

## 5 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### 5.1 Objetivo

O objetivo deste estudo é desenvolver uma análise de custo-efetividade de ibrutinibe comparado ao tratamento padrão para pacientes com linfoma de células do manto recidivado ou refratário (LCM R/R) que receberam pelo menos uma terapia prévia contendo rituximabe, sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde Brasileiro.

### 5.2 Avaliações de agências internacionais

Foi realizada uma busca nos sites das principais agências de reembolso, em busca e avaliações e recomendações quanto ao reembolso de ibrutinibe para tratamento de pacientes com LCM R/R. Os resultados encontrados serão descritos a seguir.

#### 5.2.1 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Reino Unido<sup>1</sup>

O NICE recomendou positivamente em janeiro de 2018 o ibrutinibe para tratamento de pacientes com LCM R/R que tivessem recebido uma única linha de terapia prévia.

A avaliação realizada pela agência levou em consideração que o LCM é uma forma agressiva de LNH com altas taxas de recaída após o tratamento inicial e um grande impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. O ibrutinibe já era amplamente utilizado no Reino Unido para pacientes com LCM R/R pois era disponibilizado através do *Cancer Drugs Fund*. A avaliação do uso do medicamento pelos pacientes e especialistas era de um tratamento altamente efetivo em comparação com alternativas existentes e muito bem tolerado, com poucas reações adversas. O fato de o medicamento ser oral é muito valorizado pelos pacientes, que podem realizar o tratamento em casa, reduzindo a necessidade de visitas hospitalares.

O comitê do NICE concluiu que a disponibilização de uma terapia oral efetiva com um perfil manejável de eventos adversos é altamente valorizada pelos pacientes e atende a uma elevada necessidade não atendida entre pacientes com LCM R/R.

Em relação à avaliação econômica considerada pelo NICE para decisão de incorporação do ibrutinibe para tratamento de pacientes com LCM R/R, foi desenvolvido um modelo de Markov, que avaliava pacientes pré-progressão, pós-progressão e evoluindo para óbito. Os resultados de sobrevida livre de progressão foram obtidos diretamente dos estudos clínicos de ibrutinibe, porém como os resultados de sobrevida global ainda eram imaturos, esta foi estimada através

da soma da sobrevida pré-progressão com a sobrevida pós-progressão. Nesta análise, o comparador adotado para ibrutinibe foi R-CHOP, uma vez que foi reconhecida a ausência de um padrão de tratamento para LCM R/R no Reino Unido.

Os resultados de custo-efetividade finais observados para ibrutinibe ficaram acima do limite usualmente considerado pelo NICE de £20.000 a £30.000 por QALY salvo, mas o medicamento atendia a todos os critérios relacionados a prolongar a sobrevida no fim de vida dos pacientes e por isso teve sua incorporação recomendada.

### 5.2.2 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Canadá<sup>2</sup>

O comitê de especialistas do pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) do CADTH recomendou em julho de 2016 o reembolso do ibrutinibe para tratamento de pacientes com LCM R/R com bom performance status, mantendo o tratamento até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O comitê realizou esta recomendação pois avaliou que, comparado ao temsirolimo, o ibrutinibe demonstrou um benefício clínico global em termos de prolongar a sobrevida livre de progressão, com um perfil de toxicidade moderado e manejável, e uma melhora na qualidade de vida dos pacientes.

A incorporação do ibrutinibe também estava em linha com os valores dos pacientes, uma vez que existia a necessidade de novos tratamentos efetivos para pacientes com LCM R/R.

### 5.2.3 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) - Austrália<sup>3</sup>

O PBAC recomendou em março de 2018, o reembolso de ibrutinibe para tratamento de pacientes com LCM R/R, após uma negociação de preços com o fabricante do medicamento. Esta recomendação refletiu a elevada necessidade médica existente para esta condição, que afeta um pequeno número de pacientes. O PBAC reforçou a necessidade de tratamentos efetivos e bem tolerados para pacientes com LCM R/R.

O PBAC considerou-se satisfeito em relação ao ganho de eficácia e segurança oferecido pelo ibrutinibe para pacientes com LCM R/R sobre o R-CHOP, que foi considerado o tratamento comparador na análise realizada.

Em relação à avaliação econômica, a análise de custo-efetividade realizada resultou em uma razão de custo-efetividade incremental que variou de \$75.000 a \$105.000 por QALY salvo, considerado alto em comparação aos limites usualmente considerados na Austrália, mas que

seriam aceitáveis no cenário avaliado, em função da necessidade médica existente para tratamento de pacientes com LCM R/R.

### 5.3 População-alvo

Na presente análise, foi considerada como alvo a população de pacientes adultos com LCM recidivado ou refratário, que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe, uma vez que esta foi a população incluída no estudo pivotal de ibrutinibe<sup>4</sup>. A idade média dos pacientes do estudo era de 67 anos e 72% eram do sexo masculino. Praticamente todos os pacientes incluídos no estudo apresentavam performance status ECOG 0 ou 1 e a média de tempo desde o diagnóstico foi de 50 meses. A maioria dos pacientes apresentavam estágio IV da doença (81%).

A média de linhas de tratamento prévias ao início do ibrutinibe era de 2,1, sendo que 31% dos pacientes receberam três ou mais linhas prévias. A principal indicação do tratamento foi por recaída da doença (74%) e 26% dos pacientes apresentavam doença refratária.

### 5.4 Horizonte da análise

Foi adotado um horizonte de tempo *lifetime* para a análise. Este foi definido como 15 anos, pois após este tempo de acompanhamento mais de 97% dos pacientes já haviam evoluído para óbito nas projeções de sobrevida de pacientes tratados com ibrutinibe e R-CHOP.

O horizonte de tempo de 15 anos foi o mesmo adotado pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para a avaliação do ibrutinibe no tratamento do LCM R/R<sup>5</sup>.

### 5.5 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Suplementar de Saúde Brasileiro e o padrão de tratamento e custos foram selecionados de forma a refletir esta perspectiva.

### 5.6 Comparadores

Como previamente descrito, ainda não há consenso sobre o padrão de tratamento para a doença recidivada/refratária (R/R) e recomenda-se um tratamento imunoquimioterápico alternativo ao que foi utilizado inicialmente<sup>6</sup>.

De acordo com a opinião de especialistas e considerando os tratamentos atualmente disponíveis no Brasil para esta indicação e cobertos pela saúde suplementar, considera-se que a grande

maioria dos pacientes receberiam R-CHOP após falha a um primeiro protocolo contendo rituximabe. Este foi o mesmo tratamento comparador considerado nas avaliações realizadas pelo NICE<sup>1</sup> e PBAC<sup>3</sup>.

O protocolo R-CHOP consiste em uma combinação dos seguintes medicamentos, em ciclos a cada 21 dias:

- Rituximabe 375 mg/m<sup>2</sup> no dia 1;
- Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> no dia 1;
- Doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> no dia 1;
- Vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> até um máximo de 2 mg no dia 1;
- Prednisona 100 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 a 5.

Os ciclos de rituximabe podem ser repetidos até um máximo de 8 ciclos.

Este foi considerado, portanto, como o comparador para ibrutinibe na presente análise.

## 5.7 Taxa de desconto

Custos e desfechos foram descontados a valor presente a uma taxa de desconto de 5% ao ano, em linha com a recomendação das Diretrizes do Ministério da Saúde para Avaliações Econômicas em Saúde<sup>7</sup>.

## 5.8 Desfechos considerados

Os desfechos considerados nesta análise foram:

- Anos de vida: a sobrevida global foi definida nos estudos clínicos como o tempo desde a randomização dos pacientes até o óbito por qualquer causa.
- Anos de vida livres de progressão: a sobrevida livre de progressão foi definida nos estudos clínicos como o tempo desde a randomização dos pacientes até a progressão da doença, ou óbito.
- Anos de vida ajustados para qualidade (QALYs): a sobrevida ajustada por qualidade é calculada pela multiplicação do tempo que os pacientes vivem antes ou depois da progressão da doença por um escore de utilidade, que reflete sua preferência por determinados estados de saúde. Estes parâmetros serão descritos em detalhes ao longo do relatório.

No modelo os resultados dos estudos clínicos foram projetados até o horizonte de tempo da análise (15 anos), como será descrito a seguir.

## 5.9 Custos considerados

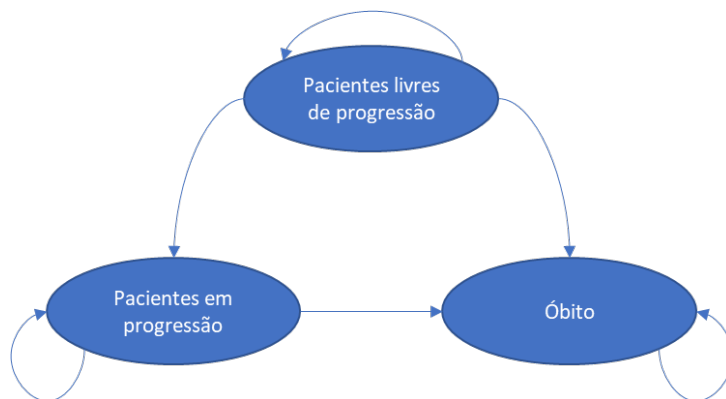
Os custos incluídos na análise foram somente custos médicos diretos contemplando custos de medicamentos, infusão dos medicamentos de administração intravenosa, tratamento de eventos adversos e acompanhamento dos pacientes com consultas em exames antes e depois da progressão.

## 5.10 Estrutura do modelo

Foi adotada a estrutura de um modelo de sobrevida particionada. Neste tipo de modelo, as curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão de pacientes tratados com a nova intervenção ou com o padrão de tratamento são obtidas diretamente dos estudos clínicos.

Foram considerados ciclos mensais no modelo, de forma que os percentuais de pacientes vivos e livres de progressão na análise foram estimados a partir das curvas de Kaplan-Meier dos estudos clínicos em intervalos discretos de um mês de acompanhamento.

Embora esta estrutura não seja idêntica a de um modelo de Markov, no qual probabilidades de transição são estimadas entre estados de saúde, o modelo pode ser representado como uma sequência de estados mutuamente excludentes nos quais os pacientes podem se encontrar ao longo dos ciclos do modelo, como apresentado na Figura 1.



**Figura 1. Estrutura do modelo utilizado**

A média de anos vividos pelos pacientes foi calculada como a área abaixo da curva de sobrevida global, enquanto a média de anos de vida livres de progressão vividos pelos pacientes foi calculada como a área abaixo da curva de sobrevida livre de progressão.

## 5.11 Parâmetros do modelo

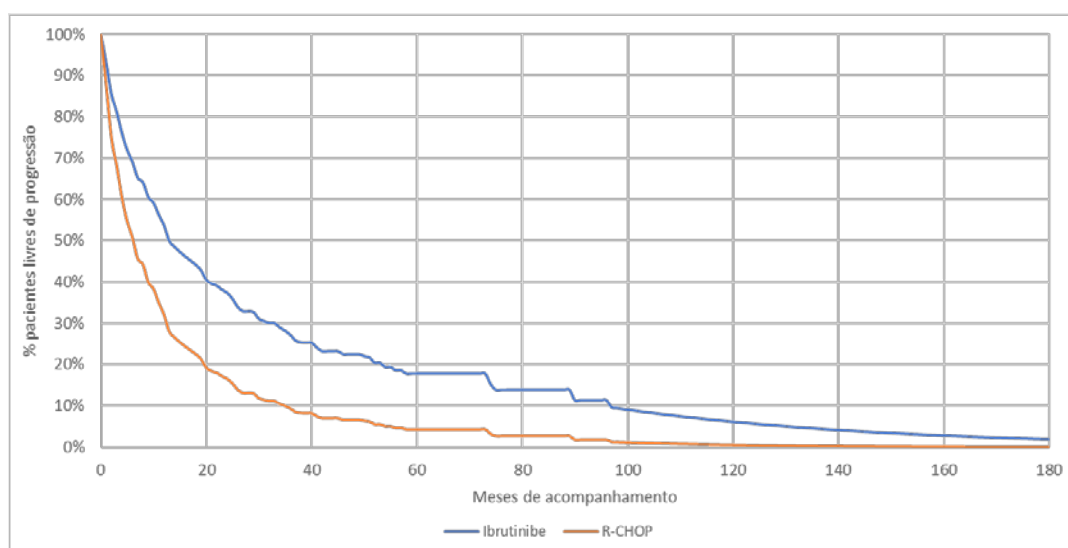
Os seguintes parâmetros foram considerados na análise.

### 5.11.1 Sobrevida livre de progressão

A sobrevida livre de progressão de pacientes tratados com ibrutinibe foi obtida do estudo pivotal Ray e os percentuais de pacientes livres de progressão foram estimados diretamente da curva de sobrevida livre de progressão do estudo apresentado no congresso da Sociedade Americana de Hematologia (ASH) de 2017<sup>8</sup>. Neste estudo, os pacientes incluídos no estudo pivotal de ibrutinibe<sup>4</sup> foram selecionados de forma que suas características fossem semelhantes a dos pacientes do mundo real acompanhados no hospital universitário de Lyon-Sud. A sobrevida livre de progressão de pacientes tratados com ibrutinibe foi comparada a de pacientes tratados com outros protocolos no mundo real.

A sobrevida livre de progressão para pacientes tratados com R-CHOP foi calculada pela aplicação do *hazard ratio* de progressão apresentado pelo mesmo estudo para a comparação de ibrutinibe com protocolos contendo rituximabe e quimioterapia (HR = 0,56; IC 95%: 0,40 – 0,79; p = 0,0003)<sup>8</sup>.

As curvas de sobrevida livre de progressão consideradas para ibrutinibe e R-CHOP estão apresentadas no gráfico da Figura 2. O estudo de Sarkozy et al apresentou curvas de sobrevida livre de progressão estimadas para 8 anos<sup>8</sup> e ao final deste período cerca de 11% dos pacientes encontravam-se livres de progressão no grupo tratado com ibrutinibe. A partir deste horizonte e até 15 anos, a sobrevida livre de progressão dos pacientes foi projetada utilizando-se uma curva exponencial.



**Figura 2. Curvas de sobrevida livre de progressão consideradas no modelo para ibrutinibe e R-CHOP**

### 5.11.2 Sobrevida global

A sobrevida global foi estabelecida a partir da estimativa da sobrevida dos pacientes pré e pós progressão, ou seja, a sobrevida global foi calculada como a soma da sobrevida livre de progressão com a sobrevida pós progressão.

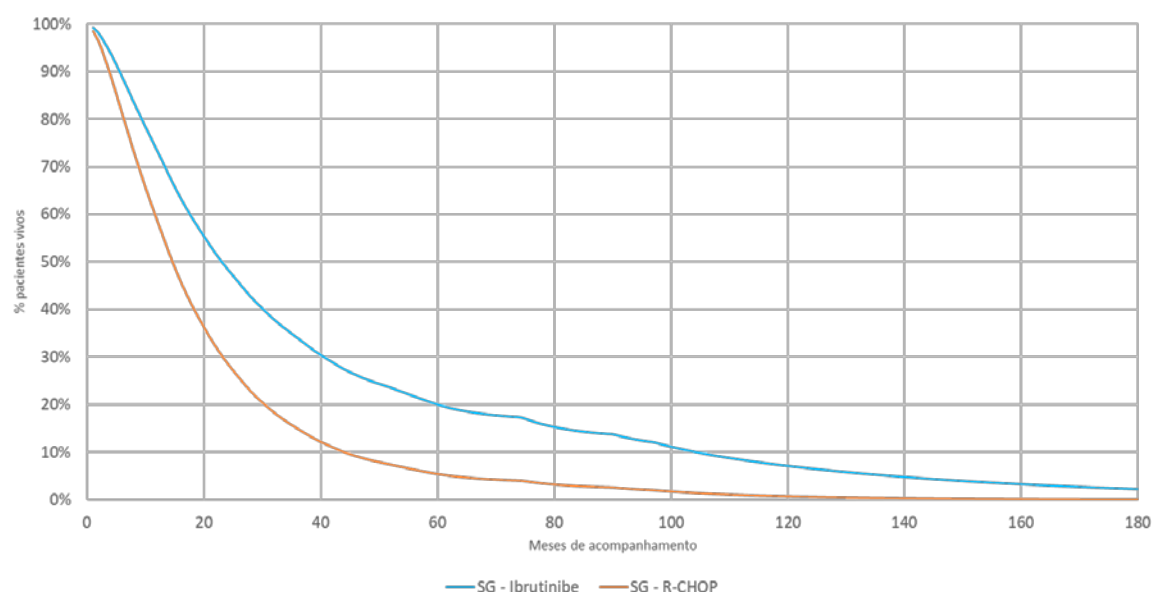
A mortalidade dos pacientes livres de progressão foi calculada com base em dados do estudo Ray e utilizada com os mesmos valores considerados na avaliação submetida ao NICE<sup>5</sup>: 0,71% por ciclo mensal para pacientes tratados com ibrutinibe e 1,4% para pacientes tratados com R-CHOP, equivalente à mortalidade observada em pacientes tratados com temsirolimo no estudo clínico.

Já foi demonstrado previamente que no cenário do LCM, a sobrevida livre de progressão é um bom preditor de sobrevida global. Uma revisão da literatura foi realizada em busca de ensaios clínicos randomizados que permitissem estudar a associação entre medidas de desfechos clínico em pacientes com formas agressivas de linfomas Não Hodgkin<sup>9</sup>. O estudo incluiu 38 ensaios clínicos randomizados representando 85 braços de tratamento e concluiu que diferenças de sobrevida livre de progressão em 3 anos estavam altamente correlacionadas com diferenças em sobrevida global em 5 anos, com um coeficiente de correlação de 0,90 (IC 95%: 0,73 – 0,96)<sup>9</sup>.

Outro estudo desenvolvido para avaliar a correlação entre desfechos de curto e longo prazo em pacientes com linfomas Não Hodgkin segmentou a análise por tipo de linfoma. O estudo concluiu que a sobrevida livre de progressão em 6 meses é um potencial preditor para sobrevida global em 2 anos em pacientes com LCM recém diagnosticado ( $R^2 = 0,69$ ; IC 95%: 0,40 – 0,91). Um aumento de 10% na sobrevida livre de progressão em 6 meses levaria a um ganho esperado de 6,7% ( $\pm 1.0\%$ ) na sobrevida global em 2 anos de pacientes com LCM<sup>10</sup>.

Neste cenário, foi considerado que a sobrevida global após a progressão seria a mesma para pacientes inicialmente tratados com ibrutinibe ou R-CHOP. A mortalidade considerada para cada ciclo mensal do modelo pós progressão foi de 10,83%, calculada pelo ajuste de uma curva exponencial sobre a base de dados combinada dos estudos RAY, SPARK e PCYC1104<sup>11</sup>.

As curvas de sobrevida global consideradas para ibrutinibe e R-CHOP estão apresentadas no gráfico da Figura 3.



**Figura 3. Curvas de sobrevivência global consideradas no modelo para ibrutinibe e R-CHOP**

### 5.11.3 Dados de *utility*

A qualidade de vida foi incluída na análise multiplicando-se o tempo vivido pelos pacientes antes e depois da progressão da doença por um escore de qualidade de vida, denominado *utility*.

Não existem dados nacionais de *utility* para pacientes Brasileiros com LCM, portanto, dados internacionais foram considerados. Os valores de *utility* considerados no modelo foram obtidos da avaliação desenvolvida pelo NICE<sup>5</sup> e estão detalhados na Tabela 1.

Além dos valores diferenciados de *utility* entre pacientes pré e pós progressão, foi considerado também que os pacientes tratados com R-CHOP apresentariam uma perda de *utility* de 0,2 unidades durante o tratamento.

**Tabela 1. Valores de *utility* considerados na análise**

Estado de saúde	Valor de <i>utility</i>
Pré-progressão	0,78
Pós-progressão	0,68
<i>Disutility</i> por ciclo de R-CHOP	-0,20

### 5.11.4 Custos de tratamento

Os protocolos de tratamento considerados para ibrutinibe e R-CHOP foram obtidos das bulas dos medicamentos e estão descritos abaixo:



- Ibrutinibe: 560 mg (quatro cápsulas de 140 mg) via oral uma vez ao dia, até a progressão da doença ou até não ser mais tolerado pelo paciente.
- R-CHOP por 8 ciclos de 21 dias ou até a progressão da doença:
  - Rituximabe 375 mg/m<sup>2</sup> no dia 1;
  - Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> no dia 1;
  - Doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> no dia 1;
  - Vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> até um máximo de 2 mg no dia 1;
  - Prednisona 100 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 a 5.

Considerou-se ainda que 11% dos pacientes receberiam tratamento de manutenção com rituximabe, percentual este observado entre os pacientes tratados com protocolos combinados de rituximabe com quimioterapia no estudo de mundo real<sup>8</sup>. O protocolo considerado para manutenção com rituximabe foi de 4 infusões semanais de 375 mg/m<sup>2</sup> a cada 6 meses por até 2 anos. Portanto, este custo foi considerado para 11% dos pacientes livres de progressão a cada 6 meses após o fim do tratamento com R-CHOP, por um período de 2 anos de manutenção.

Para pacientes que progridem ao tratamento com ibrutinibe ou R-CHOP não existe um padrão de tratamento estabelecido. Seguindo o racional adotado pelo NICE, foi considerado que pacientes com progressão ao tratamento com ibrutinibe ou R-CHOP seriam tratados com o protocolo FCR por 6 ciclos<sup>5</sup>.

O protocolo FCR é composto pelos seguintes medicamentos, administrados em ciclos de 28 dias<sup>5</sup>:

- Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 a 3;
- Ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 a 3;
- Rituximabe 375 mg/m<sup>2</sup> no dia 1.

Pacientes tratados com protocolos de quimioterapia (R-CHOP ou FCR) receberiam ainda 7 dias de tratamento com filgrastim 300 mcg/dia em cada ciclo, com o objetivo de reduzir o risco de ocorrência de neutropenia febril, de acordo com a opinião de um especialista.

Para cálculo das doses médias utilizadas pelos pacientes foi considerada uma superfície corporal média de 1,74 m<sup>2</sup>. Este valor foi calculado com base nos dados antropométricos da população Brasileira, obtidos da Pesquisa de Orçamentos Familiares de 2008-2009<sup>12</sup> e detalhados na Tabela 2. O percentual de homens foi obtido do estudo RAY<sup>4</sup>.

**Tabela 2. Cálculo da superfície corporal média considerada na análise**

Gênero	%	Peso médio	Altura média	SC média
Homens	72%	70,3	166,9	1,79
Mulheres	28%	63,4	155,0	1,62
<b>Média ponderada</b>				<b>1,74 m<sup>2</sup></b>

Os custos unitários considerados para os medicamentos foram obtidos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos<sup>13</sup>, de acordo com o preço fábrica com 18% de ICMS. Os valores considerados na análise estão descritos na Tabela 3.

**Tabela 3. Custos unitários de medicamentos**

Medicamentos	PF 18% ICMS	Unidades/ Apresentação	mg/unidade	Produto
Ibrutinibe	R\$49.359,62	120	140	Imbruvica
Rituximabe	R\$2.623,07	2	100	Mabthera
Rituximabe	R\$6.547,76	1	500	Mabthera
Ciclofosfamida	R\$506,89	10	1000	Genuxal
Ciclofosfamida	R\$136,61	10	200	Genuxal
Doxorrubicina	R\$51,31	1	10	Adriblastina RD
Doxorrubicina	R\$213,21	1	50	Adriblastina RD
Vincristina	R\$36,29	1	1	Tecnocris
Prednisona	R\$16,96	10	20	Meticorten
Prednisona	R\$12,59	20	5	Meticorten
Fludarabina	R\$4.177,60	5	50	Fludara
Filgrastim	R\$1.914,44	4	300	Granulokine

Para os medicamentos que possuem genéricos disponíveis (vincristina, prednisona e fludarabina) será avaliada a variação dos preços até menos 35% para simular o preço de um medicamento genérico em análise de sensibilidade.

Para os protocolos R-CHOP e FCR, que têm administração intravenosa em clínicas de oncologia, foi considerado o custo de infusões, obtido de um estudo nacional que acompanhou pacientes com câncer de mama tratadas no sistema suplementar de saúde Brasileiro, e mediu seu custo de infusão<sup>14</sup>. Foi adotada a premissa de que os custos com taxa de sala e materiais observados neste estudo seriam adaptáveis para o cenário de tratamento do LCM com medicamentos injetáveis. Os custos de honorários foram obtidos da Classificação Brasileira Hierarquizada de

Procedimentos Médicos (CBHPM) versão 2016<sup>15</sup>, com honorários atualizados para 2017. O custo médio por infusão está apresentado na Tabela 4.

**Tabela 4. Custo de infusão considerado para administração de protocolos intravenosos sob a perspectiva da saúde suplementar**

Custo de infusão	1º dia	Dias subsequentes
Honorários	R\$262,37	R\$52,99
Taxa de sala	R\$134,60	R\$134,60
Materiais	R\$72,36	R\$72,36
<b>Total por infusão</b>	<b>R\$469,33</b>	<b>R\$259,95</b>

Adicionalmente, foi considerado o custo de pré-quimioterapia para pacientes tratados com R-CHOP, manutenção com rituximabe ou FCR. Com base na bula do rituximabe<sup>16</sup> e no guia de protocolos e medicamentos para tratamento em oncologia e hematologia do Hospital Albert Einstein<sup>17</sup>, foi considerado que os pacientes utilizariam ondansetrona, paracetamol e difenidramina em cada ciclo de tratamento. O custo de pré-quimioterapia por ciclo de tratamento está detalhado na Tabela 5.

**Tabela 5. Custo de pré-quimioterapia por ciclo de tratamento com rituximabe**

Medicamentos	Dose/aplicação	Dias por ciclo	Custo/aplicação
Ondansetrona	16 mg IV	1	R\$213,15
Paracetamol	750 mg VO	1	R\$0,00
Difenidramina	50 mg IV	1	R\$14,86
<b>Pré-quimioterapia (por ciclo)</b>			<b>R\$228,01</b>

O custo mensal de tratamento com ibrutinibe e R-CHOP está descrito na Tabela 6 e Tabela 7, respectivamente.

**Tabela 6. Custo mensal de tratamento com ibrutinibe**

Medicamento	Posologia	Dose/aplicação	Doses/mês	Custo/aplicação	Custo mensal
Ibrutinibe	560 mg por dia	560 mg	30,42	R\$1.645,32	<b>R\$50.051</b>

**Tabela 7. Custo mensal de tratamento com R-CHOP**

Medicamentos	Posologia	Dose/aplicação*	Dias por ciclo	Ciclos/ mês	Custo/aplicação	Custo mensal
Rituximabe	375 mg/m <sup>2</sup> a cada 21 dias	653 mg	1	1,45	R\$9.170,83	R\$13.298

Ciclofosfamida	750 mg/m <sup>2</sup> a cada 21 dias	1.307 mg	1	1,45	R\$78,01	R\$113
Doxorrubicina	50 mg/m <sup>2</sup> a cada 21 dias	87 mg	1	1,45	R\$418,45	R\$607
Vincristina	1,4 mg/m <sup>2</sup> a cada 21 dias	2 mg	1	1,45	R\$72,58	R\$105
Prednisona	100 mg/m <sup>2</sup> a cada 21 dias	174 mg	5	1,45	R\$15,46	R\$112
Pré-quimioterapia	-----	-----	1	1,45	R\$228,01	R\$331
Filgrastim	300 mcg/dia por 7 dias	300 mcg	7	1,45	R\$478,61	R\$4.858
Infusão - 1º dia	-----	-----	1	1,45	R\$469,33	R\$681
Infusão - Dias subsequentes	-----	-----	6	1,45	R\$259,95	R\$2.262
<b>Total (por mês de tratamento)</b>						<b>R\$22.365</b>

\* Superfície corporal média de 1,74 m<sup>2</sup>.

Como o protocolo R-CHOP deve ser administrado até um máximo de 8 ciclos de 21 dias<sup>16</sup>, considerou-se o custo deste protocolo para os primeiros 6 ciclos de 30 dias do modelo, no caso do tratamento comparador.

O custo de manutenção com rituximabe está descrito na Tabela 8 e descreve o custo mensal do protocolo de manutenção, sendo que este é administrado a cada 6 meses.

**Tabela 8. Custo do tratamento de manutenção com rituximabe**

Manutenção	Posologia	Dose/ aplicação	Dias por ciclo	Custo/ aplicação	Custo/ciclo
Rituximabe	375 mg/m <sup>2</sup> a cada 6 meses	653 mg	4	R\$9.170,83	R\$36.683
Pré-quimioterapia	-----	-----	1	R\$228,01	R\$228
Infusão - 1º dia	-----	-----	1	R\$469,33	R\$469
Infusão - Dias subsequentes	-----	-----	3	R\$259,95	R\$780
<b>Total (por aplicação)</b>					<b>R\$38.161</b>

O custo de tratamento com o protocolo FCR após a progressão está descrito na Tabela 9, sendo que, neste caso, o custo de 6 ciclos foi aplicado de uma única vez no modelo após a progressão.

**Tabela 9. Custo de tratamento da progressão com FCR**

Medicamentos	Posologia	Dose/ aplicação	Dias por ciclo	Intervalo entre ciclos	Total de ciclos	Custo/ aplicação	Custo total
Fludarabina	30 mg/m <sup>2</sup>	52 mg	3	28	6	R\$1.671,04	R\$30.079
Ciclofosfamida	250 mg/m <sup>2</sup>	436 mg	3	28	6	R\$40,98	R\$738

Rituximabe	375 mg/m <sup>2</sup>	653 mg	1	28	6	R\$9.170,83	R\$55.025
Pré-quimioterapia	-----	-----	3	28	6	R\$228,01	R\$4.104
<b>Filgrastim</b>	300 mcg/dia por 7 dias	300 mcg	7	28	6	Custo/aplicação	R\$20.102
<b>Infusão - 1o dia</b>	-----	-----	1	28	6	R\$1.671,04	R\$2.816
<b>Infusão - Dias subsequentes</b>	-----	-----	6	28	6	R\$40,98	R\$9.358
<b>Total</b>							<b>R\$122.221</b>

#### 5.11.5 Custos de eventos adversos

Foram incluídos na análise somente os eventos adversos hematológicos com grau maior ou igual a 3, que seriam aqueles com impacto relevante em custos. Não foi considerado um impacto específico dos eventos adversos sobre a perda de qualidade de vida.

Para o ibrutinibe, os percentuais de pacientes com eventos adversos com grau maior ou igual a 3 foram obtidos do estudo pivotal do medicamento<sup>4</sup>. Para R-CHOP, os percentuais de eventos adversos foram obtidos de uma revisão da literatura, realizada em busca de estudos que tivessem avaliado o tratamento de pacientes com LCM com R-CHOP. Foram encontrados 5 estudos que avaliaram a eficácia e segurança do uso de R-CHOP para tratamento de pacientes com LCM não previamente tratados<sup>18,19,20,21,22</sup>. Não foram encontrados estudos em pacientes com LCM R/R, mas como o objetivo era estimar a incidência de eventos adversos graves em pacientes tratados com R-CHOP, foi considerado aceitável usar as evidências de estudos em pacientes não previamente tratados.

Os percentuais de eventos adversos grau  $\geq 3$  encontrados nos estudos clínicos estão descritos na Tabela 10.

**Tabela 10. Incidência de eventos adversos hematológicos grau  $\geq 3$  observados nos estudos clínicos de R-CHOP**

Eventos hematológicos	Robak 2015 <sup>18</sup>	Flinn 2014 <sup>19</sup>	Rummel 2013 <sup>20</sup>	Kluin-Nelemans 2012 <sup>21</sup>	Lenz 2005 <sup>22</sup>
Número de pacientes	242	98	253	249	62
Trombocitopenia	6%	12%	6%	18%	5%
Anemia	14%	3%	5%	12%	9%
Neutropenia	67%	87%	69%	60%	69%
Neutropenia febril	14%	n/d	n/d	17%	n/d

Foi calculada uma média da incidência de eventos adversos, ponderada pelo número de pacientes acompanhados em cada estudo.

As médias dos percentuais de eventos adversos grau  $\geq 3$  e os custos por evento considerados na análise estão descritos na Tabela 11. O detalhamento do microcusteio de cada evento adverso está descrito no ANEXO 3.

**Tabela 11. Incidência e custos de eventos adversos hematológicos grau  $\geq 3$  considerados no modelo**

Eventos hematológicos	Ibrutinibe	R-CHOP	Custo por evento
<b>Trombocitopenia</b>	9,4%	9,9%	R\$12.922,37
<b>Anemia</b>	7,9%	9,4%	R\$22.965,93
<b>Neutropenia</b>	12,9%	67,9%	R\$0,00
<b>Neutropenia febril</b>	0,0%	15,5%	R\$30.246,89
<b>Custo ponderado</b>	<b>R\$3.026,01</b>	<b>R\$8.130,02</b>	-----

O custo de eventos adversos foi considerado somente no primeiro ciclo do modelo, para cada comparador. Esta premissa foi adotada por ser conservadora, uma vez que a duração média de ocorrência de eventos adversos graves não é reportada nos estudos e também por não ser esperado que os pacientes permaneçam durante todo o tratamento com eventos adversos graves. A mesma premissa foi adotada no modelo econômico avaliado pelo NICE, justificada pelo fato de que a maior parte dos eventos adversos graves observados no estudo clínico de ibrutinibe ocorreram nos primeiros 5 ciclos de tratamento<sup>5</sup>.

#### 5.11.6 Custos de acompanhamento

Os recursos utilizados para acompanhamento dos pacientes foram segmentados entre os períodos pré e pós progressão, seguindo o mesmo padrão considerado na avaliação desenvolvida pelo NICE.<sup>5</sup>

Os custos unitários foram adaptados para a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro. Custos de consultas e exames foram obtidos da CBHPM versão 2016<sup>15</sup>, com honorários atualizados para 2017. O valor de uma hospitalização clínica foi obtido da Pesquisa UNIDAS 2017<sup>23</sup>.

Os custos anuais e mensais de acompanhamento estão descritos na Tabela 12.

Os custos unitários de transfusões foram calculados por microcusteio, somando os valores dos procedimentos individuais utilizados para coleta e testes do doador e do receptor e estão descritos no ANEXO 3.

**Tabela 12. Recursos utilizados e custos de acompanhamento de pacientes com doença estável e em progressão**

Recurso	Doença estável	Progressão	Custo unitário	Referência
Consulta médica	6	9	R\$93,15	CBHPM 2016/2017
Hemograma	6	9	R\$17,31	CBHPM 2016/2017
HDL	4	5	R\$10,81	CBHPM 2016/2017
Raio-X	1	1	R\$66,88	CBHPM 2016/2017
Hospitalização	1	2	R\$18.346,44	Pesquisa UNIDAS 2017
Transfusão de hemácias	1	4	R\$4.092,22	Microcusteio
Transfusão de plaquetas	0	2	R\$2.223,90	Microcusteio
Biópsia	1	0	R\$656,20	CBHPM 2016/2017
Exame de medula óssea	1	0	R\$111,22	CBHPM 2016/2017
<b>Total anual</b>	<b>R\$23.978,96</b>	<b>R\$58.624,63</b>	-----	
<b>Total mensal</b>	<b>R\$1.998,25</b>	<b>R\$4.885,39</b>	-----	

## 5.12 Resultados de custo-efetividade

Os resultados de custo-efetividade no horizonte de tempo de 15 anos (*lifetime*) estão apresentados na Tabela 13.

**Tabela 13. Resultados de custo-efetividade no horizonte de tempo *lifetime***

Custos	Ibrutinibe	R-CHOP	Incremental	----
Medicamentos	R\$1.385.324	R\$98.179	R\$1.287.145	----
Progressão	R\$90.572	R\$97.040	-R\$6.468	----
Follow-up	R\$85.850	R\$59.728	R\$26.122	----
Eventos adversos	R\$3.026	R\$8.130	-R\$5.104	----
<b>Total</b>	<b>R\$1.564.772</b>	<b>R\$263.077</b>	<b>R\$1.301.695</b>	----
<b>Desfechos</b>	----	----	----	----
Anos de vida	2,83	1,66	1,17	<b>R\$1.112.297</b>
Anos de vida livres de progressão	2,31	1,08	1,23	<b>R\$1.061.516</b>
QALYs	2,15	1,15	1,00	<b>R\$1.296.427</b>

Como pode ser observado na Tabela 13, o custo adicional proporcionado pela incorporação do ibrutinibe em comparação ao R-CHOP foi parcialmente compensado pelo menor custo de tratamento de casos de progressão da doença e de eventos adversos.

Vale ressaltar que este custo adicional foi acompanhado por um ganho de sobrevida global de 1,17 anos de vida para os pacientes com LCM R/R que receberam pelo menos uma terapia prévia contendo rituximabe. Este ganho representou um aumento relativo de 71% da sobrevida global média dos pacientes tratados, levando a uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 1 milhão por ano de vida salvo.

O resultado de custo-efetividade encontrado é compatível com aquele obtido para outras tecnologias indicadas para doenças raras, no qual limites tradicionais de custo-efetividade são comumente ultrapassados<sup>24</sup>. Neste caso, as avaliações de incorporação costumam ser baseadas no ganho clínico proporcionado aos pacientes e na estimativa de impacto orçamentário, considerando o baixo número de pacientes elegíveis ao tratamento.

### 5.13 Análise de sensibilidade univariada

Os resultados previamente apresentados consideram o valor médio dos parâmetros incluídos na análise. Entretanto, existem incertezas relacionadas ao real valor assumido por estes parâmetros.

O impacto da incerteza sobre os principais parâmetros da análise foi testado através da realização de análises de sensibilidade univariadas. Neste tipo de análise, cada parâmetro é variado isoladamente, mantendo o valor dos demais parâmetros iguais aos do cenário base. Desta forma, observa-se o impacto isolado de cada variável sobre os resultados da análise.

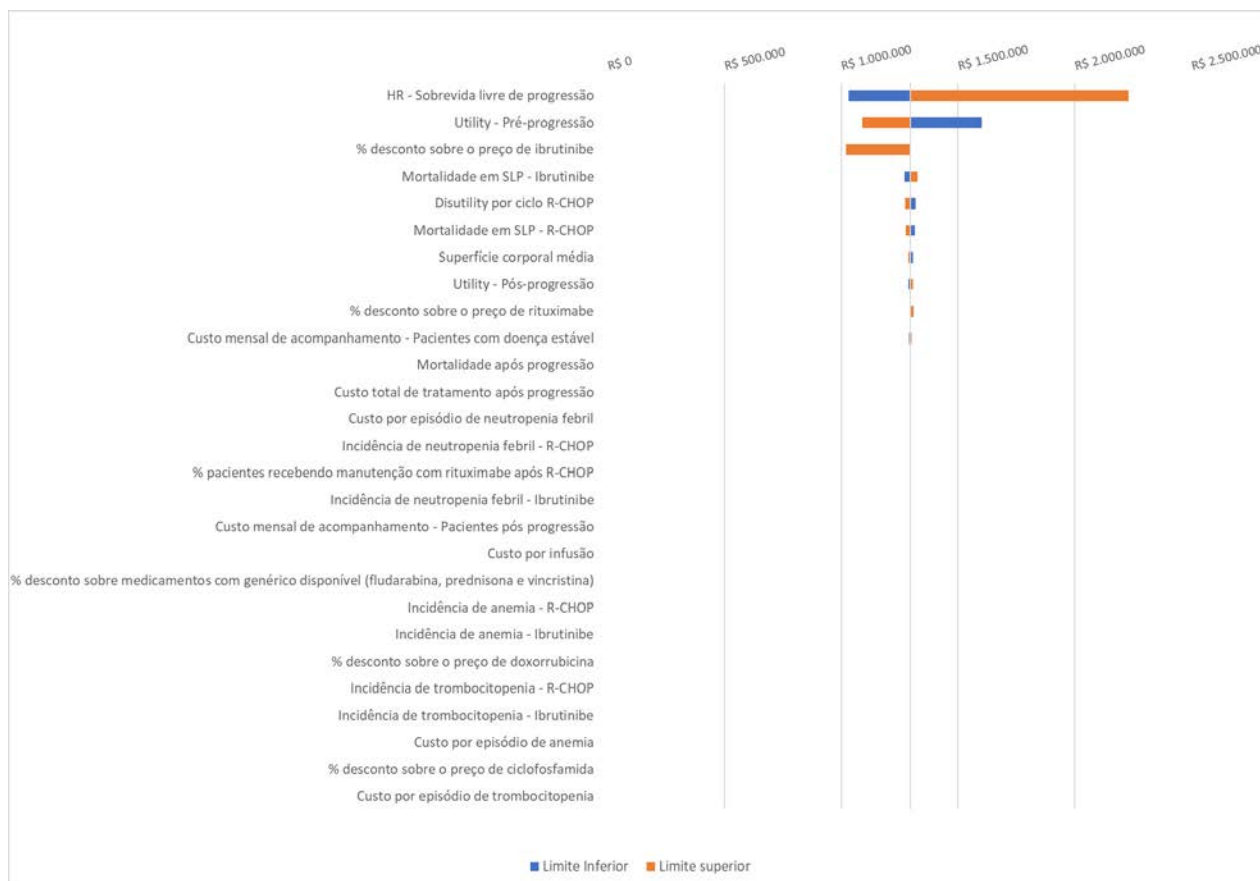
Os parâmetros variados em análise de sensibilidade e os intervalos mínimo e máximo de variação estão apresentados na Tabela 14. Variou-se 20% o dado do cenário base, com exceção do valor de HR, em que se utilizou o intervalo de confiança do estudo, do desconto com a utilização de medicamento genérico, em que se reduziu 35% do preço de fludarabina, prednisona e vincristina, e da incidência de eventos adversos entre aqueles que não apareciam em ambas as terapias, simulando uma incidência de 5%. O impacto da variação destes parâmetros foi avaliado sobre o desfecho de custo-utilidade, considerando o ganho de QALY como medida de desfecho.



**Tabela 14. Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada e respectivos intervalos**

Parâmetros	Cenário base	Mínimo	Máximo
Superfície corporal média	1,74	1,39	2,09
HR - Sobrevida livre de progressão	0,56	0,40	0,79
Mortalidade em SLP - Ibrutinibe	0,71%	0,57%	0,85%
Mortalidade em SLP - R-CHOP	1,44%	1,15%	1,73%
Mortalidade após progressão	10,83%	8,66%	13,00%
Utility - Pré-progressão	0,78	0,62	0,94
Utility - Pós-progressão	0,68	0,54	0,82
Disutility por ciclo R-CHOP	-0,20	-0,16	-0,24
Incidência de trombocitopenia - Ibrutinibe	9,35%	7,48%	11,22%
Incidência de anemia - Ibrutinibe	7,91%	6,33%	9,50%
Incidência de neutropenia febril - Ibrutinibe	0,00%	0,00%	5,00%
Incidência de trombocitopenia - R-CHOP	9,89%	7,91%	11,86%
Incidência de anemia - R-CHOP	9,39%	7,52%	11,27%
Incidência de neutropenia febril - R-CHOP	15,52%	12,42%	18,63%
Custo por episódio de trombocitopenia	R\$12.922,37	R\$10.337,90	R\$15.506,84
Custo por episódio de anemia	R\$22.965,93	R\$18.372,74	R\$27.559,12
Custo por episódio de neutropenia febril	R\$30.246,89	R\$24.197,51	R\$36.296,27
% desconto sobre o preço de ibrutinibe	0,00%	0,00%	20,00%
% desconto sobre o preço de rituximabe	0,00%	0,00%	20,00%
% desconto sobre o preço de ciclofosfamida	0,00%	0,00%	20,00%
% desconto sobre o preço de doxorrubicina	0,00%	0,00%	20,00%
% desconto sobre medicamentos com genérico disponível (fludarabina, prednisona e vincristina)	0,00%	0,00%	35,00%
% pacientes recebendo manutenção com rituximabe após R-CHOP	10,98%	8,78%	13,17%
Custo por infusão	R\$469,33	R\$375,46	R\$563,20
Custo mensal de acompanhamento - Pacientes com doença estável	R\$1.998,25	R\$1.598,60	R\$2.397,90
Custo mensal de acompanhamento - Pacientes pós progressão	R\$4.885,39	R\$3.908,31	R\$5.862,46
Custo total de tratamento após progressão	R\$122.221,34	R\$97.777,07	R\$146.665,61

Os resultados das análises de sensibilidade univariadas estão apresentados no Diagrama de Tornado da Figura 4.



**Figura 4. Diagrama de Tornado**

Os parâmetros com maior influência sobre os resultados da análise de custo-utilidade foram:

- **HR - Sobrevida livre de progressão:** os limites considerados para o *hazard ratio* de sobrevida livre de progressão de ibrutinibe comparado ao R-CHOP foram seu intervalo de confiança de 95%. Considerando-se o limite inferior de 0,40, a RCEI seria reduzida para R\$ 1.032.506. Considerando-se o limite superior de 0,79, a RCEI aumentaria para R\$ 2.230.259.
- **Utility pré-progressão:** Este parâmetro foi variado em mais ou menos 20% em relação ao cenário base. Considerando-se o valor inferior de 0,62, a RCEI aumentaria para R\$ 1.601.560. Considerando-se o valor superior de 0,94, a RCEI seria reduzida para R\$ 1.088.956.
- **Percentual de desconto sobre o preço de ibrutinibe:** Nesse caso a variação foi considerada somente para menores preços, considerando que o preço fábrica seria o limite superior de preço a ser reembolsado pelas operadoras de saúde. Considerando uma redução de 20% sobre o preço fábrica com 18% de ICMS de ibrutinibe, a RCEI seria reduzida para R\$ 1.020.483.

- **Mortalidade em SLP - Ibrutinibe:** Este parâmetro foi variado em mais ou menos 20% em relação ao cenário base. Considerando o limite inferior de 0,57%, a RCEI seria reduzida para R\$ 1.270.434. Considerando o limite superior de 0,85%, a RCEI aumentaria para R\$ 1.327.354.
- **Disutility por ciclo de R-CHOP:** Este parâmetro foi variado em mais ou menos 20% em relação ao cenário base. Considerando o limite inferior de -0,16, a RCEI aumentaria para R\$ 1.318.928. Considerando o limite superior de -0,24, a RCEI seria reduzida para R\$ 1.274.680.
- **Mortalidade em SLP - R-CHOP:** Este parâmetro foi variado em mais ou menos 20% em relação ao cenário base. Considerando o limite inferior de 1,15%, a RCEI aumentaria para R\$ 1.316.403. Considerando o limite superior de 1,73%, a RCEI seria reduzida para R\$ 1.277.216.

A variação dos demais parâmetros teve menor impacto sobre os resultados da análise, como detalhado na Tabela 15.

**Tabela 15. Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada e respectivos intervalos**

Parâmetros	Limite Inferior	Limite superior	Amplitude
HR - Sobrevida livre de progressão	R\$ 1.032.506	R\$ 2.230.259	R\$ 1.197.753,57
Utility - Pré-progressão	R\$ 1.601.560	R\$ 1.088.956	R\$ 512.603,59
% desconto sobre o preço de ibrutinibe	R\$ 1.296.427	R\$ 1.020.483	R\$ 275.943,43
Mortalidade em SLP - Ibrutinibe	R\$ 1.270.434	R\$ 1.327.354	R\$ 56.919,99
Disutility por ciclo R-CHOP	R\$ 1.318.928	R\$ 1.274.680	R\$ 44.248,62
Mortalidade em SLP - R-CHOP	R\$ 1.316.403	R\$ 1.277.216	R\$ 39.186,28
Superfície corporal média	R\$ 1.306.955	R\$ 1.286.968	R\$ 19.987,87
Utility - Pós-progressão	R\$ 1.286.670	R\$ 1.306.333	R\$ 19.662,90
% desconto sobre o preço de rituximabe	R\$ 1.296.427	R\$ 1.308.916	R\$ 12.489,60
Custo mensal de acompanhamento - Pacientes com doença estável	R\$ 1.290.570	R\$ 1.302.284	R\$ 11.714,20
Mortalidade após progressão	R\$ 1.299.641	R\$ 1.295.945	R\$ 3.696,04
Custo total de tratamento após progressão	R\$ 1.297.715	R\$ 1.295.138	R\$ 2.576,93
Custo por episódio de neutropenia febril	R\$ 1.297.362	R\$ 1.295.492	R\$ 1.870,29
Incidência de neutropenia febril - R-CHOP	R\$ 1.297.362	R\$ 1.295.492	R\$ 1.870,29
% pacientes recebendo manutenção com rituximabe após R-CHOP	R\$ 1.297.196	R\$ 1.295.658	R\$ 1.538,21
Incidência de neutropenia febril - Ibrutinibe	R\$ 1.296.427	R\$ 1.297.933	R\$ 1.506,22

Parâmetros	Limite Inferior	Limite superior	Amplitude
Custo mensal de acompanhamento - Pacientes pós progressão	R\$ 1.297.080	R\$ 1.295.773	R\$ 1.307,51
Custo por infusão	R\$ 1.297.037	R\$ 1.295.816	R\$ 1.221,64
% desconto sobre medicamentos com genérico disponível (fludarabina, prednisona e vincristina)	R\$ 1.296.427	R\$ 1.297.301	R\$ 874,34
Incidência de anemia - R-CHOP	R\$ 1.296.856	R\$ 1.295.997	R\$ 859,56
Incidência de anemia - Ibrutinibe	R\$ 1.296.065	R\$ 1.296.789	R\$ 724,04
% desconto sobre o preço de doxorubicina	R\$ 1.296.427	R\$ 1.296.936	R\$ 509,68
Incidência de trombocitopenia - R-CHOP	R\$ 1.296.681	R\$ 1.296.172	R\$ 508,99
Incidência de trombocitopenia - Ibrutinibe	R\$ 1.296.186	R\$ 1.296.667	R\$ 481,47
Custo por episódio de anemia	R\$ 1.296.494	R\$ 1.296.359	R\$ 135,52
% desconto sobre o preço de ciclofosfamida	R\$ 1.296.427	R\$ 1.296.529	R\$ 102,80
Custo por episódio de trombocitopenia	R\$ 1.296.440	R\$ 1.296.413	R\$ 27,52

## 5.14 Análise de sensibilidade probabilística

Adicionalmente, a incerteza sobre os principais parâmetros da análise foi avaliada em uma análise de sensibilidade probabilística. Neste tipo de análise, atribui-se uma distribuição de probabilidade a cada parâmetro, de forma a refletir a incerteza existente sobre o seu real valor.

Em cada iteração, um possível valor é obtido das distribuições de todos os parâmetros considerados na análise e os resultados são calculados. Foram rodadas 1.000 iterações deste processo e os resultados de cada iteração serão apresentados em um diagrama de dispersão.

Adicionalmente, variando-se o limite de disposição a pagar por um QALY salvo, será calculado o percentual de iterações que seriam consideradas custo-efetivas, ou seja, cairiam abaixo do limite de custo-efetividade.

Os parâmetros avaliados na análise de sensibilidade probabilística e suas respectivas distribuições de probabilidade estão apresentadas na Tabela 16.

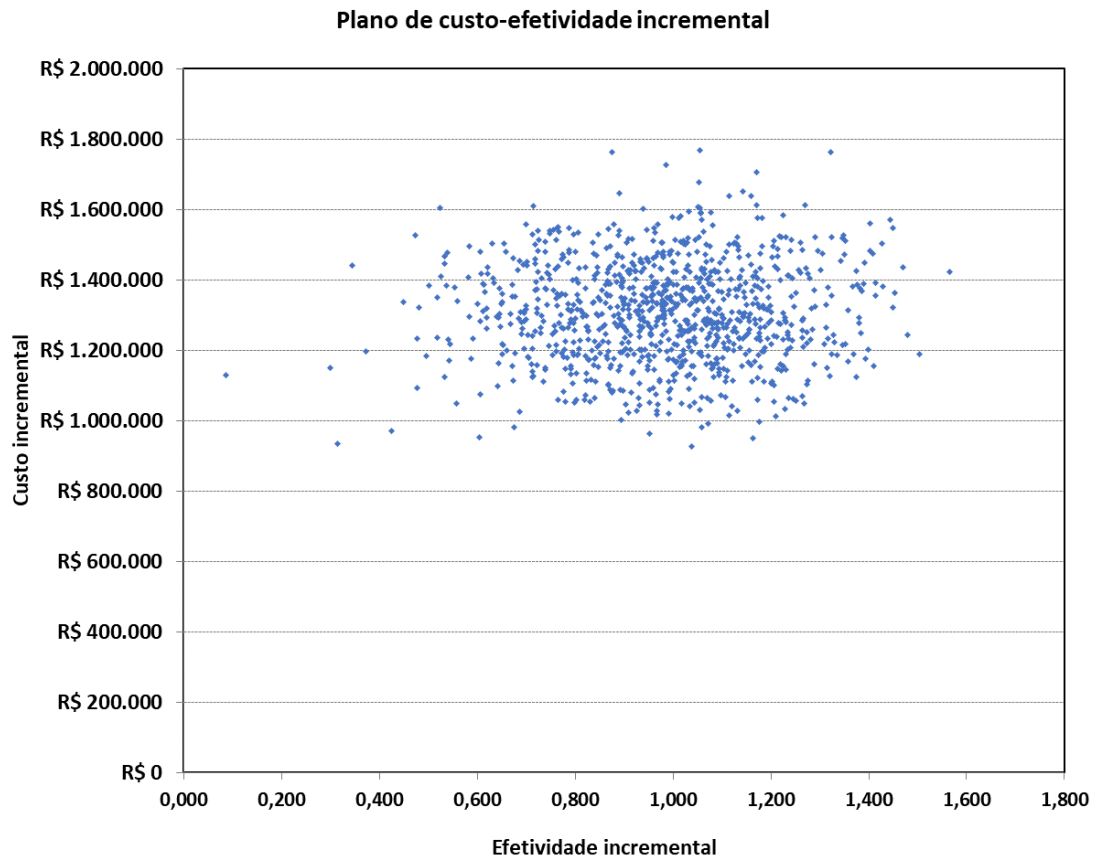
**Tabela 16. Parâmetros variados na análise de sensibilidade probabilística e respectivas distribuições**

Parâmetro	Distribuição	Alfa	Beta	Valor médio	Desvio padrão
Superfície corporal média	Normal	(Dist. Normal)	(Dist. Normal)	1,74	0,17
HR - Sobrevida livre de progressão	Normal	(Dist. Normal)	(Dist. Normal)	0,56	0,17
Mortalidade em SLP - Ibrutinibe	Beta	99,3	13884,2	0,71%	0,07%
Mortalidade em SLP - R-CHOP	Beta	98,5	6744,9	1,44%	0,14%

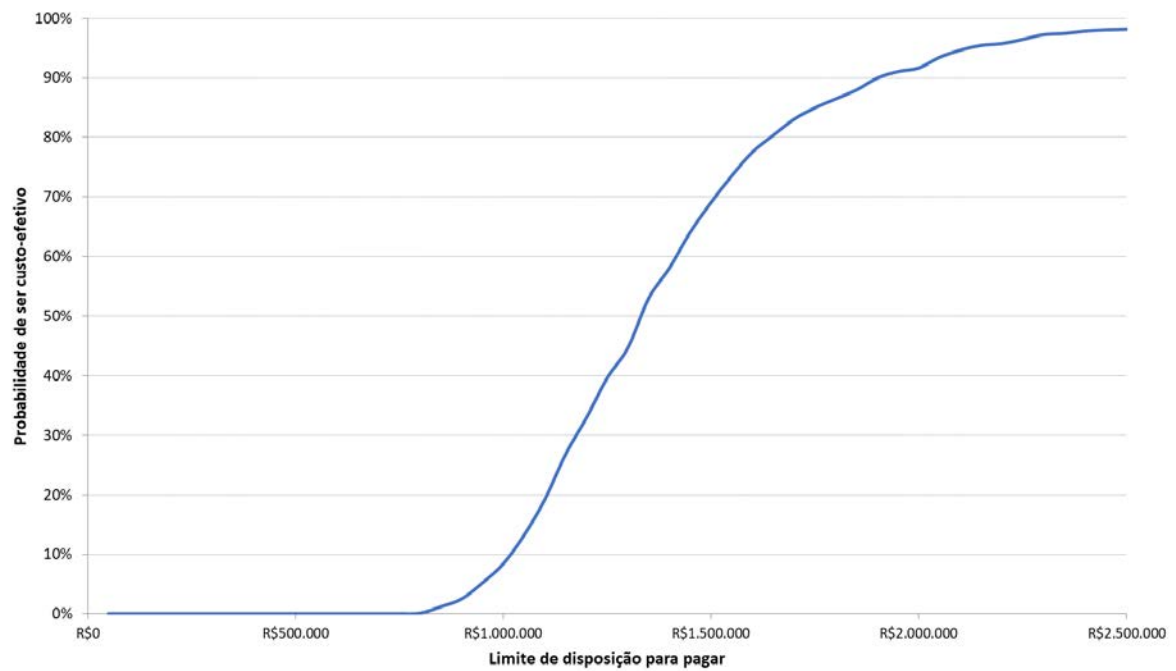
Parâmetro	Distribuição	Alfa	Beta	Valor médio	Desvio padrão
Mortalidade após progressão	Beta	89,1	733,3	10,83%	1,08%
Utility - Pré-progressão	Beta	21,2	6,0	0,78	0,08
Utility - Pós-progressão	Beta	31,3	14,7	0,68	0,07
Disutility por ciclo R-CHOP	Beta	79,8	319,2	-0,20	-0,02
Incidência de trombocitopenia - Ibrutinibe	Beta	90,6	877,7	9,4%	0,9%
Incidência de anemia - Ibrutinibe	Beta	92,0	1070,6	7,9%	0,8%
Incidência de trombocitopenia - R-CHOP	Beta	90,0	820,4	9,9%	1,0%
Incidência de anemia - R-CHOP	Beta	90,5	872,9	9,4%	0,9%
Incidência de neutropenia febril - R-CHOP	Beta	84,3	458,9	15,5%	1,6%
Custo mensal - Ibrutinibe	Gama	100,0	500,5	R\$50.050,65	R\$5.005,07
Custo mensal - R-CHOP	Gama	100,0	223,7	R\$22.365,47	R\$2.236,55
Custo semestral - Manutenção com rituximabe	Gama	100,0	381,6	R\$38.160,51	R\$3.816,05
Custo por episódio de trombocitopenia	Gama	100,0	129,2	R\$12.922,37	R\$1.292,24
Custo por episódio de anemia	Gama	100,0	229,7	R\$22.965,93	R\$2.296,59
Custo por episódio de neutropenia febril	Gama	100,0	302,5	R\$30.246,89	R\$3.024,69
% pacientes recebendo manutenção com rituximabe após R-CHOP	Beta	88,9	721,2	11,0%	1,1%
Custo por infusão	Gama	100,0	4,7	R\$469,33	R\$46,93
Custo mensal de acompanhamento - Pacientes com doença estável	Gama	100,0	20,0	R\$1.998,25	R\$199,82
Custo mensal de acompanhamento - Pacientes pós progressão	Gama	100,0	48,9	R\$4.885,39	R\$488,54
Custo total de tratamento após progressão	Gama	100,0	1222,2	R\$122.221,34	R\$12.222,13

Os resultados das 1.000 iterações da análise de sensibilidade probabilística estão apresentados no diagrama de dispersão da Figura 5.

A curva de aceitabilidade de custo-efetividade está apresentada na Figura 6, para valores de disposição a pagar variando de R\$ 0 a R\$ 2,5 milhões por QALY salvo.



**Figura 5. Diagrama de dispersão com os resultados da análise de sensibilidade probabilística**



**Figura 6. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade**



## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Technology appraisal guidance TA502. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502>. Acesso em: 10 de julho 2018.
- <sup>2</sup> Pan-Canadian Oncology Drug Review. pCORD Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation. Disponível em: [https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_ibrutinib\\_imbruvica\\_mcl\\_fn\\_rec.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ibrutinib_imbruvica_mcl_fn_rec.pdf). Acesso em: 10 de julho 2018.
- <sup>3</sup> Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – March 2018 PBAC Meeting: Ibrutinib. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/ibrutinib-psd-march-2018.pdf>. Acesso em: 10 de julho 2018.
- <sup>4</sup> Dreyling M, Jurzac W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 387: 770-8.
- <sup>5</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ID753). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502/documents/committee-papers-2>. Acesso em: 10 de julho 2018.
- <sup>6</sup> Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2017; 28: iv62–iv71
- <sup>7</sup> Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília, 2009. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/28/AVALIACAONECONOMICA.pdf>. Acesso em: 10 de julho 2018.
- <sup>8</sup> Sarkozy C, Traverse-Glehen A, Bachy E, Karlin L, Ghesquières H, Besson H, et al. Comparative effectiveness of single-agent ibrutinib in the Ray trial versus real-world treatment in the Lyon-Sud database in patients with relapsed or refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood* 2017; 130 (Suppl 1): 2770.
- <sup>9</sup> Lee L, Wang L, Crump M. Identification of potential surrogate end points in randomized clinical trials of aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: correlation of complete response, time-to-event and overall survival end points. *Annals of Oncology* 2011; 22: 1392-1403.
- <sup>10</sup> Zhu R, Lu D, Chu YW, Chai A, Green M, Zhang N, et al. Assessment of correlation between early and late efficacy endpoints to identify potential surrogacy relationships in Non-Hodgkin lymphoma: a literature-based meta-analysis of 108 phase II and phase III studies. *AAPS J*. 2017;19(3):669-81.
- <sup>11</sup> Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl B, et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol* 2017;179:430-8.
- <sup>12</sup> Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9050-pesquisa-de-orcamentos-familiares.html?=&t=o-que-e>.



- 
- <sup>13</sup> Ministério da Saúde. ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Lista de preços de medicamentos. Junho/2018. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>. Acesso em: 22 de junho de 2018.
- <sup>14</sup> Julian GS, Martins RE. What is the cost of a breast cancer therapy infusion? Real world data on Brazilian private healthcare perspective. *Value in Health* 2018;21(S1):S1-368.
- <sup>15</sup> Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos – versão 2016. Disponível em: <https://amb.org.br/arquivos/downloads/CBHPM-2016.pdf>.
- <sup>16</sup> Bula MabThera (rituximabe). Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7418992018&pIdAnexo=10702425](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7418992018&pIdAnexo=10702425).
- <sup>17</sup> Hospital Israelita Albert Einstein. Guia de protocolos e medicamentos para tratamento em oncologia e hematologia. 1ª Edição; São Paulo, 2013. Disponível em: [https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/guias-e-protocolos/Documents/Guia\\_Oncologia\\_Einstein\\_2013.pdf](https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/guias-e-protocolos/Documents/Guia_Oncologia_Einstein_2013.pdf).
- <sup>18</sup> Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoilova O, et al; LYM-3002 Investigators. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(10):944-53.
- <sup>19</sup> Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014;123(19):2944-52.
- <sup>20</sup> Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al; Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicenter, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381(9873):1203-10.
- <sup>21</sup> Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012;367(6):520-31.
- <sup>22</sup> Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Dührsen U, Metzner B, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005;23(9):1984-92.
- <sup>23</sup> Pesquisa UNIDAS 2017. Disponível em: <https://www.unidas.org.br/pesquisa-unidas>.
- <sup>24</sup> Nestler-Parr S, Korchagina D, Toumi M, Pashos C, Blanchette C, Molsen E, et al. Challenges in research and health technology assessment of rare disease technologies: Report of the ISPOR rare disease special interest group. *Value Health* 2018;21(5):493-500.

# ANEXO 1. PUBLICAÇÃO DO REGISTRO DO MEDICAMENTO NO DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO



24

ISSN 1677-7042

Diário Oficial da União - Suplemento

Nº 131, segunda-feira, 11 de julho de 2016

## GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS

### RESOLUÇÃO - RE Nº 1.816, DE 8 DE JULHO DE 2016

A Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria nº 921, de 15 de abril de 2016, aludida ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme relação anexa;  
Art. 2º Para mais informações consulte o site da Anvisa - [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br);  
Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

PATRICIA FERRARI ANDREOTTI

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ  
PRINCÍPIO ATIVO  
NOME DO MEDICAMENTO NUMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO  
ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE  
NUMERO DE REGISTRO VALIDADE  
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO  
COMPLEMENTO DE NOME  
NOVARTIS BIOCIÊNCIAS S.A. 56.994.502/0001-30  
DIASPARTATO DE PASIREOTIDA  
UPELJOR 25351.3905502/14-44 07/2021  
MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO ELETRÔNICO DE MEDICAMENTO NOVO 0541522/14-8  
1.0068.1126.005-9 24 Meses  
0,6 MG/ML SOL INJ CT 6 AMP VD TRANS X 1 ML  
1.0068.1126.002-4 24 Meses  
0,6 MG/ML SOL INJ CT 30 AMP VD TRANS X 1 ML  
1.0068.1126.003-2 24 Meses  
0,6 MG/ML SOL INJ CT 60 AMP VD TRANS X 1 ML  
1.0068.1126.004-0 24 Meses  
0,3 MG/ML SOL INJ CT 6 AMP VD TRANS X 1 ML  
1.0068.1126.005-9 24 Meses  
0,3 MG/ML SOL INJ CT 30 AMP VD TRANS X 1 ML  
1.0068.1126.006-7 24 Meses  
0,3 MG/ML SOL INJ CT 60 AMP VD TRANS X 1 ML  
1.0068.1126.007-5 24 Meses  
0,9 MG/ML SOL INJ CT 6 AMP VD TRANS X 1 ML  
1.0068.1126.008-3 24 Meses  
0,9 MG/ML SOL INJ CT 30 AMP VD TRANS X 1 ML  
1.0068.1126.009-1 24 Meses  
0,9 MG/ML SOL INJ CT 60 AMP VD TRANS X 1 ML

### RESOLUÇÃO - RE Nº 1.817, DE 8 DE JULHO DE 2016

A Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos no uso das atribuições que lhe foram conferidas pela Portaria nº 921, de 15 de abril de 2016, aludida ao disposto no art. 54, I, § 1º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve:

Art. 1º Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme relação anexa;  
Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

PATRICIA FERRARI ANDREOTTI

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ  
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)  
NOME DO MEDICAMENTO NUMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO  
ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE  
NUMERO DE REGISTRO VALIDADE  
APRESENTAÇÃO DO PRODUTO  
PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)  
COMPLEMENTO DIFERENCIAL DA APRESENTAÇÃO  
JANSSEN-Cilag FARMACEUTICA LTDA 51780468/000187  
ibuprofeno  
Inbuvia 25351.435416/2014-08 07/2020  
1449 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE INDICAÇÃO TERAPÊUTICA NOVA NO PAÍS 0872687/15-6  
1.1236.3412.001-9 24 Meses  
140 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120  
1.1236.3412.002-7 24 Meses  
140 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 90  
MERCK SHARP E DOHME FARMACEUTICA LTDA 45987013000134  
ERTAFENIN SÓDICO  
INVANZ 25351.01639201-24 10/2016  
1449 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE INDICAÇÃO TERAPÊUTICA NOVA NO PAÍS 1099001/13-1  
1.0029.0034.001-2 24 Meses  
1 G PO LIOF INJ CT FA VD INC X 20 ML  
ABBOTT LABORATORIOS DO BRASIL LTDA 56998701000116  
PERSEA AMERICANA MILL. + GLYCINE MAX (L.) MERRILL  
PIASCLIDINE 25351.330195/2011-01 05/2020  
10613 MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - ALTERAÇÃO MODERADA DE EXCIPIENTE 1854795/16-4

10620 MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - ALTERAÇÃO OU INCLUSÃO DE LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA 0975068/14-1  
10626 MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E METODO ANALÍTICO 0975071/14-5  
1799 MEDICAMENTO FITOTERÁPICO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO 0975059/14-2  
1.0553.0356.003-1 36 Meses  
(100 + 200) MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC 250 PVDC 90 TRANS X 15  
1.0553.0356.004-8 36 Meses  
(100 + 200) MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC 250 PVDC 90 TRANS X 30  
BAXTER HOSPITALAR LTDA 49351786000180  
MANITOL  
MANITOL BAXTER 25000.013354/94-44 04/2019  
1661 ESPECÍFICO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO 1953075/16-7  
1.0683.0090.002-6 12 Meses  
200 MG/ML SOL INJ IV CX BOLS PLAS INC PVC SIST FECH X 250 ML  
1.0683.0090.004-4 12 Meses  
200 MG/ML SOL INJ IV CX 50 BOLS PLAS TRANS PVC SIST FECH X 250 ML  
BEKER PRODUTOS FÁRMACO HOSPITALARES LTDA 47251121000108  
MANITOL  
MANITOL BEKER 25000.003115/95-58 07/2021  
1584 ESPECÍFICO - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO - SOLUÇÃO PARENTERAL 1194889/16-2  
1.0246.0011.003-6 18 Meses  
200 MG/ML SOL INJ IV CX 50 BOLS PVC SIST FECH X 250 ML  
1.0346.0011.004-4 18 Meses  
200 MG/ML SOL INJ IV CX 50 BOLS PP SIST FECH X 250 ML  
BIOSINTETICA FARMACEUTICA LTDA 53162095000106  
diogenite 25351.405810/2015-48 07/2021  
155 GÊNERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO 0587382/15-7  
1.1213.0478.001-9 24 Meses  
2 MG COM CT ENV BL AL PLAS BRANCO X 28  
1.1213.0478.002-7 24 Meses  
2 MG COM CT BL AL PLAS BRANCO X 28  
1.1213.0478.003-5 24 Meses  
2 MG COM CT ENV BL AL PLAS BRANCO X 84  
1.1213.0478.004-3 24 Meses  
2 MG COM CT BL AL PLAS BRANCO X 84  
1.1213.0478.005-1 24 Meses  
2 MG COM CT ENV BL AL PLAS BRANCO X 168  
1.1213.0478.006-1 24 Meses  
2 MG COM CT BL AL PLAS BRANCO X 168  
BRAINFARMA INDUSTRIA QUIMICA E FARMACEUTICA S.A 05161069000176  
PARACETAMOL + CLORIDRATO DE FENILEFRINA + MALEATO DE CLORFENIRAMINA  
RESFRYNED 25351.538582/2011-03 12/2015  
142 SIMILAR - RENOVAÇÃO DE REGISTRO DE MEDICAMENTO 0476075/15-4  
1628 SIMILAR - ALTERAÇÃO DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO 0466760/15-3  
1.5584.0278.008-3 24 Meses  
40 MG/ML + 0,6 MG/ML + 0,6 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 100 ML + COP  
1.5584.0278.009-3 24 Meses  
40 MG/ML + 0,6 MG/ML + 0,6 MG/ML SOL OR CT 90 FR VD AMB X 100 ML + 50 COP (EMB HOSP)  
CIMED INDUSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA 02814497000107  
LORATADINA  
LORATAMED 25000.030048/97-05 12/2018  
10170 SIMILAR - ALTERAÇÃO MODERADA DO PROCESSO DE PRODUÇÃO 0176585/15-0  
10202 SIMILAR - ALTERAÇÃO MODERADA DE EXCIPIENTE 0176575/15-2  
1.4381.0041.003-9 24 Meses  
1 MG/ML SOL OR CT FR PET AMB X 100 ML + CP MED  
1.4381.0041.005-5 24 Meses  
1 MG/ML SOL OR 50 FR PET AMB X 100 ML + CP MED  
COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A. 61082426000207  
IBUPROFENO  
ALIVIM 25351.258367/2015-74 01/2018  
10231 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE NOVA FORMA FARMACEUTICA JA REGISTRADA NO PAÍS 0267373/14-8  
1.7817.0826.029-5 24 Meses  
600 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30  
1.7817.0826.030-9 24 Meses  
600 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 500 (EMB HOSP)  
IBUPROFENO  
ALIVIM 25351.316225/2010-31 07/2021  
150 SIMILAR - REGISTRO DE MEDICAMENTO SIMILAR 413106/10-1  
1.7817.0826.001-9 24 Meses  
400 MG CAP GEL BL AL PLAS INC X 3  
1.7817.0826.002-7 24 Meses  
400 MG CAP GEL BL AL PLAS INC X 4  
1.7817.0826.003-5 24 Meses  
400 MG CAP GEL BL AL PLAS INC X 8  
1.7817.0826.004-3 24 Meses  
400 MG CAP GEL BL AL PLAS INC X 10  
1.7817.0826.005-1 24 Meses  
400 MG CAP GEL BL AL PLAS INC X 36 (EMB MULTI)  
1.7817.0826.006-1 24 Meses

400 MG CAP GEL BL AL PLAS INC X 48 (EMB MULTI)  
1.7817.0826.007-8 24 Meses  
400 MG CAP GEL BL AL PLAS INC X 72 (EMB MULTI)  
1.7817.0826.008-6 24 Meses  
400 MG CAP GEL BL AL PLAS INC X 96 (EMB MULTI)  
BICARBONATO DE SÓDIO + CARBONATO DE SÓDIO + ÁCIDO CÍTRICO  
ESTOMAZIL 25351.637887/2009-02 02/2021  
10236 ESPECÍFICO - EXCLUSÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO FÁRMACO OU LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA OU LOCAL DE EMBALAGEM SECUNDÁRIA OU LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO 1773509/16-2  
1.7817.0039.001-0 24 Meses  
462 MG/G + 90 MG/G + 438 MG/G PO EFERV CT 50 ENV AL PLAS X 5 G (LARANJA)  
1.7817.0039.002-9 24 Meses  
462 MG/G + 90 MG/G + 438 MG/G PO EFERV CT 50 ENV AL PLAS X 5 G (ABACAXI)  
1.7817.0039.003-7 24 Meses  
462 MG/G + 90 MG/G + 438 MG/G PO EFERV CT 50 ENV AL PLAS X 5 G (MORANGO)  
1.7817.0039.005-6 24 Meses  
462 MG/G + 90 MG/G + 438 MG/G PO EFERV CT 2 ENV AL PLAS X 5 G (LARANJA)  
1.7817.0039.010-1 24 Meses  
462 MG/G + 90 MG/G + 438 MG/G PO EFERV CT 4 ENV AL PLAS X 5 G (LARANJA)  
1.7817.0039.011-8 24 Meses  
462 MG/G + 90 MG/G + 438 MG/G PO EFERV CT 6 ENV AL PLAS X 5 G (LARANJA)  
1.7817.0039.012-6 24 Meses  
462 MG/G + 90 MG/G + 438 MG/G PO EFERV CT 8 ENV AL PLAS X 5 G (LARANJA)  
1.7817.0039.013-4 24 Meses  
462 MG/G + 90 MG/G + 438 MG/G PO EFERV CT 10 ENV AL PLAS X 5 G (LARANJA)  
1.7817.0039.014-2 24 Meses  
462 MG/G + 90 MG/G + 438 MG/G PO EFERV CT 12 ENV AL PLAS X 5 G (LARANJA)  
1.7817.0039.015-0 24 Meses  
462 MG/G + 90 MG/G + 438 MG/G PO EFERV CT 2 ENV AL PLAS X 5 G (ABACAXI)  
1.7817.0039.016-9 24 Meses  
462 MG/G + 90 MG/G + 438 MG/G PO EFERV CT 4 ENV AL PLAS X 5 G (ABACAXI)  
1.7817.0039.018-5 24 Meses  
462 MG/G + 90 MG/G + 438 MG/G PO EFERV CT 8 ENV AL PLAS X 5 G (ABACAXI)  
1.7817.0039.019-3 24 Meses  
462 MG/G + 90 MG/G + 438 MG/G PO EFERV CT 10 ENV AL PLAS X 5 G (ABACAXI)  
1.7817.0039.020-7 24 Meses  
462 MG/G + 90 MG/G + 438 MG/G PO EFERV CT 12 ENV AL PLAS X 5 G (ABACAXI)  
1.7817.0039.021-5 24 Meses  
462 MG/G + 90 MG/G + 438 MG/G PO EFERV CT 2 ENV AL PLAS X 5 G (MORANGO)  
1.7817.0039.022-3 24 Meses  
462 MG/G + 90 MG/G + 438 MG/G PO EFERV CT 4 ENV AL PLAS X 5 G (MORANGO)  
1.7817.0039.023-1 24 Meses  
462 MG/G + 90 MG/G + 438 MG/G PO EFERV CT 6 ENV AL PLAS X 5 G (MORANGO)  
1.7817.0039.024-1 24 Meses  
462 MG/G + 90 MG/G + 438 MG/G PO EFERV CT 8 ENV AL PLAS X 5 G (MORANGO)  
1.7817.0039.025-8 24 Meses  
462 MG/G + 90 MG/G + 438 MG/G PO EFERV CT 10 ENV AL PLAS X 5 G (MORANGO)  
1.7817.0039.026-6 24 Meses  
462 MG/G + 90 MG/G + 438 MG/G PO EFERV CT 12 ENV AL PLAS X 5 G (MORANGO)  
1.7817.0039.029-4 24 Meses  
462 MG/G + 90 MG/G + 438 MG/G PO EFERV CT 10 ENV AL PIS X 5 G (MORANGO)  
DIFUCAP - QUÍMICA E FARMACEUTICA LTDA 42457796000156  
NIMESULIDA  
ARFLEX RETARD 25351.177429/2011-41 05/2016  
1317 MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL 1273270/16-2  
1.0430.0041.003-8 24 Meses  
200 MG CAP AP CT BL AL PLAS TRANS X 60 (EMB HOSP)  
1.0430.0041.004-6 24 Meses  
200 MG CAP AP CT BL AL PLAS TRANS X 120 (EMB HOSP)  
EMS S/A 57507378000365  
CLORIDRATO DE SERTRALINA  
CLORIDRATO DE SERTRALINA (PORT 344/98 LISTA C1) 25351.040185/2003-97 04/2021  
10081 GÊNERICO - CANCELAMENTO DE REGISTRO DA APRESENTAÇÃO - ANVISA 1996554/16-1  
1.0235.0700.001-4 36 Meses  
50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10  
1.0235.0700.002-6 36 Meses  
50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 14  
1.0235.0700.003-4 36 Meses  
50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20  
1.0235.0700.004-2 36 Meses  
50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 28  
1.0235.0700.005-0 36 Meses

Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico <http://www.in.gov.br/normas/index.html>, pelo código 10102016071100024

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 24/08/2001, que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.

## ANEXO 2. PREÇO REGISTRADO NA CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED)

PRINCÍPIO ATIVO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	PF 0%	PF 12%	PF 17%	PF 17,5%	PF 18%	PF 20%
IBRUTINIBE	IMBRUVICA	140 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120	R\$39.389,67	R\$45.518,21	R\$48.674,90	R\$49.014,84	R\$49.359,62	R\$50.788,68
IBRUTINIBE	IMBRUVICA	140 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 90	R\$29.542,25	R\$34.138,65	R\$36.506,17	R\$36.761,13	R\$37.019,71	R\$38.091,50

Fonte: Secretaria Executiva – CMED. Lista de preços de medicamentos – Preços fábrica e máximos ao consumidor.

### ANEXO 3. MICROCUSTEIO DE TRANSFUSÕES E DE EVENTOS ADVERSOS

Transfusão de hemácias				
Doador	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte
Deleucotização de unidade de concentrado de hemácias por unidade	3	R\$ 339,84	R\$ 1.019,52	CBHPM 2016/2017
S. Hepatite B anti-HBC por componente hemoterápico	3	R\$ 28,54	R\$ 85,62	CBHPM 2016/2017
S. Hepatite B (HBs-Ag) RIE ou EIE por componente hemoterápico	3	R\$ 26,58	R\$ 79,74	CBHPM 2016/2017
S. Hepatite C anti-HCV por componente hemoterápico	3	R\$ 62,21	R\$ 186,63	CBHPM 2016/2017
S. HIV - EIE por componente hemoterápico	3	R\$ 235,49	R\$ 706,47	CBHPM 2016/2017
S. Chagas EIE por componente hemoterápico	3	R\$ 29,33	R\$ 87,99	CBHPM 2016/2017
S. Sífilis EIE por componente hemoterápico	3	R\$ 29,53	R\$ 88,59	CBHPM 2016/2017
S. Anti-HTLV I + HTLV II por componente hemoterápico	3	R\$ 61,03	R\$ 183,09	CBHPM 2016/2017
Grupo sanguíneo ABO e RH	3	R\$ 20,08	R\$ 60,24	CBHPM 2016/2017
<b>Total doador</b>			<b>R\$ 2.497,89</b>	
Receptor	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte
Grupo sanguíneo ABO e RH	1	R\$ 20,08	R\$ 20,08	CBHPM 2016/2017
Teste de Coombs direto	1	R\$ 17,52	R\$ 17,52	CBHPM 2016/2017
Teste de Coombs indireto monoespecífico - gel teste	1	R\$ 70,09	R\$ 70,09	CBHPM 2016/2017
Prova de compatibilidade pré-transfusional completa	1	R\$ 20,87	R\$ 20,87	CBHPM 2016/2017
Transfusão (ato médico hospitalar de responsabilidade)	3	R\$ 17,66	R\$ 52,98	CBHPM 2016/2017
Transfusão (ato médico de acompanhamento)	3	R\$ 349,31	R\$ 1.047,93	CBHPM 2016/2017
Unidade de concentrado de hemácias	3	R\$ 121,62	R\$ 364,86	CBHPM 2016/2017
<b>Total receptor</b>			<b>R\$ 1.594,33</b>	
<b>Transfusão de hemácias (3 bolsas)</b>			<b>R\$ 4.092,22</b>	

Transfusão de plaquetas				
Doador	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte
Operação de processadora automática de sangue em aférese	1	R\$ 349,31	R\$ 349,31	CBHPM 2016/2017
S. Hepatite B anti-HBC por componente hemoterápico	1	R\$ 28,54	R\$ 28,54	CBHPM 2016/2017
S. Hepatite B (HBs-Ag) RIE ou EIE por componente hemoterápico	1	R\$ 26,58	R\$ 26,58	CBHPM 2016/2017
S. Hepatite C anti-HCV por componente hemoterápico	1	R\$ 62,21	R\$ 62,21	CBHPM 2016/2017

S. HIV - EIE por componente hemoterápico	1	R\$ 235,49	R\$ 235,49	CBHPM 2016/2017
S. Chagas EIE por componente hemoterápico	1	R\$ 29,33	R\$ 29,33	CBHPM 2016/2017
S. Sífilis EIE por componente hemoterápico	1	R\$ 29,53	R\$ 29,53	CBHPM 2016/2017
S. Anti-HTLV I + HTLV II por componente hemoterápico	1	R\$ 61,03	R\$ 61,03	CBHPM 2016/2017
Grupo sanguíneo ABO e RH	1	R\$ 20,08	R\$ 20,08	CBHPM 2016/2017
<b>Total doador</b>			<b>R\$ 842,10</b>	
<b>Receptor</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>
Grupo sanguíneo ABO e RH	1	R\$ 20,08	R\$ 20,08	CBHPM 2016/2017
Teste de Coombs direto	1	R\$ 17,52	R\$ 17,52	CBHPM 2016/2017
Teste de Coombs indireto monoespecífico - gel teste	1	R\$ 70,09	R\$ 70,09	CBHPM 2016/2017
Prova de compatibilidade pré-transfusional completa	1	R\$ 20,87	R\$ 20,87	CBHPM 2016/2017
Transfusão (ato médico hospitalar de responsabilidade)	1	R\$ 17,66	R\$ 17,66	CBHPM 2016/2017
Transfusão (ato médico de acompanhamento)	3	R\$ 349,31	R\$ 1.047,93	CBHPM 2016/2017
Unidade de concentrado de plaquetas por aférese	3	R\$ 62,55	R\$ 187,65	CBHPM 2016/2017
<b>Total receptor</b>			<b>R\$ 1.381,80</b>	
<b>Transfusão de plaquetas (3 bolsas)</b>			<b>R\$ 2.223,90</b>	

## TRATAMENTO DE EVENTOS ADVERSOS

Anemia	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte
Diárias	100%	5	R\$ 3.455,49	R\$ 17.277,45	Pesquisa UNIDAS 2017/2018
Hemograma	100%	5	R\$ 17,31	R\$ 86,55	CBHPM 2016/2017
Coagulograma	100%	5	R\$ 49,09	R\$ 245,45	CBHPM 2016/2017
Eritropoetina	50%	6	R\$ 421,42	R\$ 1.264,26	CMED, PF18% 06/2018
Transfusão de 3 concentrados de hemácia	100%	1	R\$ 4.092,22	R\$ 4.092,22	Calculado
<b>Custo por evento</b>	-----	-----	-----	<b>R\$ 22.965,93</b>	-----

Neutropenia febril	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte
Diárias	100%	7	R\$ 3.455,49	R\$ 24.188,43	Pesquisa UNIDAS 2017/2018
Hemograma	100%	3	R\$ 17,31	R\$ 51,93	CBHPM 2016/2017
Glicose	100%	2	R\$ 7,80	R\$ 15,60	CBHPM 2016/2017
Ureia	100%	2	R\$ 7,80	R\$ 15,60	CBHPM 2016/2017
Gasometria arterial	100%	3	R\$ 36,50	R\$ 109,50	CBHPM 2016/2017

Coagulograma	100%	2	R\$ 49,09	R\$ 98,18	CBHPM 2016/2017
VHS	100%	2	R\$ 7,80	R\$ 15,60	CBHPM 2016/2017
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 23,21	R\$ 46,42	CBHPM 2016/2017
Hemocultura	100%	2	R\$ 45,36	R\$ 90,72	CBHPM 2016/2017
ECG	100%	2	R\$ 50,09	R\$ 100,18	CBHPM 2016/2017
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 473,65	R\$ 236,83	CBHPM 2016/2017
Radiografia tórax	100%	1	R\$ 66,88	R\$ 66,88	CBHPM 2016/2017
TC tórax	60%	1	R\$ 673,70	R\$ 404,22	CBHPM 2016/2017
EAS	100%	2	R\$ 16,66	R\$ 33,32	CBHPM 2016/2017
Cultura urina	100%	2	R\$ 36,15	R\$ 72,30	CBHPM 2016/2017
Cefepime 4g/dia	100%	7	R\$ 305,92	R\$ 2.141,44	CMED, PF18% 06/2018
Anfotericina B 50 mg/dia	100%	5	R\$ 24,22	R\$ 121,09	CMED, PF18% 06/2018
Albendazol 400mg	100%	3	R\$ 6,47	R\$ 19,41	CMED, PF18% 06/2018
Secnidazol 2g	100%	1	R\$ 26,19	R\$ 26,19	CMED, PF18% 06/2018
Filgrastim	100%	5	R\$ 478,61	R\$ 2.393,05	CMED, PF18% 06/2018
<b>Custo por evento</b>	-----	-----	-----	<b>R\$ 30.246,89</b>	-----

Trombocitopenia	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte
Diárias	100%	3	R\$ 3.455,49	R\$ 10.366,47	Pesquisa UNIDAS 2017/2018
Hemograma	100%	5	R\$ 17,31	R\$ 86,55	CBHPM 2016/2017
Coagulograma	100%	5	R\$ 49,09	R\$ 245,45	CBHPM 2016/2017
Transfusão de plaquetas	100%	1	R\$ 2.223,90	R\$ 2.223,90	Calculado
<b>Custo por evento</b>				<b>R\$ 12.922,37</b>	