

**Ibrutinibe no tratamento do linfoma de células do manto em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe.**

**Avaliação Econômica em Saúde**

Abril de 2019

# SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES .....	3
<b>1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....</b>	<b>5</b>
3.1 Objetivo .....	5
3.2 População-alvo .....	5
3.3 Desenho de estudo .....	5
3.4 Horizonte da análise.....	5
3.5 Perspectiva .....	6
3.6 Comparadores .....	6
3.7 Taxa de desconto .....	6
3.8 Desfechos considerados.....	7
3.9 Modelo econômico .....	7
3.10 Dados de eficácia.....	9
3.10.1 Mensuração dos parâmetros - Eficácia .....	10
3.10.2 Sobrevida global .....	10
<b>3.10.3 Sobrevida livre de progressão .....</b>	<b>12</b>
<b>3.10.4 Taxa de descontinuação (ibrutinibe) .....</b>	<b>13</b>
<b>3.10.5 Utilities .....</b>	<b>14</b>
3.11 Uso de recursos e custos.....	14
3.12 Resultados .....	19
3.13 Análise de sensibilidade .....	20
<b>3.13.1 Análise de sensibilidade probabilística .....</b>	<b>22</b>
3.14 Referências.....	24
<b>ANEXO 1. MICROCOSTING .....</b>	<b>26</b>

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

<b>AIC</b>	<i>Akaike Information Criteria</i>
<b>ANS</b>	Agência Nacional de Saúde Suplementar
<b>Ara-C</b>	Citarabina
<b>AV</b>	Anos de vida
<b>AVAQ</b>	Anos de vida ajustados por qualidade
<b>BAC</b>	Bendamustina e citarabina
<b>BAT</b>	<i>Best available treatment</i>
<b>BCR</b>	Receptor antigênico da célula B
<b>BR</b>	Bendamustina e rituximabe
<b>BTK</b>	Tirosina quinase de Bruton
<b>CHOP</b>	Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona
<b>CRD</b>	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
<b>CVP</b>	Ciclofosfamida, vincristina e prednisona
<b>DHL</b>	Desidrogenase láctica
<b>DPr</b>	Doença em progressão
<b>EA</b>	Eventos adversos
<b>EAS</b>	Eventos adversos sérios
<b>ECOG</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>ECR</b>	Ensaio clínico randomizado
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>EQ-5D-5L</b>	Versão de cinco níveis do questionário EuroQol de cinco dimensões
<b>ESMO</b>	<i>European Society for Medical Oncology</i>
<b>FACT-G</b>	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i>
<b>FACT-Lym</b>	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma</i>
<b>FACT-LymS</b>	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma</i> Subescala
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>HR</b>	Hazard ratio
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>ICMS</b>	Imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços
<b>INCA</b>	Instituto Nacional do Câncer
<b>IQR</b>	Intervalo interquartil
<b>LCM</b>	Linfoma de células do manto
<b>LILACS</b>	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<b>LNH</b>	Linfoma não-Hodgkin
<b>MIPI</b>	<i>Mantle Cell International Prognostic Index</i>
<b>MIPI-c</b>	<i>Mantle Cell International Prognostic Index</i> combinado
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>OR</b>	Odds ratio

<b>PF</b>	Preço fábrica
<b>PRO</b>	Desfechos reportados por pacientes
<b>QVRS</b>	Qualidade de vida relacionada à saúde
<b>R</b>	Rituximabe
<b>RC</b>	Resposta completa
<b>R-DHAP</b>	Rituximabe associado dexametasona, citarabina e cisplatina
<b>RP</b>	Resposta parcial
<b>RS</b>	Revisão sistemática
<b>SG</b>	Sobrevida global
<b>SLP</b>	Sobrevida livre de progressão
<b>SLP2</b>	Tempo da randomização até progressão ou morte após a terapia subsequente
<b>SSS</b>	Sistema de saúde suplementar
<b>TC</b>	Tomografia computadorizada
<b>TCTH</b>	Transplante de células tronco hematopoéticas
<b>VAS</b>	Escala visual analógica
<b>VR-CAP</b>	Rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona com bortezomibe

## **1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA**

### **3.1 Objetivo**

O objetivo desta análise foi avaliar a relação de custo-efetividade de ibrutinibe no tratamento do LCM em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar (SSS) brasileiro.

### **3.2 População-alvo**

A população-alvo avaliada foi de pacientes com pelo menos um tratamento anterior em regime quimioterápico contendo rituximabe, recaída documentada ou progressão da doença após tratamento anti-LCM. A idade média dos pacientes foi de aproximadamente 67 anos com 76% dos pacientes do sexo masculino. (1)

### **3.3 Desenho de estudo**

O desenvolvimento da presente análise econômica seguiu a Diretriz para Elaboração de Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias do Ministério da Saúde no Brasil (2).

### **3.4 Horizonte da análise**

Foi considerado um horizonte temporal de toda a vida (acompanhamento dos pacientes por até 20 anos), considerado suficientemente longo para avaliação da relação de custo e efetividade dos diferentes tratamentos avaliados. É importante ressaltar que em aproximadamente 10 anos de acompanhamento a maior parte das pacientes (mais de 90%) já progrediram para óbito.

### 3.5 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SSS como fonte pagadora de serviços de saúde. Desta forma, foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados neste contexto, sendo excluídos os custos indiretos.

### 3.6 Comparadores

A intervenção avaliada neste estudo foi ibrutinibe tendo como comparador a melhor terapia disponível (*Best available treatment* – BAT). A BAT é composta pelas seguintes opções de tratamento:

- FCR;
- Bortezomibe + bendamustina + rituximabe;
- Bortezomibe + rituximabe;
- Bendamustina + rituximabe;
- Lenalidomida + rituximabe.

A composição da BAT foi definida de acordo os esquemas avaliados no estudo Sarkozy et al., 2017, considerando também os esquemas de tratamento recomendados, em 2ª linha, pelo ESMO e NCCN, conforme descrito no Parecer Técnico Científico submetido em conjunto com essa análise, e que possuem registro no Brasil.

Não existe um padrão de tratamento para pacientes com LCM RR e por isso, optou-se pela utilização de um comparador composto, de forma a melhor representar os possíveis tratamentos praticados neste grupo de pacientes no país.

### 3.7 Taxa de desconto

Na análise foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (2)

### 3.8 Desfechos considerados

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

As estratégias de tratamento foram comparadas através da razão de custo-utilidade incremental (RCUI), definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de utilidade entre as diferentes estratégias de tratamento (Equação 1).

#### Equação 1. Razão de custo-utilidade incremental.

$$RCUI = \frac{Custo_{Ibrutinibe} - Custo_{BAT}}{Efetividade_{Ibrutinibe} - Efetividade_{BAT}}$$

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

### 3.9 Modelo econômico

O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-utilidade, uma vez que o modelo tem o objetivo de comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde, traduzidos em qualidade de vida, envolvidos no manejo da LCM em pacientes que receberam pelo menos uma linha de tratamento prévia.

Para tal, foi adaptado para a realidade brasileira o modelo de sobrevida particionada submetido e validado pelo NICE (3). O modelo baseou-se em 3 estados de saúde mutuamente exclusivos: SLP, doença em progressão (DPr) e morte. A coorte de pacientes hipotéticos inicia a simulação no estado de SLP, de onde podem transitar para DPr ou morte, a cada ciclo mensal. Cada estado de saúde apresenta custos e valores de utilidade próprios, relacionados ao tipo de tratamento e qualidade de vida específicos do estado de saúde em que o paciente se encontra.

A opção por um ciclo mensal se deu de acordo com a periodicidade dos tratamentos incluídos na BAT, tendo como objetivo minimizar o viés que o tamanho do ciclo poderia incorrer em relação aos custos de tratamento. É importante ressaltar que, por tratar-se de tratamento diário, a duração do ciclo não influencia diretamente no custo de tratamento de ibrutinibe.

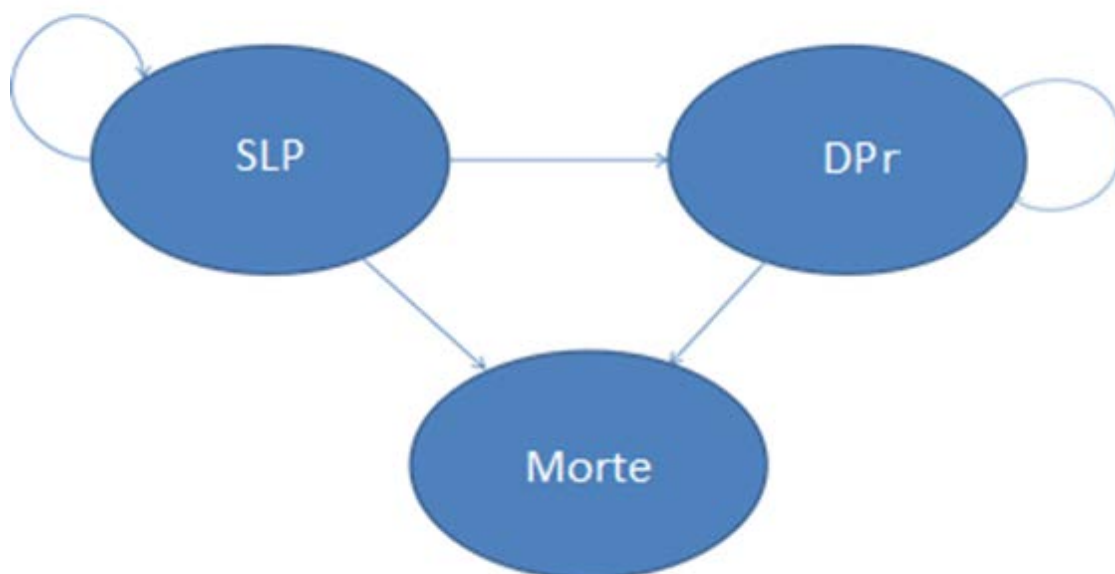
O modelo considera apenas custos médicos diretos: aquisição de medicamentos, administração e monitoramento, acompanhamento de rotina e custo do fim da vida. O modelo assume que os pacientes que progridem passam a receber apenas o tratamento paliativo, sem nenhum tipo de tratamento ativo. Essa premissa é conservadora, uma vez que, por estender a SLP, ibrutinibe teria um menor custo com progressão quando comparado a BAT.

O custo de tratamento com a BAT foi estimado com base nos custos mensais de tratamento multiplicados pelo tempo em SLP (excluindo aqueles tratamentos que possuem duração fixa, neste caso, sendo considerado o curso completo do tratamento no tempo determinado), sob a premissa de que o tratamento é interrompido de acordo com a progressão da doença. Já para ibrutinibe, assumiu-se uma taxa de descontinuação do tratamento, de acordo com resultados do estudo RAY e (1) ajustados conforme a orientação do comitê independente, do NICE. (3)

Os desfechos clínicos foram mensurados em AVAQ e AV, sendo os AVAQ modelados de acordo com valores de *utility* derivados da literatura para SLP e DPr. (4,5)

A Figura 1 representa esquematicamente a estrutura do modelo.





**Figura 1. Representação esquemática do modelo.**

### **3.10 Dados de eficácia**

Como mencionado previamente, o modelo econômico baseia-se em uma abordagem de sobrevida particionada para determinar a proporção de pacientes em cada estado de saúde previamente definido (SLP, DPr e morte). Essa abordagem apoia-se em dois pilares principais: SG e SLP. A primeira é utilizada para determinar os pacientes que estão vivos, enquanto a segunda é utilizada para determinar o número de pacientes vivos e livres de progressão. A combinação das duas informações é utilizada para se estimar o número de pacientes com DPr, conforme a Equação 2.

**Equação 2. Definição geral de um modelo de sobrevida particionado.**

$$SLP = P_{SLP}(t)$$

$$Morte = 1 - P_{SG}(t)$$

$$DPr = P_{SG}(t) - P_{SLP}(t)$$

Onde  $P_{SLP}(t)$  representa a proporção de pacientes em SLP no tempo  $t$  e  $P_{SG}(t)$  a proporção de pacientes vivos no tempo  $t$ . A proporção de pacientes em DPr é extrapolada através da diferença da proporção de pacientes vivos e em SLP.

### 3.10.1 Mensuração dos parâmetros - Eficácia

Uma vez que a maior parte dos estudos clínicos tem um tempo de seguimento curto quando comparado ao horizonte de tempo modelado, a projeção das curvas de SG e SLP se faz necessária.

Os parâmetros de eficácia utilizados no modelo (SG e SLP) tiveram como fonte o estudo de Sarkozy et al., 2017, (6) por tratar-se de uma comparação de ibrutinibe com dados clínicos de mundo real de pacientes tratados com a BAT. Considera-se que os resultados desta comparação representariam de maneira mais fidedigna o que se espera encontrar na prática clínica.

Uma vez definida a abordagem para modelagem da história natural da doença, passa-se a tarefa de parametrizar as curvas de SLP e SG, de ibrutinibe. Diversas funções paramétricas de sobrevivência foram testadas, sendo elas: exponencial, Weibull, log-normal, log-logística, Gompertz, gamma e gamma generalizada. A distribuição de escolha para parametrização de cada uma das curvas foi definida através de critérios estatísticos (*Akaike Information Criteria – AIC*). Já a curva do comparador (BAT) foi definida a partir da aplicação dos HRs do estudo Sarkozy à curva de ibrutinibe, sob a premissa de riscos proporcionais.

Os parâmetros definidos para a modelagem dos dados de eficácia utilizados no modelo estão descritos nas seções a seguir.

### 3.10.2 Sobrevida global

Conforme mencionado previamente, a curva de SG de ibrutinibe foi ajustada através de uma variedade de funções paramétricas de sobrevivência, sendo a distribuição de Weibull, aquela de melhor ajuste. A Tabela 1 apresenta os parâmetros utilizados para modelar a função

paramétrica de Weibull. Já a curva da BAT foi estimada a partir a aplicação do HR, para SG, à curva de ibrutinibe, conforme dados de Sarkozy et al., 2017 (Tabela 12). (6)

**Tabela 1. Parâmetros da função de Weibull para parametrização da SG de ibrutinibe.**

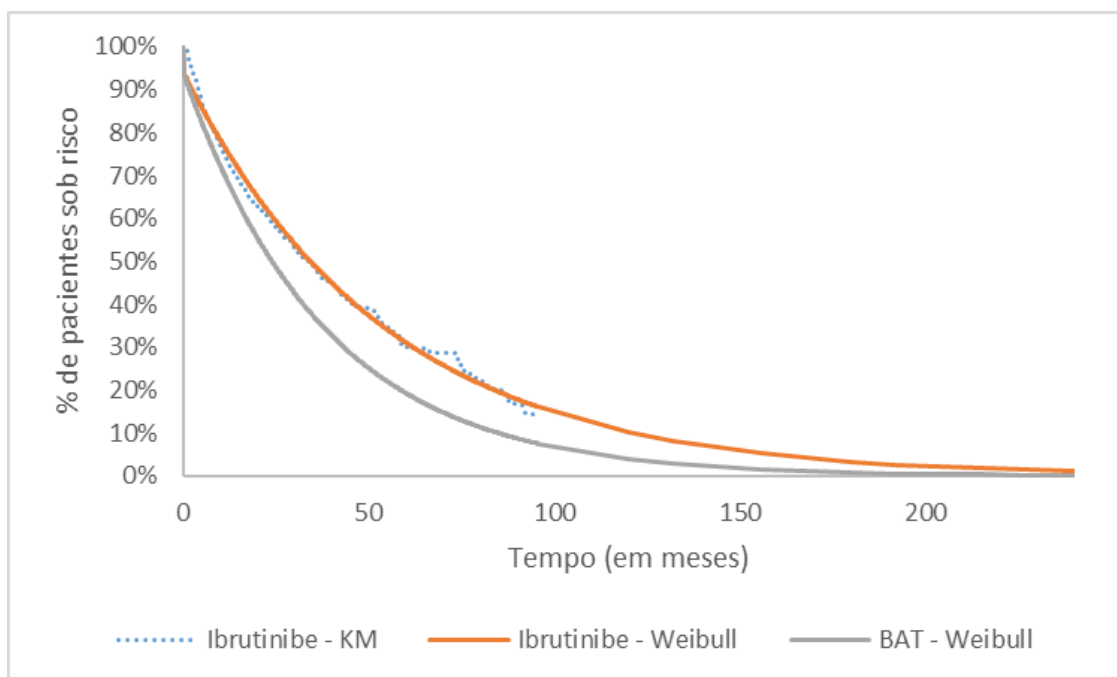
Parâmetro	Valor
<i>Scale</i>	-0,018
<i>Shape</i>	0,944

**Tabela 2. HR da comparação ibrutinibe vs. BAT para SG.**

Comparação	HR (IC 95%)
Ibrutinibe vs. BAT	0,70 (0,49-1,00)

HR: Hazard ratio; BAT: melhor terapia disponível.

A Figura 2 apresenta as curvas parametrizadas de SG para ibrutinibe e BAT.



**Figura 2. Parametrização das curvas de SG de acordo com distribuição de melhor ajuste (Weibull).**

### 3.10.3 Sobrevida livre de progressão

A modelagem da SLP seguiu o mesmo padrão adotado para a SG.

A Tabela 3 apresenta os parâmetros utilizados para modelar a função paramétrica exponencial, que apresentou o melhor ajuste aos dados de SLP. Já a curva da BAT foi estimada a partir a aplicação do HR, para SLP, à curva de ibrutinibe, conforme dados de Sarkozy et al., 2017 (Tabela 4). (6)

**Tabela 3. Parâmetros da função exponencial para parametrização da SLP de ibrutinibe.**

Parâmetro	Valor
<i>Scale</i>	-0,783
<i>Shape</i>	8,586

Tabela 4. HR da comparação ibrutinibe vs. BAT para SLP.

Comparação	HR (IC 95%)
Ibrutinibe vs. BAT	0,52 (0,41-0,67)

HR: Hazard ratio; BAT: melhor terapia disponível.

A Figura 3. apresenta as curvas parametrizadas de SG para ibrutinibe e BAT.

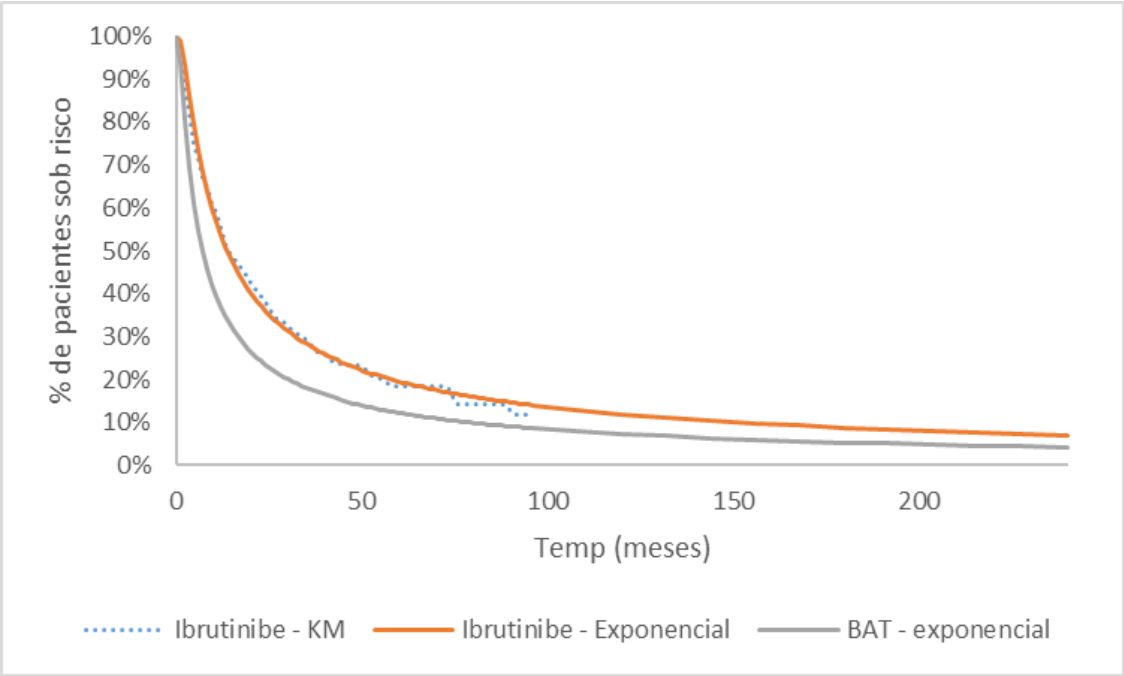


Figura 3. Parametrização das curvas de SLP de acordo com distribuição de melhor ajuste (exponencial).

3.10.4 Taxa de descontinuação (ibrutinibe)

A submissão original, feita ao NICE, (3) modelou a descontinuação de ibrutinibe através de uma abordagem paramétrica do tempo para descontinuação do tratamento. No entanto, o comitê independente, que avaliou esta submissão considerou esta abordagem demasiadamente conservadora, produzindo um número de pacientes em tratamento irreal, com

aproximadamente 7% dos pacientes em tratamento no 50º mês, enquanto os dados da curva de KM indicavam que todos os pacientes já haviam descontinuado no 32º mês. (3)

Desta forma, o comitê independente recomendou que fossem usados os dados de descontinuação reportados no estudo, que indica que 74 pacientes (53%), dos 139 randomizados para tratar com ibrutinibe, descontinuaram o tratamento, em um tempo mediano de *follow-up* de 20 meses. Esta taxa foi ajustada para o ciclo mensal utilizado no modelo econômico (Tabela 5).

**Tabela 5. Taxa de descontinuação bruta e ajustada para o ciclo do modelo.**

Parâmetro	Taxa bruta	Taxa ajustada
Taxa de descontinuação	53% em 20 meses	3,73% ao mês

### 3.10.5 Utilities

Os dados de *utility* utilizados no modelo econômico, para os estados de SLP e DPr, foram obtidos a partir da literatura (Tabela 6). (4,5)

**Tabela 6. Dados de utility utilizados no modelo.**

Utility	Valor	Referência
SLP	0,87	(4)
DPr	0,45	(5)
Morte	0,00	-

## 3.11 Uso de recursos e custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados à aquisição e administração de medicamentos, acompanhamento dos pacientes e o custo de fim da vida. Os custos

relacionados a eventos adversos não foram incluídos na análise dada a complexidade e falta de dados para a obtenção e estimativa dos percentuais na população *physician choice*.

### Custo de aquisição de medicamentos

O custo mensal com aquisição de medicamentos foi definido com base no preço fábrica (PF), com aplicação de 18% de imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços (ICMS). Para aqueles medicamentos cuja a comercialização está desonerada de ICMS foram utilizados seus respectivos PF 0%. (7) Para a padronização dos custos de tratamento foram utilizados os valores dos medicamentos de referência, conforme a lista de medicamentos de referência publica pela ANVISA. (8)

A posologia foi definida conforme a orientação de bula de ibrutinibe. Para os demais comparadores que compõe o BAT, recorreu-se aos estudos clínicos específicos de cada esquema de tratamento, conforme referências apresentadas na Tabela 7, que dispõe das posologias adotadas para cada tratamento.

**Tabela 7. Posologias utilizadas por esquema de tratamento.**

Medicamento	Posologia	Referência
<b>Ibrutinibe</b>	560 mg VO uma vez ao dia	(9)
<b>FCR</b>	<b>Fludarabina:</b> 25 mg/m <sup>2</sup> por 3 dias por ciclo <b>Ciclofosfamida:</b> 250 mg/m <sup>2</sup> por 3 dias por ciclo <b>Rituximabe:</b> 375mg/m <sup>2</sup> (1º ciclo); 500 mg/m <sup>2</sup> (ciclos 2-6) Administração por 6 ciclos de 28 dias	(10)
<b>RBB</b>	<b>Rituximabe:</b> 375mg/m <sup>2</sup> (1º ciclo); 500 mg/m <sup>2</sup> (ciclos 2-6) <b>Bortezomibe:</b> 1,3 mg/m <sup>2</sup> por 4 dias por ciclo <b>Bendamustina:</b> 90 mg/m <sup>2</sup> por 2 dias a cada ciclo Administração por 6 ciclos de 28 dias	(11)
<b>R+Bortezomibe</b>	<b>Rituximabe:</b> 375mg/m <sup>2</sup> (1º ciclo); 500 mg/m <sup>2</sup> (ciclos 2-6) <b>Bortezomibe:</b> 1,3 mg/m <sup>2</sup> por 4 dias por ciclo Administração por 6 ciclos de 28 dias	(12)

Medicamento	Posologia	Referência
<b>R+Bendamustina</b>	<b>Rituximabe:</b> 375mg/m <sup>2</sup> (1º ciclo); 500 mg/m <sup>2</sup> (ciclos 2-6) <b>Bendamustina:</b> 90 mg/m <sup>2</sup> por 2 dias a cada ciclo Administração por 6 ciclos de 28 dias	(13)
<b>R+Lenalidomida</b>	<b>Rituximabe:</b> 375mg/m <sup>2</sup> (1º ciclo); 500 mg/m <sup>2</sup> (ciclos 2-12) <b>Lenalidomida:</b> 15 mg/dia (dias 1-21) Administração por 12 ciclos de 28 dias	(14)

VO: via oral; FCR: fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe; RBB: rituximabe + bortezomibe + bendamustina; R: rituximabe.

A Tabela 8 apresenta os custos de aquisição dos medicamentos utilizados na análise, enquanto a Tabela 9 apresenta o custo mensal de tratamento com os regimes que compõe a BAT (o custo detalhado pode ser visto no ANEXO 1).

**Tabela 8. Custo de aquisição de medicamentos.**

Medicamento	Apresentação	PF 18%
<b>Ibrutinibe</b>	140 mg x 120 cápsulas	R\$ 49.359,62
<b>Fludarabina</b>	50 mg frasco-ampola	R\$ 4.177,60
<b>Ciclofosfamida</b>	200 mg frasco-ampola x 20 mL	R\$ 136,61
<b>Bortezomibe</b>	3,5 mg frasco-ampola	R\$ 4.174,50
<b>Lenalidomida</b>	10 mg x 21 cápsulas	R\$ 16.740,47
<b>Lenalidomida</b>	25 mg x 21 cápsulas	R\$ 19.423,62
<b>Rituximabe</b>	10 mg/mL frasco x 10 mL	R\$ 1.311,54*
<b>Rituximabe</b>	10 mg/mL frasco x 50 mL	R\$ 6.547,76*
<b>Bendamustina</b>	25 mg frasco-ampola	R\$ 626,71
<b>Bendamustina</b>	100 mg frasco-ampola	R\$ 2.387,70

\* PF 0%: produtos desonerados de ICMS.



**Tabela 9. Custo mensal de tratamento (inclui o custo de administração).**

Regime de tratamento	Custo mensal
Ibrutinibe	R\$ 50.045,17
FCR (6 ciclos)	R\$ 14.233,19
Rituximabe + bortezomibe + bendamustina	R\$ 32.293,58
Rituximabe + bortezomibe	R\$ 22.610,88
Rituximabe + bendamustina	R\$ 20.055,39
Rituximabe + lenalidomida (1º ciclo)	R\$ 77.861,43
Rituximabe + lenalidomida (ciclos subsequentes)	R\$ 46.743,36

Para a definição do custo da BAT foi necessária a definição do percentual de pacientes com cada regime de tratamento. Para isso, recorreu-se aos dados de Sarkozy et al., 2017. (6)

Os regimes de tratamento incluídos, de acordo com as diretrizes do NCCN, (15) podem ser divididos entre quimioterapias associadas à rituximabe e terapias-alvo. Segundo dados do estudo, 82 pacientes fizeram uso da primeira categoria, enquanto 34 fizeram uso da segunda. (6) Sendo assim, pode-se assumir que 71% dos pacientes serão tratados com quimioterapia associada à rituximabe, enquanto o restante (29%) será tratado com terapias-alvo. Dessa forma, dividiu-se igualmente a participação de cada regime dentro de sua categoria (Tabela 10).

**Tabela 10. Distribuição dos tratamentos que compõe a BAT.**

Categoria	Regime de tratamento	Participação
Quimioterapia associada à rituximabe	FCR	35%
	Bendamustina + rituximabe	35%
	Rituximabe + bortezomibe + bendamustina	10%
Terapia-alvo	Rituximabe + bortezomibe	10%
	Rituximabe + lenalidomida	10%

Desta forma, pode-se chegar ao custo mensal da BAT, conforme a Tabela 11.

**Tabela 112. BAT – custo mensal.**

Período	Custo mensal
Seis meses iniciais	R\$ 22.050,35
Meses subsequentes	R\$ 17.019,65

Para os tratamentos cuja dose é dependente de parâmetros antropométricos (peso, altura e área de superfície corporal), os seguintes parâmetros foram utilizados: (16)

- **Peso:** 70 kg;
- **Altura:** 168 cm;
- **Área de superfície corporal (fórmula de Mosteller):** 1,81 m<sup>2</sup>.

#### **Custo de administração de medicamentos**

O padrão de uso de recursos para a administração de medicação intravenosa e subcutânea foi definido de acordo com a opinião de especialistas e custeado com base na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), 5ª edição. (17)

Os custos para cada modo de administração estão apresentados na Tabela 12 e detalhados no ANEXO 1.

**Tabela 13. Custo de administração de medicamentos.**

Modo de administração	Custo mensal
Intravenosa	R\$ 377,73
Subcutânea	R\$ 155,39

### **Custo de acompanhamento (SLP e pós progressão) e fim da vida**

O padrão de uso de recursos para o acompanhamento dos pacientes em SLP, DPr e para a morte foi definido de acordo com a opinião de especialistas e custeado com base na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), 5ª edição. (17)

O custo mensal de acompanhamento para SLP, DPr e morte está apresentado na Tabela 13 e detalhado no ANEXO 1.

**Tabela 13. Custo de acompanhamento.**

<b>Estado de saúde</b>	<b>Custo mensal</b>
<b>SLP</b>	R\$ 343,42
<b>DPr</b>	R\$ 709,16
<b>Morte</b>	R\$ 14.365,31*

\* Custo por evento.

### **3.12 Resultados**

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela RCUI (Razão de custo utilidade incremental). Esta é definida, para duas ou mais alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido pelo ganho adicional em AVAQ (Equação 1).

**Tabela 14. Resultados da análise de custo-utilidade (ibrutinibe vs. BAT).**

	<b>Ibrutinibe</b>	<b>BAT</b>	<b>Incremental</b>
<b>Custo total</b>	<b>R\$ 671.875</b>	<b>R\$ 454.665</b>	<b>R\$ 217.210</b>
<b>SLP</b>	R\$ 651.612	R\$ 433.675	R\$ 217.937
<b>Tratamento</b>	R\$ 639.732	R\$ 425.576	R\$ 214.156
<b>Acompanhamento</b>	R\$ 11.879	R\$ 8.098	R\$ 3.781

	<b>Ibrutinibe</b>	<b>BAT</b>	<b>Incremental</b>
<b>Progressão</b>	R\$ 8.172	R\$ 8.210	-R\$ 38
<b>Morte</b>	R\$ 12.091	R\$ 12.780	-R\$ 689
<b>AVAQ</b>	3,59	2,68	0,91
<b>AV</b>	2,94	2,14	0,80
<b>RCUI (R\$ / AVAQ ganhos)</b>			<b>R\$ 243.150</b>
<b>RCEI (R\$ / AV ganhos)</b>			<b>R\$ 278.869</b>

BAT: melhor terapia disponível; SLP: sobrevida livre de progressão; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade; AV: anos de vida; RCUI: razão de custo-utilidade incremental; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Os resultados da análise de custo utilidade sugerem que o tratamento do LCM, em 2ª linha, com ibrutinibe apresenta maior custo com ganhos significativos em AV e AVAQ, resultando em uma RCUI de aproximadamente R\$ 273 mil por AVAQ ganho. Este valor pode parecer numericamente elevado, no entanto, considerando a grande necessidade não atendida do paciente com LCM e que as terapias disponíveis não apresentam bons resultados de eficácia, este parece ser um valor justo a ser considerado.

### 3.13 Análise de sensibilidade

Para avaliar as incertezas dos parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário, uma análise de sensibilidade determinística foi desenvolvida. Valores mínimos e máximos do valor basal de cada parâmetro foram estimados a fim de avaliar como esses afetam o resultado final da análise de custo-efetividade. A tabela 15 apresenta as variações para cada parâmetro.

Tabela 15. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística.

Parâmetros	Limite inferior	Caso Base	Limite Superior	Variação
<b>HR - Sobrevida global</b>	0,49	0,70	1,00	Intervalo de confiança
<b>HR - Sobrevida livre de progressão</b>	0,41	0,52	0,67	Intervalo de confiança
<b>Utility - Pré-progressão</b>	0,70	0,87	1,04	+/-20%
<b>Superfície corporal média</b>	1,44	1,81	2,17	+/-20%
<b>PF18% Ibrunitinibe 140 mg*</b>	R\$ 329,06	R\$ 411,33	R\$ 411,33	-20%
<b>PF18% Fludarabina 50 mg**</b>	R\$ 543,09	R\$ 835,52	R\$ 835,52	-35%
<b>PF18% Ciclofosfamida 200 mg</b>	R\$ 10,93	R\$ 13,66	R\$ 16,39	+/-20%
<b>PF18% Bortezomibe 3,5 mg</b>	R\$ 3.339,60	R\$ 4.174,50	R\$ 5.009,40	+/-20%
<b>PF18% Lenalidomida 10 mg*</b>	R\$ 637,73	R\$ 797,17	R\$ 797,17	-20%
<b>PF18% Lenalidomida 25 mg*</b>	R\$ 739,95	R\$ 924,93	R\$ 924,93	-20%
<b>PF18% Tensirolimo 25 mg/ml x 3 ml</b>	R\$ 2.692,15	R\$ 3.365,19	R\$ 4.038,23	+/-20%
<b>PF18% Rituximabe 10 mg/ml x 10 ml</b>	R\$ 1.049,23	R\$ 1.311,54	R\$ 1.573,84	+/-20%
<b>PF18% Rituximabe 10 mg/ml x 50 ml</b>	R\$ 5.238,21	R\$ 6.547,76	R\$ 7.857,31	+/-20%
<b>PF18% Bendamustina 25 mg</b>	R\$ 501,37	R\$ 626,71	R\$ 752,05	+/-20%
<b>PF18% Bendamustina 100 mg</b>	R\$ 1.910,16	R\$ 2.387,70	R\$ 2.865,24	+/-20%

\*Medicações orais: apenas variação de 20% para o limite inferior;\*\*Fludarabina - apenas variação de 35% para o limite inferior devido a presença de genéricos no país.

Como pode ser visto no gráfico de tornado abaixo, o modelo apresentou pouca variação no resultado do caso base da análise de custo-utilidade (RCUI R\$278.869,14) após as variações dos parâmetros. A maior influência ocorreu quando variado o HR da sobrevida global em seu limite superior (R\$ 467.602,00), seguido do preço fábrica de ibrutinibe variado em 20% em seu limite inferior (R\$ 118.175,57), da superfície corporal para cálculo da dosagem (R\$ 348.804,73 - R\$ 232.294,03) e da variação de 20% no limite inferior do dado de utility pré-progressão (R\$ 348.804,73).

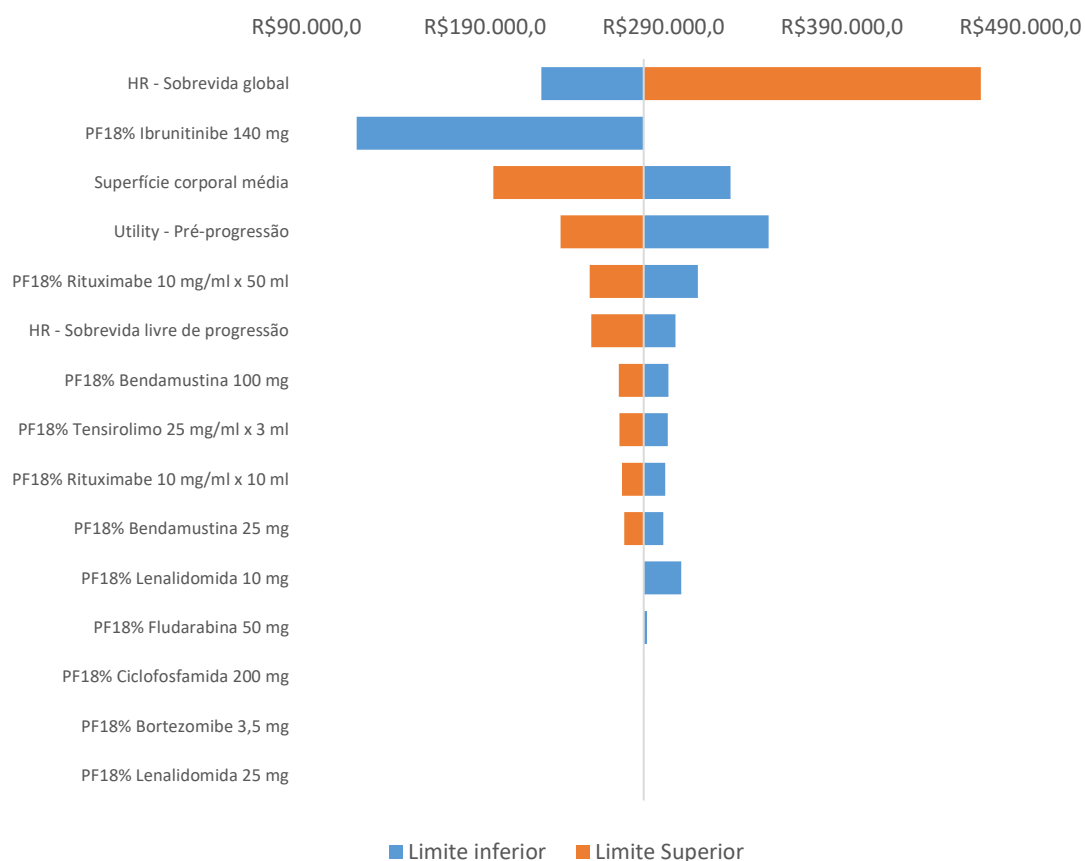


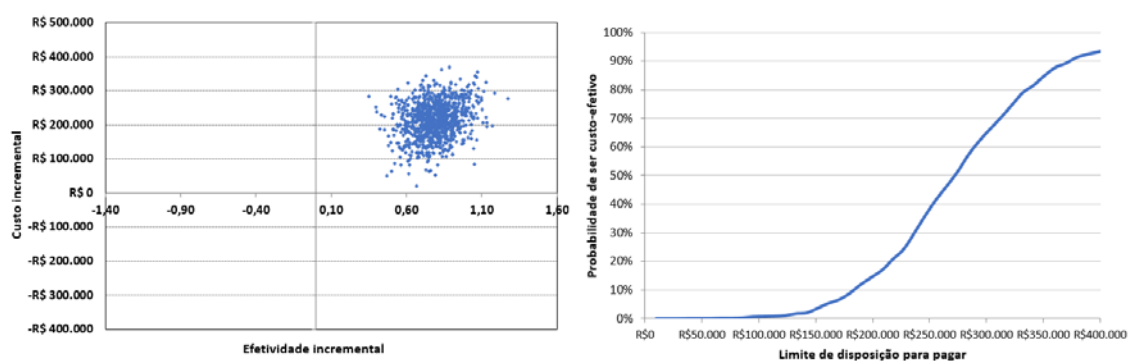
Figura 4. Gráfico de tornado – análise de custo-utilidade.

### 3.13.1 Análise de sensibilidade probabilística

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza.

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

A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 simulações. Os resultados estão apresentados na Figura 5 para o desfecho AVAQ.



**Figura 5. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade e curva de aceitabilidade.**

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mostrou que mesmo com as 1000 simulações de parâmetro diferentes o resultado se mantém no quadrante de maior eficácia e maior custo. Pode-se notar ainda que não há uma dispersão grande dos resultados, o que aumenta a confiança no resultado encontrado. A análise de aceitabilidade permite visualizar que a partir de um limite de disposição a pagar de R\$ 274 mil há uma elevada probabilidade de o ibrutinibe ser custo-efetivo.

Ressalta-se que este tipo de análise (custo-efetividade/custo-utilidade), conforme diversas publicações internacionais, não é a mais indicada para doenças raras, por se tratar de tratamento com grande impacto e relevância clínica em uma população pequena e desassistida.

Ainda em 2008, fascículo do Ministério da Saúde defendia que o uso restrito de análises de custo-efetividade pode resultar em anomalias na alocação de recursos, deixando, por exemplo, algumas doenças absolutamente sem tratamento em favor de outras (18). Assim, grupos internacionais como a ISPOR, por exemplo, veem estudando os potenciais desafios da ATS para doenças raras e descrevem que é particularmente importante identificar e pesar todos os fatores da tecnologia que fornecem valor e incorporá-los aos métodos de HTA, utilizando uma metodologia como a análise de decisão multicritério (MCDA), por exemplo (19). Portanto, uma vez que o LCM se enquadra nesse perfil, doença rara, sem nenhuma opção de tratamento no sistema de saúde suplementar, foi conduzida de forma complementar uma análise utilizando a metodologia de MCDA (Anexo 2).

### 3.14 Referências

1. Dreyling M, Jurczak 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 study. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2015;387(10020):770–8.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
3. Tappenden P, Carroll C, Stevens J, Simpson E, Thokala P, Wong R, et al. Ibrutinib for Treating Waldenström’s Macroglobulinaemia: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2018 Sep 24;1–12.
4. Doorduijn J, Buijt I, Holt B, Steijaert M, Uyl-de Groot C, Sonneveld P. Self-reported quality of life in elderly patients with aggressive non-Hodgkin’s lymphoma treated with CHOP chemotherapy. *Eur J Haematol*. 2005;75(2):116–23.
5. Proskorovsky I, Lewis P, Williams CD, Jordan K, Kyriakou C, Ishak J, et al. Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12(1):1–9.
6. Sarkozy C, Traverse-Glehen A, Bachy E, Ghesquieres H, Besson H, Hermans R, 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. 59th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exhibition. 2017.
7. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Listas de preços de medicamentos [Internet]. 2018. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
8. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista A de medicamentos de referência. Brasília: ANVISA; 2018.
9. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Imbruvica (ibrutinibe) [Bula]. São Paulo; 2018. p. 40.
10. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell l. *Blood*. 2004;104(10):3064–71.
11. Friedberg J, Cohen P, Chen L, Robinson K, Forero-Torres A, La Casce A, et al. Bendamustine



- in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):204–10.
12. Baiocchi RA, Alinari L, Lustberg ME, Lin TS, Porcu P, Li X, et al. Phase 2 trial of rituximab and bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell and follicular lymphoma. *Cancer*. 2011;117(11):2442–51.
  13. Rummel M, Al-Batran S, Kim S, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3383–9.
  14. Wang M, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(7):716–23.
  15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell Lymphomas [Internet]. 2018. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)
  16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares: 2008-2009. Análise do Consumo Alimentar Pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2011. 150 p.
  17. Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. São Paulo: AMB; 2008. 199 p.
  18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação econômica em saúde : desafios para gestão no Sistema Único de Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2008. 104 p.
  19. Nestler-Parr S, Korchagina D, Toumi M 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 May;21(5):493-500.

## ANEXO 1. MICROCOSTING

Recursos para infusão (intravenoso)	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Taxa de sala	100%	1	R\$ 65,00	R\$ 65,00	Planserv	71.00.301-X
Taxa de infusão/aplicação/punção	100%	1	R\$ 30,00	R\$ 30,00	Planserv	73.00.304-X
Profissional farmacêutico (1 hora)	100%	1	R\$ 28,05	R\$ 28,05	Piso salarial	-
Profissional de enfermagem (1 hora)	100%	1	R\$ 26,45	R\$ 26,45	Piso salarial	-
Curativo 10 cm	100%	1	R\$ 3,24	R\$ 3,24	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0128274
Luva cirúrgica 7,0 (par)	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	Revista SIMPRO HOSPITALAR	5195048
Luva procedimento	100%	3	R\$ 0,33	R\$ 0,98	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0241470
Compressa de gaze pacote com 10	100%	1	R\$ 1,80	R\$ 1,80	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0110506
Polifix 2 vias	100%	1	R\$ 5,50	R\$ 5,50	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0150881
SF 0,9% 100 mL	100%	1	R\$ 5,61	R\$ 5,61	CMED, PF18% 08/2018	520912100013603
SF 0,9% 500 mL	100%	1	R\$ 5,77	R\$ 5,77	CMED, PF18% 08/2018	520100903157415
Equipo bomba	100%	1	R\$ 195,56	R\$ 195,56	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0000042
Seringa desc 10 mL	100%	2	R\$ 1,40	R\$ 2,80	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0175036
Seringa desc 20 mL	100%	1	R\$ 2,42	R\$ 2,42	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0074275
Agulha desc 40x12	100%	3	R\$ 0,28	R\$ 0,84	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0120270
<b>Total</b>				<b>R\$ 377,73</b>		

Recursos para infusão (subcutâneo)	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Taxa de sala	100%	1	R\$ 65,00	R\$ 65,00	Planserv	71.00.301-X
Taxa de infusão/aplicação/punção	100%	1	R\$ 30,00	R\$ 30,00	Planserv	73.00.304-X
Profissional farmacêutico (1 hora)	100%	1	R\$ 28,05	R\$ 28,05	Piso salarial	-
Profissional de enfermagem (1 hora)	100%	1	R\$ 26,45	R\$ 26,45	Piso salarial	-
Luva estéril	100%	1	R\$ 0,96	R\$ 0,96	Revista SIMPRO HOSPITALAR	5195048
Luva procedimento	100%	1	R\$ 0,25	R\$ 0,25	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0241470
Compressa de gaze pacote com 10	100%	1	R\$ 1,80	R\$ 1,80	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0110506
Seringa desc 20 mL	100%	1	R\$ 2,42	R\$ 2,42	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0074275
Agulha desc 13x4,5	100%	1	R\$ 0,17	R\$ 0,17	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0120263
Agulha desc 40x12	100%	1	R\$ 0,28	R\$ 0,28	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0120270
<b>Total</b>				<b>R\$ 155,39</b>		

### Acompanhamento em sobrevida livre de progressão (mensal)

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	0,3	R\$ 91,65	R\$ 30,55	CBHPM 2016	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	0,3	R\$ 17,02	R\$ 5,67	CBHPM 2016	4.03.04.36-1
Glicose	100%	0,3	R\$ 7,67	R\$ 2,56	CBHPM 2016	4.03.02.04-0
Ureia	100%	0,3	R\$ 7,67	R\$ 2,56	CBHPM 2016	4.03.02.58-0
Creatinina	100%	0,3	R\$ 7,67	R\$ 2,56	CBHPM 2016	4.03.01.63-0
Provas de função tireoideana	100%	0,08	R\$ 118,72	R\$ 9,89	CBHPM 2016	4.03.05.62-7
USG tireoide	100%	0,08	R\$ 140,13	R\$ 11,68	CBHPM 2016	4.09.01.20-3
Tomografia computadorizada de tórax	100%	0,2	R\$ 661,33	R\$ 110,22	CBHPM 2016	4.10.01.07-9
Tomografia computadorizada de abdome total	100%	0,2	R\$ 1.006,43	R\$ 167,74	CBHPM 2016	4.10.01.09-5
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 343,42</b>		

### Acompanhamento pós progressão (mensal)

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	1	R\$ 91,65	R\$ 91,65	CBHPM 2016	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	1	R\$ 17,02	R\$ 17,02	CBHPM 2016	4.03.04.36-1
Glicose	100%	1	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 2016	4.03.02.04-0
Ureia	100%	1	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 2016	4.03.02.58-0
Creatinina	100%	1	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 2016	4.03.01.63-0
Provas de função tireoideana	100%	0,08	R\$ 118,72	R\$ 9,89	CBHPM 2016	4.03.05.62-7
USG tireoide	100%	0,08	R\$ 140,13	R\$ 11,68	CBHPM 2016	4.09.01.20-3
Tomografia computadorizada de tórax	100%	0,3	R\$ 661,33	R\$ 220,44	CBHPM 2016	4.10.01.07-9
Tomografia computadorizada de abdome total	100%	0,3	R\$ 1.006,43	R\$ 335,48	CBHPM 2016	4.10.01.09-5
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 709,16</b>		

### Custo da morte

	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Diária em enfermaria	100%	5	R\$ 709,20	R\$ 3.545,98	Calculado	-
Diária em UTI	100%	5	R\$ 2.163,87	R\$ 10.819,34	Calculado	-
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 14.365,31</b>		

### Custos com tratamento medicamentoso

	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Ibrutinibe						
Ibrutinibe 140 mg	100%	121,67	R\$ 411,33	R\$ 50.045,17	CMED 10/2018	514515110028201
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 50.045,17</b>		

<b>Rituximabe + bortezomibe</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Bortezomibe 3,5 mg	100%	3,48	R\$ 3.365,19	R\$ 11.698,04	CMED 10/2018	514506401156317
Recursos para infusão (subcutâneo)	100%	3,48	R\$ 155,39	R\$ 540,15	MC	-
Rituximabe 10 mg/ml x 10 ml	100%	2,17	R\$ 1.311,54	R\$ 2.849,47	CMED 10/2018	529203301153217
Rituximabe 10 mg/ml x 50 ml	100%	1,09	R\$ 6.547,76	R\$ 7.112,89	CMED 10/2018	529203302151218
Recursos para infusão (intravenoso)	100%	1,09	R\$ 377,73	R\$ 410,33	MC	-
				<b>R\$ 22.610,88</b>		
<b>Rituximabe + Bendamustina</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Rituximabe 10 mg/ml x 10 ml	100%	2,17	R\$ 1.311,54	R\$ 2.849,47	CMED 10/2018	529203301153217
Rituximabe 10 mg/ml x 50 ml	100%	1,09	R\$ 6.547,76	R\$ 7.112,89	CMED 10/2018	529203302151218
Bendamustina 25 mg	100%	6,52	R\$ 626,71	R\$ 4.084,81	CMED 10/2018	514517090033302
Bendamustina 100 mg	100%	2,17	R\$ 2.387,70	R\$ 5.187,56	CMED 10/2018	514517090033402
Recursos para infusão (intravenoso)	100%	2,17	R\$ 377,73	R\$ 820,66	MC	-
				<b>R\$ 20.055,39</b>		
<b>Rituximabe + Lenalidomida (1º ciclo)</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Rituximabe 10 mg/ml x 10 ml	100%	8,69	R\$ 1.311,54	R\$ 11.397,86	CMED 10/2018	529203301153217
Rituximabe 10 mg/ml x 50 ml	100%	4,35	R\$ 6.547,76	R\$ 28.451,58	CMED 10/2018	529203302151218
Lenalidomida 10 mg	100%	45,63	R\$ 797,17	R\$ 36.370,66	CMED 10/2018	562418040000302
Recursos para infusão (intravenoso)	100%	4,35	R\$ 377,73	R\$ 1.641,33	MC	-
				<b>R\$ 77.861,43</b>		
<b>Rituximabe + Lenalidomida (ciclos seguintes)</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Rituximabe 10 mg/ml x 10 ml	100%	2,17	R\$ 1.311,54	R\$ 2.849,47	CMED 10/2018	529203301153217
Rituximabe 10 mg/ml x 50 ml	100%	1,09	R\$ 6.547,76	R\$ 7.112,89	CMED 10/2018	529203302151218
Lenalidomida 10 mg	100%	45,63	R\$ 797,17	R\$ 36.370,66	CMED 10/2018	562418040000302
Recursos para infusão (intravenoso)	100%	1,09	R\$ 377,73	R\$ 410,33	MC	-
				<b>R\$ 46.743,36</b>		
<b>FCR</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Rituximabe 10 mg/ml x 10 ml	100%	2,17	R\$ 1.311,54	R\$ 2.849,47	CMED 10/2018	529203301153217
Rituximabe 10 mg/ml x 50 ml	100%	1,09	R\$ 6.547,76	R\$ 7.112,89	CMED 10/2018	529203302151218
Fludarabina 50 mg	100%	3,00	R\$ 835,52	R\$ 2.506,56	CMED 10/2018	562418040000302
Ciclofosfamida 200 mg	100%	9,00	R\$ 13,66	R\$ 122,94		
Recursos para infusão (intravenoso)	100%	4,35	R\$ 377,73	R\$ 1.641,33	MC	-
				<b>R\$ 14.233,19</b>		
<b>Rituximabe + bortezomibe + bendamustina</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Rituximabe 10 mg/ml x 10 ml	100%	2,17	R\$ 1.311,54	R\$ 2.849,47	CMED 10/2018	529203301153217
Rituximabe 10 mg/ml x 50 ml	100%	1,09	R\$ 6.547,76	R\$ 7.112,89	CMED 10/2018	529203302151218
Bendamustina 25 mg	100%	6,52	R\$ 626,71	R\$ 4.084,81	CMED 10/2018	514517090033302
Bendamustina 100 mg	100%	2,17	R\$ 2.387,70	R\$ 5.187,56	CMED 10/2018	514517090033402
Recursos para infusão (intravenoso)	100%	2,17	R\$ 377,73	R\$ 820,66	MC	-
Bortezomibe 3,5 mg	100%	3,48	R\$ 3.365,19	R\$ 11.698,04	CMED 10/2018	514506401156317
Recursos para infusão (subcutâneo)	100%	3,48	R\$ 155,39	R\$ 540,15	MC	-
				<b>R\$ 32.293,58</b>		

**RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DE  
TECNOLOGIAS EM SAÚDE.**



**2018**

**IBRUTINIBE  
EM  
LINFOMA DO MANTO**

**Dr. REYNALDO ROCHA N. JÚNIOR**

# ***DUOMED - MCDA / RNA***

*Avaliando Tecnologias Em Saúde*

## **RELATÓRIO DE ATS**

**Análise De Incorporação Do IBRUTINIBE (IMBRUVICA®), Para Tratamento De Pacientes Com Linfoma De Células Do Manto (2ª linha), No Cenário Da Saúde Suplementar Do Brasil.**



**INTERESSADO:** The Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson

**RESPONSÁVEL PELO DOCUMENTO DE ATS:** Dr. Reynaldo Rocha do Nascimento Júnior  
Diretor Técnico da DUOMED.

## ÍNDICE

1.	Apresentação
2.	A Tecnologia
3.	O Método / Conceito
a.	O Diagrama de ATS
b.	Critérios Precursores
c.	Critérios Decisores
d.	Critérios Apoiadores
e.	O Modelo Matemático
4.	IBRUTINIBE EM LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO – 2ª LINHA
a.	A Patologia
i.	Estadiamento
ii.	Diagnóstico
iii.	Evolução
iv.	Tratamento
b.	Análise de Carga da Doença
c.	Análise da Literatura
d.	Análise Complementar
e.	Cenário Econômico – Custo do Tratamento
f.	Utilizando Ferramenta de MCDA/RNA
g.	Cenário Principal
h.	Testes de Sensibilidade e Construção de Cenários
i.	Cenário Especial
j.	Teste de Sensibilidade do Cenário Especial
k.	Conclusão
5.	Referências

## APRESENTAÇÃO

Atualmente governos de todos os países do mundo enfrentam um grande desafio em prover acesso à saúde para suas populações de forma ampla, de qualidade e sem ameaçar a sustentabilidade do sistema.

Isto porque os gastos em saúde têm consumido recursos cada vez maiores e não demonstra sinais de desaceleração.

Diversas são as causas dos gastos com saúde estarem crescendo tanto: envelhecimento da população, aumento de doenças crônicas, hábitos de vida que conspiram contra uma boa qualidade de saúde, assim como o custo das tecnologias em saúde. Dentre todas estas causas, a tecnologia tem sido apontada como uma das principais ameaças à sustentabilidade econômica dos sistemas de saúde. Um estudo americano<sup>39</sup> apontou que 48% do aumento dos custos em saúde nos Estados Unidos foi promovido pela incorporação de novas tecnologias.

O comportamento do ciclo de vida da tecnologia na saúde e o custo que as novas tecnologias têm chegado ao mercado (face a alta densidade tecnológica), tem favorecido a este cenário.

Por este motivo é crucial termos um processo criterioso de avaliação de incorporação de tecnologia em saúde. Contudo, no Brasil, que convive com dois sistemas de saúde simultaneamente, um público e outro privado, este processo de incorporação não está totalmente definido e amadurecido.

No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), criada pela lei 12.491 em 28 de abril de 2011, tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde - MS nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, bem como na constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT.

Já o Sistema de Saúde Suplementar não dispõe de uma comissão com mesmos atributos. A saúde suplementar é regulada pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), que tem papel regulatório e não necessariamente de avaliação de tecnologia em saúde.

Contudo, esta agência tem o papel de definir a cobertura mínima obrigatória (Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde), os quais as operadoras de planos de saúde privados são obrigadas a oferecer para seus beneficiários. Ao definir esta cobertura, a agência acaba por definir o processo de incorporação de tecnologia.

Para apoiar o processo de incorporação de tecnologia no sistema de saúde suplementar do Brasil, a ANS institui através da Instrução Normativa 44 de 13 de fevereiro de 2014 a COSAUDE ou Comitê Permanente de Regulação da Atenção à Saúde. Este comitê tem o papel de analisar as questões pertinentes à cobertura assistencial obrigatória a ser assegurada pelo Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

Em ambos os comitês técnicos, COSAUDE e CONITEC, as tecnologias são avaliadas sob a luz da evidência médica. Ainda são avaliados estudos econômicos (quando disponíveis). Contudo, diversos outros critérios importantes no processo de incorporação de tecnologia costumam ficar à margem das análises.

Ressalta-se que, mesmo as avaliações de evidência e de impacto econômico são realizadas sem um parâmetro pré-estabelecidos que delimite ou oriente a decisão de incorporar ou não uma tecnologia. Por exemplo, não há um limite de CUSTO/EFETIVIDADE (*Threshold*) definido em nenhum dos dois sistemas. Assim como não há um limite mínimo de evidência que precise ser demonstrada para o processo de incorporação. Obviamente, diante do contexto atual, este modelo de avaliação não atende mais nossas necessidades. Precisamos de modelos mais assertivos, análises mais criteriosas, que contemple diversos critérios relevantes ao processo e com parâmetros e padrões pré-estabelecidos.



Em reunião da COSAÚDE realizada em 10 de março de 2015, este autor apresentou uma provocação à ANS, a fim de elaborarmos uma proposta para orientar melhor o processo de decisão de incorporação de novas tecnologias em saúde, no âmbito do sistema de saúde suplementar do Brasil. Considerando o acolhimento dos presentes, foi iniciada a construção deste novo modelo.

A premissa era utilizar um modelo que contemplasse diversos critérios de interesse, mas mantendo o foco central no binômio “Entrega ou Valor Clínico” oferecido pela tecnologia, versus o “Impacto Financeiro”. Além de utilização de parâmetros e escores pré-definidos, para guiar melhor o processo decisório.

Partindo desta premissa, foi elaborado inicialmente um modelo utilizando o conceito de Análise de Decisão Multicritério (MCDA), que foi objeto de uma publicação<sup>2</sup> no 18º Congresso Europeu da Internacional Sociedade de Farmacoeconomia e Pesquisas em Desfechos (ISPOR) em novembro de 2015 em Milão- Itália. Contudo, este modelo não contemplava a complexidade inerente do sistema e tão pouco a forma que os critérios se relacionam dentro do processo da análise de incorporação de tecnologia. Por este motivo, um novo modelo foi desenvolvido.

A despeito de preservar o ambiente multicritério, o novo modelo, seja pela sua distribuição morfológica (demonstrada a seguir no diagrama de ATS) ou pelo fato de permitir ajustes nas operações, demonstrou conceitos compartilhados com uma RNA - Rede Neural Artificial (simplificada).

O conceito e o método empregados neste relatório de ATS, utiliza um novo modelo de avaliação de tecnologias em saúde, lastreado numa composição de conceitos de MCDA e RNA, a fim de nortear melhor o processo de incorporação de tecnologias na saúde, e em particular no cenário da Saúde Suplementar do Brasil.

Como será demonstrado a seguir, a utilização deste modelo permite identificar o valor clínico entregue por uma tecnologia, versus o impacto financeiro que a mesma pode trazer, podendo inclusive criar cenários mais ou menos favoráveis, podendo, portanto, guiar tanto os decisores da incorporação, como também proponentes de novas tecnologias, para cenários mais interessantes e mais propício para incorporação.

Este modelo é protegido por patente internacional e de propriedade deste autor. Este modelo foi apresentado para os técnicos da ANS no dia 10 de julho de 2017, com uma simulação de incorporação de tecnologia.

Este documento se presta a avaliar o impacto clínico e econômico do Ibrutinibe (Imbruvica) no tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) e do Linfoma de Células do Manto (LCM) no cenário da saúde suplementar do Brasil. A expectativa é demonstrar o resultado de entrega de valor versus impacto financeiro e identificar ameaças e oportunidades no processo de incorporação.



## A TECNOLOGIA: IBRUTINIBE (IMBRUVICA®)

Ibrutinibe (IMBRUVICA®) é produzido pela JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA e recebeu aprovação na ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) sob registro nº 112363412 com a apresentação em cápsulas gelatinosas duras com 140 mg de Ibrutinibe, para uso oral, em frascos com 90 ou 120 cápsulas.

O Ibrutinibe é uma pequena molécula potente inibidora da tirosina quinase de Bruton (BTK). O Ibrutinibe forma uma ligação covalente com um resíduo de cisteína (Cys-481) no sítio ativo da BTK, levando a inibição prolongada da atividade enzimática da BTK. A BTK, um membro da família Tec quinase, é uma importante molécula de sinalização do receptor antigênico da célula B (BCR) e vias de receptor de citocina. A via BCR está envolvida na patogênese de várias malignidades de células B, incluindo linfoma de células do manto (LCM), linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular e LLC de células B.

O papel central da BTK na sinalização pelos receptores de superfície de células B resulta na ativação de vias necessárias para circulação de células B, quimiotaxia e adesão. Estudos pré-clínicos demonstraram que Ibrutinibe inibe a proliferação e a sobrevivência de células B malignas in vivo, bem como a migração celular e a adesão ao substrato in vitro.

O Ibrutinibe é rapidamente absorvido após a administração oral, com T<sub>máx</sub> mediano de 1 a 2 horas. O Ibrutinibe é metabolizado primariamente pelo citocromo P450, CYP3A4/5, para produzir um metabólito di-hidrodiol proeminente com atividade inibidora de BTK, aproximadamente 15 vezes inferior à de Ibrutinibe. A meia-vida de Ibrutinibe é de 4 a 6 horas. A maior parte (80%) excretada nas fezes e menos de 10% na urina.

As reações adversas mais comumente apresentadas (≥ 20%) foram: diarreia, neutropenia, hemorragia (ex.: contusões), dor musculo esquelética, náusea, erupção cutânea e febre. As reações adversas de graus 3 e 4 mais comuns apresentadas (≥ 5%) foram: neutropenia, pneumonia, trombocitopenia e neutropenia febril. Fadiga e dor abdominal também foram reportadas durante os estudos clínicos.

As análises de resposta clínica e eventos adversos serão detalhadas na seção “Análise da literatura”.

As indicações Ibrutinibe (IMBRUVICA®) registradas em Bula ANVISA são:

- Linfoma de célula do manto (LCM): Imbruvica® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com LCM que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe.
- Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC): Imbruvica® é indicado para o tratamento de pacientes que apresentam Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC).
- Macroglobulinemia de Waldenström (MW): Imbruvica® é indicado para o tratamento de pacientes com Macroglobulinemia de Waldenström (MW), que receberam no mínimo um tratamento anterior.
- Imbruvica® em combinação com rituximabe é indicado para o tratamento de pacientes com Macroglobulinemia de Waldenström não tratados anteriormente ou que receberam no mínimo um tratamento anterior.
- Linfoma de zona marginal (LZM): Imbruvica® é indicado para tratamento de pacientes com Linfoma de Zona Marginal, recidivado ou refratário, que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe e que requerem terapia sistêmica.
- Doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc): Imbruvica® é indicado para o tratamento de pacientes com doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc) que receberam pelo menos uma linha de terapia sistêmica.

Conforme Anexo II do rol de eventos e procedimentos em saúde 2018 da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS<sup>7</sup>), Imbruvica® possui cobertura obrigatória apenas na indicação Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) com deleção de 17p, em indivíduos que receberam no mínimo um tratamento anterior.

Este documento avaliará exclusivamente a incorporação do medicamento **Ibrutinibe (IMBRUVICA®)** no tratamento de pacientes adultos com Linfoma de célula do manto (LCM) em 2ª linha e Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) em primeira linha e em pacientes refratários ou recidivados, no cenário da Saúde Suplementar do Brasil.

A dose recomendada de Imbruvica® para Linfoma de Células do Manto é de 560 mg (quatro cápsulas de 140 mg) via oral uma vez ao dia, até a progressão da doença ou até não mais tolerado pelo paciente. Já a dose recomendada para Leucemia Linfocítica Crônica e/ou Linfoma Linfocítico de Pequenas Células (LLC/LLPC) é de 420 mg (três cápsulas de 140 mg) uma vez ao dia, até a progressão da doença ou até não mais tolerado pelo paciente.

Após consulta realizada em 16/08/2018 à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED<sup>22</sup>, identificou-se os seguintes valores para Ibrutinibe (IMBRUVICA®):

Apresentação 140mg	Preço Fábrica (PF)	Preço Fábrica +18% (PF 18%)	Preço Máximo ao Consumidor (PMC) 18%
<b>Frasco com 90 cápsulas</b>	R\$ 29.542,25	R\$ 37.019,71	R\$ 49.321,67
<b>Frasco com 120 cápsulas</b>	R\$ 39.389,67	R\$ 49.359,62	R\$ 65.762,23
<b>Valor da Cápsula</b>	R\$ 328,25	R\$ 411,33	R\$ 548,02

Custo **diário** estimado conforme posologia:

Posologia diária	Preço Fábrica (PF)	Preço Fábrica +18% (PF 18%)	Preço Máximo ao Consumidor (PMC) 18%
<b>3 cápsulas/Dia</b>	R\$ 984,74	R\$ 1.233,99	R\$ 1.644,06
<b>4 cápsulas/Dia</b>	R\$ 1.312,99	R\$ 1.645,32	R\$ 2.192,07

Custo **mensal** estimado conforme posologia (30 dias):

Posologia mensal	Preço Fábrica (PF)	PF 18%	Preço Máximo ao Consumidor (PMC) 18%
<b>90 cápsulas/Mês</b>	R\$ 29.542,25	R\$ 37.019,71	R\$ 49.321,67
<b>120 cápsulas/Mês</b>	R\$ 39.389,67	R\$ 49.359,62	R\$ 65.762,23

A avaliação do custo de tratamento por ano, e a diferença de custo entre o Ibrutinibe e as terapias as quais foi comparado, estão especificados nos “impactos econômicos” de cada indicação (cada estudo) dispostos adiante.

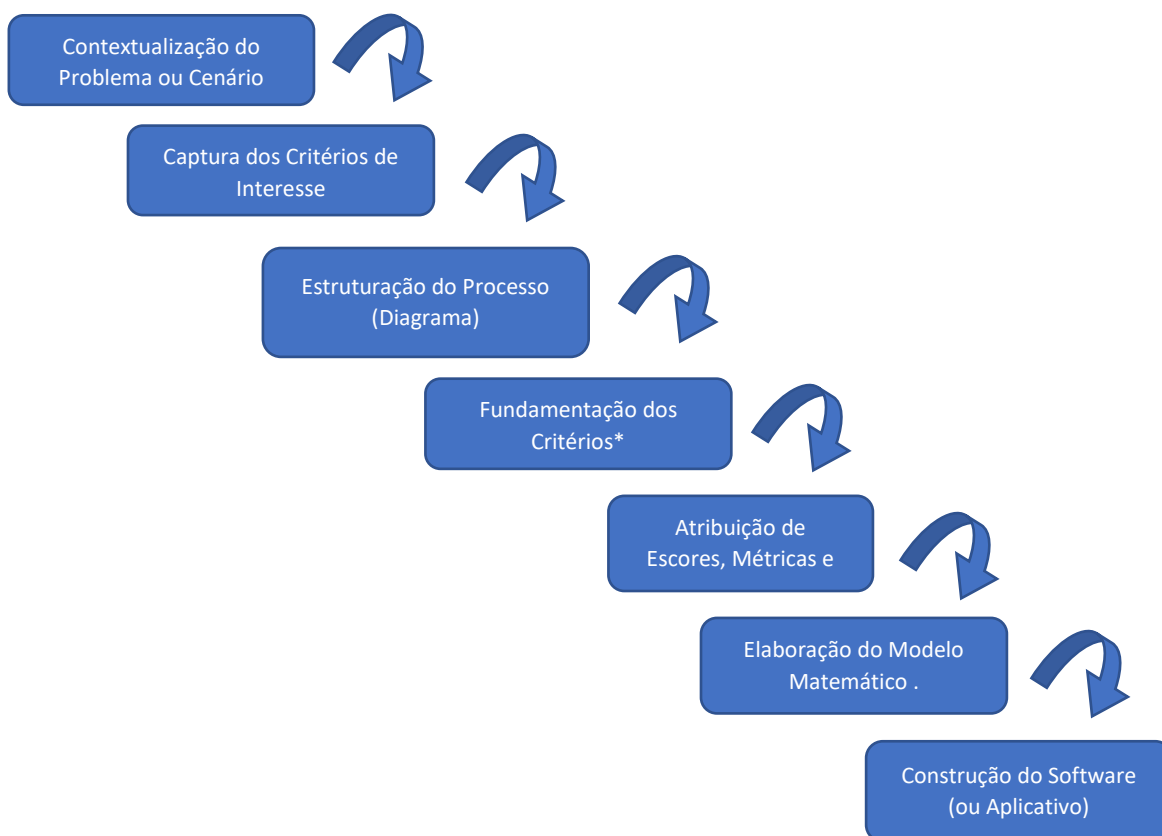
## O MÉTODO / CONCEITO:

Como já mencionado, neste trabalho, usamos um novo modelo de ATS, baseado nos conceitos de MCDA<sup>50-53</sup> e RNA<sup>54</sup>. Tanto o modelo, como a ferramenta (software) utilizados são propriedade do autor e protegido por patente.

As premissas utilizadas neste modelo são:

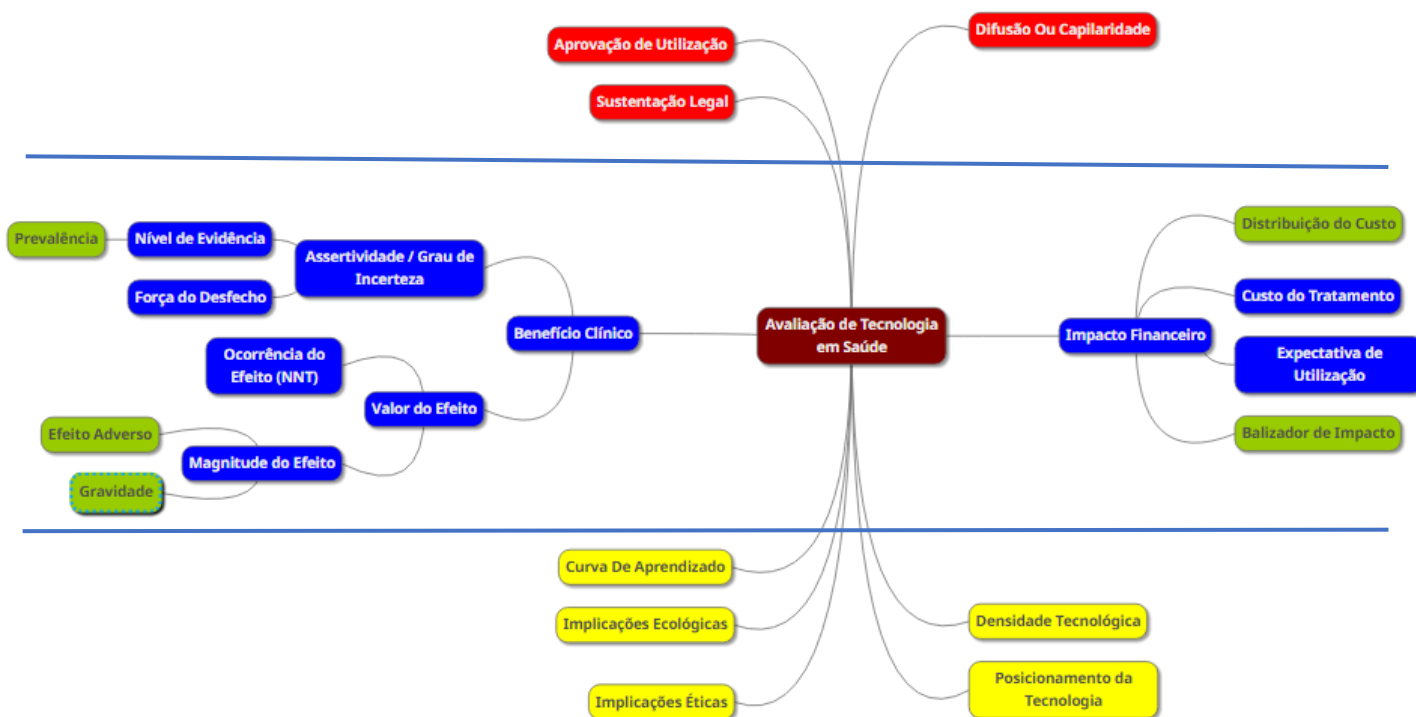
- Contemplar diversos critérios de interesse no processo de ATS;
- Utilizar padrões, parâmetros e escores internacionais, que dê lastro as métricas utilizadas em cada critério;
- Manter o foco central do processo de ATS no binômio “Valor Clínico entregue pela tecnologia” versus “o impacto financeiro provocado pela tecnologia”;

Partindo destas premissas, o processo de construção foi elaborado:



Após a captura dos múltiplos critérios, os mesmos foram organizados para atender a disposição e relação entre si dentro da cadeia de ATS, com isso foi proposto o DIAGRAMA DE ATS.

### DIAGRAMA DE ATS



Como pode ser observado, o diagrama está separado por três faixas de critérios, sendo: A primeira representa o conjunto de critérios **“Precursores ou Eliminadores”** (representado pelos critérios vermelhos). A segunda encerra o conjunto de critérios **“Centrais ou Decisores”** (representado pelos critérios azuis e verdes). E por fim os critérios **“Complementares ou Apoiadores”** (representados em amarelo).

Estas faixas foram criadas para agrupar os critérios que contém mesmo nível de importância, características semelhantes e que são analisados em mesmo momento no processo de avaliação de uma tecnologia.

O processo inicia na **FAIXA** dos critérios **“Precursores ou Eliminadores”**: Estes são assim chamados pois estão no início do processo, antes de qualquer debate técnico. E são chamados também de **ELIMINADORES**, porque se não atendidos seus pré-requisitos, a tecnologia proponente não deverá sequer avançar nas próximas etapas de avaliação. Toda tecnologia tem que assegurar o cumprimento de todos estes critérios para que possa ser incorporada ao sistema.

Em seguida temos a **FAIXA** dos critérios **“Centrais ou Decisores”**: Esta FAIXA representa de fato o cerne das discussões. Por este motivo estes critérios são chamados de **“Decisores ou Centrais”** estão no segundo momento do processo, representado pelo equilíbrio do binômio **“Benefício Clínico x Impacto Financeiro”**.

A última faixa encerra os critérios **“Complementares ou Apoiadores”**: Assim chamados porque estão na última fase do processo. Estes critérios têm menor importância no processo que os anteriores e não são capazes de definir o processo de incorporação, mas podem apoiar esta decisão.

Estes critérios não são necessariamente obrigatórios no processo da análise de incorporação. Eles não são utilizados, quando os critérios centrais apontam fortemente para incorporação ou para não incorporação. Neste caso a análise dos critérios apoiadores não irá alterar ou contribuir para a decisão

#### **CRITÉRIOS PRECURSORES OU ELIMINADORES:**

**Sustentação Legal:** Qualquer tecnologia proponente deve estar sob o lastro legal para sua incorporação. No caso do sistema de saúde suplementar do Brasil estamos falando sobre a Lei 9656 de 03 de junho de 1998 (e demais dispositivos legais que editaram esta lei), que orienta quais as terapias e eventos em saúde podem ser incorporadas ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, as quais serão de cobertura obrigatória pelas operadoras de planos de saúde privado. Neste documento, assumiremos o valor deste critério como “SIM” partindo da premissa que o propósito é avaliar a incorporação do Ibrutinibe no Rol/DUT da ANS.

**Aprovação de Utilização:** Nenhum insumo utilizado em saúde pode ser comercializado no Brasil sem uma aprovação prévia pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Isto é necessário para que estes produtos ou equipamentos demonstrem comprovações de segurança. Entretanto algumas tecnologias necessitam de aprovação de outros órgãos reguladores, como é o caso das tecnologias que utilizam insumo radioativos (medicina nuclear). Estas tecnologias só podem ser comercializadas se aprovados pela Comissão Nacional de Energia Nuclear - CNEN.

**Difusão ou Capilaridade:** Este critério não é sustentado por legislação, mas nem por isso deixa de ser importante. Este critério define se a tecnologia em análise já apresenta capilaridade (distribuição ou difusão) no território nacional, suficiente para que possa ser incorporado. Este critério se faz necessário porque não há distinção de cobertura no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde em relação à extensão territorial nacional. Ou seja, qualquer operadora de plano de saúde privado no Brasil é igualmente obrigada a oferecer uma cobertura mínima definida pelo ROL da ANS.

#### **CRITÉRIOS DECISORES OU CENTRAIS:**

**Custo do Tratamento:** Idealmente este critério deve ser analisado através de estudos econômicos (Custo-Efetividade, Custo-Utilidade, Custo-Benefício ou Custo Minimização). Apesar de que, nem sempre dispomos de estudos econômicos, devemos dispensar esforços para obter o melhor dado disponível. Em última análise, e na inexistência de estudos econômicos, devemos considerar pelo menos o custo da terapia.

Nestes relatórios utilizaremos como referência de “Custo do Tratamento” o custo com o medicamento “Ibrutinibe” em comparação a opção utilizada no braço comparador de cada indicação, uma vez que não encontramos estudos econômicos mais robustos.

**Expectativa de Utilização:** Quanto maior for o número de pessoas que utilizarem uma tecnologia, maior será o impacto financeiro. E quanto maior o impacto financeiro, maiores serão as exigências no processo de incorporação. Da mesma forma, quanto menor a prevalência, menores serão nossas exigências.

Este critério tem representação numérica representado pela expectativa da quantidade de indivíduo que utilizará a tecnologia em um ano por 100.000 habitantes (referência amostral padrão utilizada nos estudos epidemiológicos nacionais e internacionais). Neste relatório a expectativa de utilização está registrada no segmento que trata de “Carga da Doença”.

**Distribuição do Custo (Discount):** A distribuição do custo representa o quanto o “impacto financeiro anual” está concentrado ou diluído nos 12 meses do ano. Custos concentrados tendem a piorar o cenário majorando o efeito do impacto financeiro, enquanto que custos diluídos ao longo dos 12 meses atenua o impacto. Em estudos econômicos este fenômeno é conhecido como DISCOUNT ou TAXA DE DESCONTO (termo abreviado).

A recomendação da Diretriz Brasileira para Estudos de Avaliação Econômica<sup>23</sup> do Ministério da Saúde do Brasil sugere que devemos utilizar uma taxa de desconto de **5% ao ano**, com uma análise de sensibilidade variando entre 0% a 10%. Em nosso modelo utilizamos essa recomendação da Diretriz, com 5% ao ano, diluindo ou concentrando o impacto financeiro conforme a distribuição do custo do tratamento da tecnologia em análise nos 12 meses do ano.

As opções de métricas deste critério são representadas por um intervalo numérico variando entre 1 a 12 (com referência aos 12 meses do ano). Utilizando uma taxa mês a mês de 0,42% (5/12 %) acumulativa.

**Coefficiente de Impacto Financeiro ou Balizador de Impacto Financeiro (CIF ou BIF):** Este coeficiente é uma referência ao maior valor per capita de uma tecnologia isolada no sistema de saúde suplementar atual. Neste modelo utilizamos a **HEMODIÁLISE** por tratar-se de um procedimento que promove o maior (ou um dos maiores) impactos financeiros dentro dos sistemas de saúde, além de ser o procedimento de referência utilizado para cálculo de “*Threshold*” na maioria dos países, como EUA, UK, Canadá, etc.

O cálculo deste coeficiente é a razão do valor em reais gastos com **HEMODIÁLISE** em um ano, sob a carteira de beneficiários. Considerando que a ANS não publica este valor, e por não termos encontrado registro de dados brasileiros que corresponda a este coeficiente, neste estudo, o valor do Coeficiente de Impacto Financeiro utilizado, faz referência ao custo da **HEMODIÁLISE**<sup>55</sup> numa operadora de meio milhão de vidas, com perfil de autogestão, com atuação no estado da Bahia. A despeito de sabermos que este valor pode não representar a média brasileira, acreditamos que não deve ser muito diferente da média nacional, uma vez que este procedimento não tem maiores variações de custo. Entretanto esta possível variação será testada em análises de sensibilidades.

Nosso Coeficiente de Impacto Financeiro per capita neste modelo foi definido por R\$ 37,00 (Trinta e sete reais per capita) baseado nos custos de 2017.

Avaliação dos critérios que definem o elemento “**Benefício Clínico**”:

**Nível de Evidência:** Um critério de extrema relevância e habitualmente um dos que tomam a maior parte dos debates técnicos é a comprovação da eficácia da tecnologia proponente, que é habitualmente demonstrada pelo nível de evidência dos estudos clínicos que sustentam a indicação da tecnologia em análise.

Este critério traduz a confiabilidade do resultado encontrado em um estudo clínico, ou seja, quanto maior for a Força de Evidência e o Grau de Recomendação mais garantias teremos que o resultado encontrado em um estudo, seja uma verdade, e podemos esperar este mesmo resultado na prática clínica (no mundo real). Daí a importância deste critério, pois num cenário de custos elevados e poucos recursos, é de extrema importância que aloquemos os recursos disponíveis em tecnologias com maiores garantias de seus resultados. A aplicação de recursos deve privilegiar os estudos com melhores níveis de evidência.

Desta forma, quanto maior for a Força de Evidência e o Grau de Recomendação maior deverá ser a disponibilidade em incorporar uma tecnologia. Assim como, quanto menor for a Força de Evidência e o Grau de Recomendação, menor deverá ser a disponibilidade em incorporá-la.

A referência utilizada neste critério foi o “Nível de Evidência Científica segundo a Classificação de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine<sup>24</sup>”, por entendermos que é uma das referências mais utilizadas, mais aceitas e difundidas internacionalmente. É também a mesma referência utilizada pelo Conselho Federal de Medicina e a Associação Brasileira de Medicina no projeto de Diretrizes.

Grau de Recomendação	Nível de Evidência	Tratamento/ Prevenção – Etiologia	Diagnóstico	Pontos
<b>A</b>	<b>1A</b>	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Ensaios Clínicos Controlados e Randomizados	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Diagnósticos nível 1 Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos	<b>10</b>
	<b>1B</b>	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado com Intervalo de Confiança Estreito	Coorte validada, com bom padrão de referência Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico	<b>9</b>
	<b>1C</b>	Resultados Terapêuticos do tipo “tudo ou nada”	Sensibilidade e Especificidade próximas de 100%	<b>8</b>
<b>B</b>	<b>2A</b>	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 2	<b>7</b>
	<b>2B</b>	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de Menor Qualidade)	Coorte exploratória com bom padrão de Referência Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	<b>6</b>
	<b>2C</b>	Observação de Resultados Terapêuticos (outcomes research) Estudo Ecológico		<b>5</b>
	<b>3A</b>	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Caso-Controlle	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 3B	<b>4</b>
	<b>3B</b>	Estudo Caso-Controlle	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	<b>3</b>
<b>C</b>	<b>4</b>	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controlle de menor qualidade)	Estudo caso-controlle; ou padrão de referência pobre ou não independente	<b>2</b>
<b>D</b>	<b>5</b>	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)		<b>1</b>

Contudo, sabemos que as maiores forças de evidência são oriundas de estudos robustos, com um número amostral expressivo. Condição esta não encontrada nas doenças raras. Por este motivo, este critério pode ser influenciado por outro subcritério “**PREVALÊNCIA**”.

**PREVALÊNCIA:** O subcritério **PREVALÊNCIA** influenciará o critério “Nível de Evidência” todas as vezes que estivermos diante de uma doença rara. De acordo com o artigo 3º da Portaria 199 de 30 de janeiro de 2014, o Ministério da Saúde determina para o cenário do Brasil, que “*considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos*”. Neste modelo, todas as vezes que o subcritério **PREVALÊNCIA** apontar para uma doença rara, a pontuação original do “Nível de Evidência” do estudo em discussão será acrescida de três (+3) pontos, limitado a pontuação máxima do critério (10 pontos).

Estes 3 pontos adicionais é justamente a limitação que separa a dificuldade amostral da doença rara para as demais patologias não raras. Patologias não raras podem ser objeto de estudos de melhor evidência - Níveis 1A e 1B, ambos níveis precisam de números amostrais significativos para oportunizar um intervalo de confiança mais estreito. Patologias raras, habitualmente tem dificuldade amostral, e os estudos de melhor nível de evidência destas patologias são normalmente - Níveis 2A e 2B. A diferença de pontuação entre os níveis de evidência entre as duas situações comentadas é justamente 3 pontos. Por este motivo na condição rara, o sistema acrescentamos +3 pontos à pontuação original.

**Critério Força do Desfecho:** Os desfechos são as medidas de resultado em um estudo clínico. Taxas de cura, de vidas salva, redução na concentração sérica de substâncias como colesterol, glicemia, etc.

Desfechos chamados de **DUROS** são aqueles de interesse direto do paciente, eles medem “Cura, Sobrevida e Qualidade de Vida”. Entretanto, na aplicação prática dos estudos clínicos nem sempre podemos medir estes desfechos, por diversos motivos, e quando isto acontece, utilizamos os desfechos **SUBSTITUTOS** ou **INTERMEDIÁRIOS**.

Os desfechos **INTERMEDIÁRIOS** utilizam medidas diferentes das mencionadas nos desfechos duros, habitualmente são medidas de exames ou medidas clínicas, como: sobrevida livre de progressão de doença, grau de estenose de uma artéria, redução da taxa de colesterol, etc.

É importante lembrar que um desfecho substituto é utilizado porque não podemos ou não devemos utilizar um desfecho duro, e por este motivo o desfecho substituto poderia fornecer mais facilmente ou mais rapidamente a informação que teríamos se medíssemos o desfecho duro principal. Contudo, para isto, é necessário que de fato o desfecho intermediário escolhido possa inferir ou traduzir a medida real do desfecho principal que nos interessa. Muitos chamam esta característica de efeito “*Surrogate*”, ou seja, quanto um desfecho substituto consegue expressar um desfecho duro de real interesse

O problema com os desfechos INTERMEDIÁRIOS é que sua assertividade dificilmente é de 100%. Quanto mais assertivo for, chamamos de desfecho INTERMEDIÁRIO FORTE, quanto menos assertivos for, chamamos de desfecho INTERMEDIÁRIO FRACO. Obviamente, no processo de análise de incorporação de uma tecnologia na saúde, a disponibilidade de incorporar é maior nos desfechos duros e menor nos desfechos intermediários fracos.

Evans, em 1996, utilizando cálculos de correlação (Pearson correlation (r) / Spearman correlation (ρ)), publicou uma Descrição Verbal da Força de Correlação (entre o desfecho substituto e o desfecho principal). Esta medida traduz qual o percentual de assertividade que um desfecho substituto tem sobre o principal. Nesta classificação temos:

Força do Desfecho	Índice de Correlação (Efeito Surrogate)	Pontuação
Correlação Muito Forte	80% a 100%	1,0
Correlação Forte	60% a 79%	0,8
Correlação Moderada	40% a 59%	0,6
Correlação Fraca	20% a 39%	0,4
Correlação Muito Fraca	0% a 19%	0,2



**A Ocorrência do Efeito:** Sabemos que muito dificilmente, o benefício divulgado por uma tecnologia será obtido por todas as pessoas que a utilizarem. É usual que dos 100% das pessoas que utilizam um medicamento ou dispositivo médico, apenas um percentual será de fato beneficiado. Nos estudos clínicos isto é chamado de NNT – Número Necessário a Tratar. É uma representação numérica de “quantos pacientes teremos de tratar para obter um benefício?”.

A importância deste critério no processo de avaliação é óbvia, pois quanto maior for o número de pessoas que temos de tratar para obter um benefício, menor será a disposição do sistema para incorporar a tecnologia, uma vez que as pessoas tratadas que não obtiverem benefício representou desperdício de recursos.

**A Magnitude do Efeito:** Partindo da premissa que precisamos alocar os recursos em tecnologias que agregam maior valor ao paciente, este critério reflete a magnitude do benefício clínico, ou seja, “quanto” benefício entregue pela tecnologia em análise é realmente útil e importante para nossas vidas.

A despeito de algumas patologias já dispor de escalas de relevância (nos guiando para o que é minimamente relevante ou não, ou o que é um ganho muito relevante ou não), boa parte dos estudos não trazem tais escores.

Quando o estudo em análises não trouxer escores de relevância, outras referências podem ser utilizadas para apoiar os decisores em estabelecer limites de relevância. Um exemplo utilizado neste modelo é o parâmetro utilizado pelo NICE<sup>25</sup>, que “para doenças graves (sobrevida de até 24 meses), recomenda considerar como minimamente relevante uma sobrevivida de 3 meses”.

Métrica	Pontuação
Muito Relevante	10
Relevante	7
Pouco Relevante	4
Irrelevante	1

**EFEITO ADVERSO OU DANO COLATERAL DA TECNOLOGIA:** Efeitos adversos promovidos pelas terapias podem influenciar o valor do efeito oferecido pela mesma. Tecnologias que reduzem consideravelmente efeitos adversos em comparação à terapia padrão, tendem a aumentar a percepção de valor de seu efeito, enquanto que tecnologias com piores taxas de efeitos adversos que a terapia padrão tendem a minimizar seus benefícios.

Neste modelo utilizamos como referência para este critério o escore descrito pela “Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)<sup>26</sup>”, a qual é validada e das mais utilizadas internacionalmente.

Para determinação das métricas e pontuações, utilizamos como referência o estudo “American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options”<sup>27</sup>, publicado por Lowell E. Schnipper. Este trabalho está sendo utilizado pela sociedade americana de oncologia (ASCO) para uma construção conceitual do que é “valor” (Clínico).

Neste trabalho Lowell classifica e pontua o Efeito Adverso ou Toxicidade de uma tecnologia de acordo com o percentual de ocorrência da soma dos efeitos adversos graus 3 a 5, em relação a terapia padrão.

EFEITO ADVERSO	Pontos
Aumento de Toxicidade em Relação a Terapia Padrão - Graus 3 a 5 em 75% a 100%	-2
Aumento de Toxicidade em Relação a Terapia Padrão - Graus 3 a 5 em 50% a 74%	-1
Mesma Toxicidade em Relação a Terapia Padrão - Graus 3 a 5 (+49% a -49%)	0
Diminuiu a Toxicidade em Relação a Terapia Padrão - Graus 3 a 5 em 50% a 74%	1
Diminuiu a Toxicidade em Relação a Terapia Padrão - Graus 3 a 5 em 75% a 100%	2

## CRITÉRIOS APOIADORES OU COMPLEMENTARES

**Posicionamento da Tecnologia:** O posicionamento da tecnologia frente à doença a qual se propõe a tratar pode ajudar na decisão pela incorporação ou não. Classificamos este critério em:

- **Exclusiva:** Quando não há outra terapia disponível para a condição clínica que se propõe a tratar, ou quando as opções vigentes têm resultados pífios em comparação a um benefício inquestionável que a tecnologia proponente pode trazer. Neste caso este critério influenciará positivamente pela incorporação e terá pontuação +1.
- **Inclusiva ou Associativa:** Quando a tecnologia proponente é adicional à terapia padrão vigente e não apresenta grandes e inquestionáveis benefícios. Esta situação influenciará negativamente pela incorporação, e terá uma pontuação - 1;
- **Alternativa (ou Não Se Aplica):** A tecnologia é alternativa quando se apresenta como uma nova opção terapêutica à terapia vigente. Neste caso, mesmo que a nova terapia traga algum ganho de eficácia, esta situação não influenciará positivamente nem negativamente a incorporação. Neste caso a pontuação será 0 (Zero). Também nas situações em que a tecnologia não se enquadra a nenhuma das situações acima (não se aplica), a pontuação também será 0 (Zero);

**Curva de Aprendizado:** A segurança e eficácia preconizada nos estudos que aprovaram uma tecnologia pode ser executor/dependente. Isto exige uma habilitação ou curva de aprendizado, os quais enquanto não adquiridos, podem não produzir resultados semelhantes ao publicado nos estudos. As métricas para este critério são:

- **Tecnologia Requer Alta Curva de Aprendizado:** Quando a nova tecnologia requer uma curva de aprendizado muito elevada. Esta situação influenciará negativamente pela incorporação e terá pontuação -1.
- **Tecnologia Requer Baixa Curva de Aprendizado:** Quando a nova tecnologia requer uma curva de aprendizado muito simples ou bem menor que a técnica vigente. Esta situação influenciará positivamente pela incorporação e terá pontuação +1.
- **Não Se Aplica:** Quando a tecnologia não guarda relação com curva de aprendizado, esta situação não influenciará positivamente nem negativamente a incorporação. Pontuação 0 (Zero);

**Infraestrutura e Densidade Tecnológica:** Algumas tecnologias de densidade tecnológica muito alta podem requerer infraestruturas físicas, de serviços, ou de logísticas bastante complexas. Estas exigências podem dificultar a disponibilização e utilização da mesma. Este critério se aplica habitualmente a equipamentos. As métricas deste critério são:

- **Tecnologia de alta densidade tecnológica:** Requer infraestrutura robusta ou complexa em relação a técnica atual. Terá dificuldade de difusão e acesso. Esta situação influenciará negativamente pela incorporação e terá pontuação -1.
- **Tecnologia de média ou baixa densidade tecnológica:** Não requer infraestrutura robusta ou complexa em relação a técnica atual. Terá facilidade de difusão e acesso. Esta situação influenciará positivamente pela incorporação e terá pontuação +1.
- **Não se aplica:** A tecnologia em questão não utiliza infraestrutura tecnológica (exemplo de medicamentos). Esta situação não influenciará positivamente nem negativamente a incorporação. Pontuação 0 (Zero);

**Implicações Éticas:** Devemos estar atentos sobre procedimentos que podem trazer repercussões éticas (mutilações profiláticas, transplante de órgãos, cirurgia de troca de sexo, etc.). Estes casos devem ser analisados sob uma visão ética antes de definir o processo de incorporação. As métricas são:

- **Traz implicações éticas positivas;** quando uma nova tecnologia traz uma alternativa que evita um conflito ético em comparação com a técnica existente, como por exemplo: A utilização de um órgão artificial, que seja tão eficaz quanto os enxertos heterólogos (seja de humanos ou de animais). Esta situação influenciará positivamente pela incorporação e terá pontuação +1.
- **Traz implicações éticas negativas:** Quando uma nova tecnologia traz um conflito ético não existente ou maior que a técnica atual. Esta situação influenciará negativamente pela incorporação e terá pontuação -1.
- **Não se aplica ou não traz implicações éticas:** Esta situação não influenciará positivamente nem negativamente a incorporação. Pontuação 0 (Zero);

**Implicações Ecológicas:** Algumas tecnologias não podem ser incorporadas sem antes avaliarmos o real impacto ecológico de seus insumos ou detritos. Em particular citamos como exemplo dos procedimentos da medicina nuclear, que utilizam insumos radioativos. As métricas deste critério são:

- **Pode trazer implicações ecológicas positivas:** Quando a nova tecnologia traz implicações ecológicas inferiores à técnica atual. Um exemplo desta situação é a tecnologia do “Acelerador Linear” na Radioterapia. Esta tecnologia não utiliza estoque de produto radioativo como a tecnologia anterior, como a bomba de cobalto. O acelerador linear gera a radiação na hora da utilização. Esta situação influenciará positivamente pela incorporação e terá pontuação +1.
- **Pode trazer riscos e implicações ecológicas negativas:** Quando a nova tecnologia traz implicações ecológicas ou com repercussão ecológica superior à técnica atual. Esta situação influenciará negativamente pela incorporação e terá pontuação -1.
- **Não se aplica:** Esta situação não influenciará positivamente nem negativamente a incorporação, e terá pontuação 0 (Zero);

### **O MODELO MATEMÁTICO:**

Após definidos, organizados e parametrizados todos os critérios incluídos no modelo, foi realizado uma análise combinatória entre todos critérios relacionados para identificar a operação matemática adequada a cada uma das combinações citadas. A operação visa assegurar duas premissas:

1. Respeitar a sequência lógica (hierárquica) na combinação das variáveis.
2. Assegurar um resultado lógico na combinação das variáveis (respeitar a grandeza da diferença).

Em suma, estas premissas significam que: o modelo precisa assegurar que, ao combinar dois os mais critérios, o resultado matemático da combinação mais favorável ou mais interessante, seja maior que combinações menos interessantes. E também, que o tamanho da pontuação também possa expressar as diferenças na prática. Ou seja, uma combinação muito importante, por exemplo: uma elevada assertividade combinada com um elevado valor do efeito clínico, não apenas precisa receber uma pontuação maior que outra combinação de menor assertividade e menor efeito clínico, mas também é importante que a diferença das pontuações (o tamanho) também precisa expressar a mesma grandeza na prática.

Um software ou aplicativo foi elaborado para a execução destes cálculos, fornecendo um resultado em formato gráfico capaz de oferecer uma visão geral dos elementos mais importantes do processo, além de apresentar uma recomendação final, favorável ou não à incorporação da tecnologia.

## **RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE.**



## **IBRUTINIBE EM 2ª LINHA LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO**

## IBRUTINIBE EM 2ª LINHA DE LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO

### A patologia: Linfoma de células do manto (LCM):

Os linfomas são neoplasias malignas, originárias do sistema linfático. Em virtude de suas características bem peculiares, o Linfoma de Hodgkin é conceitualmente separado dos demais linfomas. Dentre eles, agrupamos mais de 20 tipos diferentes como Linfoma Não-Hodgkin. Os Linfomas Não-Hodgkin são agrupados de acordo com o tipo de célula linfoide (se linfócitos B ou T), mas também são considerados tamanho, forma e padrão de apresentação na microscopia<sup>1</sup>.

Dentre os Linfomas Não Hodgkin, o Linfoma de Células do Manto (LCM) é uma neoplasia linfoproliferativa de células B maduras, raro, de caráter geralmente agressivo, afeta mais comumente homens com idade acima de 60 anos, geralmente se apresenta na forma de doença avançada, com sobrevida média de três a cinco anos<sup>2</sup>.

A despeito do LCM ter sido considerado o linfoma com pior prognóstico a longo prazo, desde o seu reconhecimento como uma entidade patológica separada (em 1994, sua mediana de sobrevivência passou de 2,5 anos para 5 anos. Desta forma, o seu prognóstico, anteriormente reconhecido como sombrio, transformou-se atualmente num espectro de cenários clínicos altamente heterogêneos<sup>47</sup>.

### Estadiamento:

A doença é classificada em quatro estágios, de acordo com a classificação de Lugano baseada no sistema de Ann Arbor, e o estadiamento da doença é importante para a definição do tratamento a ser implementado:

- Estágio I:
  - O linfoma está localizado em apenas uma área do linfonodo ou órgão linfoide, como o timo (I).
  - O linfoma é encontrado em apenas uma área de um único órgão fora do sistema linfático (IE).
- Estágio II:
  - O linfoma está localizado em 2 ou mais grupos de linfonodos do mesmo lado (acima ou abaixo) do diafragma. Isso pode incluir os linfonodos das áreas das axilas e pescoço, mas não a combinação de linfonodos axilares e inguinais (II).
  - O linfoma se estende a partir de um único grupo de linfonodos para um órgão próximo (IIE). Pode também afetar outros grupos de linfonodos do mesmo lado do diafragma.
- Estágio III:
  - O linfoma está localizado nas áreas dos nódulos linfáticos em ambos os lados (acima e abaixo) do diafragma.
  - O linfoma pode também ter se espalhado em uma área ou órgão ao lado dos gânglios linfáticos (IIIE), para o baço (IIIS), ou ambos (IIISE).
- Estágio IV:
  - O linfoma se espalhou para fora do sistema linfático para um órgão que não está localizado próximo ao linfonodo. O linfoma atingiu medula óssea, fígado, cérebro ou pleura.

NOTA: A cada estágio pode também ser atribuída a letra A ou B. A letra B é adicionada ao estágio se uma pessoa tem algum dos sintomas de: perda de mais de 10% do peso corporal nos últimos 6 meses (sem dieta), febre inexplicável e sudorese noturna. Estes sintomas geralmente significam que a doença se encontra mais avançada. Neste caso, um tratamento mais intensivo é recomendado. Se nenhum dos destes sintomas estão presentes, a letra A é adicionada ao estágio.

Entretanto há outros modificadores que também podem ser utilizados para descrever o estágio do linfoma, como é o caso de “Doença Volumosa”. Este termo é usado para descrever tumores localizados no tórax e que ocupam, pelo menos, um terço da largura da caixa torácica ou tumores localizados em outras áreas, com pelo menos 10 cm de diâmetro. Geralmente é adicionada a letra X para designar este estágio<sup>48-49</sup>.

### **Diagnóstico:**

Os doentes com LCM geralmente apresentam linfadenopatia generalizadas palpáveis (75%), associada a sintomas sistêmicos, dos quais se destacam: anorexia, astenia, febre, suor noturno, náuseas, vômitos e dor abdominal. O envolvimento extraganglionar é comum, como: medula óssea, trato gastrointestinal e anel de Waldeyer.

O diagnóstico deve ser realizado após biópsia excisional do gânglio linfático. Histologicamente, o LCM é caracterizado pela expansão de células características da zona do manto com linfócitos atípicos (células com núcleos irregulares, cromatina moderadamente condensada e pouco citoplasma, assemelhando-se com células pequenas do linfoma folicular).

Imunofenotipicamente, são CD5, CD19, CD20, CD22, CD43, e FMC7 positivos e tipicamente CD10, CD23 e BCL6 negativos. A imunohistoquímica, em 95% dos casos, é positiva para a ciclina D1 e o SOX 11 poderá ser útil quando esta é negativa. Segundo os consensos da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO), apesar do fenótipo poder ser sugestivo de doença, a confirmação do diagnóstico requer a demonstração da expressão da ciclina D1 ou a presença da translocação t (11;14).

O diagnóstico diferencial do LCM inclui outros linfomas de pequenas células, como o linfoma linfocítico, uma vez que este também é CD5 positivo. O estadiamento é realizado com base no hemograma com morfologia do sangue periférico, bioquímica, incluindo lactato desidrogenase (LDH),  $\beta$ 2- microglobulina e biópsia da medula óssea. A tomografia computadorizada (TC) do pescoço, tórax, abdómen e pelve ou PET SCAN são importantes não só para o estadiamento, bem como para avaliar a resposta ao tratamento. Quando existem sintomas clinicamente relevantes, também deve ser realizada a avaliação do trato gastrointestinal.

Após o diagnóstico, a doença é classificada de acordo com o tipo de linfoma e o estágio em que se encontra. Estas informações são importantes para selecionar adequadamente a forma de tratamento do paciente, e estimar seu prognóstico.

## Evolução:

O Linfoma de Células do Manto (LCM) tem curso variado, podendo se manifestar como doença indolente, mas geralmente tem comportamento agressivo. Comprometimento do trato gastrointestinal, baço e medula óssea são comuns.

Geralmente está associada com a progressão rápida, apenas com respostas temporárias à quimioterapia, e uma alta taxa de recorrência, resultando em um mau prognóstico a longo prazo, com a mediana de sobrevida global de três a cinco anos<sup>46</sup>. No entanto, alguns pacientes sucumbem à doença em menos de 6 meses, ao passo que outros, cerca de 8%, sobrevivem mais de 10 anos<sup>46</sup>. As variantes blastóides e pleomórficas são mais agressivas, com uma mediana de sobrevida global de 18 meses. Pacientes com recidiva da doença respondem mal à quimioterapia e apresentam rápida progressão, resultando numa mediana de sobrevida global de um a dois anos<sup>44</sup>.

O MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) foi formulado pela “European Mantle Cell Lymphoma Network”, em 2008, no sentido de estratificar os doentes em três diferentes grupos de risco:

- Baixo risco (mediana de sobrevivência aos 5 anos de 60%);
- Médio risco (mediana de sobrevivência de 51 meses);
- Alto risco (mediana de sobrevivência de 29 meses).

Foram avaliados os seguintes fatores: status ECOG (Easterne Cooperative Oncology Group), que varia numa escala de 0 a 5; idade (superior a 65 anos); contagem de leucócitos e níveis de LDH.

O índice Ki67, determinado histologicamente, tem sido o biomarcador de prognóstico mais poderoso, sendo útil na determinação da sobrevida global dos pacientes com LCM. Um alto índice de Ki67 indica uma atividade tumoral elevada, estando correlacionado a um pior prognóstico.

## Tratamento:

Apesar de ser uma neoplasia agressiva, nem todos os doentes necessitam de tratamento imediato. A decisão terapêutica inicial é bastante importante e baseada na idade do doente, no estágio da doença e no seu estado geral. Quando a apresentação inicial é a forma indolente, é possível atrasar o tratamento sem que haja uma alteração da sobrevida média. Nas situações em que não há sintomatologia, níveis de LDH e  $\beta$ 2-microglobulina normais, diâmetro máximo do tumor de 3cm, histologia não blastóide/pleomórfica e Ki67 <30% é recomendado apenas vigilância clínica.

Opções de tratamento:

De acordo com a Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO), o tratamento do linfoma de células do manto (LCM) é dividido em dois:

- Tratamento de primeira linha convencional ou intensivo, consolidado com transplante de medula óssea: Pode ser realizado com quimioterapia convencional ou com protocolos agressivos.
  - Entende-se como tratamento convencional, os protocolos COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona), CHOP (ciclofosfamida, doxarrubicina, vincristina e prednisona).
  - Já o tratamento agressivo é composto pela quimioterapia (QT) convencional seguida de TMO (Transplante de Medula óssea) autólogo ou Hyper-CVAD seguido ou não de TMO. Tanto os protocolos de QT convencional como o Hyper-CVAD, podem ser associados ao Rituximabe.
    - Hyper-CVAD é um esquema de quimioterapia que consiste na combinação de drogas em dois cursos de tratamento (A e B):



- As drogas do grupo A são: ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina e dexametasona.
- As drogas do grupo B são: metotrexato e citarabina.
- Outros tratamentos considerados de primeira linha para pacientes idosos são bendamustina + rituximabe; vincristina, doxorrubicina, dexametasona, clorambucil (VADC), rituximabe, dexametasona, cisplatina e citarabina (R-DHAP), ressalta-se entretanto que nem todos estes medicamentos está previsto em bula para o tratamento da LLC.

- Tratamento de recidiva da doença ou refratário ao tratamento de primeira linha:

Não há consenso sobre um esquema terapêutico padrão para a doença refratária ou recidivante, são utilizadas diferentes combinações de fármacos, nomeadamente: rituximabe, gemcitabina, oxaliplatina, alternando com altas doses de metotrexato e citarabina, fludarabina, ciclofosfamida e bendamustina / rituximabe – estes últimos sem registro em bula para LCM – RR (2ª linha).

Estudos recentes têm avaliado o uso dos seguintes medicamentos para uso nesta condição:

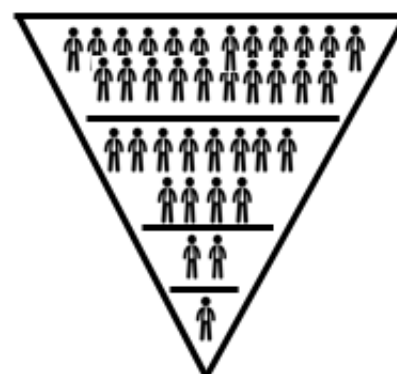
- Bortezomibe (com ou sem rituximabe)
- Bendabustina (com ou sem rituximabe)
- Temsirolimus (com ou sem rituximabe)
- Everolimus
- Lenalidomide (com ou sem rituximabe)
- Ibrutinibe

O Ibrutinibe foi proposto no cenário no tratamento de pacientes adultos com LCM que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe.

### Avaliação da Carga da Doença e Expectativa de Utilização:

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA<sup>1</sup>), estimam-se 5.370 casos novos de linfoma não Hodgkin (LNH) em homens e 4.810 em mulheres para o Brasil no ano de 2018. O INCA não registra a prevalência do LNH. Conforme dados do SIM (Sistema de Informações sobre Mortalidade), o LNH causou 4409 óbitos no Brasil em 2016.

Segundo Nota Técnica Nº 2713/2018 do Ministério da Saúde, os LNH respondem por cerca de 2,5% de todos os tumores malignos diagnosticados no Brasil, excluindo-se o câncer de pele não melanoma.



Nas edições de 2003 e 2008 da Pesquisa Nacional de Amostra Domiciliar (PNAD) foram estimadas prevalências de câncer de 0,40% e 0,56% na população brasileira, respectivamente. Se considerarmos ambas as referências brasileiras, para uma população de 100 mil habitantes, teríamos uma prevalência de câncer variando entre 400 a 560 pacientes, e destes 10 a 14 pacientes seriam portadores de LNH.

Encontramos registros que o LCM corresponde a aproximadamente 6 a 8% de todos os Linfomas<sup>1</sup> e por cerca de 3 a 10% de todos os linfomas não-Hodgkin<sup>12</sup>, com uma incidência de cerca de 0,4 por 100.000 pessoas/ano.

Considerando a prevalência estimada de 10 a 14 casos de LNH no Brasil, estimamos que a prevalência do LCM está entre 0,3 a 1,4 casos por 100 mil habitantes.

Segundo a American Cancer Society (ACS<sup>4</sup>), os linfomas não Hodgkin (LNH) respondem por cerca de 4,3% de todos os cânceres, enquanto que os Linfomas de Células do Manto respondem por 5% de todos os casos de Linfomas. Este mesmo instituto registra que em 2015 haviam 686.042 americanos com LNH, e considerando a população à época (321 milhões), a prevalência seria de 214 casos de LNH para cada 100 mil americanos. Considerando que o Linfoma do Manto equivale a 5% de todos os linfomas, a prevalência do LCM é de 11 casos por cada 100 mil americanos. Prevalência muito mais elevada que a brasileira.

Conforme já descrevemos, o LCM é uma doença de caráter agressivo. Está associada a progressão rápida, apenas com respostas temporárias à quimioterapia, e uma alta taxa de recorrência (estimativa superior a 90%). A indicação prevista para o Ibrutinibe é após falha de pelo menos um esquema contendo rituximabe. Considerando que a resposta a uma primeira linha de terapia é curta, assim como a alta taxa de recidiva, estimamos que a expectativa de utilização deve variar entre 70% a 90% de sua prevalência, o que equivale a 0,2 a 1,3 paciente por 100 mil habitantes. Para efeito de cálculo, neste documento, utilizaremos uma expectativa de utilização de 0,75 pacientes por 100 mil habitantes, e realizaremos avaliações complementares variando a expectativa de utilização para 0,2 e 1,3 pacientes, a fim de observar o quanto esta variação interferirá na análise de incorporação.

## Análise da literatura:

O estudo Pivotal (RAY<sup>44</sup>) que lastreou o registro de **Imbruvica**® nas Agências regulatórias, inclusive a brasileira, testou o Ibrutinibe em pacientes com LCM adultos que receberam no mínimo um tratamento prévio. Trata-se de um estudo de fase 3, controlado, randomizado, aberto, multicêntrico, incluindo 280 pacientes que foram randomizados (1:1) para receber Ibrutinibe 560 mg (n = 139) ou Temsirolimus 175mg (n = 141) entre dezembro de 2012 a novembro de 2013.

Os pacientes elegíveis tinham histórico de uso de ao menos um regime prévio contendo rituximabe, recidiva documentada ou progressão de doença e ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1. O estudo permitiu crossover de pacientes do grupo Temsirolimus para o grupo Ibrutinibe em casos de progressão de doença.

Os pacientes do grupo Ibrutinibe receberam 560 mg por via oral uma vez ao dia e os pacientes do grupo Temsirolimus receberam 175 mg por via intravenosa nos dias 1º, 8º e 15º do primeiro ciclo e seguido por 75 mg nos dias 1º, 8º e 15º a cada ciclo subsequente de 21 dias. Os dois grupos continuaram tratamento até progressão da doença ou toxicidade intolerável.

O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão de doença (intervalo entre a data de randomização e a data de progressão de doença ou data da morte). Dentre os desfechos secundários foram incluídos taxa de resposta global (completa ou parcial), sobrevida global, taxa de sobrevida em 1 ano, duração da resposta, tempo para o próximo tratamento, segurança.

Foi utilizado o Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym) para avaliação dos desfechos. Outras doenças malignas e sangramento maior (Hemorragia com Grau ≥3) foram considerados eventos adversos de maior interesse.

O estudo foi desenhado para detectar razão de risco (HR) de 0,64. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a distribuição da sobrevida livre de progressão de doença para cada grupo de tratamento.

As características basais dos pacientes foram semelhantes em ambos os grupos.

A mediana de tratamento com Ibrutinibe foi de 14,4 meses e de 3 meses para Temsirolimus. A progressão de doença foi a causa mais comum de suspensão do tratamento nos dois grupos (Ibrutinibe, 55 [40%]; Temsirolimus 58 [41%]). A toxicidade foi reportada como causa da descontinuidade do tratamento em 9 pacientes (6%) do grupo Ibrutinibe e em 36 (26%) do grupo Temsirolimus. No momento do registro dos dados, 65 pacientes (47%) permaneciam em uso do Ibrutinibe e 15 (11%) permaneciam em uso do Temsirolimus.

Com uma mediana de seguimento foi de 20 meses, o tratamento com Ibrutinibe resultou em redução de 57% no risco de progressão de doença ou morte em comparação ao Temsirolimus (HR 0,43 [95% IC 0,32-0,58]; p<0,0001).

Nesta data, a sobrevida livre

de progressão no braço do Ibrutinibe foi de 47,5% enquanto que no braço do Temsirolimus foi de 21,3%, uma diferença absoluta de 26,2% o que equivale a um NNT de 3,8.

A mediana de sobrevida livre de progressão de doença foi de 14,6 meses (95% IC 10,4-Não alcançada) para o grupo Ibrutinibe e de 6,2 meses (4,2-7,9) para o grupo Temsirolimus. Com uma diferença absoluta de 8,4 meses (considerado um ganho relevante, principalmente pelo perfil agressivo da doença).

Desfecho	Imbruvica® N=139	tensirolimo N=141
<b>Sobrevida Livre de Progressão<sup>a</sup></b>		
Número de eventos (%)	73 (52,5)	111 (78,7)
Mediana de Sobrevida Livre de Progressão (IC de 95%), meses	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
HR (IC de 95%)	0,43 (0,32; 0,58)	
<b>Taxa de Resposta Global (RC+RP)</b>	71,9%	40,4%
valor de p	p<0,0001	

NE = Não estimável; HR = hazard ratio (Razão de risco); IC = intervalo de confiança.

<sup>a</sup> Avaliado pelo CRI.

Em uma estimativa de 2 anos, a taxa de sobrevida livre de progressão de doença foi de 41% no grupo Ibrutinibe versus 7% no grupo Tamsirolimus. Com uma diferença absoluta de 34%, o que equivale a um NNT de 2,94.

Após mediana de 20 meses de segmento, 59 pacientes (42%) haviam morrido no grupo Ibrutinibe e 63 (45%), no grupo Tamsirolimus. Logo, a taxa de sobrevida global em 20 meses foi de 58% para o Ibrutinibe, versus 55% para o Tamsirolimus, com uma diferença de apenas 3% e um NNT de 33,3.

A sobrevida global mediana não foi alcançada por Ibrutinibe versus 21,3 meses para Tamsirolimus (HR 0,76 [IC 95% 0,53-1,09];  $p = 0,1324$ ). Contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Houve crossover de 32 pacientes (23%) do grupo Tamsirolimus para o grupo Ibrutinibe. Uma nova terapia antineoplásica subsequente foi registrada em 82 pacientes (58%) do grupo Tamsirolimus e em 44 pacientes (32%) do grupo Ibrutinibe. Os tratamentos subsequentes mais comuns foram rituximabe (15%), bendamustina (11%) e ciclofosfamida (9%) no grupo Ibrutinibe e rituximabe (26%), Ibrutinibe (23%), bendamustina (16%), ciclofosfamida (13%) no grupo Tamsirolimus.

No estudo RAY<sup>44</sup>, Ibrutinibe foi melhor tolerado do que o Tamsirolimus, com eventos adversos (Grau  $\geq 3$ ), relatados para 94 (68%) em comparação com 121 (87%) pacientes, com uma diferença absoluta de 19%. Como um evento adverso de interesse clínico especial, fibrilação atrial (Grau  $\geq 3$ ) foi relatada em cinco (4%) pacientes no grupo Ibrutinibe e dois (1%) no grupo Tamsirolimus. A hemorragia grave foi relatada em 14 (10%) pacientes no grupo Ibrutinibe e em nove (6%) no grupo de Tamsirolimus. Também foram relatadas menos interrupções de medicação devido a eventos adversos para Ibrutinibe contra Tamsirolimus (9 [6%] vs 36 [26%]). A causa mais comum de morte foi progressão de doença. Nos primeiros 6 meses de tratamento, 8 (6%) dos pacientes apresentaram evento adverso com desfecho morte no grupo Ibrutinibe e 11 (8%), no grupo Tamsirolimus.

Para efeito de análise de incorporação da tecnologia neste modelo (ferramenta) utilizaremos os dados de Sobrevida Livre de Progressão. Esta decisão levou em consideração a alta taxa de crossover (23%) e a alta taxa de terapia antineoplásica subsequente (58% e 44% – Ibrutinibe e Tamsirolimus respectivamente), ambas características interferem na análise da sobrevida global, mas não interferem na sobrevida livre de progressão. Levamos em consideração também a correlação da SLP para a SG em Leucemias e Linfomas, que é alta (acima de 80%)<sup>43</sup>, por todos estes motivos a Sobrevida Livre de Progressão (SLP) é um melhor critério de análise que a Sobrevida Global (SG).

Portanto, em nossa análise, utilizaremos a diferença das medianas de SLP 8,4 meses (14,6 e 6,2 – Ibrutinibe e Tamsirolimus respectivamente) e a diferença absoluta de SLP 26,2% (47,5% e 21,3% – Ibrutinibe e Tamsirolimus respectivamente), o que traduz em um NNT de 3,8.

A despeito dos efeitos adversos terem sido consideravelmente menor no grupo do Ibrutinibe em comparação ao Tamsirolimus, em particular nos eventos adversos que motivaram a descontinuidade do tratamento (6% e 46% - Ibrutinibe e Tamsirolimus respectivamente) a diferença percentual de eventos adversos grau  $\geq 3$ , foi 19% (68% e 87% - Ibrutinibe e Tamsirolimus respectivamente). Para efeito da ferramenta, efeitos adversos variando entre -49% e + 49% não alteram a concepção de valor da tecnologia, não influenciando a análise de incorporação.

### Análise Complementar da Literatura:

Como foi relatado na descrição da patologia, não há um esquema terapêutico padrão para os casos de LCM recidivado ou refratário. Esta situação leva a utilização de diversos esquemas terapêuticos. Tornando importante, porém difícil, a análise da eficácia do Ibrutinibe versus outras opções amplamente usadas, isso em virtude da escassez de comparações Head-To-Head (“cabeça a cabeça”) do Ibrutinibe versus estes outros tratamentos (salvo ensaio clínico randomizado usado para aprovação nas agências).

Na expectativa de comparar o Ibrutinibe com as diversas escolhas médicas, foi realizada uma análise complementar com um estudo de nível de evidencia inferior, porém, comparando a eficácia do Ibrutinibe com uma gama de outros regimes terapêuticos rotineiramente utilizados na prática clínica e documentados em bases de dados de mundo real.

O estudo<sup>45</sup> “*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*” teve como objetivo investigar o efeito relativo do tratamento com Ibrutinibe na sobrevida livre de progressão de doença (SLP) e sobrevida global (SG) versus outros tratamentos utilizados na prática clínica. Os efeitos relativos do tratamento foram avaliados por meio de comparações ajustadas dos dados dos pacientes do estudo RAY<sup>44</sup> e do banco de dados do Hospital Universitário Lyon-Sud<sup>45</sup>.

Banco de dados do Hospital Universitário Lyon-Sud<sup>45</sup>, na França:

Condição	(n)
LCM recidivado ou refratário	113
Segunda linha de tratamento	107
Terceira linha de tratamento	59
Quatro ou mais linhas de tratamento	96

Base de dados: Registros eletrônicos de pacientes com diagnóstico de LCM entre 1990 e 2016

Os pacientes elegíveis foram selecionados a partir do banco de dados Lyon-Sud<sup>45</sup> usando critérios de exclusão e inclusão semelhantes aos determinados no estudo RAY<sup>44</sup>: Idade  $\geq 18$  anos e diagnóstico confirmado de LCM com doença recidivada ou refratária.

Na coorte Lyon-Sud<sup>45</sup>, o acompanhamento longitudinal estava disponível para pacientes tratados a partir da segunda linha de tratamento (N = 262, maioria tratada a partir de 2005).

A unidade de observação na coorte Lyon-Sud<sup>45</sup> é a linha de tratamento e não o paciente. Os usos múltiplos de toda a sequência de tratamento de 1 paciente estão correlacionados, usando a estimativa robusta de sanduíche para a matriz de covariância. Este princípio foi considerado mais eficiente do ponto de vista estatístico.

#### Características basais dos pacientes:

Para cada linha de tratamento, as diferenças nas características dos pacientes no início do tratamento entre a população experimental do estudo RAY<sup>44</sup> e da coorte de mundo real (devido à falta de randomização) foram ajustadas usando um modelo multivariado de riscos proporcionais de Cox para estimar a razão de risco (HR) para Ibrutinibe versus Tratamento de mundo real. Idade, sexo, estágio da doença e linha de terapia foram incluídos como covariáveis.

	Lyon-Sud (N = 262 <sup>a</sup> )	RAY (N = 139 <sup>a</sup> )
<b>Age, years, %</b>		
< 60	22.5	18.7
60-64	17.9	19.4
65-69	15.3	20.1
70-74	14.9	20.9
75-79	11.5	18.0
80+	17.9	2.9
<b>Sex, %</b>		
Male	75.6	71.9
<b>Ann-Arbor status, %</b>		
Stage I-II	10.7	7.2
Stage III-IV	85.1	92.8
Unknown	4.2	0.0
<b>Prior lines of therapy, %<sup>b</sup></b>		
1	40.8	41.0
2	22.5	27.3
3+	36.6	31.7

<sup>a</sup>N refers to patients in RAY and treatment lines in Lyon-Sud (262 treatment lines for 113 patients).  
<sup>b</sup>Refers to the lines prior to ibrutinib in RAY, and lines prior to any regimen in Lyon-Sud.

Desfechos como SLP e SG foram comparados entre Ibrutinibe e tratamentos de mundo real em pacientes com LCM recidivado ou refratário, usando uma comparação ajustada de dados de pacientes do braço de Ibrutinibe (estudo RAY<sup>44</sup>) e da base de dados do Lyon-Sud<sup>45</sup> (excluindo pacientes Ibrutinibe de mundo real).

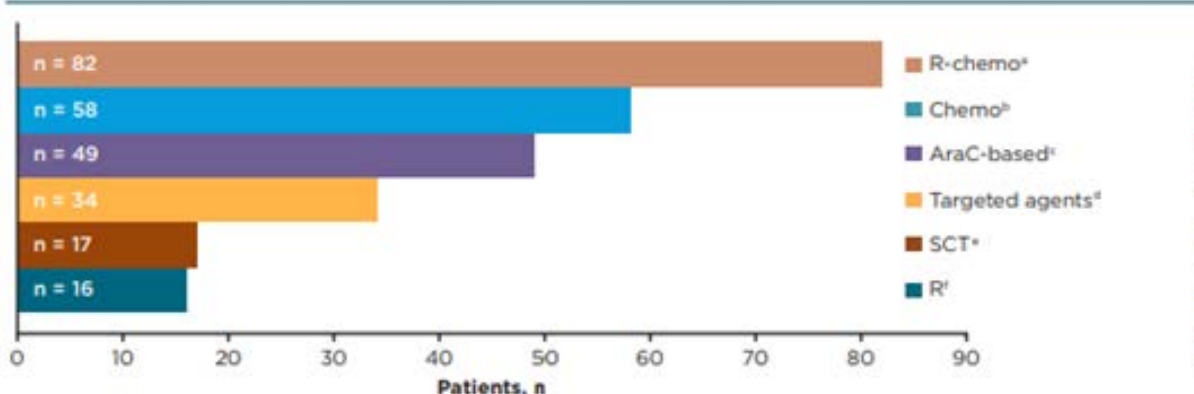
As curvas SLP e SG previstas foram derivadas do modelo multivariado, assumindo que as coortes de mundo real teriam sido tratadas com Ibrutinibe. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software SAS®.

A mediana de idade no início do tratamento foi de 67,5 anos nos dados do Lyon-Sud<sup>45</sup> (N = 262 - linhas de tratamento) e 67 anos no braço de Ibrutinibe do estudo RAY<sup>44</sup> (N = 139 pacientes). O número mediano de linhas anteriores de terapia foram duas em ambos estudos (Lyon-Sud<sup>45</sup> e RAY<sup>44</sup>). O seguimento mediano foi de 68 meses no Lyon-Sud<sup>45</sup> versus 39 meses no RAY<sup>44</sup>.

#### ANÁLISES DE SOBREVIDA:

Após análise multivariada, idade avançada e o número de linhas de tratamento anteriores foram fatores de risco independentes para SLP e SG na coorte de mundo real. O estágio avançado da doença também foi um fator de risco independente para SG.

Regimes de tratamento mais frequentes na coorte Lyon-SUD<sup>45</sup>:



- a) Grupo R-chemo: inclui qualquer combinação de quimioterapia com rituximabe, excluindo aqueles usados com AraC, ou agentes direcionados, pois estão incluídos nos outros grupos; inclui manutenção com rituximabe (n = 9).
- b) Grupo Chemo: inclui qualquer combinação de quimioterapia, excluindo aqueles usados com rituximabe, AraC, ou agentes direcionados, pois estão incluídos nos outros grupos; inclui manutenção com rituximabe (n = 1).
- c) grupo AraC-based: inclui qualquer regime contendo citarabina; inclui pacientes recebendo rituximabe como parte da indução de AraC (n = 25) e inclui manutenção com rituximabe (n = 7).
- d) Grupo Targeted agentes: inclui qualquer regime contendo alentuzumabe, Bortezonibe, Temsirolimus, Lenalidomide, talidomida, venetoclax; inclui manutenção com rituximabe (n = 2).
- e) grupo SCT: inclui todos os pacientes que receberam um transplante de células-tronco.
- f) Grupo R: inclui monoterapia com rituximabe. Inclui monoterapia com rituximabe seguida de manutenção com rituximabe (n = 1). AraC, citarabina; R, Rituximabe; SCT, transplante de células-tronco.

O resultado da análise considerando o desfecho de Sobrevida Livre de Progressão do Ibrutinibe versus todas as terapias, foi favorável a favor do Ibrutinibe com HR de 0,56 com um P=0,0001. A análise de sobrevida global também foi favorável ao Ibrutinibe com um HR de 0,71, entretanto sem significância estatística (P=0,653). Por este motivo utilizaremos os o desfecho de SLP para as análises de incorporação.

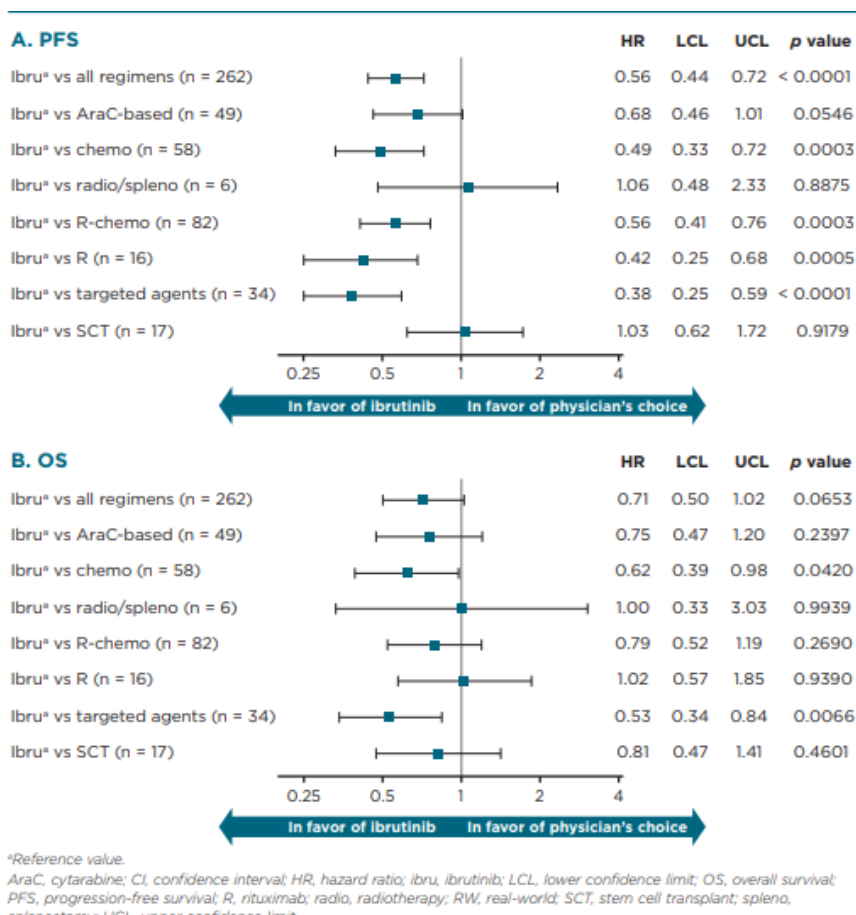
Os resultados para Ibrutinibe versus todos os esquemas foram semelhantes para as seguintes análises de sensibilidade e subgrupos, a saber:

Se os pacientes que receberam tratamento de segunda linha antes de 2005 forem excluídos (coorte, n = 183) teríamos um HR de 0,55 (0,42-0,71) para SLP e HR de 0,67 (0,45-0,97) para SG.

Se transplante de células-tronco (SCT) e radioterapia forem excluídos: teríamos um HR de 0,52 (0,41-0,67) para SLP e HR de 0,70 (0,49-1,00) para SG.

Se a análise foi restrita a pacientes que receberam apenas 1 linha de tratamento anterior (n = 107): teríamos um HR de 0,64 (0,41-0,98) para SLP e HR de 0,83 (0,49-1,43) para SG.

Figura: HR ajustado (IC 95%) para SLP (A) e SG (B) com Ibrutinibe versus Regimes mais frequentes utilizados por escolha médica na coorte Lyon-Sud<sup>45</sup> em pacientes com LCM refratário/recidivado

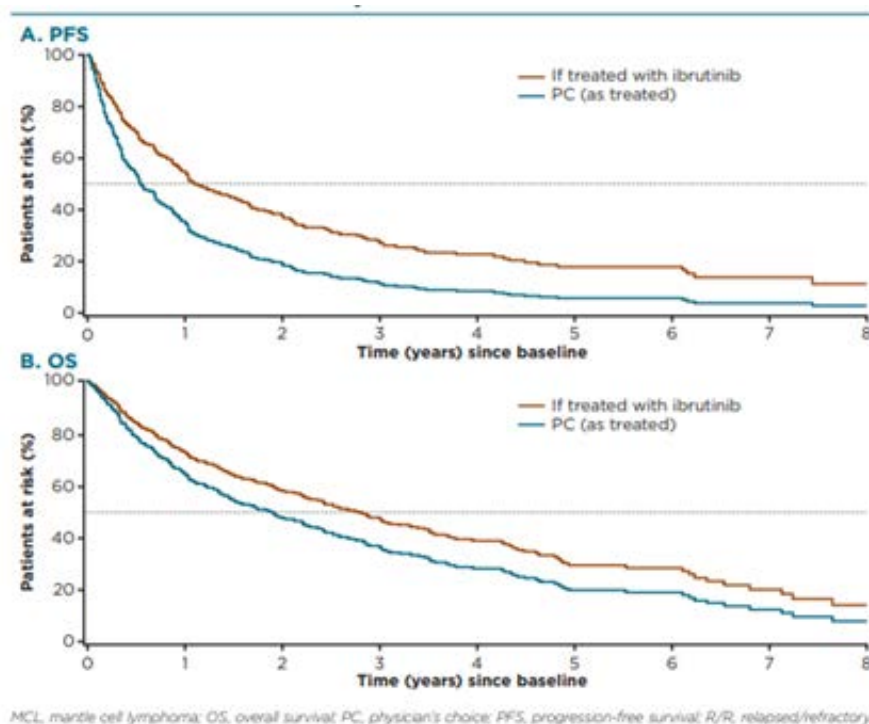




## Curvas de sobrevivência previstas para a Coorte Lyon-Sud<sup>45</sup>

As figuras A e B abaixo, representam as SLP e SG previstas, respectivamente, para os pacientes LCM R/R da coorte, se tratados com Ibrutinibe versus o regime de escolha do médico (derivado da regressão multivariada de Cox). A diferença entre as duas curvas de sobrevida reflete os HRs ajustados.

Figura: Curvas preditoras de sobrevida para LCM R/R de pacientes do Lyon-Sud<sup>45</sup> se tratados com Ibrutinibe versus escolha do médico.



Ressalta-se que no estudo Lyon-Sud<sup>45</sup> não foram registradas as medianas de sobrevida ou diferença dos percentuais destes indicadores num momento específico. Considerando que a diferença percentual entre as SLP é crucial para a aplicação deste modelo (tanto para avaliar a relevância como o NNT), estimamos estas diferenças com base no Hazard Ratio (HR), considerando dois momentos equivalentes às medianas de cada braço do estudo (Intervenção e comparador).

Com base no HR podemos estimar as SLP com a seguinte cálculo:

$$SLP_{(Intervenção)} = SLP_{(Comparador)}^{HR} \quad \text{OU} \quad SLP_{(Intervenção)}^{1/HR} = SLP_{(Comparador)}$$

Com base nesta informação estimamos que:

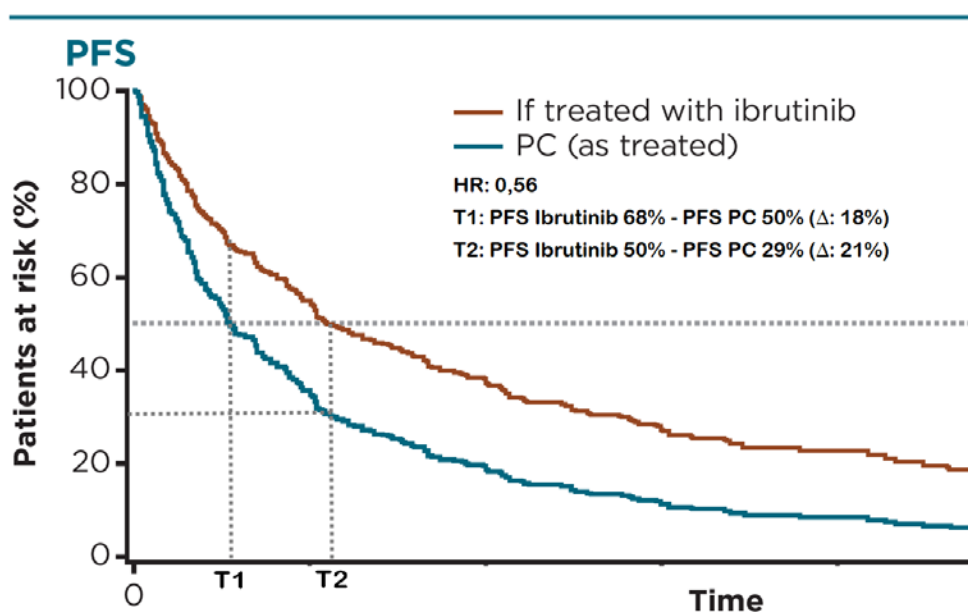
1º momento: Cálculo da SLP do Ibrutinibe no momento da mediana (50%) de SLP de todos os regimes.

SLP (Ibrutinibe) = SLP (Todos os Regimes) <sup>HR</sup>	
HR	0,56
Mediana de SLP (Todos os regimes)	0,5 (50%)
Cálculo	SLP (Imb) = SLP (Esc. Med) <sup>HR</sup> SLP (Imb) = 0,5 <sup>0,56</sup>
SLP - Ibrutinibe	0,678 (67,8%)
Diferença Absoluta das SLP	67,8% - 50,0% = 17,8%
NNT	5,6



2º momento: Cálculo da SLP de todos os regimes no momento da mediana (50%) de SLP do Ibrutinibe.

$SLP_{(Intervenção)}^{1/HR} = SLP_{(Comparador)}$	
HR	0,56
1/HR	1,785714
Mediana de SLP - Ibrutinibe	0,5 (50%)
Cálculo	$SLP (Imb)^{1/HR} = SLP (Esc. Med)$ $0,5^{1,78} = SLP (Esc. Med)$
SLP - Todos os regimes	29,0%
Diferença Absoluta das SLP	50% - 29%=21%
NNT	4,76



Para efeito de cálculo na utilização desta ferramenta (software), vamos considerar uma diferença de SLP de 20% - média aproximada (18 – 21) com NNT de 5, o qual consideramos relevante.

#### Eventos adversos:

A coorte Lyon-Sud<sup>45</sup> não comparou eventos adversos entre os pacientes tratados com Ibrutinibe e as linhas terapêuticas de escolha do médico. Em função da indisponibilidade de dados de efeitos adversos graus 3 a 5 (necessários para utilização neste modelo de análise de ATS), assumiremos como referência central, que a diferença dos efeitos adversos  $\geq 3$  entre Ibrutinibe versus todos os regimes, ficou entre + ou – 49%. Entretanto, faremos testes de sensibilidade, variando esta diferença para “+/- 50% a 74%” e “+/- 75% a 100%”. O objetivo destes testes de sensibilidade é verificar se estas diferenças poderiam alterar o resultado final da análise de incorporação do produto.

## Cenário Econômico: Custo do Tratamento

### Ibrutinibe (IMBRUVICA®):

No estudo pivotal RAY<sup>44</sup> o tempo médio de tratamento com o Ibrutinibe foi de 14,4 meses, entretanto este modelo (ferramenta) avalia o impacto orçamentário do custo de tratamento no primeiro ano.

No estudo Lyon-Sud<sup>45</sup> não foi determinado o tempo médio de tratamento, por este motivo será considerado o custo de tratamento para 12 meses (para ambos os braços: Ibrutinibe e escolha do médico).

O tratamento com Ibrutinibe para Linfoma do Manto é de 4 cápsulas de 140 mg por dia, até progressão ou evento adverso intolerável.

Após consulta realizada em 16/08/2018 à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED<sup>22</sup>, identificou-se os seguintes valores para Ibrutinibe (IMBRUVICA®):

Apresentação (Cáps - 140mg)	Preço Fábrica (PF 0%)	Preço Fábrica 18%	Preço Máximo ao Consumidor (PMC) 18%
Frasco com 120 cápsulas	39.389,67	49.359,62	65.762,23
Valor da Cápsula	328,25	411,33	548,02
Custo Dia (4 caps.)	1.312,99	1.645,32	2.192,07
Custo mês (120 caps.)	39.389,67	49.359,62	65.762,23
Custo Ano	472.676,04	592.315,44	789.146,76

### Comparador 1: Temsirolimus (TORISEL®):

No estudo RAY<sup>44</sup>, o tempo médio de duração de tratamento com o Temsirolimus foi de 3 meses (equivalente a 4 ciclos de 21 dias de terapia). A posologia para Temsirolimus é de 175 mg no 1º, 8º e 15º dias do primeiro ciclo, e 75 mg no 1º, 8º e 15º dias dos três ciclos subsequentes.

Desta forma no primeiro ciclo são utilizadas 07 frasco-ampolas no 1º, 8º e 15º dia, totalizando 21 frasco-ampolas. Nos 3 ciclos subsequentes, são utilizadas 03 frasco-ampolas no 1º, 8º e 15º dia, totalizando 09 frasco-ampolas em cada ciclo e 27 ampolas nos 3 ciclos. No total dos 3 meses (04 ciclos) são utilizadas 48 frasco-ampolas.

Após consulta realizada em 16/08/2018 à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED<sup>22</sup>, identificou-se os seguintes valores para Temsirolimus (TORISEL®):

Apresentação	Preço Fábrica (PF 0%)	Preço Fábrica 18%	Preço Máximo ao Consumidor (PMC) 18%
01 Frasco-ampola de 25 mg.	2.759,46	3.365,19	4.652,18
48 Frasco-ampola de 25 mg.	132.454,08	161.529,12	223.304,64

### Diferença de custo anual Ibrutinibe vs Temsirolimus:

Custo do Tratamento	Preço Fábrica (PF 0%)	Preço Fábrica 18%	Preço Máximo ao Consumidor (PMC) 18%
Ibrutinibe	472.676,04	592.315,44	789.146,76
Temsirolimus	132.454,08	161.529,12	223.304,64
Diferença	340.221,96	430.786,32	565.842,12

### Comparador 2: Linhas utilizadas no registro Lyon-Sud<sup>45</sup>:

Uma fragilidade do registro Lyon-Sud<sup>45</sup> é a ausência da descrição exata das linhas terapêuticas utilizadas na comparação com o tratamento com Ibrutinibe. Para efeitos de comparação de custos, assumimos os valores dos principais esquemas quimioterápicos utilizados no cenário do LCM refratário ou recidivado.

Para os medicamentos que só dispõe de uma apresentação comercial, como Mabthera (Rituximabe) ou TORISEL (Temsilolimus) utilizamos os valores exatos publicados no CMED<sup>22</sup>. Para os medicamentos que dispõe de várias apresentações comerciais, como é o caso da PREDNISONA, foi utilizado o preço médio das apresentações comerciais publicadas na CMED<sup>22</sup>. NOTA: Como a grande maioria dos quimioterápicos eram infusionais (de uso restrito hospitalar), a CMED<sup>22</sup> não dispunha do PCM (preço máximo ao consumidor), por este motivo foi considerado apenas os Preços Fábricas 0% e 18%.

Para avaliação de custo das linhas de tratamento utilizamos média ponderada conforme as linhas terapêuticas descritas no estudo Lyon-Sud<sup>45</sup>:

Nº	ESQUEMAS	n	%	% Acumul
1	Rituximabe + Quimioterapia	82	34,31%	34,31%
2	Quimioterapia sem Rituximabe	58	24,27%	58,58%
3	Esquemas Baseados em Ara C	49	20,50%	79,08%
4	Terapia Alvo	34	14,23%	93,31%
5	Rituximabe	16	6,69%	100,00%

NOTA: No quadro acima foram considerados apenas os esquemas antineoplásicos. Foram excluídos os casos de Transplante de Células Tronco (17- 6,64%), uma vez que este procedimento não tem um custo padronizado no cenário da saúde suplementar do Brasil. Neste documento, para efeito de cálculo do custo braço comparador do estudo Lyon-Sud<sup>45</sup>, assumimos o custo médio ponderado apenas dos esquemas antineoplásicos.

Consideramos para efeitos de cálculos de doses o seguinte padrão:

Peso	70 kg
Altura	1,70 m
Área corpórea	1,818m <sup>2</sup>

#### Esquema 1:

Para fins de análise de custo, consideramos o esquema R-CHOP como representante do grupo Rituximabe + quimioterapia. Este esquema foi considerado por ser o mais utilizado no cenário do LCM recidivado refratário. O R-CHOP contempla rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona. A memória de cálculo foi baseada conforme o padrão de área corpórea e modo de usar descrito em bula.

Esquema	Posologia	Custo anual (PF 0%)	Custo anual (PF 18%)
R-CHOP	375mg/ m <sup>2</sup> a cada 21 dias por 12 ciclos	R\$ 148.948,80	R\$ 206.236,80

### Esquemas 2 e 3:

Esquema 2 (Quimioterapia sem Rituximabe): Consideramos o custo do esquema quimioterapia sem rituximabe semelhante ao custo do Esquema 3 (ARA-C), visto que a média de custo das medicações, conforme consulta à CMED<sup>22</sup>, são semelhantes ao custo da citarabina. As drogas habitualmente utilizadas são prednisona, etoposídeo, procarbazina, ciclofosfamida, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona. O Esquema 3 (ARAC) contempla a Citarabina. A memória de cálculo foi baseada na média de preços dentre os diferentes fabricantes na apresentação 100 MG/ML SOL INJ CT FA X 10 ML e modo de usar descrito em bula.

Esquema	Posologia	Custo anual (PF 0%)	Custo anual (PF 18%)
Quimioterapia sem Rituximabe	Diversa	R\$ 83.066,37	R\$ 101.298,84
ARA-C	3g/m <sup>2</sup> a cada 12 hs por 6 dias	R\$ 83.066,37	R\$ 101.298,84

### Esquema 4:

Para o grupo terapia alvo, consideramos o custo do Temsirolimus como valor de referência para o grupo, por ter sido o principal agente utilizado.

Esquema	Posologia	Custo anual (PF 0%)	Custo anual (PF 18%)
Temsirolimus	3g/m <sup>2</sup> a cada 12 horas por 6 dias	R\$ 277.326,00	R\$ 338.202,00

### Esquema 5:

Rituximabe em monoterapia:

Esquema	Modo de usar	Custo anual (PF 0%)	Custo anual (PF 18%)
Rituximabe	375mg/ m <sup>2</sup> 1X/semana por 4 semanas	R\$ 425.568,00	R\$ 589.248,00

Custo anual estimado utilizando média ponderada de esquemas terapêuticos:

ESQUEMAS	% Util.	Custo /Ano	Custo Ponderado	Custo /Ano	Custo Ponderado
		PF 0%	PF 0%	PF 18%	PF 18%
Rituximabe + Quimioterapia	34,31%	148.948,80	51.103,77	206.236,80	70.759,07
Quimioterapia sem	24,27%	83.066,37	20.158,37	101.298,84	24.582,98
Esquemas Baseados em Ara	20,50%	83.066,37	17.030,34	101.298,84	20.768,38
Terapia Alvo	14,23%	277.326,00	39.452,23	338.202,00	48.112,42
Rituximabe	6,69%	425.568,00	28.489,91	589.248,00	39.447,56
<b>Média ponderada</b>	<b>100%</b>		<b>156.234,62</b>		<b>203.670,42</b>

### Diferença de custo anual Ibrutinibe vs Escolha do médico assistente:

Custo do Tratamento	PF 0%	PF18%	PMC 18%*
Ibrutinibe	472.676,04	592.315,44	789.146,76
Todos os Esquemas	156.234,62	203.670,42	203.670,42
Diferença	316.441,42	388.645,02	585.476,34

A opção "Todos os Esquemas" não dispõe de PMC, em seu lugar replicamos o valor do PF18%.

## UTILIZAÇÃO DA FERRAMENTA DE MCDA/RNA PARA ANÁLISE DE ATS.

A utilização da ferramenta (software) parte da premissa de inserir os dados epidemiológicos, clínicos e financeiros apresentados e discutidos ao longo deste documento, dentro do sistema (software) e processar o resultado da análise de incorporação (se favorável ou não à incorporação), e analisar criticamente estes resultados.

Após a análise do cenário principal ou padrão, são realizados os testes de sensibilidade, que é a ré-execução do processo analítico, variando métricas (valores) de um ou mais critério que eventualmente possa não haver plena concordância de qual seria o valor adequado. Nestes casos modificamos a métrica para observar se esta variação pode alterar o resultado final.

Também são realizadas análises de cenários diferentes, que é a exploração de diferentes dados para observar que impacto teria no processo de incorporação. Diferente do teste de sensibilidade, estes cenários buscam identificar em qual situação ou ambiente a tecnologia poderá ter melhor ou pior impacto na incorporação.

### QUADRO: CENÁRIO PRINCIPAL

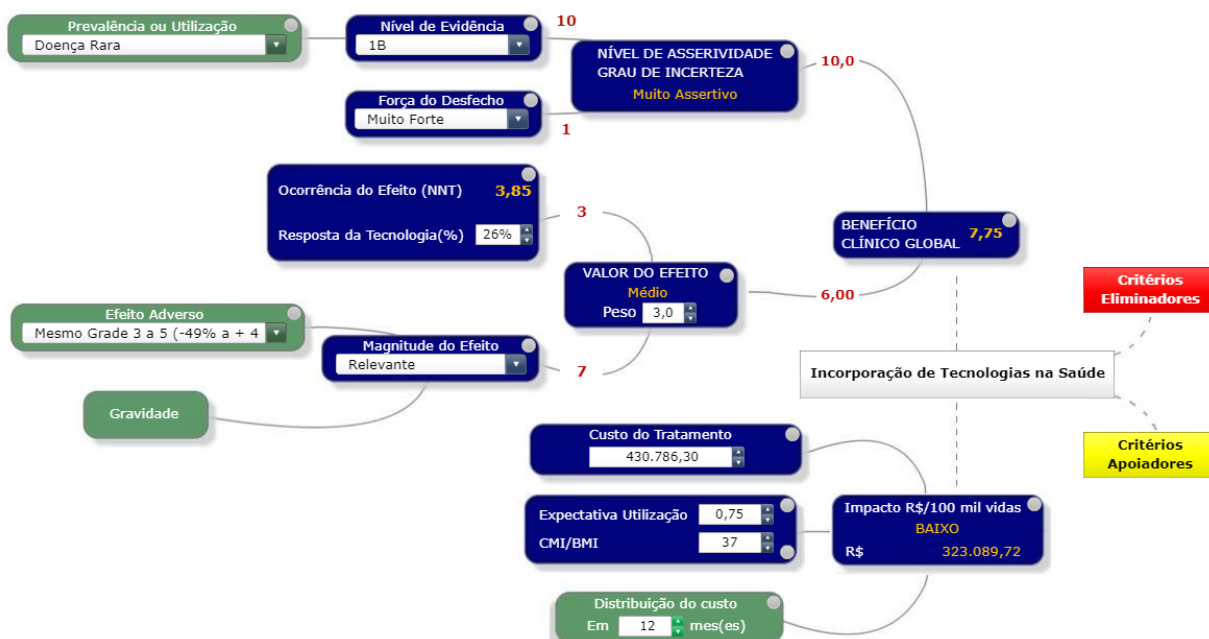
CENÁRIO PRINCIPAL			
FAIXA DE CRITÉRIOS PRECURSORES			MÉTRICA
Aprovação de Utilização			Sim
Sustentação Legal			Sim
Difusão ou Capilaridade			Não depende de capilaridade
FAIXA DE CRITÉRIOS DECISORES			MÉTRICA
BENEFÍCIO CLÍNICO	GRAU DE INCERTEZ	Melhor Nível de Evidência	1B
		Força do Desfecho	Muito forte
		Prevalência	0,3 a 1,4 pac/100 mil hab. (Rara)
	VALOR DO	Ocorrência do Efeito (NNT)	3,8 ( $\Delta=26,2\%$ )
		Magnitude do Efeito	Relevante ( $\Delta=8,4$ meses)
		Efeitos Adversos	Equivalente: ( $\Delta=-19\%$ ) Entre -49% e +49
IMPACTO FINANCEIRO	Custo do Tratamento Ano		$\Delta=$ R\$ 430.786,32
	Expectativa de Utilização		0,75 em 100 mil.
	Distribuição do custo em meses		12
	Coeficiente Máximo de Impacto		37
FAIXA DE CRITÉRIOS APOIADORES			MÉTRICA
Curva de Aprendizado			Não se aplica
Implicações Ecológicas			Não se aplica
Implicações Éticas			Não se aplica
Densidade Tecnológica			Não se aplica
Posicionamento da Tecnologia			Alternativa

## ANÁLISE DO CENÁRIO PRINCIPAL (01): CRITÉRIOS PRECURSORES

Os critérios ELIMINADORES foram assim denominados, porque se não atendidos seus pré-requisitos, a tecnologia preponente não deverá sequer avançar nas próximas etapas de avaliação. São atributos que toda tecnologia tem que assegurar para que possa ser incorporada neste sistema.

Sustentação legal	Aprovação de utilização	Difusão ou capilaridade
A tecnologia em análise se encontra sob o lastro legal para sua incorporação?	Existe autorização do órgão regulador para comercialização da tecnologia no Brasil?	A tecnologia em análise apresenta capilaridade nacional (distribuição ou difusão) suficiente para que possa ser incorporada?
<input type="button" value="Sim"/>	<input type="button" value="Sim"/>	<input type="button" value="Sim"/>

## ANÁLISE DO CENÁRIO PRINCIPAL: CRITÉRIOS DECISORES



## Resultado do Cenário Principal:



## COMENTÁRIO:

A ferramenta nos mostra que o estudo pivotal é considerado muito assertivo, e teve sua pontuação aumentada em função da prevalência rara da doença. Este subcritério (prevalência) influencia na pontuação do critério Assertividade. Por sua vez o Valor do Efeito é considerado mediano, produto de um efeito relevante e um NNT regular.

O impacto orçamentário por sua vez foi considerado baixo, não necessariamente pelo custo do tratamento (o qual consideramos elevado), mas sim pela baixíssima expectativa de utilização (0,75 pacientes ao ano, para uma carteira de 100.000 hab.).

O que a ferramenta conclui é que a tecnologia oferece um benefício clínico global bom, com um baixo impacto financeiro, com uma pontuação final de 6,87 positiva e favorável ao Ibrutinibe, de forma a **RECOMENDAR PELA INCORPORAÇÃO** (nesta ferramenta pontuações positivas entre 2 e 6, a ferramenta SUGERE pela incorporação, enquanto que pontuações acima de 6, a ferramenta RECOMENDA a incorporação).

Considerando que o resultado da análise foi positivo, e maior que 2, não foi necessária a utilização dos critérios apoiadores.

A ferramenta mostrou ainda uma relação de “Benefício Clínico” versus “Impacto Orçamentário” de  $RIB(Ibrutinibe) = \frac{0,87}{7,75} = 0,1123$ , que é uma relação muito boa (este indicador deve ser sempre menor que 1, e quanto menor, mais indicativa será sua incorporação).

Por fim, o cenário principal mostrou-se favorável à incorporação do Ibrutinibe.

## TESTES DE SENSIBILIDADE E CONSTRUÇÃO DE CENÁRIOS

Analisando os dados imputados no modelo, identificamos os seguintes critérios que podem estar sujeitos a possíveis variações, críticas ou discordâncias (para construção de testes de sensibilidade), assim como critérios que oferecem oportunidades para construção de cenários:

### **Prevalência:**

Como já demonstrado, a ferramenta permite ajustar o nível de evidência todas as vezes que a patologia em estudo for considerada “Rara”, isto porque as doenças raras nem sempre dispõe de amostra (N) suficiente para produzir estudos mais robustos (com melhor nível de evidência), podendo ter prejudicada sua análise de incorporação. A legislação brasileira determina que para uma prevalência de até 65 casos em 100.000 habitantes, a doença pode ser considerada rara.

Acontece que apesar do Linfoma de Células do Manto de fato ser uma doença rara, isto não foi um limitador para o estudo RAY<sup>44</sup>, que conseguiu produzir um estudo de fase 3, controlado, randomizado, com um bom tamanho amostral. Portanto, teoricamente não seria necessário nenhum ajuste na pontuação do critério “Nível de Evidência”. Face ao exposto faremos um teste de sensibilidade, mudando a métrica do critério prevalência de “Doença Rara” para “Pouco Prevalente” apenas para que o mesmo não interfira na pontuação do critério “Nível de Evidência” e assim verificar como esta alteração interferirá no resultado final da análise de incorporação.

### **Expectativa de Utilização:**

A expectativa de utilização expressa a quantidade de pacientes que irão de fato utilizar o medicamento em um ano, indicador que depende da prevalência, dos pacientes elegíveis e que terão acesso a esta terapia. Em nosso trabalho identificamos que a expectativa de utilização média seria de 0,75 pacientes a cada 100 mil habitantes, contudo observamos que a quantidade de pessoas poderia variar de 0,2 a 1,3 a cada 100 mil habitantes. Portanto faremos duas análises de sensibilidade variando a expectativa de utilização a fim de verificar se esta variação interferirá no resultado da análise de incorporação.

### **Magnitude do Efeito:**

A magnitude do efeito é a medida de relevância do resultado entregue pela tecnologia. O problema, é que em muitos estudos (inclusive no RAY<sup>44</sup>) esta medida não foi determinada. Quando isto acontece utilizamos referências internacionais para balizar a relevância. No caso utilizamos a referência do NICE que orienta em casos de doença grave, com sobrevida média até 2 anos, o limiar minimamente relevante seja de pelo menos 3 meses.

Apesar do NICE não estabelecer uma estratificação (faixas) de relevância, este modelo, baseado em consenso de um painel de especialista, estipulou como “muito relevante” o aumento de sobrevida para 1 ano. Uma vez determinado os extremos de relevância, faixas intervalares foram definidas como mostramos a seguir:

- Muito relevante – Sobrevida igual ou maior que 1 ano;
- Relevante – Sobrevida maior ou igual a 6 meses e menor que 1 ano;
- Pouco Relevante – Sobrevida maior ou igual a 3 meses e menor que 6 meses;
- Irrelevante – Sobrevida menor que 3 meses.

De acordo o estudo RAY<sup>44</sup> a diferença da mediana de sobrevida global alcançada pelo Ibrutinibe (em relação ao comparador) foi de 8,4 meses, portanto considerado no CENÁRIO PRINCIPAL como “relevante”. Contudo, como estas faixas foram produtos de consenso de especialista, podendo haver algum questionamento técnico, onde a percepção é que este ganho não seja “Relevante”, mas sim “Muito Relevante”. Por este motivo realizamos teste de sensibilidade alterando a métrica do critério “Magnitude do Efeito, de “Relevante” para “Muito Relevante”, a fim de observamos se esta mudança traria impactos que alterasse o cenário de incorporação.



### Diferença do Custo do Tratamento Ano

Como já foi registrado na sessão que tratou da análise econômica e custo do tratamento, só foi levado em consideração o custo dos medicamentos. Contudo, sabemos que o custo de medicamento pode variar no cenário nacional por uma série de fatores, entre eles se o produto é comprado e administrado diretamente pela operadora (operadoras verticalizadas), ou se é adquirido e administrado por prestadores que repassam o custo a operadoras (como as seguradoras por exemplo).

O custo padrão utilizado neste documento foi o Preço de Fábrica do medicamento com ICMS de 18% (R\$ 430.786,32) conforme publicação da CMED<sup>22</sup>. Entretanto recomendamos criar cenários com valor de preço de fábrica (sem o ICMS) e valor de PMC (com ICMS de 18%) a fim de verificar se esta variação poderia modificar o resultado da análise nesta ferramenta. Com isto o custo do tratamento ao ano poderia variar entre **R\$ 340.221,96 a R\$ 565.842,12**.

### Coeficiente Máximo de Impacto ou Balizador Máximo de Impacto

Como já foi mencionado o Coeficiente Máximo de Impacto é um balizador (um “*Threshold*”), que usa como referência o custo médio anual da Hemodiálise dividido pelo número da carteira de usuários (que no caso é 100.000). Como a informação do custo médio da hemodiálise em toda a carteira da saúde suplementar do Brasil não é conhecida, utilizamos neste modelo, o custo da hemodiálise numa carteira específica (Uma operadora de meio milhão de vidas com perfil de autogestão, que opera na Bahia). Nossa percepção é que esta carteira específica, por ter perfil de autogestão e ser mais envelhecida, pode ter mais pacientes em hemodiálise do que a média nacional da saúde suplementar (o que poderia superestimar o indicador). Contudo, o valor médio do procedimento, por ser uma operadora de natureza pública que opera com preços de procedimentos mais baixos que o mercado, pode ter subestimado o indicador. Nossa percepção é que estes fatores se equilibram, fazendo com que o valor atribuído no sistema deve ser muito próximo da média nacional das operadoras de saúde. Até porque o procedimento de hemodiálise é antigo, bem delimitado e sem muitas variações de preços no território nacional.

Ainda assim, sabemos que o valor médio da saúde suplementar para o CMI pode não ser exatamente igual ao registrado neste modelo. Partindo desta premissa, realizamos análises de cenários variando o valor deste coeficiente em 20% para mais e para menos (variando entre 29 e 44) a fim de observar o quanto esta variação pode interferir no resultado final da análise de incorporação.

### Análise De Cenários Extremos:

A análise de extremo é o processamento da ferramenta com os valores das métricas (utilizado nos testes de sensibilidade) conjuntamente, num cenário menos favorável possível “Análise de Pior Cenário” (quando a mudança das métricas convergiram para piorar o cenário de incorporação) e num cenário mais favorável possível “Análise de Melhor Cenário” (quando todas métricas convergiram favoráveis a incorporação). Obviamente na vida real estes cenários habitualmente não acontecem, mas são expostos aqui apenas dar dimensão da faixa onde a tecnologia deve realmente se posicionar no sistema de saúde suplementar.

### Cenário Especial: Comparando com a “escolha do Médico (Lyon-Sud<sup>45</sup>) ”

Conforme já descrevemos, o estudo pivotal (RAY<sup>44</sup>) compara o Ibrutinibe com o Temsirolimus, entretanto a terapia utilizada na prática clínica para o LCM é diversa. Por falta de estudos Head-To-Head do Ibrutinibe versus estas outras terapias, realizamos uma análise suplementar comparando o Ibrutinibe com a “escolha do médico”, tendo como lastro o estudo “Lyon-Sud<sup>45</sup>” já descrito no segmento “análise da literatura”. Este cenário especial, utiliza os dados clínicos e econômicos a partir deste estudo.

**NOTA:** Nas análises de cenários, serão apresentados apenas os quadros dos critérios decisores (e eventualmente dos critérios apoiadores, se for o caso) e quadro de resultado. Como os critérios **PRECURSORES** não se alteram, os mesmos dispensam nova apresentação.

Para as análises de cenários o quadro dos critérios PRECURSORES será exatamente igual ao cenário principal, a saber, igual o quadro abaixo:

Home
Critérios Eliminadores
Critérios Decisores
Critérios Apoiadores
Resultado
Sobre

Cenário
Imprimir
Redefinir

Os critérios ELIMINADORES foram assim denominados, porque se não atendidos seus pré-requisitos, a tecnologia preponente não deverá sequer avançar nas próximas etapas de avaliação. São atributos que toda tecnologia tem que assegurar para que possa ser incorporada neste sistema.

**Sustentação legal**

A tecnologia em análise se encontra sob o lastro legal para sua incorporação?

Sim

**Aprovação de utilização**

Existe autorização do órgão regulador para comercialização da tecnologia no Brasil?

Sim

**Difusão ou capilaridade**

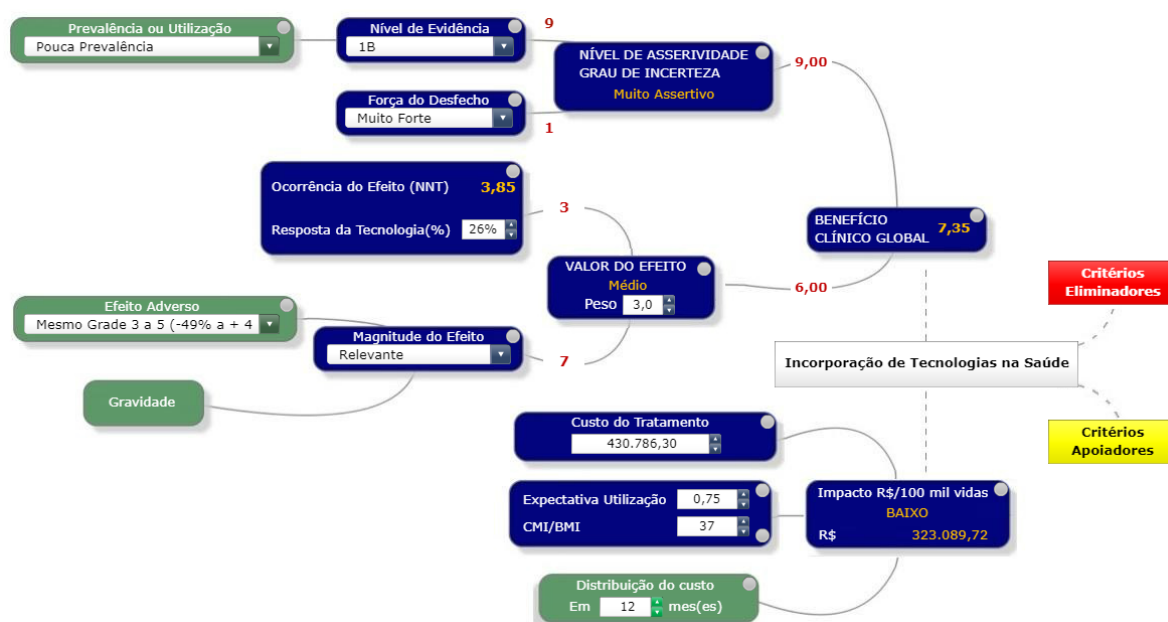
A tecnologia em análise apresenta capilaridade nacional (distribuição ou difusão) suficiente para que possa ser incorporada?

Sim

## CENÁRIO 01: Prevalência

Como já foi dito, neste cenário vamos alterar o critério “Prevalência” de “Doença Rara” para “Pouco Prevalente”. Esta alteração retira a interferência da condição doença rara sobre o critério “Nível de Evidência”. Esta alteração deve diminuir a pontuação da assertividade do estudo. A intenção é verificar qual interferência isto poderia trazer para a análise de incorporação final.

### Quadro dos Critérios Decisores:



### Quadro do Resultado:

Nível de Assertividade / Grau de Incerteza	Valor do Efeito	Benefício Global
Muito Assertivo 9,00	Médio 6,00	7,35

Impacto em 100.000 vidas	RESULTADO FINAL	Impacto Orçamentário
Impacto Financeiro Anual 323.089,72	<div>Incorporar</div> <div>6,48</div>	BAIXO 0,87
Impacto anual com ajuste - distribuição em 12 meses 323.089,72		
Impacto Médio Mês 26.924,14		
Impacto Financeiro Per Capita 3,23		
CMI/BMI 37		
BAIXO 0,87		

### Comentário:

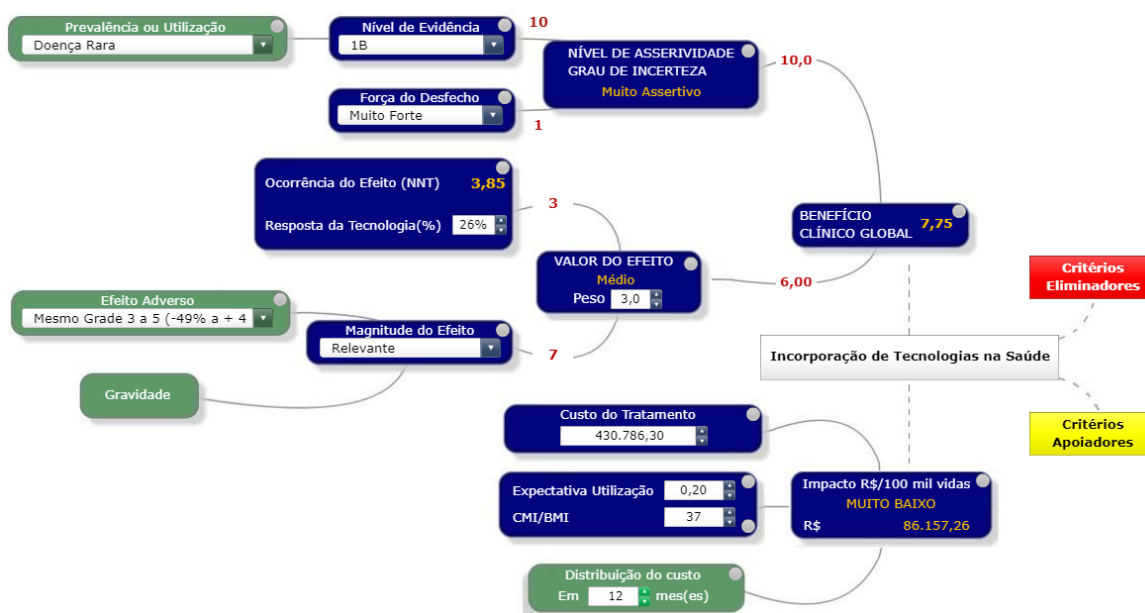
A despeito da pontuação do nível de assertividade do estudo ter reduzido (de 10 para 09), este nível de assertividade ainda é muito alta, e mesmo tendo promovido uma pequena redução na pontuação final (de 6,87 para 6,48), o modelo manteve-se favorável pela RECOMENDAÇÃO PELA INCORPORAÇÃO do Ibrutinibe.

## CENÁRIO 02: Expectativa de utilização.

Considerando a fragilidade nos dados de prevalência e expectativa de pacientes que podem vir a utilizar o Ibrutinibe nesta indicação, neste cenário vamos variar a expectativa de utilização que foi de 0,75 pacientes em cada 100 mil habitantes, para 0,2 e 1,3 pacientes em 100 mil, respectivamente (Cenários 2.1 e 2.2).

### Cenário 2.1: Expectativa de utilização de 0,2 pacientes a cada 100 mil habitantes.

#### Quadro Dos Critérios Decisores:



#### Quadro de Resultados:

Nível de Assertividade / Grau de Incerteza	
Muito Assertivo	10,00

Valor do Efeito	
Médio	6,00

Benefício Global	
7,75	

Impacto em 100.000 vidas	
Impacto Financeiro Anual	86.157,26
Impacto anual com ajuste - distribuição em 12 meses	86.157,26
Impacto Médio Mês	7.179,77
Impacto Financeiro Per Capita	0,86
CMI/BMI	37
MUITO BAIXO	0,23

RESULTADO FINAL	
<div>Incorporar</div> <div></div> <div>7,51</div>	

Impacto Orçamentário	
MUITO BAIXO	0,23

**Comentários:** Como já era de esperar a redução na expectativa de utilização reduziu o impacto econômico, favorecendo o cenário a favor da tecnologia, cujo resultado final subiu de 6,87 para 7,51 pontos, mantendo a orientação pela RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAR.



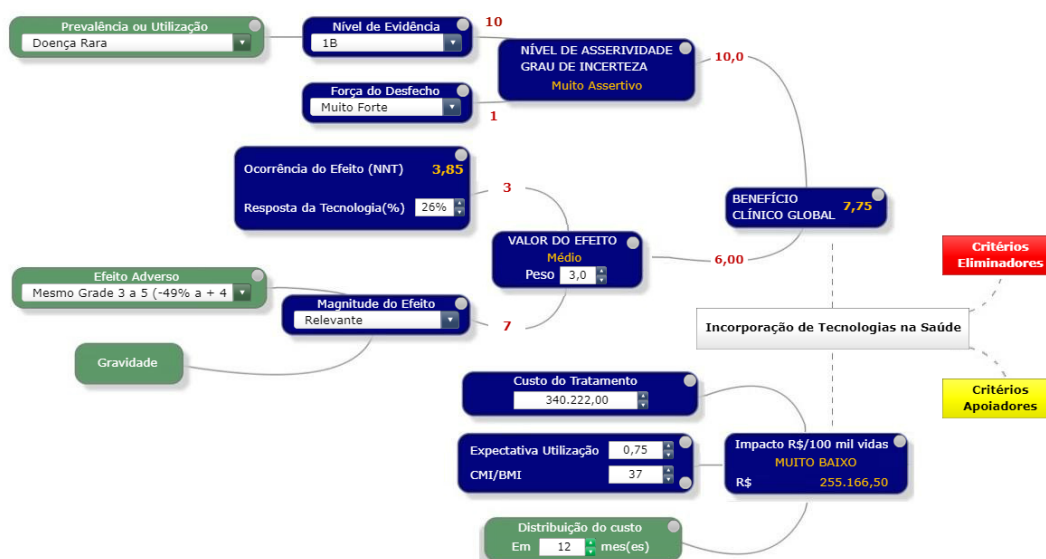


## CENÁRIO 04: DIFERENÇA NO CUSTO DO TRATAMENTO

Conforme já discutido o custo dos medicamentos variam no mercado de saúde suplementar, a despeito de termos utilizado o valor de Preço de Fábrica com 18% como referência padrão no cenário principal, testaremos neste cenário variações destes preços, baseados no valor de Preço de Fábrica (0%) e Preço Máximo Consumidor (18%). A proposta é verificar se diante de algum destes cenários a análise de incorporação da tecnologia possa se alterar.

### Cenário 4.1: Diferença no Custo do Tratamento Baseado no PF-0% (R\$ 340.221,96)

#### Quadro dos Critérios Decisores:



#### Quadro dos Resultados:

Nível de Assertividade / Grau de Incerteza	
Muito Assertivo	10,00

Valor do Efeito	
Médio	6,00

Benefício Global	
7,75	

Impacto em	100.000	vidas
Impacto Financeiro Anual	255.166,50	
Impacto anual com ajuste - distribuição em 12 meses	255.166,50	
Impacto Médio Mês	21.263,88	
Impacto Financeiro Per Capita	2,55	
CMI/BMI	37	
MUITO BAIXO	0,69	

RESULTADO FINAL	
<div>Incorporar</div> <div><div>7,06</div></div>	

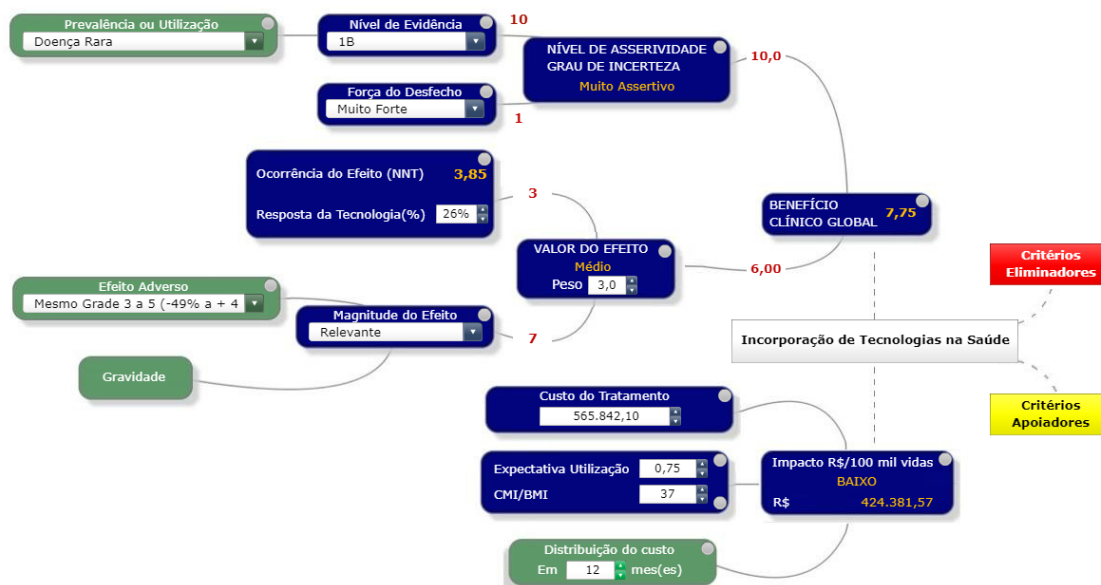
Impacto Orçamentário	
MUITO BAIXO	0,69

**Comentários:** Como já era esperado com a redução no valor do tratamento, houve também redução do impacto orçamentário, o que melhora o contexto a favor da tecnologia, aumentando a pontuação final de 6,87 para 7,06, reforçando a RECOMENDAÇÃO PELA INCORPORAÇÃO da tecnologia.



## Cenário 4.2: Diferença no Custo do Tratamento Baseado no PMC-18% (R\$ 565.842,12)

### Quadro dos Critérios Decisores:



### Quadro dos Resultados:

Nível de Assertividade / Grau de Incerteza		Valor do Efeito	Benefício Global
Muito Assertivo	10,00	Médio	6,00
			7,75

Impacto em <input type="text" value="100.000"/> vidas	RESULTADO FINAL	Impacto Orçamentário
Impacto Financeiro Anual	<div>Incorporar</div> <div></div> <div>6,60</div>	BAIXO
Impacto anual com ajuste - distribuição em 12 meses		1,15
Impacto Médio Mês		
Impacto Financeiro Per Capita		
CMI/BMI		
BAIXO		

**Comentários:** Igualmente a situação anterior, já era esperado que o aumento no valor do tratamento, traria um aumento no impacto orçamentário, agravando o contexto contrário a tecnologia. Mas o que nos chama atenção neste caso é que mesmo com um aumento muito significativo no valor do medicamento, para quase R\$ 566 mil reais (aumento  $\cong$  32%), a pontuação final pouco se alterou (saindo de 6,87 para 6,60). Isto por causa da baixíssima expectativa de utilização, demonstrando que mais importante que a avaliação do custo de uma terapia, ou mesmo do custo-efetividade, a análise de impacto é muito mais importante para o sistema. Mesmo com a elevação do custo do tratamento a orientação final da análise se manteve pela RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO da tecnologia.

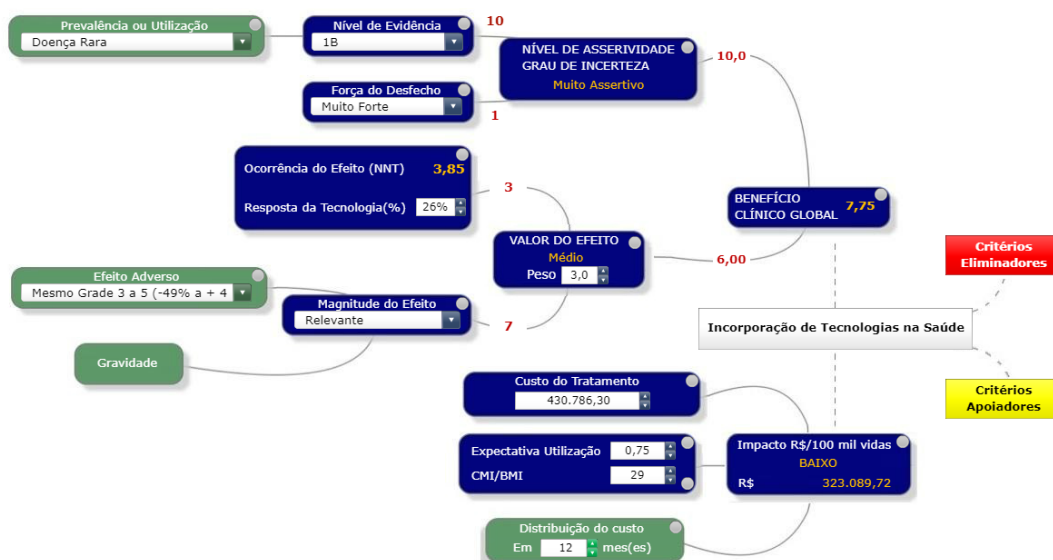


## CENÁRIO 05: Coeficiente Máximo de Impacto ou Balizador Máximo de Impacto

Como já mencionado utilizamos no cenário principal o valor de 37 como Coeficiente Máximo de Impacto, extraído de uma operadora específica, por falta de uma informação oficial deste dado. Considerando que o valor utilizado pode não representar necessariamente a média deste valor na saúde suplementar, dois cenários serão utilizados variando o valor em 20% para mais e para menos (29 e 44 respectivamente).

### Cenário 5.1: CMI/BMI = 29

#### Quadro dos Critérios Decisores



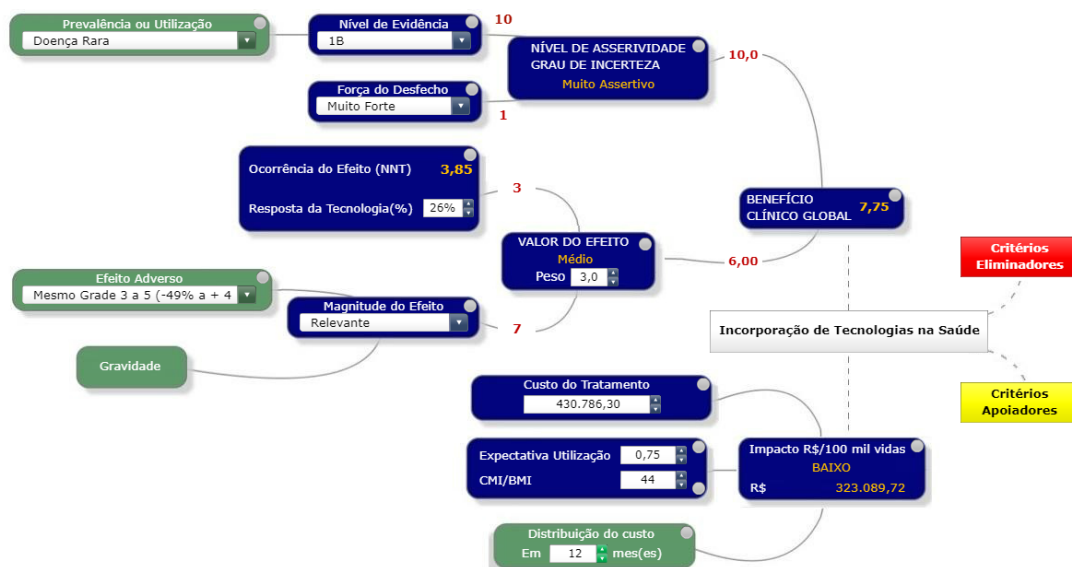
#### Quadro de Resultado:

Nível de Asseratividade / Grau de Incerteza		Valor do Efeito		Benefício Global	
Muito Assertivo10,00		Médio6,00		7,75	
Impacto em100.000vidas		RESULTADO FINAL		Impacto Orçamentário	
Impacto Financeiro Anual323.089,72		<div>Incorporar</div> <div></div> <div>6,63</div>		BAIXO1,11	
Impacto anual com ajuste - distribuição em 12 meses323.089,72					
Impacto Médio Mês26.924,14					
Impacto Financeiro Per Capita3,23					
CMI/BMI29					
BAIXO1,11					

**Comentários:** A redução no valor do Balizador torna a percepção do impacto maior, agravando o contexto da pontuação final, contudo esta interferência é mínima, não sendo suficiente para alterar a orientação final da análise que se manteve pela RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO da tecnologia.

## Cenário 5.2: CMI/BMI = 44

### Quadro dos Critérios Decisores:



### Quadro de Resultado:

Nível de Assertividade / Grau de Incerteza		Valor do Efeito	Benefício Global	
Muito Assertivo	10,00	Médio	6,00	7,75

Impacto em 100.000 vidas	
Impacto Financeiro Anual	323.089,72
Impacto anual com ajuste - distribuição em 12 meses	323.089,72
Impacto Médio Mês	26.924,14
Impacto Financeiro Per Capita	3,23
CMI/BMI	44
BAIXO	0,73

RESULTADO FINAL

Incorporar



7,01

Impacto Orçamentário	
BAIXO	0,73

**Comentários:** Ao contrário do anterior, o aumento do balizador reduz a percepção do impacto orçamentário trazido pela tecnologia, melhorando ainda mais o contexto a favor da mesma, mantendo a orientação final da análise pela RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO da tecnologia.

## Análise De Cenários Extremos 6:

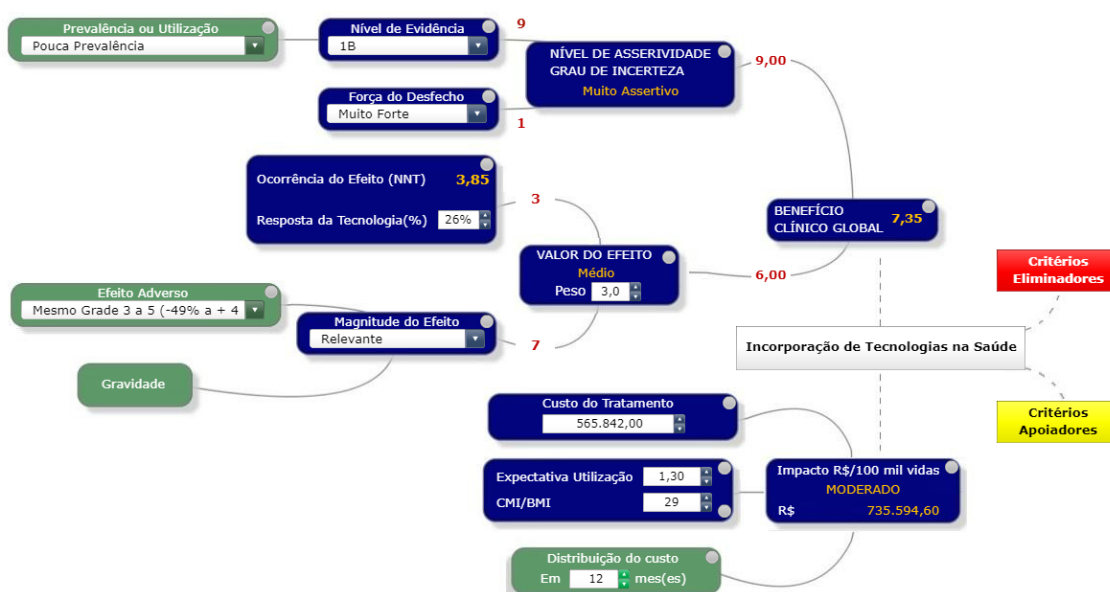
Como já mencionado, neste cenário processaremos a ferramenta com os valores das métricas de cada critério conjuntamente, num cenário menos favorável possível (Análise de Pior Cenário) e num cenário mais favorável possível (Análise de Melhor Cenário).

### Cenário 6.1: Análise de pior cenário

Neste cenário os critérios recebem os seguintes valores:

- Prevalência: Pouco prevalente;
- Expectativa de utilização: 1,3 pacientes por 100 mil habitantes;
- Magnitude do Efeito: Relevante;
- Diferença no Custo do Tratamento: R\$ 565.842,12
- CMI/BMI: 29

### Quadro dos Critérios Decisores:



### Quadro de Resultado:

<b>Nível de Asserividade / Grau de Incerteza</b> <b>Muito Assertivo</b> <b>9,00</b>	<b>Valor do Efeito</b> <b>Médio</b> <b>6,00</b>	<b>Benefício Global</b> <b>7,35</b>
<b>Impacto em</b> 100.000 <b>vidas</b> Impacto Financeiro Anual <b>735.594,73</b> Impacto anual com ajuste - distribuição em <b>12</b> meses <b>735.594,73</b> Impacto Médio Mês <b>61.299,56</b> Impacto Financeiro Per Capita <b>7,36</b> CMI/BMI <b>30</b> <b>MODERADO</b> <b>2,45</b>	<b>RESULTADO FINAL</b> <b>Sugere incorporar</b> <b>4,90</b>	<b>Impacto Orçamentário</b> <b>MODERADO</b> <b>2,45</b>



## Quadro de Resultado:



**Comentários:** Por sua vez a análise de melhor cenário, converge as forças favoráveis a tecnologia, potencializando ainda mais a orientação pela RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAR a tecnologia.

Ambos os cenários (pior e melhor cenário), não costumam traduzir o mundo real, mas são importantes para delimitar o posicionamento da tecnologia dentro do contexto de sua incorporação. Diante disto podemos dizer que a análise do Ibrutinibe se posicionou entre 8,93 e 4,90, com cenário principal em 6,87. De uma forma geral a análise é favorável pela RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO.

### CENÁRIO ESPECIAL: IBRUTINIBE VERSUS ESCOLHA DO MÉDICO (TRIAL LYON-SUD<sup>45</sup>).

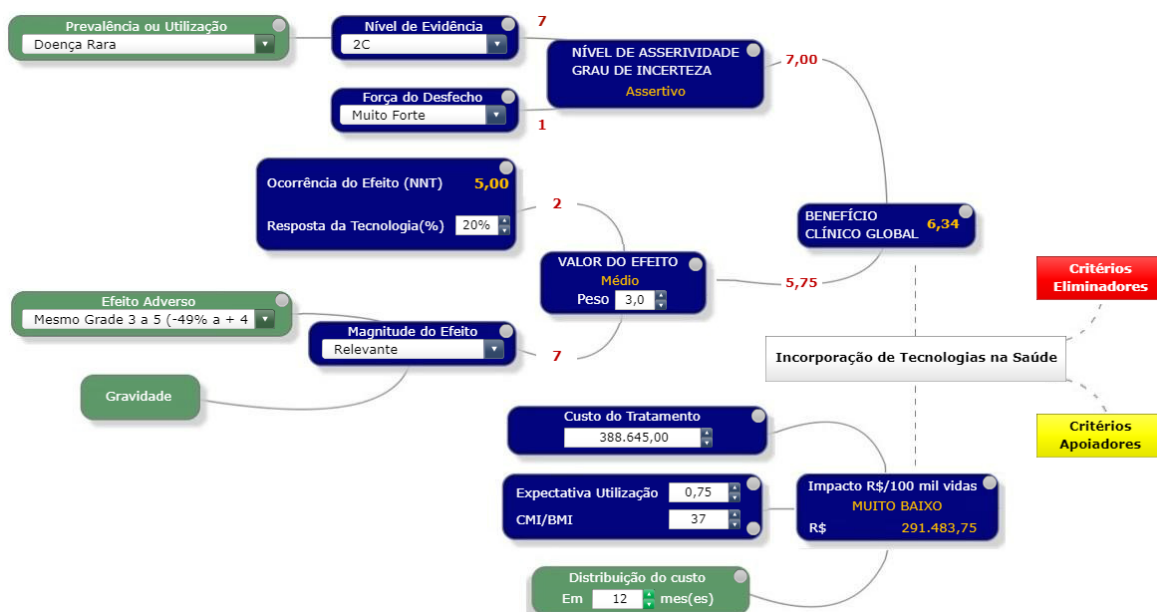
Considerando a necessidade de avaliar o Ibrutinibe não apenas versus o Temsirolimus (estudo RAY<sup>44</sup>), mas também considerando outras opções, incluímos uma análise de cenário especial onde o Ibrutinibe é comparado com a escolha do médico (estudo Lyon-Sud<sup>45</sup>). A despeito das fragilidades encontradas nesta publicação, foi a única literatura disponível encontrada, motivo pelo qual decidimos realizar uma análise suplementar, com os dados deste estudo.

### CENÁRIO ESPECIAL: Comparando Ibrutinibe com a “Escolha do Médico (Lyon-Sud<sup>45</sup>) ”

CENÁRIO PRINCIPAL			
FAIXA DE CRITÉRIOS PRECURSORES			MÉTRICA
Aprovação de Utilização			Sim
Sustentação Legal			Sim
Difusão ou Capilaridade			Não depende de capilaridade
FAIXA DE CRITÉRIOS DECISORES			MÉTRICA
BENEFÍCIO CLÍNICO	GRAU DE INCERTEZ	Melhor Nível de Evidência	2C
		Força do Desfecho	Muito Forte
		Prevalência	0,3 a 1,4 pac/100 mil hab. (Rara)
	VALOR DO	Ocorrência do Efeito (NNT)	5 (20%)
		Magnitude do Efeito	Relevante
		Efeitos Adversos	Entre -49% e +49 (Δ=-19%)
IMPACTO FINANCEIRO	Custo do Tratamento Ano		Δ= R\$ 388.645,02
	Expectativa de Utilização		0,75 em 100 mil.
	Distribuição do custo em meses		12
	Coeficiente Máximo de Impacto		37
FAIXA DE CRITÉRIOS APOIADORES			MÉTRICA
Curva de Aprendizado			Não se aplica
Implicações Ecológicas			Não se aplica
Implicações Éticas			Não se aplica
Densidade Tecnológica			Não se aplica
Posicionamento da Tecnologia			Alternativa

## CENÁRIO ESPECIAL 7: IBRUTINIBE VERSUS ESCOLHA DO MÉDICO (TRIAL LYON-SUD<sup>45</sup>).

### Quadro dos Critérios Decisores:



### Quadro do Resultado:

Nível de Assertividade / Grau de Incerteza		Valor do Efeito		Benefício Global	
Assertivo		Médio		6,34	
7,00		5,75			
Impacto em 100.000 vidas					
Impacto Financeiro Anual		291.483,75		Impacto Orçamentário	
Impacto anual com ajuste - distribuição em 12 meses		291.483,75		MUITO BAIXO	
Impacto Médio Mês		24.290,31		0,79	
Impacto Financeiro Per Capita		2,91			
CMI/BMI		37			
MUITO BAIXO		0,79			
RESULTADO FINAL					
<div>Sugere incorporar</div> <div></div> <div>5,56</div>					

**Comentários:** Conforme podemos observar no cenário que compara o Ibrutinibe com as diversas escolhas do médico, houve queda do valor entregue pela tecnologia, o que reduziu a pontuação original (quando comparado apenas com o Temozolomida). Contudo ainda assim o cenário é favorável à tecnologia, com a orientação por SUGERIR A INCORPORAÇÃO da tecnologia, e com uma pontuação muito próxima a recomendar pela incorporação (pontuação 6,00).



## CENÁRIO ESPECIAL: TESTES DE SENSIBILIDADES E SUB-CENARIOS

Considerando que esta análise especial advém de um novo estudo, também aqui poderíamos realizar alguns testes de sensibilidade baseado na variação das métricas de alguns critérios, a saber:

### IBRUTINIBE VERSUS ESCOLHA DO MÉDICO (TRIAL LYON-SUD<sup>45</sup>).

**Sub-cenário 7.1:** Variando o valor do tratamento de R\$ 388.645,00 (baseado no PF18%) para R\$ 316.441,00 (baseado no PF0%).

**Comentário:** A redução do valor aumentou a pontuação, mas não alterou a orientação que se manteve por SUGRIR A INCORPORAÇÃO



**Sub-cenário 7.2:** Variando o valor do tratamento de R\$ 388.645,00 (baseado no PF18%) para R\$ 585.476,00 (baseado no PMC18%).

**Comentário:** O aumento do valor reduziu a pontuação, mas não alterou a orientação que se manteve por SUGRIR A INCORPORAÇÃO



**Sub-cenário 7.3:** Variando o valor do efeito adverso de “mesmo efeito adverso grau  $\geq 3$  que o comprador” para “aumentou efeito adverso grau  $\geq 3$  entre 50% a 74%”.

**Comentário:** A piora do efeito adverso reduziu a pontuação, mas não alterou a orientação que se manteve por SUGRIR A INCORPORAÇÃO



**Sub-cenário 7.4:** Variando o valor do efeito adverso de “mesmo efeito adverso grau  $\geq 3$  que o comprador” para “aumentou efeito adverso grau  $\geq 3$  entre 75% a 100%”.

**Comentário:** A piora do efeito adverso reduziu a pontuação, mas não alterou a orientação que se manteve por SUGRIR A INCORPORAÇÃO



**Sub-cenário 7.5:** Variando o valor do efeito adverso de “mesmo efeito adverso grau  $\geq 3$  que o comprador” para “reduziu efeito adverso grau  $\geq 3$  entre 50% a 74%”.

**Comentário:** A melhora do efeito adverso aumentou a pontuação, mas não alterou a orientação que se manteve por SUGRIR A INCORPORAÇÃO



**Sub-cenário 7.6:** Variando o valor do efeito adverso de “mesmo efeito adverso grau  $\geq 3$  que o comprador” para “reduziu efeito adverso grau  $\geq 3$  entre 75% a 100%”.

**Comentário:** A melhora do efeito adverso aumentou a pontuação, e alterou a orientação que se passou a RECOMENDAR A INCORPORAÇÃO





**CONCLUSÃO:**

Conforme demonstrado a análise de incorporação do medicamento IBRUTINIBE para indicação de Linfoma de Células do Manto, no contexto do sistema de saúde suplementar do Brasil, se mostrou favorável nos diversos cenários testados.

Quando testado contra o Temsirolimus (estudo pivotal RAY<sup>44</sup>), esta ferramenta de ATS concluiu de forma a RECOMENDAR PELA INCORPORAÇÃO em quase todos os cenários e testes de sensibilidade. Apenas na análise de pior cenário (quando todas as forças convergem contra a tecnologia) a orientação da ferramenta foi alterada de RECOMENDA para SUGERE a incorporação da tecnologia.

Quando testado contra a livre escolha do médico (estudo Lyon-Sud<sup>45</sup>), esta ferramenta conclui de forma a SUGERIR PELA INCORPORAÇÃO, também em quase todos os sub-cenários testado, apresentando inclusive um dos cenários (na possibilidade de redução de efeitos adversos grau  $\geq 3$  entre 75% a 100%), com mudança da orientação para RECOMENDAR A INCORPORAÇÃO.

Diante de tudo que foi exposto, nossa conclusão é que o benefício clínico entregue pelo Ibrutinibe na indicação de Linfoma de Células do Manto não chega a ser tão interessante quanto o é na Leucemia Linfocítica Crônica, mas ainda assim é um valor relevante. Por sua vez, apesar do custo unitário ser bastante elevado, se comparado a outros fármacos de mesma densidade tecnológica, por outro lado a baixíssima prevalência da patologia, traz um impacto econômico no sistema muito baixo. Esta combinação de benefício relevante e impacto econômico baixo, é o responsável por conduzir o resultado final da análise a RECOMENDAR A INCORPORAÇÃO DO IBRUTINIBE.

## REFERÊNCIAS

1. INCA: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/>.
2. Use Of A Multi-DecisionCriteriaAnalysisToSupportHealthcareDecision-Making For Private Payers In Brazil: Development Of A Model To Guide Reimbursement Decisions. Reynaldo Rocha. ISPOR 18th Annual European Congress – Milan – Italy.
3. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. J. Ferlay. European Journal of Cancer (2013) 49, 1374– 1403.
4. American Cancer Society - <https://www.cancer.org/cancer/chronic-lymphocytic-leukemia/about/key-statistics.html>.
5. Goede V, Cramer P, Busch R, et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: Results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. Haematologica 2014;99:1095-1100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24584349>.
6. U.S. National library of medicine key medline® indicators Available at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd\\_key.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html).
7. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde 2018 – ANEXO 2 Proposta de Diretrizes de Utilização para Cobertura de Procedimentos na Saúde. [http://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao\\_da\\_sociedade/consultas\\_publicas/cp61/Anexo\\_II\\_DUT\\_Rol\\_2018\\_final\\_26.06.2017.pdf](http://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/consultas_publicas/cp61/Anexo_II_DUT_Rol_2018_final_26.06.2017.pdf)
8. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: A report from the international workshop on chronic lymphocytic leukemia updating the national cancer institute-working group 1996 guidelines. Blood 2008;111:5446-5456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216293>.
9. Woyach JA, Smucker K, Smith LL, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. Blood 2014;123:1810-1817. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24415539>.
10. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2016;374:323-332. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26641137>.
11. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2012;30:2820-2822. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22778323>.
12. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, et al. Minimal Residual Disease Assessment Improves Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Achieve Partial Response: Comprehensive Analysis of Two Phase III Studies of the German CLL Study Group. J Clin Oncol 2016;34:3758-3765. Available at:
13. Thompson PA, Strati P, Keating M, et al. Early achievement of mrd-negativity in IGHV-mutated (IGHV-M) patients portends highly favorable outcomes after first-line treatment of CLL with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR). Serial monitoring for minimal residual disease (mrd) in blood after achieving mrd-negativity predicts subsequent clinical relapse [abstract]. Blood 2016;128:Abstract 232. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/232.abstract>.
14. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999;94:1840-1847. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477712>.

15. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1848-1854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477713>.
16. Bulian P, Shanafelt TD, Fegan C, et al. Cd49d is the strongest flow cytometry-based predictor of overall survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32:897-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516016>.
17. Gooden CE, Jones P, Bates R, et al. CD49d shows superior performance characteristics for flow cytometric prognostic testing in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Cytometry B Clin Cytom* 2018;94:129-135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27221715>
18. Moreno C, Villamor N, Colomer D, et al. Allogeneic stem-cell transplantation may overcome the adverse prognosis of unmutated VH gene in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:3433-3438. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809449>.
19. Poon ML, Fox PS, Samuels BI, et al. Allogeneic stem cell transplant in patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: Consult-transplant versus consult- no-transplant analysis. *Leuk Lymphoma* 2015;56:711-715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24913509>.
20. Dreger P, Schnaiter A, Zenz T, et al. TP53, SF3B1, and NOTCH1 mutations and outcome of allotransplantation for chronic lymphocytic leukemia: Six-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood* 2013;121:3284-3288. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23435461>
21. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, et al. Clinical Practice Recommendations for Use of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Chronic Lymphocytic Leukemia on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:2117-2125. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27660167>.
22. Lista CMED 2018: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE\\_2018-04-09.pdf/60aae6c7-5931-4a9c-9162-eeee5e4b9c7d](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2018-04-09.pdf/60aae6c7-5931-4a9c-9162-eeee5e4b9c7d);
23. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliacao\\_economica.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf)
24. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Level of Evidence (March 2009). <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
25. NICE – National Institute For Health and Care Excellence : <https://www.nice.org.uk/>
26. Common Terminology Criteria for Adverse Events. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm)
27. American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options” (*J. Clin Oncol.* 2015;33(23)2563-77), Lowell E. Schnipper.
28. RESONATE TRIAL - Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. J.C. Byrd,. *The new england journal of medicine* This article was published on May 31, 2014, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1400376.
29. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis. C. Beauchemin msc. *Current Oncology*, Vol. 22, No. 3, June 2015 © 2015 Multimed Inc.
30. Long-term Efficacy and Safety With Ibrutinib (ibr) in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Up to Four Years Follow-up of the RESONATE Study. John C. Byrd. Poster 7510. Poster presented at the ASCO Annual Meeting 2017, June 2-6, 2017, Chicago, IL.

31. Woyach JA, Smucker K, Smith LL, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood* 2014;123:1810-7.
32. Custo de procedimentos relacionados ao tratamento quimioterápico ambulatorial de mulheres portadoras de câncer de mama. Caroline Rife Nobrega. *Rev Esc Enferm USP* 2014; 48(4):698-705 [www.ee.usp.br/reeusp/](http://www.ee.usp.br/reeusp/). DOI: 10.1590/S0080-623420140000400018.
33. Revisão sistemática e análise de custo-minimização de lipegfilgrastim na profilaxia da neutropenia e da neutropenia febril relacionadas à quimioterapia citotóxica. Otávio Clark. *J Bras Econ Saúde* 2016;8(3):2, 42-250
34. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of São Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. Fernando Callera. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(2):120-125.
35. National Cancer Institute – Nci: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>.
36. Evaluation of Overall Survival and its Influencing Factors in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in West of Iran in 1998-2016. *J Cancer Prev Curr Res* 2018, 9(1): 00310
37. Portal do IBGE: <https://www.ibge.gov.br/index.php>;
38. Wikipedia: Leucemia Linfóide Crônica. [https://pt.wikipedia.org/wiki/Leucemia\\_linfóide\\_cr%C3%B4nica](https://pt.wikipedia.org/wiki/Leucemia_linfóide_cr%C3%B4nica).
39. Income, Insurance, And Technology: Why Does Health Spending Out pace Economic Growth? – Health Affair, nº5, (2009): 1276-1284. Doi:10.1377/ 28.5.1276. Sheila Smith, Joseph P. Newhouse and Mark S. Freeland.
40. IESS: [https://www.ies.org.br/cms/rep/historico\\_vcmh.pdf](https://www.ies.org.br/cms/rep/historico_vcmh.pdf).
41. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. RESONATE 2. J.A. Burger, A. Tedeschi, P.M. Barr, T. Robak. December, 6, 2015, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1509388.
42. Prolonged Improvement in Patient-Reported Outcomes (PROs) and Well-being in Older Patient With Treatment-Naïve (TN) Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Ibrutinib (Ibr): 3-Year Follow-up of the RESONATE-2 Study. Alessandra Tedeschi. Poster 1746 - American Society of Hematology (ASH), Annual Meeting, December 9-12, 2017, Atlanta – GA.
43. 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. Rui Zhu,1,5 Dan Lu,1. *The AAPS Journal*, Vol. 19, No. 3, May 2017 (# 2017) - DOI: 10.1208/s12248-017-0056-x.
44. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, Offner F, Caballero D, Joao C, Witzens-Harig M, Hess G, Bence-Bruckler I, Cho SG, Bothos J, Goldberg JD, Enny C, Traina S, Balasubramanian S, Bandyopadhyay N, Sun S, Vermeulen J, Rizo A, Rule S. Ibrutinib versus tensiolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016 Feb 20;387(10020):770-8.
45. 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 – Clementine Sarkozy,1 Alexandra Traverse-Glehen,1 Emmanuel Bachy,1 Lionel Karlin,1 Hervé Ghesquieres,1 - Poster 2770 - 59th ASH Annual Meeting & Exposition, December 9-12, 2017, Atlanta, GA, USA.
46. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJ, Dreyling M. Mantle cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 82: 78–101.

47. Varinder Kaur, Arjun Swami. Ibrutinib-associated tumor lysis syndrome in a patient with mantle cell lymphoma: A case report. Journal of Oncology Pharmacy Practice. Mach 11, 2016;
48. National comprehensive cancer network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 4.2018
49. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32:3059-3068.
50. Using multicriteria decision analysis during drug development to predict reimbursement decisions. Paul Williams, MD, MBA1, Josephine Mauskopf, PhD, MHA1\*, Jake Lebiecki, PhD2 and Anne Kilburg, MSc2. Journal of Market Access & Health Policy.
51. Application of multicriteria decision analysis in health care: a systematic review and bibliometric Analysis. Georges Adunlin MA PhD,\* Vakaramoko Diaby PhD† and Hong Xiao PhD‡ 2014 John Wiley & Sons Ltd - Health Expectations.
52. MULTIPLE CRITERIA DECISION ANALYSIS FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT REPORT BY THE DECISION SUPPORT UNIT. February 2011. Praveen Thokala. School of Health and Related Research, University of Sheffield, UK.
53. Decision making with the analytic hierarcht process. Thomas Saaty, University of Pittsburgh, PA 15260 USA. Int. J. Services Sciences, Vol 1, Nº 1, 2008 83.
54. Redes Neurais Artificiais – Wikipédia: [https://pt.wikipedia.org/wiki/Rede\\_neural\\_artificial](https://pt.wikipedia.org/wiki/Rede_neural_artificial);
55. Assessing cost-effectiveness in healthcare: history of the \$50,000 per QALY threshold. Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res. 8(2), 165–178 (2008).  
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14737167.8.2.165>
56. Epidemiologia da leucemia linfocítica crônica e leucemia linfocítica crônica familiar.- Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.27 no.4 São José do Rio Preto Oct./Dec. 2005.  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842005000400002#end](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842005000400002#end).
57. Oncoguia – LLC: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estatistica-para-leucemia-linfoide-cronica-llc/7929/326/>.
58. Woyach JA, Ruppert AS, Rai K, et al. Impact of age on outcomes after initial therapy with chemotherapy and different chemoimmunotherapy regimens in patients with chronic lymphocytic leukemia: Results of sequential cancer and leukemia group b studies. J Clin Oncol 2013;31:440-447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233702>.