidomida 5 mg usada como um substituto para o melhor cuidado de suporte devido a observações insuficientes

Existe uma forte correlação entre a duração do tratamento com lenalidomida e a duração da resposta no estudo (coeficiente de correlação 0,70,  $p < 0,001$ ). Isso ampara a suposição de que a duração da resposta pode ser usada como um substituto para a duração do tratamento no modelo.

#### 4.2.2. Transfusões de sangue

##### 4.2.2.1. Taxa de transfusão de sangue

Presume-se que os pacientes nos estados de saúde dependentes de transfusão recebam transfusões de eritrócitos e transfusões de plaquetas para cada ciclo gastos nesses estados de saúde. A partir das informações do nível do paciente (*patient level information*) do estudo, é estimada uma quantidade média de unidades de eritrócitos/plaquetas transfundidas por ciclo e aplicada, em cada ciclo, a todos os pacientes nos estados transfusionais.

Não se presume nenhuma diferença nas taxas de transfusão de eritrócitos/plaquetas entre os diferentes estados de saúde de quelação de ferro. Por exemplo, pacientes no estado de saúde “dependente de transfusão – sem necessidade de quelação de ferro” têm a mesma taxa de transfusão que pacientes no estado de saúde “dependente de transfusão – quelação de ferro”.

As taxas médias de transfusão de sangue no modelo de caso base são retiradas do histórico de transfusão individual do paciente durante as semanas registradas antes da randomização, presentes nos dados do estudo MDS-004. Uma quantidade média de unidades de eritrócitos transfundidas por ciclo foi calculada usando o histórico de transfusão dos pacientes durante as semanas registradas antes da randomização, presente nos dados do ensaio MDS-004. As unidades de eritrócitos médias por ciclo de 28 dias, as unidades de eritrócitos médias por transfusão, as transfusões médias por ciclo de 28 dias e as unidades de eritrócitos por 8 semanas são, respectivamente, 4,49, 2,10, 2,13 e 2,94.

##### 4.2.2.2. Quantidade de transfusões por ciclo

A análise dos dados de pacientes para a quantidade média de transfusões por ciclo foi calculada a partir dos dados do ensaio MDS-004. Isso mostrou que um paciente recebe uma média de 2,10 unidades de eritrócitos por transfusão — com base nos dados do estudo, no qual essa quantidade de unidades foi fornecida por transfusão antes da randomização. Usando isso e a quantidade média de unidades de eritrócitos necessárias



por ciclo de 4,49, o paciente necessitará de 2,13 transfusões de eritrócitos por ciclo. Isso representa a quantidade de transfusões necessárias para fornecer 4,49 unidades de eritrócitos.

No modelo, presume-se que um paciente recebe em média 3,0 unidades de plaquetas por transfusão, com base nos dados do ensaio, no qual essa quantidade de unidades foi fornecida por transfusão antes da randomização. Usando isso e a quantidade média de unidades de plaquetas necessárias por ciclo de 0,06, presume-se que os pacientes necessitem de 0,02 transfusões de plaquetas por ciclo. Isso representa o número de transfusões necessárias para fornecer 0,06 unidades de plaquetas.

#### 4.2.2.3. Histórico prévio de transfusões

Os pacientes que tiveram uma quantidade total de unidades de eritrócitos maior que o limiar no qual a quelação de ferro é aplicada (ver abaixo) são excluídos dessa análise, pois se considera que eles iniciem o modelo no estado de quelação de ferro (8,00% dos pacientes).

Os pacientes que iniciaram o modelo no estado de saúde “sem necessidade de quelação de ferro” receberam uma média de 4,49 unidades de eritrócitos nas semanas anteriores (25 pacientes, DP: 0,86).

#### 4.2.2.4. Complicações relacionadas à dependência de transfusão

Pacientes que são dependentes de transfusão apresentam risco de complicações. No modelo, inclui-se o risco de doença cardíaca para representar esse risco aumentado. Os riscos de ocorrência de doença cardíaca e os custos associados são discutidos com mais detalhes mais adiante. A cada ciclo, os pacientes são avaliados quanto à ocorrência de complicações.

Se o paciente apresentar uma doença cardíaca, presume-se que ele incorrerá nos custos e em um decréscimo de utilidade em todos os ciclos restantes até o óbito,

incluindo a progressão à LMA. Aplica-se um pressuposto conservador de que um indivíduo não pode progredir para mais de uma complicação.

### 4.2.3. Quelação de ferro

A quelação de ferro é iniciada para evitar complicações associadas à sobrecarga de ferro. A decisão de iniciar o tratamento com um quelante de ferro se baseia no histórico prévio de transfusão de eritrócitos do paciente. Se o paciente tiver recebido mais que uma quantidade limite de unidades de eritrócitos, ele começa a quelação de ferro. O limite geralmente fica entre 20 e 30 unidades de eritrócitos.<sup>8</sup> Considera-se, no modelo do caso base, que o limite médio seja de 25 unidades de eritrócitos.

#### 4.2.3.1. Tratamento escolhido e dose de quelação de ferro

Existem duas opções de tratamento pressupostas para a quelação de ferro no modelo: desferroxamina (DFO) e deferassirox. Historicamente, o DFO tem sido o quelante de ferro mais usado, mas a inconveniência e o impacto negativo na qualidade de vida que estão associados à sua complicada administração (o DFO requer infusão subcutânea de 8 a 12 horas por noite, 3 a 7 vezes por semana) levam à baixa adesão e à eficácia reduzida.<sup>9</sup> O deferassirox é uma alternativa mais recente ao DFO e, embora seja mais caro, não apresenta os mesmos problemas de qualidade de vida e de adesão ao tratamento. No caso base, presume-se que os pacientes podem receber qualquer uma dessas terapias, com a proporção de cada uma estimada a partir da Prescription Cost Analysis: England 2010.<sup>10</sup> Um resumo da distribuição do tratamento e as doses pressupostas no caso base são mostrados na Tabela 4.

*Tabela 4. Tratamentos e dosagem da quelação de ferro*

Quelante de ferro	Fatia de mercado	Dias com dosagem por semana	Dose (mg/kg)
IV – DFO e Desferal	29%	4-7*	40
Oral – Exjade	71%	7	20

**Nota:** DFO: deferroxamina; IV: Intravenoso. \* 5 foi escolhido como o valor do caso base.

#### 4.2.3.2. Taxas de resposta de quelação de ferro

A taxa de resposta para quelação de ferro é baseada em um relatório de Kontoghiorges et al., que afirma:

“Estima-se que somente um máximo de 66% dos pacientes que usam DFO o recebam regularmente sem complicações e alcancem níveis de ferro no corpo dentro da faixa não tóxica, atingindo níveis de ferritina abaixo de 2,5 mg/L”.<sup>4</sup>

Considera-se, portanto, uma taxa de resposta de 66% no modelo. Presume-se que a resposta e a determinação de não resposta à quelação do ferro ocorram no primeiro ciclo de tratamento.

Caso o paciente necessite de quelação de ferro, ele passa para o estado de quelação ou falha de quelação, dependendo da sua resposta. Presume-se que os pacientes que respondem ao tratamento continuem recebendo quelação até a progressão para LMA ou óbito.

#### 4.2.3.3. Complicações da sobrecarga de ferro

Pacientes que não respondem à quelação de ferro correm risco de ter complicações devido à sobrecarga de ferro. Presume-se que ocorra diabetes melito e complicações hepáticas. Os riscos a essas condições são discutidos mais adiante nesta seção. A cada ciclo, os pacientes são avaliados quanto à ocorrência dessas complicações, e uma proporção de pacientes passa para as categorias de falha de sobrecarga de ferro para cada risco.

Caso o paciente tenha diabetes ou complicações hepáticas, presume-se que ele incorrerá nos custos e decréscimos de utilidade devido a essas complicações em todos os ciclos restantes até a o óbito, incluindo a progressão à LMA. Aplica-se uma consideração simplificadora de que um indivíduo não pode progredir para mais de uma dessas complicações.

#### 4.2.3.4. Pacientes previamente quelados

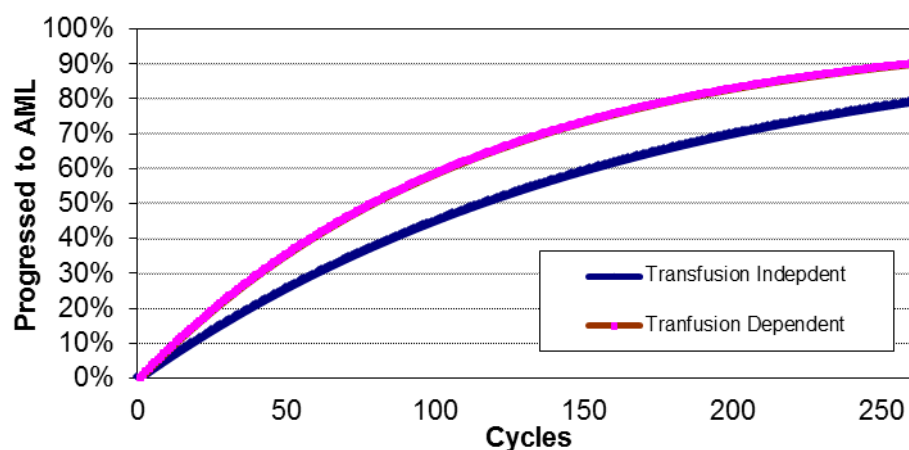
Uma proporção de pacientes entra no modelo já tendo recebido quelação de ferro. Aqui se considera que todos os pacientes que entraram no modelo tenham recebido, previamente, mais unidades de eritrócitos do que o limite de quelação de ferro. No estudo MDS-004, 8,0% dos pacientes haviam recebido mais de 25 unidades de sangue nas 8 semanas anteriores à randomização e, portanto, foram considerados como receptores de quelação de ferro. Os pacientes que entram no modelo de quelação de ferro continuam sendo quelados caso não atinjam a independência de transfusão. Caso eles respondam ao tratamento e alcancem a independência de transfusão, o tratamento de quelação é interrompido e contagem de eritrócitos dos pacientes é redefinida para 0.

#### 4.2.4. Progressão para LMA

O tempo para o desenvolvimento de LMA foi derivado da análise individual de pacientes do estudo MDS-004. As estimativas são feitas separadamente para pacientes dependentes e independentes de transfusão.

As curvas de progressão da LMA são ajustadas aos dados individuais do paciente, com a escolha apropriada da curva extrapolada usando a distribuição selecionada. No modelo do caso base, a distribuição de Weibull foi escolhida para essas curvas porque apresentava um IBS relativamente baixo e um AIC baixo, oferecendo um ajuste clinicamente mais realista do que a distribuição de valores extremos que, apesar de ter o IBS mais baixo, prevê 100% de progressão de LMA relativamente depressa.

As curvas de tempo para progressão para LMA usadas no modelo são mostradas na Figura 6.



*Figura 6. Curva de tempo de progressão para LMA*

**Nota:** LMA: Leucemia mieloide aguda.

A Figura 7 mostra a curva de Kaplan-Meier para progressão para LMA, mostrando a porcentagem de pacientes que ainda não evoluíram para LMA em um determinado ciclo de tratamento de pacientes dependentes e independentes de transfusão. As curvas modeladas ajustam muito bem os braços de respondentes. Pacientes dependentes de transfusão apresentam maior risco de progressão para LMA em comparação a pacientes independentes de transfusão.

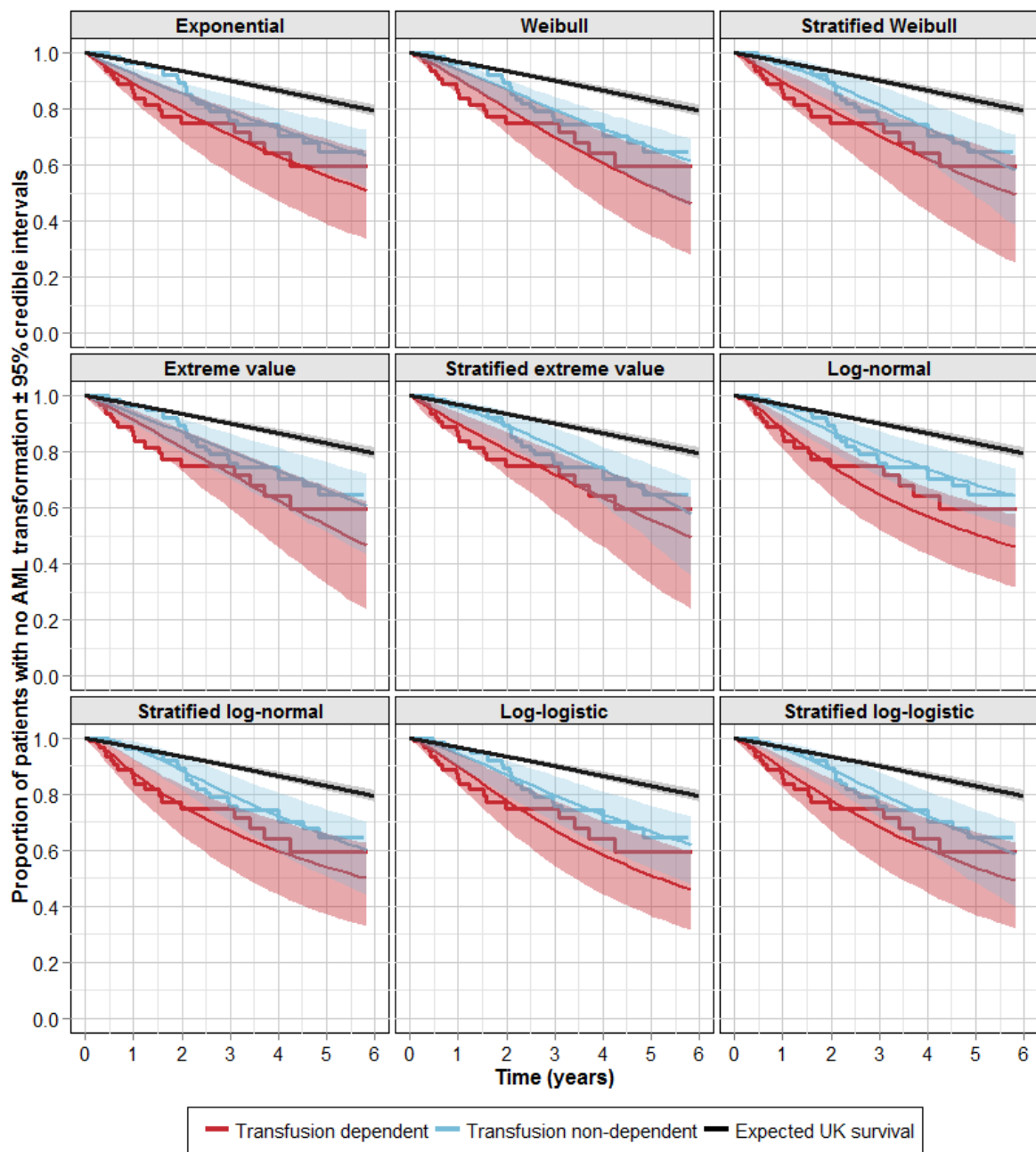


Figura 7. Curva de Kaplan-Meier mostrando a progressão da LMA em cada braço de tratamento e os grupos dependentes e independentes de transfusão modelados

As pontuações do AIC e IBS associadas a esses modelos são exibidas na Figura 8.

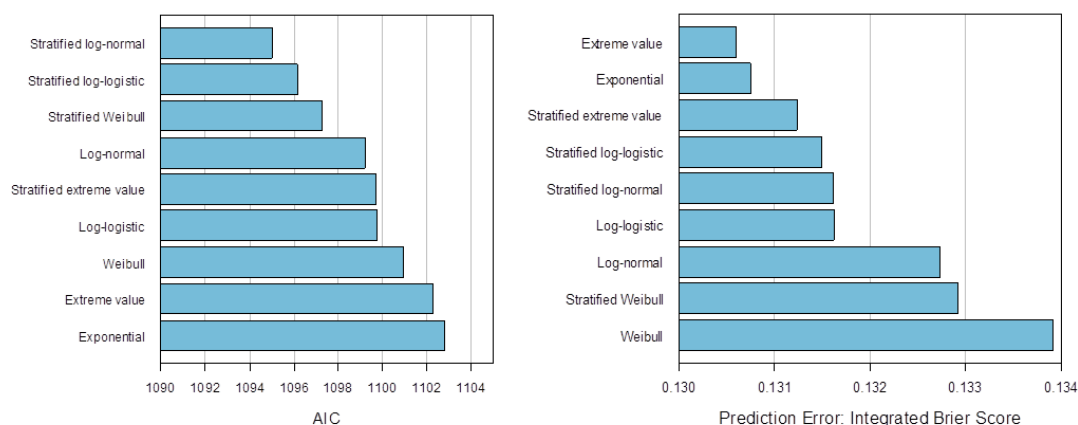


Figura 8. Valores do AIC e IBS para curvas de progressão de LMA ajustadas

#### 4.2.4.1. Tratamento e sobrevida com LMA

O tratamento de pacientes com LMA é discutido em detalhes mais adiante nesta seção, e a sobrevida dos pacientes na LMA é discutida a seguir. Com base nas propriedades de um modelo de Markov, é feita uma suposição sobre não haver relação entre o braço de tratamento anterior ou o *status* de transfusão e o tratamento de um paciente ou a sobrevida com LMA.

### 4.2.5. Mortalidade

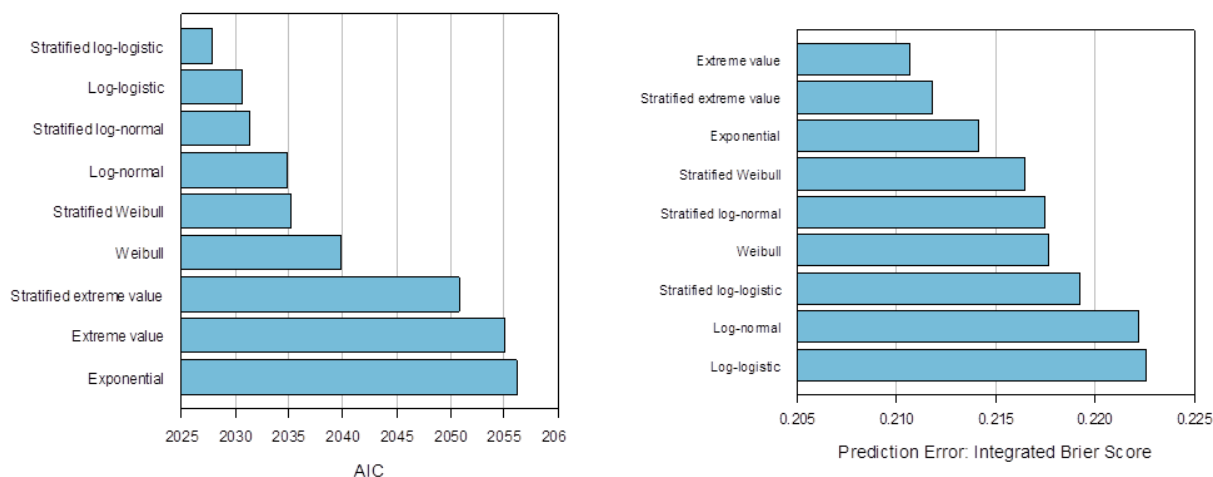
#### 4.2.5.1. Mortalidade dependente da transfusão de acordo com a dependência de transfusão

Em um estudo realizado para identificar os fatores prognósticos mais significativos em pacientes com SMD, foi relatado que a mortalidade está fortemente relacionada à dependência de transfusão em SMD.<sup>11</sup> Um modelo de regressão de Cox com covariáveis dependentes do tempo mostrou que a sobrevida de pacientes com SMD que desenvolveram dependência de transfusão foi significativamente menor em relação à sobrevida de pacientes que não desenvolveram dependência (*hazard ratio* [HR] = 2,16). Esse resultado foi amparado por análises multivariadas com escore citogenético (definida pelos critérios do IPSS) e em modelos de regressão de Cox que

controlavam as unidades cumulativas transfundidas e as transfusões mensais separadamente.

Os resultados do estudo MDS-004 foram usados para estimar a mortalidade no modelo. O tempo até o óbito é analisado separadamente entre pacientes dependentes e independentes de transfusão que não entram na LMA e que não são entendidos como estando relacionados ao tratamento recebido. Um teste de log-rank foi usado para testar a significância para as duas populações de pacientes. Uma diferença significativa na sobrevida foi encontrada em pacientes dependentes de transfusão em comparação aos independentes de transfusão (Qui-quadrado = 21,8, g.l. = 1,  $P < 0,0001$ ).

A curva de mortalidade tem um modelo mais bem representado pela distribuição de Weibull, que tem um erro previsto relativamente baixo (IBS) e um baixo AIC (Figura 9).



*Figura 9. AIC e valores de erro previstos para curvas de sobrevida ajustadas*

A Figura 10 e a Figura 11 mostram que a curva se ajusta a pacientes do MDS-004 independentes e dependentes de transfusão, respectivamente, juntamente com mortalidade por todas as causas (MTC) de base conforme a distribuição etária de pacientes no estudo MDS-004 e na curva de sobrevida de Kaplan-Meier.



Para levar em conta a mortalidade relacionada à idade no modelo, um Modelo aditivo generalizado (MAG) foi ajustado aos dados da MTC, que é uma técnica de regressão baseada em splines capazes de modelar relações não lineares complexas. Esse método se encaixa em um MAG contínuo para sobrevida com MTC, o qual foi usado para prever a probabilidade de sobrevida de cada paciente na amostra para uma série de pontos de tempo futuros, como a probabilidade de sobrevida de uma pessoa de 60 anos após 1 ano, 2 anos e assim por diante. A média desses valores previstos para os pontos de tempo futuros foi usada para fornecer a curva de sobrevida na base prevista.

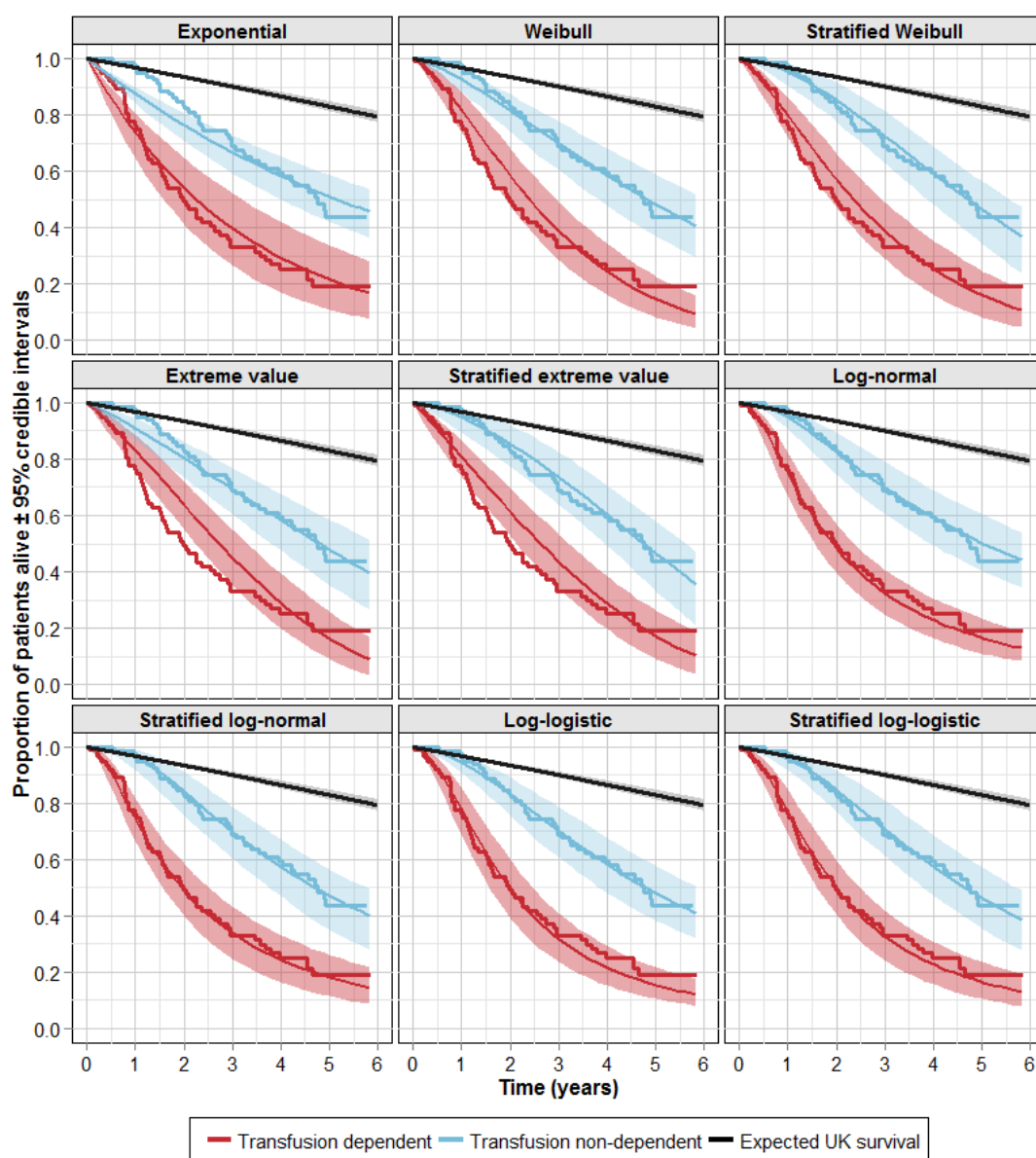


Figura 10. A curva avaliada ajusta-se à sobrevida em comparação às curvas de Kaplan-Meier e à mortalidade basal por todas as causas.

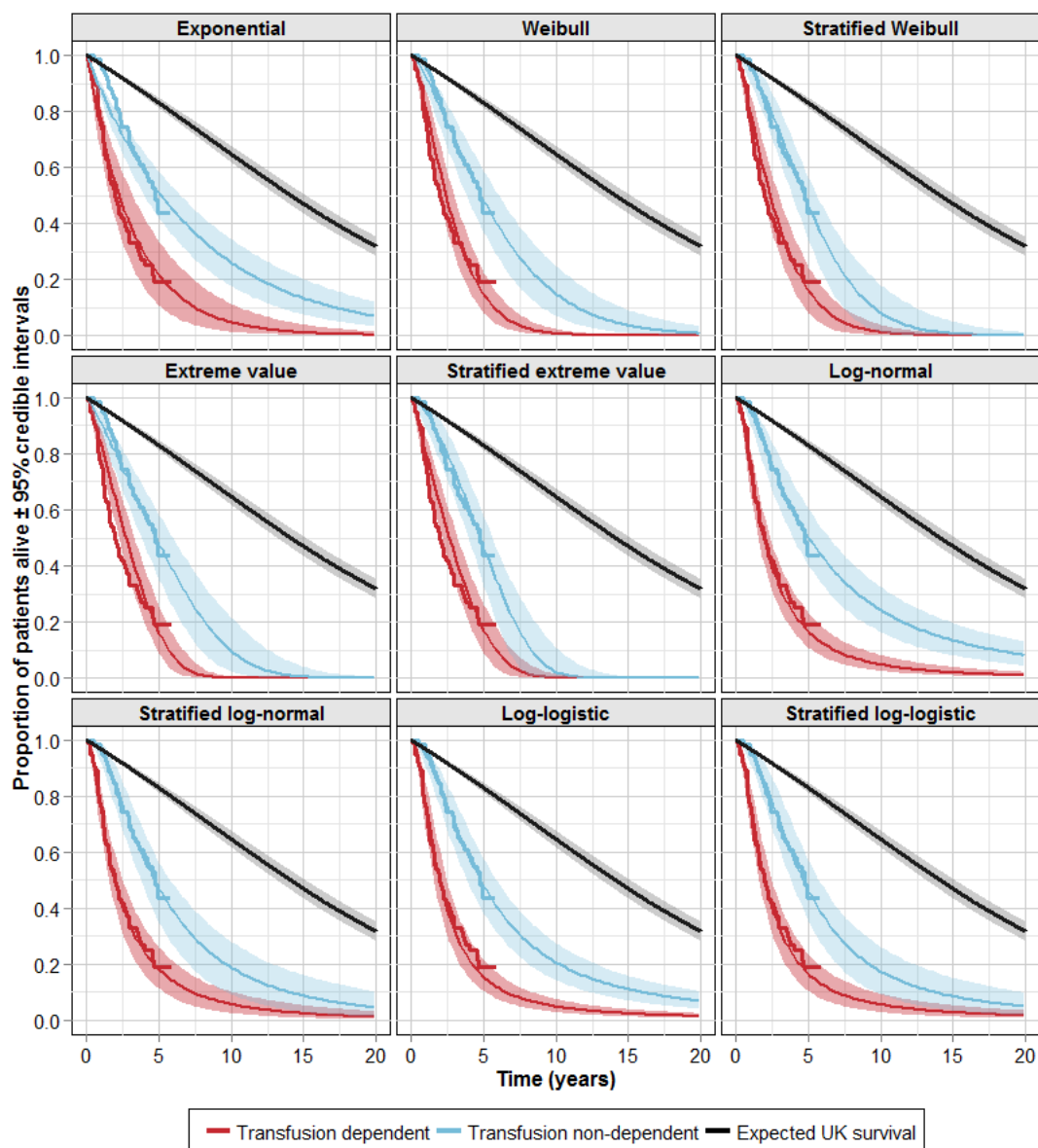


Figura 11. A curva avaliada ajusta-se à mortalidade dependente de transfusão extrapolada em um horizonte temporal mais longo em comparação à curva de Kaplan-Meier e mortalidade basal por todas as causas.

Com base no estudo MDS-004, as perspectivas de sobrevida de um paciente dependente de transfusão são piores que as de um independente. Isso também é apresentado em um estudo recente de pacientes com SMD com síndrome de del(5q) realizado por Germing *et al.*<sup>12</sup>

O cruzamento de pacientes no estudo MDS-004 na semana 16 impede qualquer avaliação em longo prazo do impacto da lenalidomida na sobrevida em comparação a uma coorte não tratada. Portanto, confiar somente nos dados do estudo MDS-004 para extrapolar a sobrevida média provavelmente resultará em uma subestimação. A duração média relatada de sobrevida geral foi de 42,4 meses, não alcançada e 44,5 meses em pacientes randomizados para placebo, lenalidomida 5 mg e lenalidomida 10 mg respectivamente. Em 4 anos, apenas 15 pacientes permanecem nos braços de 5 mg e 10 mg de lenalidomida, e apenas 8 pacientes permanecem no braço do placebo.

Para superar essa limitação dos dados do estudo, a sobrevida média dentro do modelo para cuidado de suporte foi ajustada para corresponder à sobrevida média relatada de 3,8 anos nos estudos MDS-003 e MDS-004 combinados.<sup>13</sup> O ajuste foi aplicado ao parâmetro de escala para a curva de sobrevida global em pacientes dependentes de transfusão, mantendo a razão de risco da diferença na sobrevida entre pacientes independentes e dependentes de transfusão fixada de acordo com o estudo MDS-004.

#### 4.2.5.2. Mortalidade por LMA

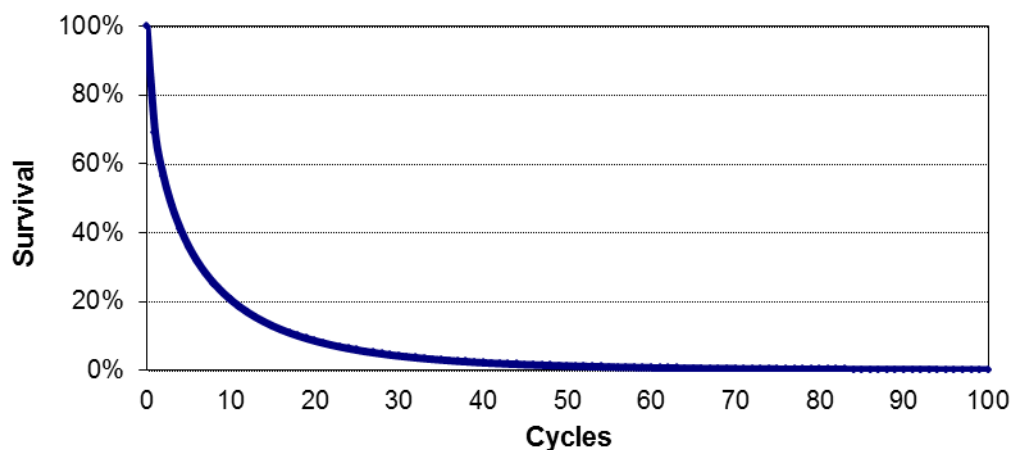
Pouquíssimos pacientes morreram por LMA nos estudos de lenalidomida para permitir uma análise diretamente dos dados do estudo. No modelo, assim que os pacientes desenvolvem a LMA, eles tem recalculada a expectativas de vida com base na análise dos resultados de um estudo publicado.<sup>14</sup> Neste estudo, 211 pacientes foram acompanhados após o diagnóstico de LMA. Os autores estratificaram os pacientes em três categorias prognósticas baseadas na citogenética, na contagem de leucócitos e na presença/ausência de distúrbios hematológicos antecedentes. Pacientes com del(5q) e LMA secundária a SMD estão no grupo de pior prognóstico, com uma mediana de sobrevida de apenas 66 dias após o diagnóstico. Todos os pacientes foram tratados com quimioterapia padrão, embora os protocolos específicos variassem.

Os autores publicaram uma curva de sobrevida para o grupo de risco adverso. Ela foi digitalizada para obter um conjunto de pontos de dados de sobrevida, aos quais foram ajustadas curvas exponenciais, de Gompertz, log-logística, Weibull e log-normal.

A função log-normal forneceu o melhor ajuste baseado em sua pontuação de AIC. No entanto, a função de Weibull foi escolhida para representar a mortalidade por LMA porque a função logarítmica normal exibiu uma cauda longa, na qual alguns pacientes viviam por um longo período de tempo irrealisticamente. O ajuste de Weibull não exibe isso, com menos de 1% dos pacientes sobrevivendo por muito mais de 4 anos, e teve apenas uma pontuação de AIC marginalmente maior (470,71 em comparação a 470,14).

O risco de mortalidade depende do tempo que se passa no estado; portanto, o tempo do paciente na LMA deve ser registrado para atribuir corretamente o risco de mortalidade.

A curva de sobrevivência para pacientes com LMA é mostrada na Figura 12.



*Figura 12. Tempo de sobrevivência para um paciente que entra no estado de saúde da LMA*

O estudo e a metodologia acima foram utilizados por terem sido considerados uma fonte de dados mais confiável para se ajustar a essa curva do que os dados do MDS-004, nos quais 56 pacientes morreram por LMA. O gráfico acima é obtido a partir do dobro desse número de pacientes (113) no grupo “em risco” do estudo, o que deve fornecer um ajuste de curva mais confiável para a sobrevivência da LMA.

#### 4.2.6. Eventos adversos e complicações

##### 4.2.6.1. Eventos adversos relacionados à lenalidomida

Dois eventos adversos estão incluídos no modelo de lenalidomida como os únicos eventos que foram graves o suficiente para justificar a inclusão no modelo e mostraram uma diferença entre as taxas nos braços de lenalidomida e placebo no estudo.

Presume-se que os pacientes tratados com lenalidomida correm o risco de sofrer neutropenia e trombocitopenia de graus 3 e 4. As taxas de trombocitopenia e neutropenia grau 3/4 (incluindo leucopenia) foram retiradas dos dados publicados no estudo MDS-004. É improvável que todos os casos de neutropenia e trombocitopenia possam ser atribuídos à lenalidomida, pois a SMD é caracterizada por essas citopenias periféricas. Portanto, a quantidade de pacientes com esses EAs foi ajustada por meio da subtração dos pacientes que tiveram neutropenia e trombocitopenia no grupo placebo.

Presume-se que quaisquer eventos adversos da lenalidomida tenham um risco constante durante 4 ciclos. Após esse período, não há mais risco de EA.

Os EAs da lenalidomida têm uma faixa de gravidade e, portanto, presume-se que apenas uma proporção de pacientes que incorram em EA necessite de tratamento. Esses números são baseados nos dados do estudo MDS-004. As taxas de EAs assumidas e a proporção de pacientes tratados no modelo de caso base são apresentadas na Tabela 5.

*Tabela 5. Taxas de incidência de eventos adversos por lenalidomida e proporção de pacientes tratados*

Evento adverso	3 meses de risco	Duração do ciclo	Risco em cada ciclo	% tratada
Trombocitopenia, grau 3/4	41,90%	4	12,69%	6,00%
Neutropenia, grau 3/4	57,50%	4	19,26%	27,70%

#### 4.2.6.2. Complicações da sobrecarga de ferro e da dependência de transfusão

O modelo incorpora o desenvolvimento de doença cardíaca, complicações hepáticas e diabetes melito secundária à dependência de transfusão e à sobrecarga de ferro.

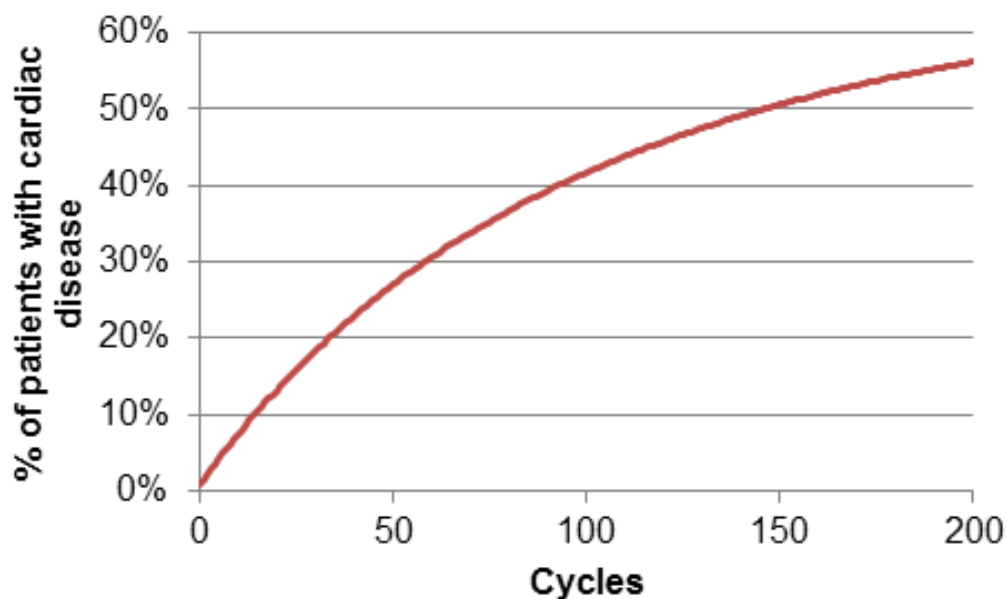
As taxas de complicações da doença hepática e da diabetes melito são derivadas de um estudo retrospectivo com 46 pacientes que sofrem de SMD.<sup>15</sup> Os riscos mensais dessas sequelas foram derivados considerando-se que os tempos do evento são distribuídos exponencialmente.

As taxas de eventos são mostradas na Tabela 6. Esses riscos são aplicados a pacientes no estado de saúde de falha de quelação.

*Tabela 6. Complicações associadas à sobrecarga de ferro*

Evento adverso	Taxa anual	Taxa do ciclo
<b>Diabetes melito</b>	2,70%	0,21%
<b>Complicações hepáticas</b>	8,30%	0,66%

O risco de indivíduos dependentes de transfusões progredirem para doença cardíaca é discutido em um estudo de Malcovati *et al.*<sup>5</sup> Seu gráfico foi digitalizado para produzir um conjunto de pontos de dados e os ajustes de curvas foram testados em comparação a eles para mostrar a probabilidade cumulativa de doença cardíaca. Como resultado, a curva de Gompertz forneceu o melhor ajuste (Figura 13). Os parâmetros para isso são aplicados ao modelo para implementar o risco de complicações cardíacas de uma maneira mais sofisticada do que uma taxa de ciclo simples.



*Figura 13. Probabilidade cumulativa digitalizada de pacientes dependentes de transfusão progredindo para doença cardíaca*

#### **4.2.7. Experiência do paciente**

Os relatos indicam que pacientes com SMD apresentam diferenças estatística e clinicamente significativas em relação à população geral e quanto a componentes físicos, de função, emocionais, cognitivos e funcionamento social da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), bem como fadiga e qualidade de vida (QV) global piores.<sup>16</sup>

O curso de QVRS de um paciente ao longo do tempo provavelmente será determinado significativamente pelo seu estado de transfusão e pelo nível de hemoglobina, bem como pela sua idade. Em outras palavras, pacientes mais velhos dependentes de transfusão com um nível de hemoglobina reduzido provavelmente têm uma QVRS pior.

##### **4.2.7.1. Estudos de QVRS**

Foi identificado um total de 672 documentos de QVRS potencialmente relevantes. Após a remoção de duplicações e da aplicação de critérios de inclusão, 20 estudos permaneceram (incluindo o estudo recentemente publicado por Revicki).<sup>17</sup>

Após uma avaliação detalhada desses estudos, foi identificado um total de quatro estudos que descrevem estados de saúde relevantes e podem ser adequados para análises de custo-efetividade: Goss (2006),<sup>18</sup> Szende (2009),<sup>19</sup> Buckstein (2009)<sup>20</sup> e Buckstein (2011).<sup>16</sup> Eles são descritos mais detalhadamente abaixo.

O estudo de Goss et al. foi uma avaliação econômica. As descrições de estado de saúde foram desenvolvidas com base na literatura publicada e nos relatórios das discussões dos grupos focais de pacientes com SMD. Depois, os autores avaliaram a QV por meio de entrevistas de serviços de saúde com um pequeno grupo de pacientes com SMD (n = 8). Essas entrevistas utilizaram o método de *time trade off* (TTO) para avaliar os estados de saúde em uma escala ancorada em 1 (saúde perfeita) e 0 (óbito). Os estados de saúde desenvolvidos foram: dependência de transfusão, necessidade de transfusão reduzida e transfusão independente. As descrições do estado de saúde incluíam gravidade/intensidade variadas dos problemas em domínios importantes de QV, incluindo fadiga, cansaço e funcionamento social. As estimativas de utilidade foram de 0,5 (DP = 0,23) para dependentes de transfusão, 0,81 (DP = 0,10) para redução da necessidade de transfusão e 0,91 (DP = 0,04) para transfusão independente. Os resultados do estudo de Goss são potencialmente úteis; no entanto, a pequena amostra de pacientes do estudo é uma fraqueza importante e gera uma incerteza considerável.<sup>18</sup>

Szende (2009) relata resultados de uma amostra de 47 pacientes com SMD nos EUA (n = 8), França (n = 9), Alemanha (n = 9) e Reino Unido (n = 21). Os pacientes foram entrevistados para obter o valor de utilidade da independência transfusional (IT), redução da transfusão (RT) e DT. Esses valores foram encontrados usando os métodos escala análoga-visual (EVA) e TTO. No exercício de TTO, os pacientes foram solicitados a fazer uma escolha em pares entre viver com SMD dependente ou independente de transfusão por cinco anos e viver em perfeita saúde por um curto período de tempo. Isso foi repetido até que um ponto de indiferença fosse obtido, no qual o entrevistado não foi capaz de escolher entre uma das duas alternativas disponíveis. As características do EQ-5D foram pesquisadas para descrever a amostra de paciente. O valor médio do índice do EQ-5D foi de 0,78, e os pacientes relataram pelo menos algum problema com mobilidade (45%), atividades usuais (40%), dor/desconforto (47%) e ansiedade/depressão (34%).<sup>19</sup>



O estudo fornece evidências de que IT está associada a pontuações de QV significativamente melhores ( $p < 0,001$ ) em comparação a RT e DT. Os pacientes valorizam muito ser IT quando suas preferências são medidas em uma escala de utilidade. Isso indica que os pacientes com SMD estão dispostos a trocar o tempo de vida para alcançar o estado de IT, especialmente se eles forem DT, e isso é refletido pela pontuação de utilidade de 0,60. Os resultados foram semelhantes entre os países e, em todos os casos, os pacientes estimaram uma diferença significativa na utilidade entre DT e IT.<sup>19</sup>

Na amostra do Reino Unido que usou o método TTO, a utilidade média para DT foi de 0,65 (DP = 0,29), e a utilidade média para IT foi de 0,85 (DP = 0,15). O estudo de Szende fornece valores que são indiscutivelmente adequados para análise de custo-efetividade. Uma desvantagem do estudo de Szende é que a LMA não é incluída como um estado de saúde separado, sendo isso necessário para o modelo de custo-efetividade.<sup>19</sup>

Uma terceira fonte potencialmente adequada de dados de utilidade é fornecida em um estudo de Buckstein. Os dados desse estudo estão disponíveis em dois resumos (2009, 2011). O resumo de 2009 é uma análise preliminar da população de pacientes relatada no resumo de 2011. O estudo abrange uma avaliação prospectiva da QV em 186 pacientes registrados em uma clínica de SMD no Canadá usando os instrumentos EORTC QLQ-C30, FACT-An/Fatiga, EQ-5D e escala global de fadiga. Dos 186 pacientes, havia apenas 105 com pontuações de IPSS mensuráveis, 81% ficaram em categorias de risco baixo ou intermediário-1, 5% apresentaram anormalidade del(5q), 33% eram DT e 43% apresentaram nível de hemoglobina (Hb)  $\leq 100$  g/L.<sup>16,20</sup>

Só há estimativas de utilidade relevantes disponíveis na análise preliminar relatada no resumo de 2009 e na apresentação do pôster. Nessa análise, a mediana da idade dos pacientes foi de 73, e 60% eram do sexo masculino. Dos 69 pacientes nessa amostra preliminar com escores IPSS mensuráveis, 80% ficaram em categorias de risco baixo ou intermediário-1, 8% apresentaram síndrome del(5q), 41% foram DT, 23% receberam lenalidomida, 25% quelação de ferro e 19% fatores de crescimento. Oito dos 32 pacientes que tiveram repetidas avaliações de QV aumentaram seu nível de Hb para

> 100 g/L e apresentaram aumento da qualidade de vida global. A utilidade do EQ-5D para pacientes independentes de transfusão foi de 0,8 (DP não determinado) e para dependentes de transfusão foi de 0,63 (DP não determinado).<sup>16,20</sup>

No geral e a partir dos dados disponíveis, as estimativas de utilidade do estudo de Szende são as mais relevantes.<sup>16,19,20</sup> O estudo de Goss oferece estimativas a partir de uma amostra de pacientes muito limitada.<sup>18</sup> O estudo de Buckstein relata uma utilidade menor para a independência de transfusão em comparação ao estudo de Szende (0,8 *versus* 0,85). No entanto, os dados de Buckstein são derivados de uma população de pacientes mais velhos (média de 73 anos), já os dados de Szende são de uma população de pacientes de idade média idêntica ao estudo MDS-004 (67 anos).<sup>16,19,20</sup>

#### **4.2.8. Eventos adversos**

Pacientes com SMD del(5q) geralmente passam por vários eventos adversos durante o curso da doença e do tratamento associado. Uma complicação comum da dependência de transfusões de sangue é a sobrecarga de ferro, que requer terapia de quelação de ferro. Uma recente avaliação de tecnologia em saúde para o tratamento do deferasirox (DFO) estimou valores de utilidade usando a técnica de TTO em uma amostra da população geral do Reino Unido. Verificou-se que a terapia com DFO reduziu a utilidade em 21% em comparação à quelação oral e que esta não tem efeito adverso na QV quando comparada à ausência de quelação.<sup>21</sup>

Pacientes dependentes de transfusão e com sobrecarga de ferro apresentam maior risco de desenvolver outras complicações graves, incluindo doença cardíaca e diabetes, bem como complicações hepáticas. As diminuições na QV associadas a doenças cardíacas e diabetes foram estimadas no Estudo de Desfechos de Saúde de Beaver Dam usando o método de TTO. As reduções relatadas para doença cardíaca e diabetes foram de 17,9% e 12,3% respectivamente.<sup>22</sup> A cirrose compensada foi relatada como associada a uma redução de 8% na QV com base em um estudo usando as técnicas *standard gamble* e TTO.<sup>23</sup>

Neutropenia e trombocitopenia ocorrem com frequência em pacientes com SMD, tanto como uma característica da doença quanto como resultado da intervenção do tratamento. É provável que esses eventos adversos tenham alguns efeitos sobre a QV, mas, como são tipicamente transitórios e gerenciáveis, o prejuízo à QV provavelmente será em curto prazo.

#### 4.2.9. Dados de qualidade de vida usados na análise de custo-efetividade

*Tabela 7. Dados usados na análise de custo-efetividade*

Estado	Valor de utilidade	Justificativa
<b>Utilidade – Independente de transfusão</b>	0,85	O estudo de Szende (2009) em pacientes do Reino Unido fornece estimativas que são a melhor aproximação ao caso de referência do NICE <sup>19</sup>
<b>Utilidades – Dependente de transfusão</b>	0,65	Conforme acima
<b>Utilidades – LMA</b>	0,65	Considera-se, de maneira conservadora, ser o mesmo que o estado DT, uma vez que não foi relatado separadamente no estudo de Szende (2009) <sup>19</sup>
<b>Decréscimo de utilidade por EA – Doença cardíaca</b>	17,9%	Dados publicados retirados do estudo de Beaver Dam (Fryback, 1993)
<b>Decréscimo de utilidade por EA – Diabetes</b>	12,3%	Dados publicados retirados do estudo de Beaver Dam (Fryback, 1993)
<b>Decréscimo de utilidade por EA – Complicações hepáticas</b>	8,0%	Presume-se ser semelhante ao decréscimo em pacientes cirróticos com hepatite C (Wong, 1995)

*Nota:* EA: Eventos adversos; LMA: Leucemia mieloide aguda; NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

Valores de utilidade são ajustados por um fator dependente da idade derivado de Kind *et al.*, que publicaram decréscimos de utilidade com o aumento da idade.<sup>24</sup> Os indivíduos iniciam na idade média do modelo MDS-004 de 67 anos; um fator de

ponderação de 1 é aplicado às utilidades daqui até os 74 anos de idade, de acordo com Kind et al.<sup>24</sup> Passando dessa idade, as utilidades são ponderadas por um fator de 0,936, reduzindo a utilidade em 6,4%.

## 5. Referências

1. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011;118(14):3765–76.
2. Celgene Ltd. Data on file: Analysis of the Celgene TCS database. 2012.
3. Zeidan AM, Gore SD, McNally DL, Baer MR, Hendrick F, Mahmoud D, et al., editors. Lenalidomide Performance in the Real World: Patterns of Utilization and Effectiveness in a Medicare Population with Myelodysplastic Syndromes (Poster). 54th ASH Annual Meeting; 2012; Atlanta, GA.
4. Kontoghiorghe GJ, Pattichi K, Hadjigavriel M, Kolnagou A. Transfusional iron overload and chelation therapy with deferoxamine and deferiprone (L1). *Transfus Sci*. 2000;23(3):211–23.
5. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtkamp K, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011;96(10):1433–40.
6. Celgene Ltd. Data on File: CSR MDS-004. 2010.
7. Harrell FE. *Regression Modeling Strategies*: Springer; 2001.
8. Jabbour E, Kantarjian HM, Koller C, Taher A. Red blood cell transfusions and iron overload in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2008;112(5):1089–95.
9. Ward A, Caro JJ, Green TC, Huybrechts K, Arana A, Wait S, et al. An international survey of patients with thalassemia major and their views about sustaining life-long desferrioxamine use. *BMC Clin Pharmacol*. 2002;2:3.
10. Prescription Cost Analysis - England, 2010 [Available from: [www.ic.nhs.uk/pubs/prescostanalysis2010](http://www.ic.nhs.uk/pubs/prescostanalysis2010)].
11. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(30):7594–603.
12. Germing U, Lauseker M, Hildebrandt B, Symeonidis A, Cermak J, Fenaux P, et al. Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study. *Leukemia*. 2012;26(6):1286–92.
13. Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Hildebrandt B, Haas R, Gattermann N, et al. Myelodysplastic syndromes in patients younger than age 50. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(34):5358–65.
14. Wahlin A, Markevarn B, Golovleva I, Nilsson M. Prognostic significance of risk group stratification in elderly patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2001;115(1):25–33.
15. Jaeger M, Aul C, Sohnngen D, Germing U, Schneider W. [Secondary hemochromatosis in polytransfused patients with myelodysplastic syndromes]. *Beitr Infusionsther*. 1992;30:464–8.
16. Buckstein R, Alibhai SM, Lam A, Mamedov A, Zhang L, Lee C, et al. The health-related quality of life of MDS patients is impaired and most predicted by transfusion dependence, hemoglobin and age. *Leuk Res*. 2011;35.
17. Revicki DA, Brandenburg NA, Muus P, Yu R, Knight R, Fenaux P. Health-Related Quality of Life Outcomes of Lenalidomide in Transfusion-Dependent Patients with Low- or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes with a Chromosome 5q Deletion: Results from a Randomized Clinical Trial. *Leuk Res*. 2012:[Epub ahead of print].

18. Goss TF, Szende A, Schaefer C, Totten PJ, Knight R, Jadersten M, et al. Cost effectiveness of lenalidomide in the treatment of transfusion-dependent myelodysplastic syndromes in the United States. *Cancer Control*. 2006;13 Suppl:17–25.
19. Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lubbert M, et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:81.
20. Buckstein R, Jang K, Friedlich J, Zhang L, Reis M, Chesney A, et al. Estimating the prevalence of myelodysplastic syndromes in patients with unexplained cytopenias: a retrospective study of 322 bone marrows. *Leuk Res*. 2009;33(10):1313–8.
21. McLeod C, Fleeman N, Kirkham J, Bagust A, Boland A, Chu P, et al. Deferasirox for the treatment of iron overload associated with regular blood transfusions (transfusional haemosiderosis) in patients suffering with chronic anaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009;13(1):iii-iv, ix-xi, 1-121.
22. Fryback DG, Dasbach EJ, Klein R, Klein BE, Dorn N, Peterson K, et al. The Beaver Dam Health Outcomes Study: initial catalog of health-state quality factors. *Med Decis Making*. 1993;13(2):89–102.
23. Wong JB, Koff RS, Tine F, Pauker SG. Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med*. 1995;122(9):664–75.
24. Kind P, Hardman G, Macran S. UK population norms for EQ-5D. 1999 Nov. Report No.