

# **Ibrutinibe como primeira linha de tratamento da leucemia linfocítica crônica.**

---

Relatório de avaliação econômica: Análise de custo-efetividade

Maio de 2019

## SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	6
<b>1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....</b>	<b>7</b>
1.1 Objetivo .....	7
1.2 População-alvo .....	7
1.3 Horizonte da análise.....	7
1.4 Perspectiva .....	7
1.5 Comparadores.....	8
1.6 Taxa de desconto .....	8
1.7 Desfechos considerados.....	8
1.8 Modelo econômico .....	9
1.9 Dados de eficácia.....	11
<b>1.9.1 Sobrevida global.....</b>	<b>11</b>
<b>1.9.2 Sobrevida livre de progressão .....</b>	<b>12</b>
<b>1.9.3 Incidência de eventos adversos.....</b>	<b>12</b>
<b>1.9.4 Utilities .....</b>	<b>14</b>
1.10 Uso de recursos e custos.....	14
1.11 Resultados .....	21
1.12 Análise de sensibilidade .....	22
<b>1.12.1 Análise de sensibilidade determinística .....</b>	<b>23</b>

1.12.2	Análise de sensibilidade probabilística .....	25
2.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
3.	REFERÊNCIAS .....	28
ANEXO 1.	MICROCOSTING .....	33

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
AVAQ	Anos de vida ajustados por qualidade
AVG	Anos de vida ganhos
BR	Bendamustina + rituximabe
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
Clb	Clorambucil
Clb-Ob	Clorambucil + obinutuzumabe
Clb-R	Clorambucil + rituximabe
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
EA	Evento adverso
FCR	Fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe
HDMPR	Alta dose de metilprednisolona associado à rituximabe
HR	<i>Hazard ratio</i>
ICMS	Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços
LLC	Leucemia linfocítica crônica
PF	Preço fábrica
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SSS	Sistema de saúde suplementar

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. HR para SG (vs. ibrutinibe).....	11
Tabela 2. HR para SLP (vs. clorambucil). ....	12
Tabela 3. Incidência de eventos adversos.....	13
Tabela 4. Dados de <i>utility</i> utilizados no modelo. ....	14
Tabela 5. Custo de aquisição de medicamentos.....	15
Tabela 6. Posologia utilizada. ....	16
Tabela 7. Custo de aquisição de medicamentos por ciclo de tratamento.....	16
Tabela 8. Custo de aquisição de medicamentos (2ª linha). ....	17
Tabela 9. Posologia utilizada. ....	18
Tabela 10. Distribuição dos tratamentos pós-progressão de acordo com o tratamento inicial. 18	
Tabela 11. Itens de custo. ....	19
Tabela 12. Padrão de uso de recursos e custo por ciclo (28 dias) - SLP.....	19
Tabela 13. Padrão de uso de recursos e custo por ciclo (28 dias) – Pós progressão. ....	20
Tabela 14. Custos relacionados ao evento de progressão.....	20
Tabela 15. Custo de manejo de eventos adversos.....	21
Tabela 16. Resultados da análise de custo-utilidade. ....	22
Tabela 17. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade determinística.....	23

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática do modelo.....	10
Figura 2. Resultados da análise de sensibilidade determinística – vs. BR.....	24
Figura 3. Resultados da análise de sensibilidade determinística – vs. Clb-R. ....	24
Figura 4. Resultados da análise de sensibilidade determinística – vs. Clb-Ob.....	25
Figura 5. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – vs. BR. ....	26
Figura 6. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – vs. Clb-Ob. ....	26
Figura 7. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – vs. Clb-R.....	27

# **1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA**

## **1.1 Objetivo**

O objetivo desta análise foi avaliar a relação de custo-efetividade de ibrutinibe no tratamento em primeira linha da leucemia linfocítica crônica (LLC), sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar (SSS).

## **1.2 População-alvo**

A população-alvo avaliada foi de pacientes com idade maior ou igual a 65 anos e previamente não tratados. Os pacientes deveriam apresentar pelo menos uma comorbidade que impossibilitasse o uso de regimes contendo fludarabina, conforme os critérios de inclusão utilizados no estudo RESONATE-2. A idade mediana dos pacientes foi de aproximadamente 73 anos, sendo composta por 63% dos pacientes do sexo masculino. (1)

## **1.3 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 dos pacientes (mais de 90%) já progrediram para óbito.

## **1.4 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.

## 1.5 Comparadores

A intervenção avaliada neste estudo foi ibrutinibe, em monoterapia, tendo como comparadores:

- Bendamustina em associação com rituximabe (BR);
- Clorambucil em associação com obinutuzumabe (Clb-Ob);
- Clorambucil em associação com rituximabe (Clb-R).

Os comparadores foram definidos de acordo com as recomendações das diretrizes nacionais para o tratamento da LLC, em primeira linha, conforme definidos na seção 5, Figuras 1-3, do PTC associado a esta submissão.

## 1.6 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)

## 1.7 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 ganhos (AVG). Foram considerados como desfechos econômicos os custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como os custos de aquisição de medicamentos, exames, acompanhamento do paciente, manejo de eventos adversos e fim da vida. 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.**

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

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

## **1.8 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 LLC em primeira linha de tratamento.

Para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos foi elaborado um modelo de Markov. A estrutura do modelo foi definida através de uma revisão de diversas estratégias de modelagem incluídas na literatura e em submissões de análises de custo-efetividade realizadas a comissões de avaliação de tecnologias em saúde, considerando o fluxo de tratamento (linhas subsequentes), e ajustada conforme a contribuição de especialistas.

O modelo inicia com os pacientes em SLP, em 1ª linha de tratamento. A partir deste estado de saúde, os pacientes podem permanecer em 1ª linha ou apresentar progressão da doença. Neste caso, passando para o estado de SLP, em 2ª linha de tratamento, onde podem permanecer ou progredir para uma 3ª linha. Em caso de progressão, os pacientes passam para o tratamento com melhor cuidado de suporte (BSC), onde permanecem até o fim da vida. O estado de morte pode ser acessado a partir de qualquer estado de saúde (Figura 1).

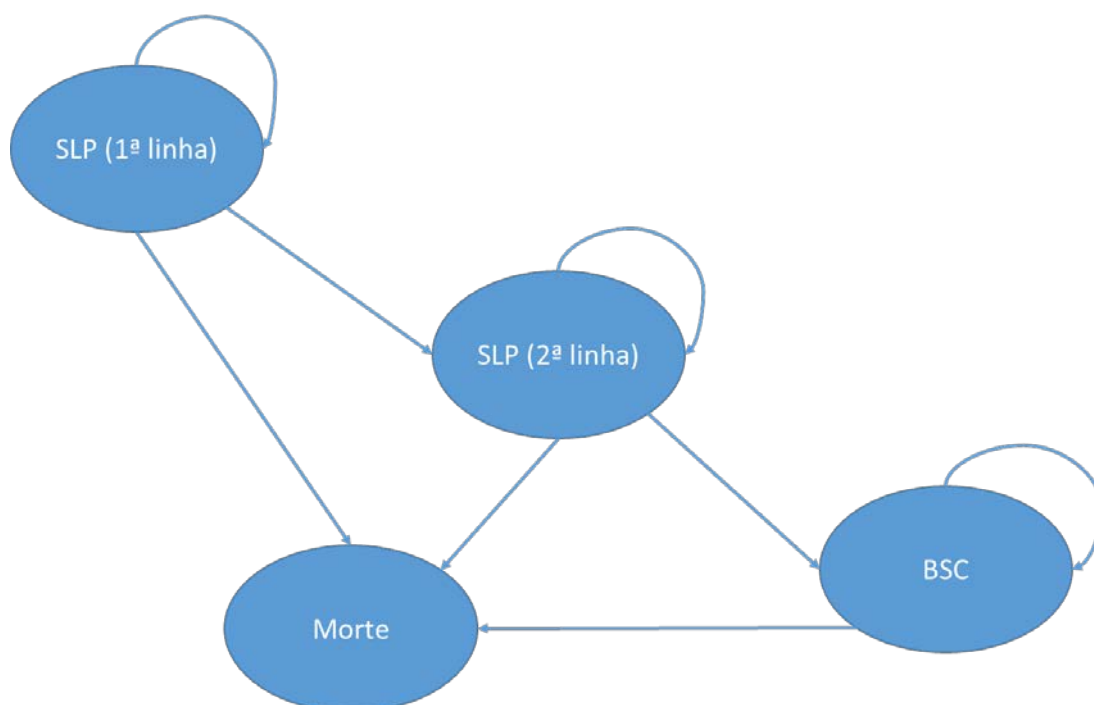
Um ponto de incerteza, quanto a modelagem econômica, relacionado à LLC, tange a sobrevida global (SG), uma vez que os estudos tendem a registrar poucas mortes ao longo do seu andamento. Além da influência dos tratamentos subsequentes na SG observada. No entanto, como forma de se reduzir a complexidade do modelo, adotou-se a SG observada nos estudos clínicos, parametrizada por meio de funções de sobrevivência de melhor ajuste e consistência clínica, para a extrapolação dos dados para um horizonte de tempo maior do que aquele

observado nos estudos. Apesar de tratar-se de uma limitação, tal abordagem é usualmente aborda na modelagem econômica de pacientes com LLC.

Os dados de SG e sobrevida livre de progressão (SLP) de ibrutinibe e Clb, foram obtidos a partir dos resultados do estudo RESONATE-2, (1) e estimados para os comparadores avaliados a partir dos (*hazard ratio*) HRs, obtidos em uma metanálise de rede conduzida por Xu *et al.*, 2018 (3). As curvas de SG e SLP dos comparadores foram obtidas pela aplicação dos HRs previamente mencionadas à curva de ibrutinibe e Clb, respectivamente, considerando um modelo de riscos proporcionais.

Os custos e desfechos foram avaliados por meio do tempo em que os pacientes permanecem em cada estado de saúde mutuamente exclusivo, tendo, cada um deles, custos e desfechos específicos. O modelo considerou ciclos de 28 dias de acordo com a posologia recomendada de ibrutinibe e outros comparadores.

A Figura 1 representa esquematicamente a estrutura do modelo.



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

## 1.9 Dados de eficácia

### 1.9.1 Sobrevida global

Conforme mencionado previamente, a curva de SG de ibrutinibe foi extraída a partir da curva de Kaplan-Meier (KM) observada no estudo RESONATE-2 (ref). Esta estratégia tem limitações relacionadas à estrutura da curva, uma vez que poucas mortes aconteceram no período de seguimento avaliado (apenas 3 no grupo ibrutinibe), o que faz com que a curva apresente um efeito *plateau*. Como forma de contornar esta limitação, a probabilidade de morte foi limitada pela mortalidade da população geral, extraída da Tábua de Mortalidade Brasileira, publicada pelo IBGE. Essa medida impede que os pacientes apresentem sobrevida superior ao da população geral. A curva de SG foi parametrizada por meio de uma distribuição exponencial, por apresentar melhor ajuste por critérios estatísticos (*Akaike Information Criteria* – AIC) e comportamento clínico considerado aceitável por especialistas.

A curva dos comparadores foi estimada a partir da aplicação dos respectivos HRs à curva parametrizada de ibrutinibe, assumindo a premissa de riscos proporcionais (Tabela 1).

**Tabela 1. HR para SG (vs. ibrutinibe). (3)**

Comparador	HR
Ibrutinibe	1,00
BR	4,00
Clb-Ob	2,56
Clb-R	4,13

HR: Hazard ratio; BR: bendamustina + rituximabe; Clb-Ob: Clorambucil + obinutuzumabe; Clb-R: clorambucil + rituximabe.

### 1.9.2 Sobrevida livre de progressão

A SLP foi estimada a partir de um *pool* de resultados dos estudos clínicos dos diferentes comparadores envolvidos na análise. (1,4–6) Para isso, dados em nível de paciente foram extraídos dos respectivos estudos, compondo uma grande população de pacientes com LLC inelegíveis à fludarabina e tratados com Clb. A partir desta população foi estimada a curva de KM, para SLP, da população tratada, que foi utilizada como base para a estimativa da SLP dos pacientes tratados com as intervenções de interesse. Essa metodologia foi adotada para refletir uma população diversificada, que reflete a população geral dos estudos incluídos na metanálise de rede utilizada para a parametrização do modelo.

A curva de SLP de clorambucil, parametrizada por uma curva de Weibull, foi utilizada como base para estimar a SLP dos comparadores envolvidos na análise. Para isso foram utilizados os HRs estimados a partir da metanálise de rede previamente mencionada (Tabela 2).

**Tabela 2. HR para SLP (vs. clorambucil).**

Comparador	HR
Ibrutinibe	0,16
BR	0,24
Clb-Ob	0,19
Clb-R	0,46

HR: Hazard ratio; BR: bendamustina + rituximabe; Clb-Ob: Clorambucil + obinutuzumabe; Clb-R: clorambucil + rituximabe.

### 1.9.3 Incidência de eventos adversos

A partir das tabelas de eventos adversos extraídas dos estudos pivotais dos comparadores envolvidos na análise foram selecionados os eventos de graus 3/4 que ocorreram em pelo menos 5% dos pacientes, (1,4–6) conforme apresentado na Tabela 3.

**Tabela 3. Incidência de eventos adversos.**

Comparador	Reação à infusão	Neutropenia	Anemia	Trombocitopenia	Leucopenia	Infecção	Linfopenia	Fadiga	Hipertensão
<b>Ibrutinibe</b>	-	10,0%	6,0%	2,0%	-	6,0%	-	1,0%	4,0%
<b>BR</b>	-	32,0%	-	-	19,0%	-	9,0%	-	-
<b>Clb-Ob</b>	21,0%	35,0%	5,0%	11,0%	5,0%	11,0%	-	-	-
<b>Clb-R</b>	4,0%	27,0%	4,0%	4,0%	1,0%	13,0%	-	-	-

#### 1.9.4 Utilities

Os dados de *utility* utilizados no modelo econômico são provenientes de dados em nível de paciente extraídos do estudo RESONATE-2 e basearam-se no instrumento EQ-5D, que inclui 5 dimensões que determinam a qualidade de vida dos pacientes. (1)

Os valores de *utility*, por estado de saúde, derivados do estudo RESONATE-2 estão apresentados na Tabela 4.

**Tabela 4. Dados de *utility* utilizados no modelo.**

<i>Utilities</i>	Valor
Valor basal – paciente com LLC	0,78
Pacientes tratados com ibrutinibe (incremento em relação ao valor base)	0,036
Pacientes tratados com medicação IV (decremento em relação ao valor base)	-0,040
Redução de utilidade relacionada a hospitalização (obinutuzumabe)	-0,120
Pós-progressão	0,600
Redução de utilidade (reação à infusão, neutropenia, leucopenia, infecção, linfopenia, hipertensão, fibrilação atrial)	-0,007
Redução de utilidade (anemia, fadiga)	-0,003
Redução de utilidade (trombocitopenia)	-0,005

#### 1.10 Uso de recursos e custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados à aquisição de medicamentos (1ª linha e pós progressão), acompanhamento dos pacientes, manejo de eventos adversos e fim da vida.

### Custo de tratamento em primeira linha

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), publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento (CMED), em outubro de 2018. (7) Para aqueles medicamentos cuja a comercialização está desonerada de ICMS foram utilizados seus respectivos PF 0%. 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 (Tabela 5). (8)

A posologia foi definida conforme a orientação de bula dos medicamentos ou estudos clínicos (Tabela 6) e os custos foram adequados aos ciclos de 28 dias de acordo com a parametrização do modelo econômico.

Com base nos custos de aquisição de medicamentos e posologia foi possível calcular o custo por ciclo de tratamento, conforme apresentado na Tabela 7.

Para os tratamentos cuja dose é dependente de dados antropométricos (peso, altura e área de superfície corporal) foram utilizados os dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares, publicada em 2009, pelo IBGE: (9)

- **Peso:** 67,2 kg;
- **Altura:** 164,5 cm
- **Área de superfície corporal (fórmula de Mosteller):** 1,75 m<sup>2</sup>.

**Tabela 5. Custo de aquisição de medicamentos.**

Medicamento	Apresentação	PF 18% (7)
Ibrutinibe	140 mg x 90 cápsulas	R\$ 37.019,71
Bendamustina	25 mg frasco-ampola	R\$ 626,71
Clorambucil	2 mg x 25 comprimidos	R\$ 79,50
Obinutuzumabe	1.000 mg frasco-ampola x 40 mL	R\$ 19.820,64

<b>Rituximabe</b>	10mg/mL frasco x 10 mL	R\$ 1.311,54*
-------------------	------------------------	---------------

\* PF 0%: produto isento de ICMS.

**Tabela 6. Posologia utilizada.**

Comparador	Posologia	Duração média do tratamento
<b>Ibrutinibe (1)</b>	420 mg/dia	Até a progressão
<b>BR (10)</b>	Bendamustina: 90 mg/m <sup>2</sup> IV nos dias 1 e 2 a cada 28 dias. Rituximabe: 375 mg/m <sup>2</sup> no dia 0 do ciclo 1. 500 mg/m <sup>2</sup> no dia 1 dos ciclos subsequentes. (ciclos de 28 dias)	6 ciclos (24 semanas)
<b>Clb-Ob (4)</b>	Clorambucil: 0,5 mg/kg VO nos dias 1 e 15 de cada ciclo. Obinutuzumabe: 1.000 mg IV nos dias 1, 8 e 15 no ciclo 1 e no dia 1 dos ciclos subsequentes. (ciclos de 28 dias)	6 ciclos (24 semanas)
<b>Clb-R (11)</b>	Clorambucil: 0,5 mg/kg VO nos dias 1 e 15 de cada ciclo. Rituximabe: 375 mg/m <sup>2</sup> no dia 0 do ciclo 1. 500 mg/m <sup>2</sup> no dia 1 dos ciclos subsequentes. (ciclos de 28 dias)	6 ciclos (24 semanas)

IV: intravenoso; VO: via oral; BR: bendamustina + rituximabe; Clb-Ob: clorambucil + obinutuzumabe; Clb-R: clorambucil + rituximabe.

**Tabela 7. Custo de aquisição de medicamentos por ciclo de tratamento.**

Comparador	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6
<b>Ibrutinibe</b>	R\$ 37.020 (por 30 dias de tratamento)					
<b>BR</b>	R\$ 17.955	R\$ 20.578	R\$ 20.578	R\$ 20.578	R\$ 20.578	R\$ 20.578
<b>Clb-Ob</b>	R\$ 59.569	R\$ 19.927	R\$ 19.927	R\$ 19.927	R\$ 19.927	R\$ 19.927
<b>Clb-R</b>	R\$ 9.288	R\$ 11.911	R\$ 11.911	R\$ 11.911	R\$ 11.911	R\$ 11.911

### Custo de administração de medicação IV

O custo de administração de medicação IV foi definido por meio de microcusteio com conduta definida por meio da opinião de um médico especialista, conforme detalhado no ANEXO 1. O procedimento de infusão de medicamento IV teve um custo estimado de R\$ 377,33 por infusão.

### Custo de tratamento após progressão

O tratamento pós-progressão foi definido de acordo com o custo médio da combinação dos seguintes tratamentos: BR, rituximabe (monoterapia), ibrutinibe, FCR-lite e alta dose de metilprednisolona + rituximabe (HDMPR).

Os custos de BR e ibrutinibe foram definidos de acordo com os custos apresentados na Tabela 7.

Os custos de aquisição de medicamento e posologias utilizadas para o restante dos tratamentos estão apresentados na Tabela 8 e Tabela 9, respectivamente.

**Tabela 8. Custo de aquisição de medicamentos (2ª linha).**

Medicamento	Apresentação	PF 18%
Fludarabina (oral)	10 mg x 15 comprimidos	R\$ 2.561,62
Fludarabina (IV)	50 mg frasco-ampola	R\$ 835,52
Ciclofosfamida	1.000 mg frasco-ampola x 75 mL	R\$ 50,69
Rituximabe	10mg/mL frasco x 10 mL	R\$ 1.311,54*
Metilprednisolona	125 mg frasco-ampola x 2 mL	R\$ 30,84

\* PF 0%: produto isento de ICMS.

**Tabela 9. Posologia utilizada.**

Comparador	Posologia	Duração média do tratamento
<b>Rituximabe (monoterapia)</b>	Rituximabe: 375 mg/m <sup>2</sup> no dia 0 do ciclo 1. 500 mg/m <sup>2</sup> no dia 1 dos ciclos subsequentes. (ciclos de 28 dias)	6 ciclos (24 semanas)
<b>FCR-lite</b>	Fludarabina oral: 32 mg/m <sup>2</sup> por 3 dias.	
	Ciclofosfamida: 150 mg/m <sup>2</sup> por 3 dias.	6 ciclos (24 semanas)
	Rituximabe: 375 mg/m <sup>2</sup> no dia 0 do ciclo 1. 500 mg/m <sup>2</sup> no dia 1 dos ciclos subsequentes. (ciclos de 28 dias)	
<b>HDMPR</b>	Metilprednisolona: 1.000 mg/m <sup>2</sup> nos dias 1 a 5.	4 ciclos (12 semanas)
	Rituximabe: 375 mg/m <sup>2</sup> no dia 0 do ciclo 1. 500 mg/m <sup>2</sup> no dia 1 dos ciclos subsequentes. (ciclos de 21 dias)	

IV: intravenoso; FCR: fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe; HDMPR: metilprednisolona em alta dose + rituximabe.

Os tratamentos propostos foram distribuídos de acordo com o tratamento inicial, conforme a opinião de especialistas (Tabela 10).

**Tabela 10. Distribuição dos tratamentos pós-progressão de acordo com o tratamento inicial.**

Tratamento inicial	BR	FCR-lite	HDMPR	Rituximabe (monoterapia)	Ibrutinibe
<b>Ibrutinibe</b>	34%	0%	33%	33%	0%
<b>BR</b>	33%	18%	0%	19%	30%
<b>Clb-Ob</b>	24%	23%	0%	23%	30%
<b>Clb-R</b>	24%	23%	0%	23%	30%

BR: bendamustina + rituximabe; Clb-Ob: clorambucil + obinutuzumabe; Clb-R: clorambucil + rituximabe; FCR: fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe; HDMPR: metilprednisolona em alta dose + rituximabe.

lbruti foi incorporado

### **Custo de acompanhamento dos pacientes em SLP e pós progressão**

O padrão de uso de recursos para o acompanhamento dos pacientes em SLP e pós progressão foi definido de acordo com a opinião de especialistas e custeado com base na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), 5ª edição (Tabela 11). (12)

O padrão de uso de recursos, bem como, o custo por ciclo de 28 dias estão apresentados na Tabela 12 e Tabela 13, respectivamente.

**Tabela 11. Itens de custo.**

Item	Valor	Referência (12)
Consulta com hematologista	R\$ 91,65	1.01.01.01-2
Hemograma completo	R\$ 17,02	4.03.04.36-1
Bioquímica	R\$ 95,66	ANEXO 1

**Tabela 12. Padrão de uso de recursos e custo por ciclo (28 dias) - SLP.**

	Consulta com hematologista	Hemograma completo	Bioquímica	Custo por ciclo (R\$)
Meses 1-3	1	1	1	R\$ 84,31
Meses 4-12	0,33	0,33	0,33	R\$ 28,10
>1 ano	0,17	0,17	0,17	R\$ 14,05

**Tabela 13. Padrão de uso de recursos e custo por ciclo (28 dias) – Pós progressão.**

	Consulta com hematologista	Hemograma completo	Bioquímica	Custo por ciclo (R\$)
<b>Meses 1-3</b>	1	1	1	R\$ 84,31
<b>Meses 4-12</b>	0,33	0,33	0,33	R\$ 28,10
<b>&gt;1 ano</b>	0,17	0,17	0,17	R\$ 14,05

**Custo relacionados ao evento de progressão e troca de tratamento**

No caso da progressão da LLC e consequente troca de tratamento, o modelo considera um custo fixo, aplicado uma única vez, no momento da progressão, que engloba a biópsia de medula óssea, teste para identificação de mutações e teste para detecção de hepatite B. Estes custos estão apresentados na Tabela 14.

**Tabela 14. Custos relacionados ao evento de progressão.**

	Custo	Descrição	Referência
<b>Progressão</b>	R\$ 586,26	Biópsia de medula óssea	(13)
<b>Troca de tratamento</b>	R\$ 698,44	Teste para mutação del17p e TP53	4.05.01.20-5 (12)
		Teste para hepatite	ANEXO 1

**Custo de fim da vida**

O custo do tratamento de paciente terminal foi definido por meio de microcusteio, com padrão de uso de recursos determinado segundo a opinião de especialistas e detalhado no ANEXO 1. O custo atribuído ao fim da vida foi de R\$ 14.365.

## Custo de eventos adversos

O custo do manejo de eventos adversos foi definido por meio de microcusteio, com padrão de uso de recursos determinado segundo a opinião de especialistas e detalhado no ANEXO 1. O custo atribuído a cada evento incluído na análise pode ser visto na Tabela 15.

**Tabela 15. Custo de manejo de eventos adversos.**

Evento adverso	Custo por evento	Referência
Reação a infusão	R\$ 1.694,51	ANEXO 1
Neutropenia	R\$ 17.055,32	(14)
Anemia	R\$ 4.241,85	ANEXO 1
Trombocitopenia	R\$ 2.593,20	ANEXO 1
Leucopenia	R\$ 17.055,32	(14)
Infecção	R\$ 4.557,02	(14)
Linfopenia	R\$ 17.055,32	(14)
Fadiga	R\$ 439,38	(14)
Hipertensão	R\$ 3.343,98	(14)

## 1.11 Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela RCUI que, conforme definida anteriormente, quando comparadas duas ou mais alternativas de tratamento específicas, trata-se do custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido pelo ganho adicional em AVAQ (Equação 1).

Os resultados de custo e efetividade em AVAQ e AVG obtidos em análise ao longo de um horizonte de tempo de 20 anos (*lifetime*), com uma taxa de desconto de 5% para custos e desfechos encontram-se na Tabela 16.

**Tabela 16. Resultados da análise de custo-utilidade.**

	<b>Ibrutinibe</b>	<b>BR</b>	<b>Clb-Ob</b>	<b>Clb-R</b>
<b>Custo total</b>	R\$ 1.945.417	R\$ 182.030	R\$ 237.991	R\$ 196.994
<b>AVAQ</b>	5,97	3,11	3,96	2,83
<b>AVG</b>	8,47	4,26	5,54	4,15
<b>AVAQ incremental</b>	-	2,9	2,0	3,1
<b>AVG incremental</b>	-	4,2	2,9	4,3
<b>RCUI (R\$ / AVAQ ganho)</b>	-	R\$ 615.521	R\$ 848.979	R\$ 556.989
<b>RCEI (R\$ / AVG)</b>	-	R\$ 419.420	R\$ 584.354	R\$ 404.758

BR: bendamustina + rituximabe; Clb-Ob: clorambucil + obinutuzumabe; Clb-R: clorambucil + rituximabe; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade; AVG: anos de vida ganhos; RCUI: razão de custo-utilidade incremental; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

O tratamento com Ibrutinibe apresentou maior custo com ganhos significativos em sobrevida e sobrevida ajustada por qualidade, que variam entre 2,0 (AVAQ vs Clb-Ob) e 4,3 anos (AVG de Clb-R) de acordo com o comparador selecionado.

## 1.12 Análise de sensibilidade

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. Sendo assim, foram conduzidas análises de sensibilidade determinística e probabilística para determinar a sensibilidade dos resultados encontrados em relação aos parâmetros que definem o modelo econômico.

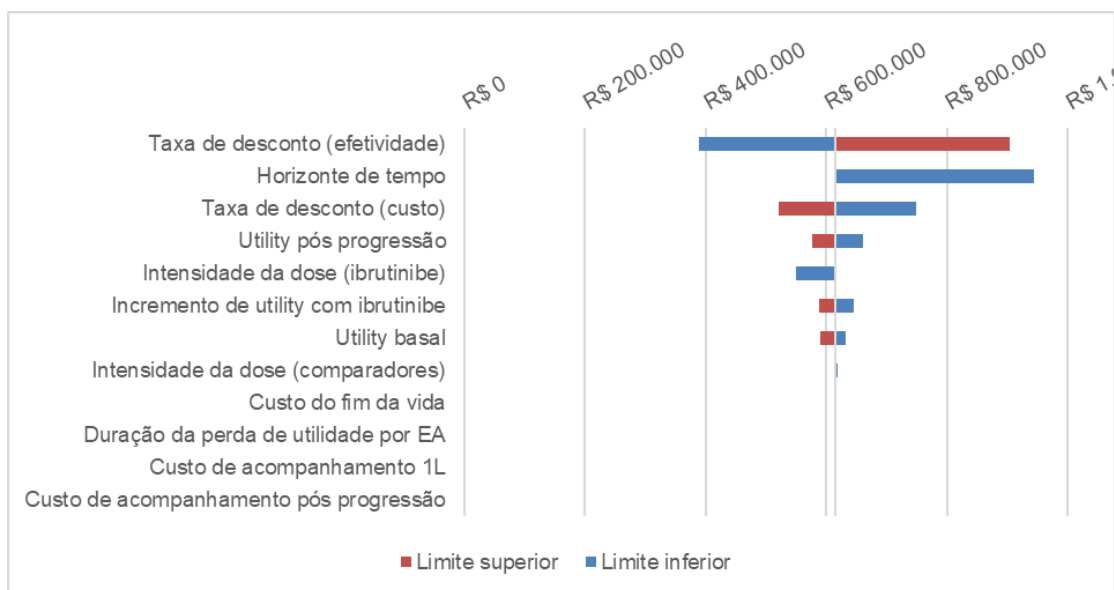
### 1.12.1 Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade determinística tem por objetivo definir a influência dos parâmetros individuais em relação ao resultado da análise. Desta forma, os parâmetros apresentados na Tabela 17 foram avaliados considerando as alterações descritas na tabela.

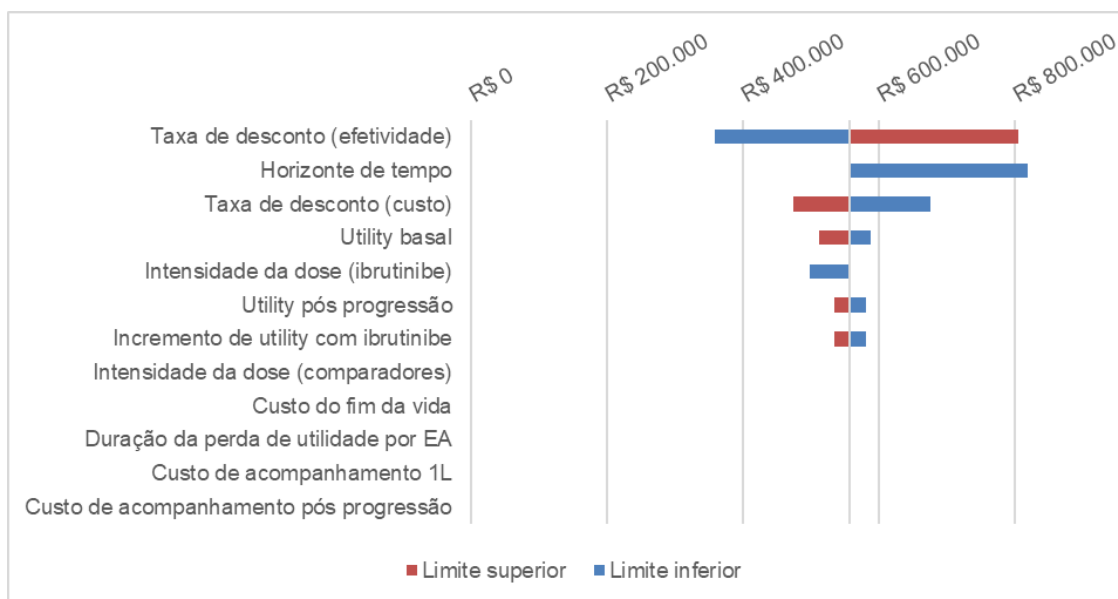
**Tabela 17. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade determinística.**

Parâmetro	Cenário base	Limite inferior	Limite superior
<b>Horizonte de tempo</b>	20 anos	10 anos	30 anos
<b>Taxa de desconto (efetividade)</b>	5%	0%	10%
<b>Taxa de desconto (custo)</b>	5%	0%	10%
<b>Intensidade da dose (ibrutinibe)</b>	100,0%	90%	100%
<b>Intensidade da dose (comparadores)</b>	95,60%	90%	100%
<b>Custo de acompanhamento em 1ª linha</b>	Tabela 12	-20%	+20%
<b>Custo de acompanhamento pós progressão</b>	Tabela 13	-20%	+20%
<b>Custo de fim da vida</b>	R\$ 14.365	-20%	+20%
<b>Utility basal</b>	0,78	0,70	0,91
<b>Incremento de utilidade com ibrutinibe</b>	0,04	0,03	0,05
<b>Utility pós progressão</b>	0,036	0,54	0,96

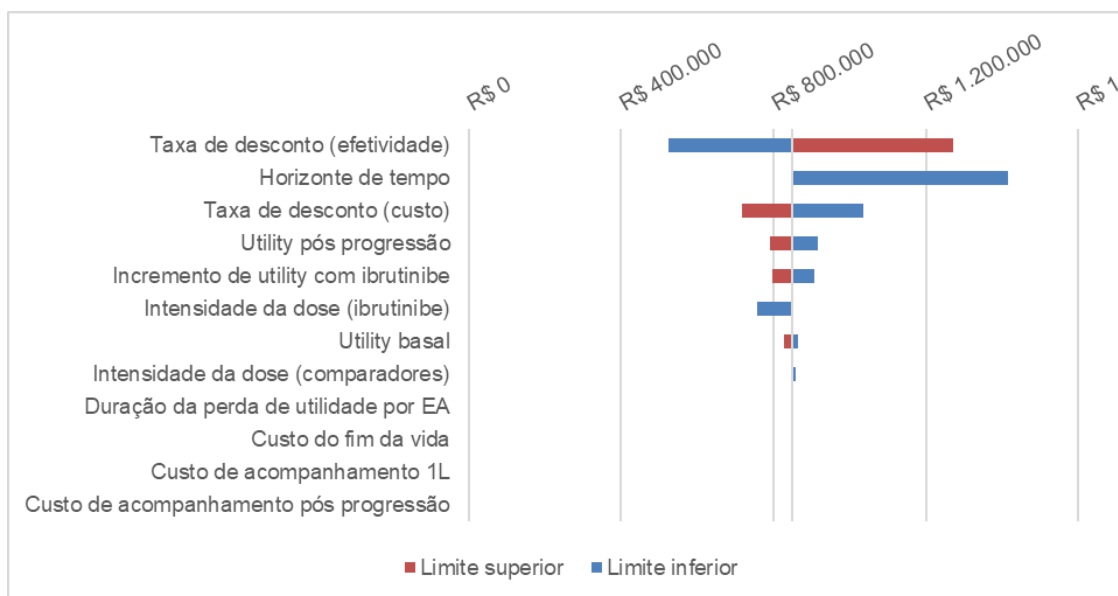
A Figura 2, Figura 3 e Figura 4 apresenta os resultados para BR, Clb-R e Clb-Ob, respectivamente.



**Figura 2. Resultados da análise de sensibilidade determinística – vs. BR.**



**Figura 3. Resultados da análise de sensibilidade determinística – vs. Clb-R.**



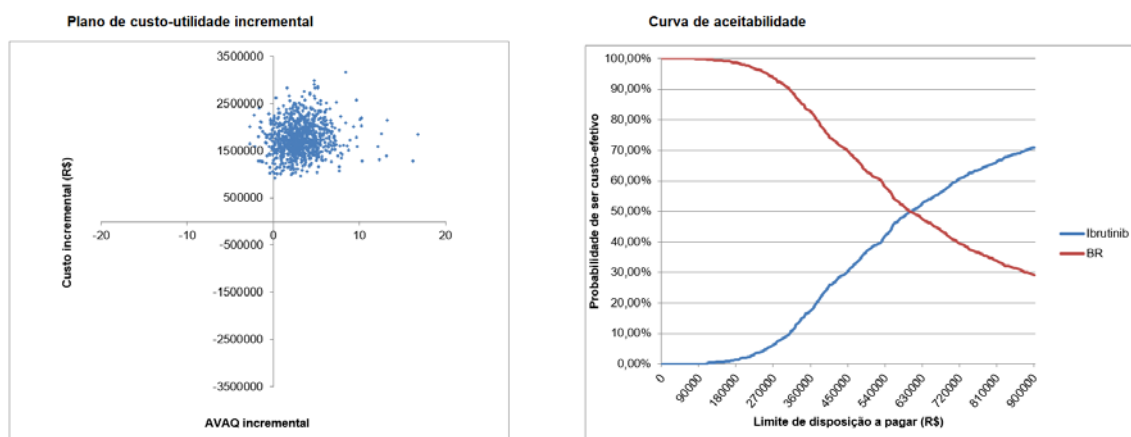
**Figura 4. Resultados da análise de sensibilidade determinística – vs. Clb-Ob.**

A taxa de desconto sobre os desfechos foi o parâmetro de maior impacto em relação aos resultados da análise na comparação com todos os comparadores avaliados. No entanto, essa variação não foi capaz de influenciar de maneira significativa os resultados encontrados no cenário base da análise.

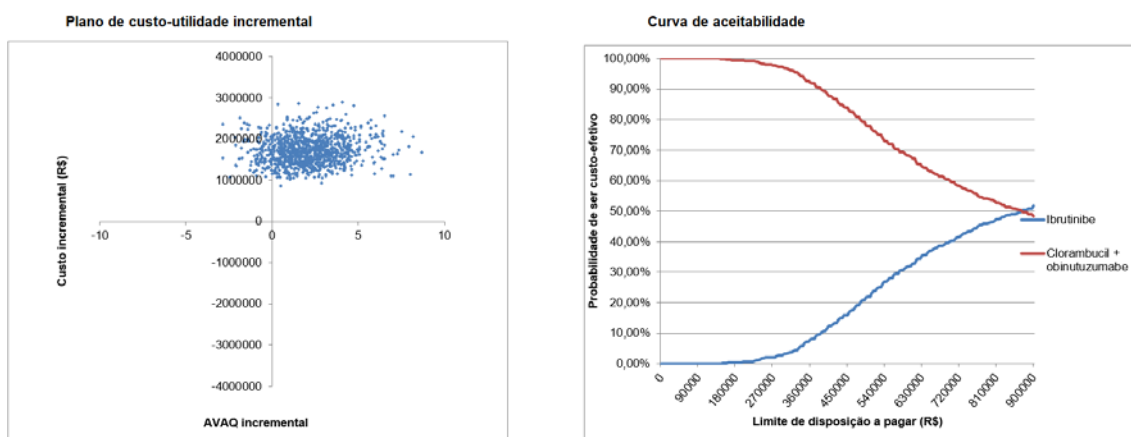
#### 1.12.2 Análise de sensibilidade probabilística

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, exceto horizonte de tempo, foram variados de acordo com os intervalos propostos na Tabela 17.

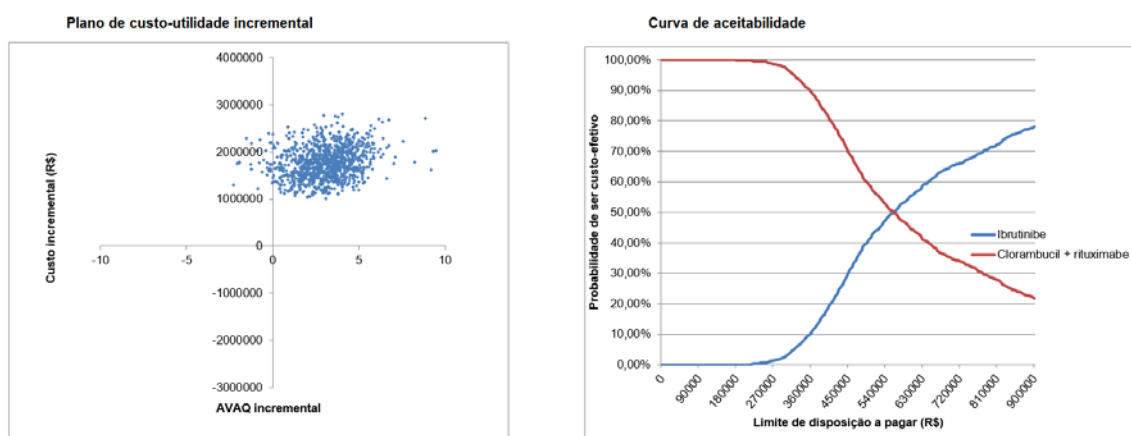
A análise de sensibilidade probabilística, considerando o desfecho principal da análise (AVAQ) foi calculada com 1.000 simulações. Os resultados estão apresentados na Figura 5, Figura 6 e Figura 7 para a comparação com BR, Clb-Ob e Clb-R, respectivamente.



**Figura 5. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – vs. BR.**



**Figura 6. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – vs. Clb-Ob.**



**Figura 7. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – vs. Clb-R.**

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mantiveram-se coerentes com aqueles apresentados no cenário base, onde ibrutinibe apresentou maior custo com ganho significativo em efetividade em relação aos demais comparadores.

## 2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da avaliação econômica apresentaram uma RCUI que varia entre R\$ 557 mil e R\$ 849 mil, de acordo com o comparador selecionado. Neste cenário, Ibrutinibe mostra-se uma tecnologia de maior custo, porém, com ganhos significativos em efetividade, representado por um ganho em AVAQ que varia entre 2 e 3 anos quando comparado a outras opções terapêuticas. Importantes também foram os potenciais incrementos nos Anos de Vida Ganhos (AVG), que variaram entre de 3 a 4 anos para a população estudada.

A leucemia linfocítica crônica é uma doença com curso clínico bastante variável. Desde pacientes sem progressão da doença e sem necessidade de tratamento até pacientes em estadió avançado da doença, pior prognóstico e necessidades imediatas de tratamento (15). Para os pacientes que requerem tratamento existem diferentes opções disponíveis para LLC 1L. A classe de imunoquimioterapia é uma opção no entanto, por vezes está associada com alta toxicidade e baixa eficácia em especial para os subgrupos de alto risco como del 17p, TP53 mutado e IgVH não mutado se comparado a inibidores de BTK. O ibrutinibe (Imbruvica®) faz parte dos inibidores de BTK, terapia alvo com característica de ser mais precisa e direcionada a vias cancerígenas e altamente potente (16).

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 pequena população desassistida hoje no sistema de saúde suplementar.

Ainda em 2008, um fascículo do Ministério da Saúde descreveu 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 (17). Da mesma forma, grupos internacionais como a ISPOR, 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 ATS, utilizando uma metodologia como a análise de decisão multicritério (MCDA), por exemplo (18). Portanto, uma vez que o LLC se enquadra nesse perfil de doença rara, sem nenhuma opção de tratamento tão

eficaz e seguro para todos os perfis de paciente no sistema de saúde suplementar, foi conduzida de forma complementar uma análise utilizando a metodologia de MCDA (Anexo 2).

### 3. REFERÊNCIAS

1. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015 Dec 17;373(25):2425–37.
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. Xu Y, Fahrbach K, Dorman E, Baculea S, Côté S, Sanden S van, et al. Front-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2018 May;7(5):421–41.
4. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101–10.
5. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1873–83.
6. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, Liberati AM, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: Updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol*. 2012;159(1):67–77.
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. 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.
10. Fischer K, Cramer P, Stilgenbauer S, Busch R, Balleisen L, Kilp J, et al. Bendamustine Combined with Rituximab (BR) in First-Line Therapy of Advanced CLL: A Multicenter Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood*. 2009;114(22).
  11. Hillmen P, Gribben JG, Follows G a., Milligan D, Sayala H a., Moreton P, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1236–41.
  12. Associação Médica Brasileira (AMB). CBHPM-2016: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. São Paulo: AMB; 2016. 210 p.
  13. PlanServ. Tabelas Planserv [Internet]. 2018. Available from: <http://www.planserv.ba.gov.br/prestador/tabelas-planserv/>
  14. Fernandes RA, Takemoto MLS, Bines J, Tolentino ACM, Takemoto MMS, Santos PML, et al. PCN31 Sequential Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma with Targeted Therapies: Adverse Events Associated Costs, from the Public and Private Perspectives in Brazil. *Value Heal*. 2011;14(7):A439.
  15. Wierda WG, Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 1.2017. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2017;15(3):293-311.
  16. Parmar S, Patel K, Pinilla-Ibarz J. Ibrutinib (imbruvica): a novel targeted therapy for chronic lymphocytic leukemia. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*. 2014;39(7):483-519.
  17. 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.
  18. Nestler-Parr S, Korchagina D2, 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\$ 5,21	R\$ 5,21	CMED, 20/12/2016, PF 18%	520912100013603
SF 0,9% 500 mL	100%	1	R\$ 5,77	R\$ 5,77	CMED, PF18% 05/2018	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\$ 377,33</b>		

Diária em Enfermaria	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	
Visita médica	100%	1	R\$ 69,53	R\$ 69,53	CBHPM 2016	1.01.02.01-9
Custo diária internação	100%	1	R\$ 328,00	R\$ 328,00	PROAHSA 41	Categoria A
Metoclopramida (Plasil)	100%	4	R\$ 1,54	R\$ 6,17	CMED, PF18% 05/2018	502809804156313
Dipirona 2ml ampola	100%	4	R\$ 2,18	R\$ 8,74	CMED, PF18% 05/2018	502808306152318
Sol fisiológica 0,9% 500ml	100%	4	R\$ 5,77	R\$ 23,08	CMED, PF18% 05/2018	520100903157415
Compressa gaze estéril	100%	10	R\$ 0,53	R\$ 5,30	SIMPRO	91690
Agulha 25x8	100%	2	R\$ 0,15	R\$ 0,30	SIMPRO	97047
Agulha 40x12	100%	2	R\$ 0,26	R\$ 0,52	SIMPRO	97050
Cat. Intrav. Periférico 18	100%	0,3	R\$ 8,70	R\$ 2,90	SIMPRO	120273
Equipo injetor lateral	100%	1	R\$ 17,51	R\$ 17,51	SIMPRO	71164
Equipo bomba Baxter	100%	1	R\$ 195,56	R\$ 195,56	SIMPRO	42
Equipo intermediário 2 vias	100%	1	R\$ 12,30	R\$ 12,30	SIMPRO	51175
Espadrapo	100%	1	R\$ 4,43	R\$ 4,43	SIMPRO	3955074
Luva estéril 7.5	100%	10	R\$ 2,95	R\$ 29,50	SIMPRO	137823
Luva procedimento G	100%	10	R\$ 0,30	R\$ 3,00	SIMPRO	137829
Seringa 5 ml	100%	2	R\$ 0,47	R\$ 0,94	SIMPRO	74273
Seringa 10 ml	100%	2	R\$ 0,71	R\$ 1,42	SIMPRO	74274
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 709,20</b>		

Diária em UTI	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Visita médica	100%	1	R\$ 91,65	R\$ 91,65	CBHPM 2016	1.01.04.01-1
Custo diária internação	100%	1	R\$ 980,34	R\$ 980,34	PROAHSA 50	Média UTI
Sol fisiológica 0,9% 500ml	100%	4	R\$ 5,77	R\$ 23,08	CMED, PF18% 05/2018	520100903157415
Sol glicosado 5% 250 ml	100%	2	R\$ 3,51	R\$ 7,02	SIMPRO	766074
Compressa gaze estéril	100%	8	R\$ 0,53	R\$ 4,24	SIMPRO	91690
Espadrapo	100%	1	R\$ 4,43	R\$ 4,43	SIMPRO	3955074
Luva estéril 7.5	100%	10	R\$ 2,95	R\$ 29,50	SIMPRO	137823
Luva procedimento G	100%	10	R\$ 0,30	R\$ 3,00	SIMPRO	137829
Fixador p/ tubo endotraqueal adulto trachfix	40%	0,5	R\$ 29,00	R\$ 5,80	SIMPRO	44866
Agulha 25x8	100%	2	R\$ 0,15	R\$ 0,30	SIMPRO	97047
Agulha 30x7	100%	2	R\$ 0,17	R\$ 0,34	SIMPRO	97048
Agulha 30x8	100%	2	R\$ 0,17	R\$ 0,34	SIMPRO	97049
Agulha 13x4,5	100%	2	R\$ 0,18	R\$ 0,36	SIMPRO	97045
Agulha 40x12	100%	4	R\$ 0,26	R\$ 1,04	SIMPRO	97050
Cat. Intrav. Periférico 18	100%	0,3	R\$ 8,70	R\$ 2,90	SIMPRO	120273
Eletrodo adulto	100%	5	R\$ 0,32	R\$ 1,60	SIMPRO	31589
Equipo injetor lateral	100%	1	R\$ 17,51	R\$ 17,51	SIMPRO	71164
Equipo bomba Baxter	100%	1	R\$ 195,56	R\$ 195,56	SIMPRO	42
Equipo intermediário 2 vias	100%	1	R\$ 12,30	R\$ 12,30	SIMPRO	51175
Filtro bacteriológico Adulto	40%	1	R\$ 56,16	R\$ 22,46	SIMPRO	140806
Seringa 1 ml	100%	2	R\$ 1,08	R\$ 2,16	SIMPRO	101274
Seringa 5 ml	100%	2	R\$ 0,47	R\$ 0,94	SIMPRO	74273
Seringa 10 ml	100%	4	R\$ 0,71	R\$ 2,84	SIMPRO	74274
Seringa 20 ml	100%	4	R\$ 1,44	R\$ 5,76	SIMPRO	74275
Sonda de Aspiração 14	100%	1	R\$ 1,50	R\$ 1,50	SIMPRO	43863
Tubo endotraqueal com cuff 7,5	50%	0,2	R\$ 31,46	R\$ 3,15	SIMPRO	7950
Sonda Foley 100% Sil 30 cc 14	100%	1	R\$ 140,00	R\$ 140,00	SIMPRO	132729
Coletor de urina sistema fechado	100%	1	R\$ 38,00	R\$ 38,00	SIMPRO	131466
Dobutamina 250 mg (1 amp)	50%	1	R\$ 33,95	R\$ 16,98	CMED, PF18% 05/2018	533004701151413
Propofol 20 mg/ml 50 ml	50%	2	R\$ 198,76	R\$ 198,76	CMED, PF18% 05/2018	502301305151319
Midazolam 1mg/ml 5ml ampola (Dormonid)	50%	1	R\$ 6,81	R\$ 3,40	CMED, PF18% 05/2018	529201404151318
Metoclopramida (Plasil)	100%	4	R\$ 1,54	R\$ 6,17	CMED, PF18% 05/2018	502809804156313
Dipirona 2ml ampola	100%	4	R\$ 2,18	R\$ 8,74	CMED, PF18% 05/2018	502808306152318
Acesso venoso central	100%	0,25	R\$ 1.326,82	R\$ 331,70	Calculado	-
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 2.163,87</b>		

Acesso venoso central	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Honorários médicos	100%	1	R\$ 628,64	R\$ 628,64	CBHPM 2016	3.09.13.01-2
Cateter venoso central duplo lumen 7frx20cm	100%	1	R\$ 540,00	R\$ 540,00	SIMPRO	121386
Radiografia de tórax	100%	1	R\$ 65,54	R\$ 65,54	CBHPM 2016	4.08.05.02-6
Fio sutura mononylon 4-0	100%	1	R\$ 20,19	R\$ 20,19	SIMPRO	3950261
Equipo injetor lateral	100%	1	R\$ 17,51	R\$ 17,51	SIMPRO	71164
Adap. p/sol. Amp. plást. Sist. Fech.	100%	1	R\$ 3,25	R\$ 3,25	SIMPRO	134959
Luva estéril 7.0	100%	1	R\$ 2,95	R\$ 2,95	SIMPRO	137823
Luva estéril 8.0	100%	1	R\$ 2,95	R\$ 2,95	SIMPRO	137823
Luva procedimento G	100%	4	R\$ 0,30	R\$ 1,20	SIMPRO	137829
Sol fisiológica 0,9% 500ml	100%	1	R\$ 5,77	R\$ 5,77	CMED, PF18% 05/2018	520100903157415
Seringa 10 ml	100%	1	R\$ 0,71	R\$ 0,71	SIMPRO	74274
Máscara descartável	100%	2	R\$ 0,23	R\$ 0,46	SIMPRO	114551
Touca descartável	100%	2	R\$ 0,13	R\$ 0,26	SIMPRO	108455
Povidine tópico	100%	1	R\$ 21,18	R\$ 21,18	CMED, PF18% 05/2018	510500503132424
Povidine degermante	100%	1	R\$ 13,28	R\$ 13,28	BPS	BR0398705
Lidocaina 1%	100%	1	R\$ 2,93	R\$ 2,93	CMED, PF18% 05/2018	506715120061403
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 1.326,82</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>		

#### Custo da transfusão de concentrado de hemácia

Doador	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Deleucotização de unidade de concentrado de hemácias por	100%	3	R\$ 334,15	R\$ 1.002,45	CBHPM 2016	4.04.02.11-8
S. Hepatite B anti-HBC por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 28,07	R\$ 84,21	CBHPM 2016	4.04.03.46-7
S. Hepatite B (HBs-Ag) RIE ou EIE por componente hemoterá	100%	3	R\$ 26,13	R\$ 78,39	CBHPM 2016	4.04.03.66-1
S. Hepatite C anti-HCV por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 61,17	R\$ 183,51	CBHPM 2016	4.04.03.48-3
S. HIV - EIE por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 231,54	R\$ 694,62	CBHPM 2016	4.04.03.28-9
S. Chagas EIE por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 28,84	R\$ 86,52	CBHPM 2016	4.04.03.44-0
S. Sífilis EIE por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 29,04	R\$ 87,12	CBHPM 2016	4.04.03.54-8
S. Anti-HTLV I + HTLV II por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 60,01	R\$ 180,03	CBHPM 2016	4.04.03.42-4
Grupo sanguíneo ABO e RH	100%	3	R\$ 19,74	R\$ 59,22	CBHPM 2016	4.04.03.17-3
<b>Total doador</b>				<b>R\$ 2.456,07</b>		
Receptor	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Grupo sanguíneo ABO e RH	100%	1	R\$ 19,74	R\$ 19,74	CBHPM 2016	4.04.03.17-3
Teste de Coombs direto	100%	1	R\$ 17,23	R\$ 17,23	CBHPM 2016	4.04.03.68-8
Teste de Coombs indireto monoespecifico - gel teste	100%	1	R\$ 68,92	R\$ 68,92	CBHPM 2016	4.04.03.71-8
Prova de compatibilidade pré-transfusional completa	100%	1	R\$ 20,52	R\$ 20,52	CBHPM 2016	4.04.03.40-8
Transfusão (ato médico hospitalar de responsabilidade)	100%	3	R\$ 17,38	R\$ 52,14	CBHPM 2016	4.04.01.03-0
Transfusão (ato médico de acompanhamento)	100%	3	R\$ 343,70	R\$ 1.031,10	CBHPM 2016	4.04.01.02-2
Unidade de concentrado de hemácias	100%	3	R\$ 119,60	R\$ 358,80	CBHPM 2016	4.04.02.04-5
<b>Total receptor</b>				<b>R\$ 1.568,45</b>		
<b>Transfusão de Concentrado de Hemácias Custo Total ( 3 bolsas)</b>				<b>R\$ 4.024,52</b>		

Anemia	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 91,65	R\$ 183,30	CBHPM 2016	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 17,02	R\$ 34,03	CBHPM 2016	4.03.04.36-1
Transfusão de 1 concentrado de hemácia	100%	1	R\$ 4.024,52	R\$ 4.024,52	Calculado	-
<b>CUSTO TOTAL</b>				<b>R\$ 4.241,85</b>		

#### Trombocitopenia

TRATAMENTO AMBULATORIAL	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 91,65	R\$ 274,95	CBHPM 2016	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 17,02	R\$ 34,04	CBHPM 2016	4.03.04.36-1
Coagulograma	100%	2	R\$ 48,26	R\$ 96,52	CBHPM 2016	4.03.04.92-2
Transfusão de plaquetas	100%	1	R\$ 2.187,69	R\$ 2.187,69	Calculado	4.04.03.17-3
<b>CUSTO TOTAL - Trombocitopenia</b>				<b>R\$ 2.593,20</b>		

**Custo da transfusão de concentrado de plaquetas**

Doador	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Deleucotização de unidade de concentrado de plaquetas até	100%	1	R\$ 343,70	R\$ 343,70	CBHPM 2016	4.04.03.30-0
S. Hepatite B anti-HBC por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 28,07	R\$ 28,07	CBHPM 2016	4.04.03.46-7
S. Hepatite B (HBs-Ag) RIE ou EIE por componente hemoterá	100%	1	R\$ 26,13	R\$ 26,13	CBHPM 2016	4.04.03.66-1
S. Hepatite C anti-HCV por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 61,17	R\$ 61,17	CBHPM 2016	4.04.03.48-3
S. HIV - EIE por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 231,54	R\$ 231,54	CBHPM 2016	4.04.03.28-9
S. Chagas EIE por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 28,84	R\$ 28,84	CBHPM 2016	4.04.03.44-0
S. Sífilis EIE por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 29,04	R\$ 29,04	CBHPM 2016	4.04.03.54-8
S. Anti-HTLV I + HTLV II por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 60,01	R\$ 60,01	CBHPM 2016	4.04.03.42-4
Grupo sanguíneo ABO e RH	100%	1	R\$ 19,74	R\$ 19,74	CBHPM 2016	4.04.03.17-3
<b>Total doador</b>				<b>R\$ 828,24</b>		
Receptor	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Grupo sanguíneo ABO e RH	100%	1	R\$ 19,74	R\$ 19,74	CBHPM 2016	4.04.03.17-3
Teste de Coombs direto	100%	1	R\$ 17,23	R\$ 17,23	CBHPM 2016	4.04.03.68-8
Teste de Coombs indireto monoespecífico - gel teste	100%	1	R\$ 68,92	R\$ 68,92	CBHPM 2016	4.04.03.71-8
Prova de compatibilidade pré-transfusional completa	100%	1	R\$ 20,52	R\$ 20,52	CBHPM 2016	4.04.03.40-8
Transfusão (ato médico hospitalar de responsabilidade)	100%	1	R\$ 17,38	R\$ 17,38	CBHPM 2016	4.04.01.03-0
Transfusão (ato médico de acompanhamento)	100%	3	R\$ 343,70	R\$ 1.031,10	CBHPM 2016	4.04.01.02-2
Unidade de concentrado de plaquetas	100%	3	R\$ 61,52	R\$ 184,56	CBHPM 2016	4.04.02.06-1
<b>Total receptor</b>				<b>R\$ 1.359,45</b>		
<b>Transfusão de Concentrado de Hemácias Custo Total ( 3 bolsas)</b>				<b>R\$ 2.187,69</b>		

Reação relacionada à infusão	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Diária hospitalização	100%	2	R\$ 709,20	R\$ 1.418,39	Unidas, 2017	-
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
Gasometria arterial	100%	1	R\$ 35,89	R\$ 35,89	CBHPM 2016	4.03.02.01-6
ECG	100%	1	R\$ 49,27	R\$ 49,27	CBHPM 2016	4.01.01.01-0
Metilprednisolona 125 mg 6/6 h	100%	4	R\$ 16,74	R\$ 66,96	CMED, PF18% 02/2018	522240502151412
<b>CUSTO TOTAL</b>				<b>R\$ 1.694,51</b>		

Sorologias hepatite B	% em uso	Quantidade	Custo	Custo Total	Fonte	Código
Hepatite B - HBCAC - IgG (e	100%	1	R\$ 35,54	R\$ 35,54	CBHPM 2016	4.03.06.95-0
Hepatite B - HBCAC - IgM (	100%	1	R\$ 43,04	R\$ 43,04	CBHPM 2016	4.03.06.96-8
Hepatite B - HBeAC (anti H	100%	1	R\$ 35,54	R\$ 35,54	CBHPM 2016	4.03.06.97-6
Hepatite B - HBeAG (antíge	100%	1	R\$ 35,54	R\$ 35,54	CBHPM 2016	4.03.06.98-4
Hepatite B - HBsAC (anti-a	100%	1	R\$ 35,54	R\$ 35,54	CBHPM 2016	4.03.06.99-2
Hepatite B - HBsAG (AU, ai	100%	1	R\$ 51,03	R\$ 51,03	CBHPM 2016	4.03.07.01-8
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 236,24</b>		

Bioquímica	% em uso	Quantidade	Custo	Custo Total	Fonte	Código
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
Ácido úrico	100%	1	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 2016	4.03.01.15-0
Perfil lipídico	100%	1	R\$ 64,99	R\$ 64,99	CBHPM 2016	4.03.02.75-0
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 95,66</b>		

# **ANEXO 1. MICROCOSTING** **DUOMED - MCDA / RNA**

*Avaliando Tecnologias Em Saúde*

## **RELATÓRIO DE ATS**

**Análise De Incorporação Do IBRUTINIBE (IMBRUVICA®), Para Tratamento De Pacientes Com Leucemia Linfocítica Crônica (1ª) , 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 Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)
    - a. A Patologia
      - i. Diagnóstico
      - ii. Estadiamento
      - iii. Critérios de Resposta
      - iv. Tratamentos
    - b. Análise de Carga da Doença
      - i. Ibrutinibe Em LLC – 1ª Linha De Tratamento
      - ii. Análise da literatura
      - iii. Análise Complementar
      - iv. Cenário Econômico – Custo do Tratamento
      - v. Utilizando Ferramenta de MCDA/RNA
      - vi. Cenário Principal
      - vii. Testes de Sensibilidade e Construção de Cenários
      - viii. 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>max</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.

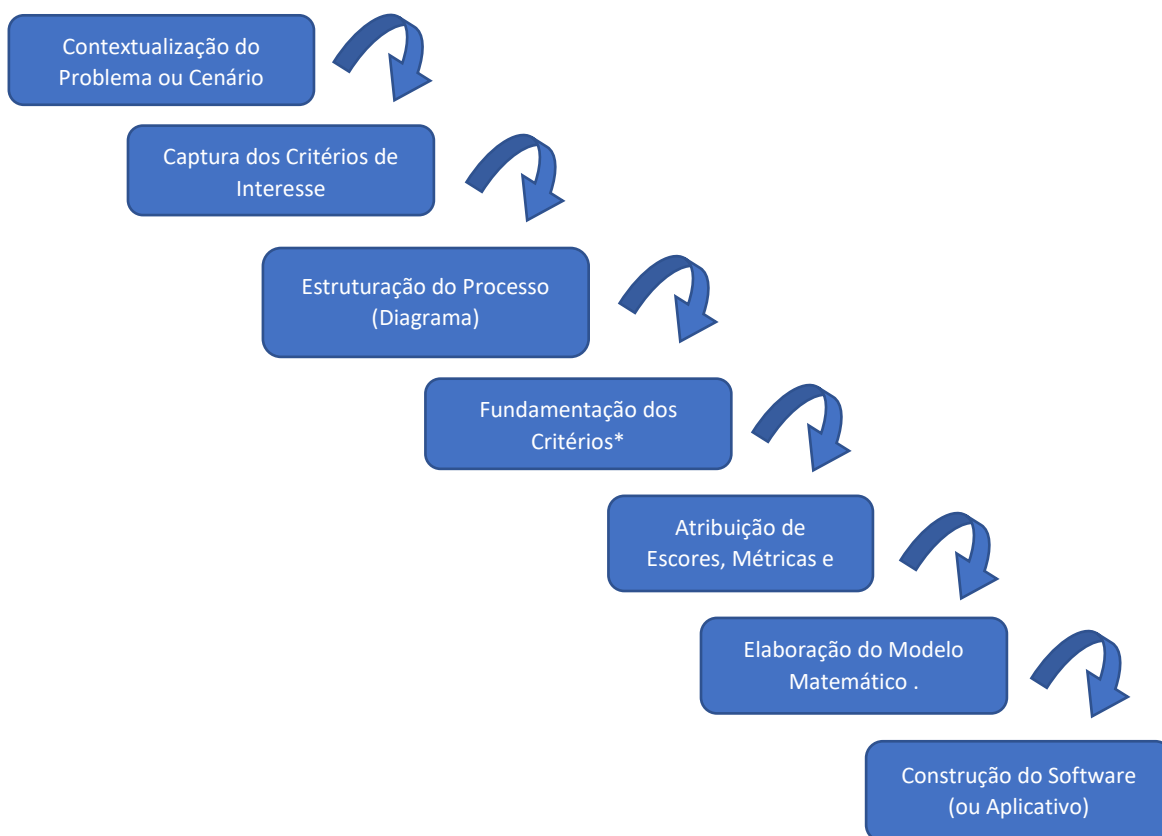
## O MÉTODO / CONCEITO:

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:

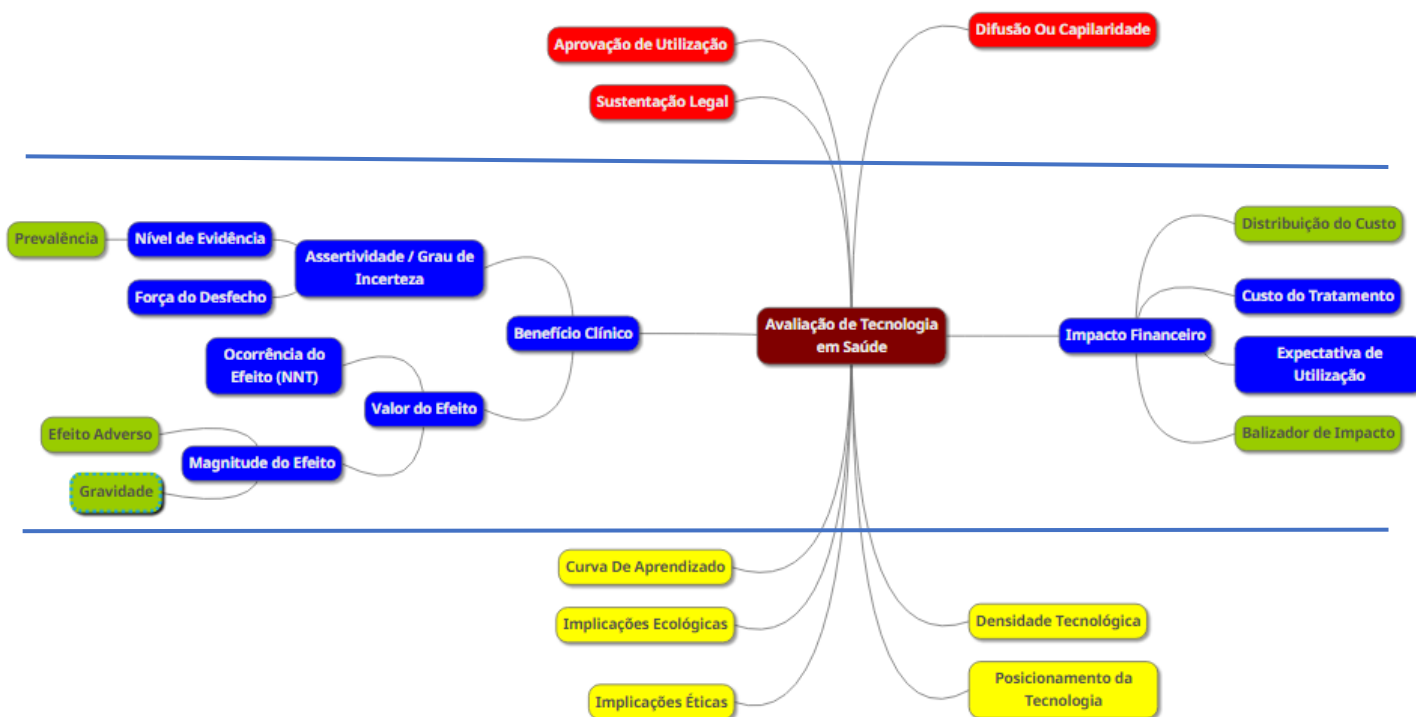
- Contemplar diversos critérios de interesse no processo de ATS;
- Utilizar padrões, parâmetros e escores internacionais, que dê lastro as métricas utilizadas em cada critério;
- Manter o foco central do processo de ATS no binômio “Valor Clínico entregue pela tecnologia” versus “o impacto financeiro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

## A PATOLOGIA: LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA (LLC)

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)<sup>1,4,48</sup> é uma doença linfoproliferativa crônica (DLPC) que apresenta características epidemiológicas bastante peculiares. Sua incidência varia conforme a origem étnica dos pacientes, sendo mais frequente nos países ocidentais, representando em torno de 30% de todas as Leucemias do adulto desta região, porém é muito rara nos países orientais. A sua etiologia não está ainda bem esclarecida, não se conhecendo fatores ambientais que mostrem forte associação com o surgimento da doença. A ocorrência da doença em imigrantes orientais ou ocidentais, parece não sofrer influências dos fatores ambientais. Também não se identificou relação com radiação ionizante<sup>56</sup> (sobreviventes da bomba atômica não apresentaram aumento na incidência da LLC), assim como não foi demonstrada associação com agentes tóxicos ou virais específicos.

A LLC<sup>4,35,57</sup> acomete principalmente adultos mais velhos, principalmente a população acima de 60 anos. A idade média no momento do diagnóstico é de cerca de 70 anos. É raramente visto em pessoas com menos de 40 anos e é extremamente raro em crianças.

Segundo Ferlay<sup>3</sup>, no mundo, em 2012, foram estimados 351.965 casos novos, ocupando a 11ª posição entre todos os cânceres. Sendo 200.676 casos novos em homens e a décima neoplasia mais frequente. Para as mulheres, foram 151.289 casos novos e a 12ª posição mais incidente.

Em relação à mortalidade, em 2012, no mundo, foram esperados para o sexo masculino 151.321 óbitos que correspondem a um risco estimado de 4,3 a cada 100 mil homens. Entre o sexo feminino, foram esperados 114.150 óbitos com um risco estimado de 3,3 a cada 100 mil mulheres (Ferlay<sup>3</sup>), sendo a décima causa mais comum de morte por câncer. Segundo o INCA<sup>1</sup>, no Brasil, ocorreram, em 2015, 3.692 óbitos por leucemia em homens e 3.145 em mulheres (BRASIL, 2017).

As estimativas da American Cancer Society (ACS<sup>4</sup>) para leucemia nos Estados Unidos para 2018 mostra que cerca de 60.300 novos casos de Leucemias e cerca de 24.370 mortes (por todos os tipos de Leucemia). Dentre elas a LLC deve representar, cerca de 20.940 novos casos e cerca de 4.510 mortes. O risco médio de vida da pessoa desenvolver a LLC é de cerca de 1 em 175 (0,57%).

A LLC familiar é assim denominada quando, pelo menos, dois membros de uma família apresentam LLC. Nestes casos, o diagnóstico costuma ocorrer em idade mais precoce. Já o Linfoma Linfocítico de Células Pequenas (SLL) é uma variante tumoral da LLC. Ambas as situações, apesar de terem manifestações diferentes, devem ser tratadas da mesma forma que os demais casos da LLC.

Morfologicamente, as células leucêmicas aparecem como pequenos linfócitos maduros que podem ser encontrados misturados aos sadios, e ocasionalmente maiores ou atípicos. Esses linfócitos não têm função normal, nem morrem, e acabam por substituir as células sanguíneas saudáveis da medula óssea (HOWLANDER et al., 2017).

A LLC e a SLL são caracterizadas por um acúmulo progressivo dessas células leucêmicas no sangue periférico, na medula óssea e nos tecidos linfoides. A principal diferença é que na LLC, um número significativo de linfócitos anormais é encontrado no sangue, além da medula óssea e do tecido linfoide, enquanto na SLL existem poucos linfócitos anormais circulando no sangue. A maior parte da doença está na linfa, na medula óssea e outros tecidos linfoides.

No início da doença, as células leucêmicas ainda conseguem exercer alguma função. Contudo, lentamente, a leucemia crônica se agrava. À medida que o número de células leucêmicas aumenta, surgem a hipertrofia de linfonodos e infecções. Quando surgem, os sintomas são habitualmente brandos, agravando-se gradualmente. Ainda assim, mais de 65% dos pacientes quando são diagnosticados com LLC estão assintomáticos, e são acompanhados apenas ambulatorialmente. A maioria não requer tratamentos ou internações<sup>48</sup>. Por este motivo, acredita-se que os dados relatados na literatura, sobre a LLC possam estar subestimados.

## Diagnóstico

O diagnóstico da LLC é realizado através de citometria de fluxo em material de sangue periférico e requer a presença de pelo menos 5000 clones de células B/mCL ( $5 \times 10^9/L$ ) no sangue periférico. As células B com um fenótipo LLC / SLL podem ser encontradas em amostras de pacientes com linfonodos reativos; no entanto, um diagnóstico de SLL só deve ser feito quando o apagamento da arquitetura do linfonodo é observado em amostras de biópsia. Portanto, a citometria de fluxo do sangue periférico é adequada para o diagnóstico de LLC, e a biópsia da medula óssea geralmente não é necessária. Um diagnóstico de SLL deve idealmente ser confirmado pela avaliação da biópsia de linfonodo.

A presença de menos células B na ausência de linfadenopatia palpável ou outras características clínicas (características de um distúrbio linfoproliferativa) é definida como linfocitose monoclonal de células B (MBL). A MBL é uma categoria diagnóstica relativamente recente que descreve indivíduos que apresentam uma população anormal de células B com imunofenótipo de LLC, mas que não preenchem os critérios diagnósticos para LLC. A taxa estimada de progressão de MBL para LLC foi de 1,1% ao ano. Ressalta-se que lesões moleculares favoráveis (IGHV mutado e deleção do 13q ou citogenética normal) são comumente vistas em indivíduos com MBL. As diretrizes agora incluem uma estratificação inicial entre CLL / SLL e MBL. A observação é recomendada para todos os indivíduos com MBL.

Entretanto, distinguir CLL / SLL do linfoma de células do manto (MCL) é essencial, pois ambos, são tumores de células B CD5 +.

## Estadiamento

O estadiamento é feito pelo sistema de LUGANO, para mensurar a SLL, enquanto que os sistemas RAI e Binet são os dois sistemas de estadiamento atualmente usados em todo o mundo na avaliação de pacientes com LLC, tanto na prática rotineira quanto nos ensaios clínicos.

No exame físico (presença de envolvimento linfonodal, baço aumentado e / ou fígado) e parâmetros sanguíneos (presença de anemia ou trombocitopenia) servem para avaliar o grau de carga tumoral. A classificação de RAI modificada estratifica os pacientes em 3 grupos de risco. A sobrevida de pacientes com doença de baixo risco (estágio 0 de RAI; é em média de 150 meses) é essencialmente a mesma que a taxa de sobrevivência de controles (população comum) pareados por idade. Pacientes com doença de risco intermediário (estágio I-II de RAI; sobrevida média de 71-101 meses) têm sobrevida mais curta, particularmente quando outros fatores adversos coexistem, como um tempo de duplicação de linfócitos menor que um ano. Pacientes com características de alto risco (estágio RAI III-IV; sobrevida mediana de 19 meses) têm um mau prognóstico.

O sistema de estadiamento de Binet é baseado no número de áreas envolvidas e no nível de hemoglobina e plaquetas no sangue. Assim como o sistema de estadiamento de RAI, fornece uma correlação significativa com o resultado clínico. As figuras a seguir demonstram ambas as classificações.

## CLL STAGING SYSTEMS

Rai System<sup>a</sup>

Stage	Description	Modified Risk Status
0	Lymphocytosis, lymphocytes in blood $>5 \times 10^9/L$ clonal B-cells and $>40\%$ lymphocytes in the bone marrow	Low
I	Stage 0 with enlarged node(s)	Intermediate
II	Stage 0–I with splenomegaly, hepatomegaly, or both	Intermediate
III <sup>c</sup>	Stage 0–II with hemoglobin $<11.0$ g/dL or hematocrit $<33\%$	High
IV <sup>c</sup>	Stage 0–III with platelets $<100,000/mcL$	High

Binet System<sup>b</sup>

Stage	Description
A	Hemoglobin $\geq 10$ g/dL and Platelets $\geq 100,000/mm^3$ and $<3$ enlarged areas
B	Hemoglobin $\geq 10$ g/dL and Platelets $\geq 100,000/mm^3$ and $\geq 3$ enlarged areas
C <sup>c</sup>	Hemoglobin $<10$ g/dL and/or Platelets $<100,000/mm^3$ and any number of enlarged areas

## SLL STAGING SYSTEM

Lugano Modification of Ann Arbor Staging System<sup>d</sup>  
(for primary nodal lymphomas)

Stage <sup>e</sup>	Involvement <sup>g</sup>	Extranodal (E) status
<i>Limited</i>		
Stage I	One node or a group of adjacent nodes	Single extranodal lesions without nodal involvement
Stage II	Two or more nodal groups on the same side of the diaphragm	Stage I or II by nodal extent with limited contiguous extranodal involvement
Stage II bulky <sup>f</sup>	II as above with “bulky” disease	Not applicable
<i>Advanced</i>		
Stage III <sup>h</sup>	Nodes on both sides of the diaphragm	Not applicable
	Nodes above the diaphragm with spleen involvement	
Stage IV <sup>h</sup>	Additional non-contiguous extralymphatic involvement	Not applicable

Reprinted with permission. © 2014 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved. Cheson B, Fisher R, Barrington S, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma – the Lugano Classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-3067.

## Avaliação do estado funcional e comorbidade

Além do estadiamento outro elemento importante que interfere na evolução e na resposta terapêutica é o estado funcional do paciente e a presença de comorbidades. Isto por que a LLC é diagnosticada em pacientes idosos (média de 70 anos), momento da vida em que já é comum a presença de outras doenças crônicas. Além disso, a função do órgão e a reserva da medula óssea também diminuem com o avançar da idade. Em um estudo<sup>5</sup> que avaliou a carga de comorbidades e investigou seu impacto no tratamento em 555 pacientes com LLC não tratados, identificou que 26% dos pacientes tinham comorbidades envolvendo o sistema metabólico/endócrino, 21% dos pacientes tinham comorbidades no sistema vascular, e 12% dos pacientes apresentavam comorbidades cardíacas. A presença de múltiplas comorbidades ( $\geq 2$  comorbidades) foi um preditor independente de desfecho clínico ruim, independentemente da idade do paciente ou do estágio da doença. A mediana da SG (72 vs. 90 meses;  $P < .001$ ) e SLP (21 vs. 32 meses;  $P < 0,01$ ) foram significativamente menores para pacientes com  $\geq 2$  comorbidades.

O limite de idade de 65 anos é usado na maioria dos ensaios clínicos. Em uma análise retrospectiva<sup>58</sup> que avaliou o impacto da idade sobre o desfecho após terapia inicial com diferentes regimes de quimioimunoterapia e quimioterapia em pacientes com LLC, o benefício da fludarabina comparado ao clorambucil

diminuiu marginalmente com a idade. Além disso, aproximadamente 44% dos pacientes com mais de 65 anos apresentam algum grau de doença renal crônica, o que também aumenta a probabilidade de toxicidade associada aos regimes baseados em fludarabina.

Os pacientes são estratificados em 3 grupos com base em seu estado funcional e presença ou ausência de comorbidades: pacientes frágeis com comorbidade significativa, pacientes com idade  $\geq 65$  anos ou mais jovens com comorbidades significativas e pacientes  $< 65$  anos sem comorbidades significativas.

### Critérios de Resposta

Os critérios de resposta estabelecidos nas diretrizes de 1996 do Grupo de Trabalho patrocinado pelo National Cancer Institute<sup>35</sup> (NCI-WG) são usados na maioria dos ensaios clínicos. Em 2008, esses critérios de resposta foram revisados pelo International Workshop on Leukemia Linfocítica Crônica (IWCLL) para acompanhar os avanços em nossa compreensão de novos marcadores prognósticos, parâmetros diagnósticos e tratamentos.

Na prática clínica, a avaliação da resposta envolve tanto o exame físico quanto a avaliação dos parâmetros sanguíneos. Para considerarmos uma resposta terapêutica completa (RC), todos os critérios abaixo devem ser atendidos, por pelo menos 2 meses após a conclusão do tratamento:

- Contagem de linfócitos no sangue periférico  $< 4 \times 10^9/L$ ;
- Ausência de linfadenopatia (ou seja, linfonodos palpáveis devem ter  $\leq 1,5$  cm de diâmetro);
- Ausência de esplenomegalia ou hepatomegalia;
- Ausência de sintomas constitucionais (perda de peso, fadiga significativa, febre, sudorese noturna);
- Normalização das contagens sanguíneas sem suporte do fator de crescimento (neutrófilos  $> 1,5 \times 10^9/L$ , Plaquetas  $> 100 \times 10^9/L$  e Hemoglobina  $> 11g/dL$ ).
- A confirmação da resposta completa (RC) requer ainda a avaliação da medula óssea com aspirado e core biópsia, demonstrando  $< 30\%$  de linfócitos, sem nódulos linfoides B.

Para considerarmos uma resposta terapêutica parcial (RP), pelo menos 2 dos seguintes critérios abaixo devem ser atendidos, por pelo menos 2 meses de duração:

- Pelo menos 50% de redução na contagem de linfócitos no sangue periférico (a partir da linha de base);
- Redução da Linfadenopatia (com base na soma dos produtos de múltiplos linfonodos afetados);
- Hepatomegalia e/ou esplenomegalia.
- Além disso, pelo menos 1 das contagens sanguíneas deve ser normalizado ou aumentar em  $\geq 50\%$  em relação ao valor basal, por pelo menos 2 meses de duração.

Já a doença progressiva compreende qualquer um dos seguintes critérios:

- Pelo menos 50% de aumento desde o início na contagem de linfócitos
- Linfadenopatia, hepatomegalia ou esplenomegalia;
- Aparecimento de novas lesões ou ocorrência de citopenias atribuíveis à doença (isto é, redução  $\geq 50\%$  da contagem basal na contagem de plaquetas, diminuição de  $2 g/dL$  dos níveis basais de hemoglobina)<sup>8</sup>.

Pacientes que não têm doença progressiva, mas não satisfazem os critérios para uma RC ou RP são considerados portadores de doença estável. A recidiva ou recaída é definida como evidência de progressão da doença após um período de 6 meses ou mais após uma RC ou RP inicial. Doença refratária é definida como falha em obter uma resposta ou ter progressão da doença em até 6 meses após o último tratamento<sup>8</sup>.

A avaliação da medula óssea deve ser realizada para confirmar uma RC ( $< 30\%$  de linfócitos, morfologia normocelular, ausência de nódulos linfoides) se todos os outros critérios para RC clínica (como definido acima) forem atendidos. Os pacientes que preenchem os critérios para uma RC (incluindo avaliação da medula óssea), mas apresentam citopenias persistentes devido a toxicidades relacionadas ao tratamento, devem ser considerados como tendo atingido uma RC com recuperação incompleta da medula<sup>8</sup>.

Importante ressaltar que o uso de inibidores de Tirosina Quinase - TKI (como Ibrutinibe, acalabrutinibe e idelalisib) podem resultar em um aumento transitório inicial na linfocitose devido à redistribuição ou liberação de células leucêmicas do compartimento linfonodal para o sangue periférico<sup>9-10</sup>. Considerando esses achados, para os pacientes recebendo TKIs, os critérios de resposta foram revisados (Cheson et al), criando uma nova categoria de resposta, “RP com linfocitose”, para incluir aqueles com resposta clínica (redução de linfonodos e esplenomegalia) com linfocitose persistente (na ausência de outros indicadores de doença progressiva)<sup>11</sup>.

A negatividade da Doença Residual Mínima (DRM) determinada no sangue periférico após o término do tratamento está surgindo como um importante preditor da eficácia do tratamento<sup>12-13</sup>. Na análise combinada de dois estudos de fase III randomizados do Grupo de Estudo Alemão da LLC (GCLLSG: CLL8 e CLL10), entre os pacientes que alcançaram RC e RP, a sobrevida livre de progressão (SLP) foi maior para aqueles com RC DRM-negativo e RP DRM-negativo (61 meses e 54 meses, respectivamente) do que aqueles com RC DRM-positiva e RP DRM-positiva (35 meses e 21 meses, respectivamente)<sup>12</sup>.

A persistência da esplenomegalia pós-tratamento como única anormalidade nos pacientes negativos para DRM não teve impacto negativo na SLP. Negatividade de DRM após o término do tratamento com quimioterapia de primeira linha com fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR) também se correlacionou com aumento da PFS<sup>13</sup>. Esses resultados apoiam o uso da DRM para avaliação da resposta.

Além dos parâmetros clínicos e do status celular do sangue e da medula, o contexto da LLC está se alterando completamente, frente ao conhecimento de diversos elementos (marcadores) envolvidos nesta patologia. Estes novos marcadores são preditivos para o prognóstico, assim como para resposta a algumas terapias.

Dentre estes driver podemos citar: o estado mutacional da porção Variável da Cadeia Pesada da Imunoglobulina (IGHV), anormalidades citogenéticas detectadas por FISH (como deleção dos cromossomos 13q, 11q ou 17p), marcadores prognósticos baseados em citometria de fluxo (CD38, CD49d e ZAP-70) e marcadores séricos (timidina quinase e beta-2 microglobulina). Estes marcadores podem fornecer informações prognósticas úteis além do estadiamento clínico.

O status mutacional do IGHV é um importante preditor de sobrevida. O IGHV não mutado ( $\geq 98\%$  de homologia com a sequência do gene da linhagem germinativa) está associado a um mau prognóstico e reduziu significativamente a sobrevida comparado ao IGHV mutado, independentemente do estágio da doença<sup>14,15</sup>. IGHV não mutado mostrou-se um preditor independente de menor intervalo livre de tratamento e / ou sobrevida.

Anormalidades citogenéticas detectadas pelo método de FISH estão presentes em mais de 80% dos pacientes com LLC não tratada previamente, como a deleção do 13q (55%), deleção do 11q (18%), trissomia do 12 (16%), deleção do 17p (7%) e deleção do 6q (7%) são as anormalidades mais comuns.

A deleção do 13q como única anormalidade está associado a um prognóstico favorável e à maior sobrevida mediana (133 meses). A deleção do 11q é frequentemente associada a linfadenopatia extensa, progressão da doença e menor sobrevida mediana (79 meses). A deleção do 17p é mais frequentemente observada em pacientes com LLC previamente tratados, sugerindo que a esta alteração pode ocorrer durante o curso do tratamento.

Cariótipo complexo ( $\geq 3$  anormalidades cromossômicas não relacionadas em mais de uma célula no cariótipo estimulado por CpG de células CLL) está surgindo como um forte preditor de desfechos clínicos ruins em pacientes com LLC tratados com regimes específicos (como aqueles baseados em Ibrutinibe).

Mutações recorrentes nos genes NOTCH1, SF3B1 e BIRC3 com implicações prognósticas foram identificadas em aproximadamente 4% a 15% dos pacientes com LLC recentemente diagnosticada e as incidências são muito maiores (15% a 25%) em pacientes com LLC refratária à fludarabina. No estudo UK CLL4, tanto mutações NOTCH1 como SF3B1 foram associadas com menor SG, e ambas mantiveram significância prognóstica independente para resultados de sobrevida em uma análise multivariada.

Entre os parâmetros prognósticos baseados na citometria de fluxo (CD38, CD49d e ZAP-70), o CD49d parece ser o mais forte preditor de sobrevida global e sobrevida livre de tratamento<sup>16-17</sup>. Aumento da expressão de CD49d ( $\geq 30\%$ ) é associado à doença progressiva e biologia agressiva da doença. A expressão de CD38 ( $\geq 7\%$ ) está associada a desfechos mais curtos de PFS e SG.

#### PROGNOSTIC INFORMATION FOR CLL/SLL<sup>a</sup>

*TP53 and Immunoglobulin Heavy-Chain Variable (IGHV) Region Gene Mutation and Surrogates by Flow Cytometry*

	Favorable	Unfavorable
<b>DNA sequencing<sup>b</sup></b>		
<i>TP53</i>	Wild-type	Mutated
<i>IGHV</i>	$>2\%$ mutation	$\leq 2\%$ mutation
<b>Flow Cytometry<sup>c</sup></b>		
CD38	$<30\%$	$\geq 30\%$
Zap 70	$<20\%$	$\geq 20\%$
CD49d	$<30\%$	$\geq 30\%$

#### Interphase Cytogenetics (FISH)<sup>d</sup>

Unfavorable	Neutral	Favorable
del(11q) del(17p)	Normal +12	del(13q) (as a sole abnormality)

#### Complex karyotype<sup>e</sup>

Unfavorable
$\geq 3$ unrelated chromosome abnormalities in more than one cell on karyotype

Um nível elevado de microglobulina beta-2 sérica demonstrou ser um forte indicador prognóstico independente para o intervalo sem tratamento, resposta ao tratamento e SG em pacientes tratados com esquemas quimio-imunoterapia de primeira linha. No entanto este marcador é influenciado de maneira independente da doença pela LLC por disfunção renal.

Diversos modelos prognósticos que incorporam múltiplos marcadores clínicos e prognósticos foram desenvolvidos para a estratificação de risco.

## TRATAMENTO

Como podemos perceber o tratamento da LLC nos dias atuais é um complexo processo de decisão, que leva em consideração diversos fatores, a saber: O estado morfológico da patologia, o estadiamento, o status clínico funcional e comorbidades do paciente, além dos diversos marcadores atualmente disponíveis. A combinação destes diversos elementos guiará para uma terapia mais adequada. Contudo, nem todos os pacientes requerem uma terapia efetiva, mas apenas acompanhamento clínico. Dentre as terapias atuais disponíveis temos:

**RADIOTERAPIA:** A radioterapia loco regional está indicada para pacientes com SLL Localizado (Lugano 1) sintomático.

**TRANSPLANTE ALOGÊNICO:** O transplante de células hematopoiéticas alogênicas, foi considerado o melhor tratamento para a LLC refratária ou recidivante, por longo período. Diversos estudos prospectivos demonstraram que o TCH pode fornecer controle da doença a longo prazo e também superar o mau prognóstico associado às mutações del (17p) e TP53<sup>18-19</sup>. Resultados de ensaios clínicos multicêntrico prospectivo (estudo GCLLSG CLL3X) também mostrou que o TCH alogênico não mieloablativo pode fornecer controle da doença a longo prazo em uma proporção significativa de pacientes com LLC de baixo risco, independente da presença de mutações TP53, SF3B1 e NOTCH1<sup>20</sup>.

Entretanto, no presente momento, frente aos resultados favoráveis de novas drogas em pacientes com LLC refratária ou recidivante o TCH alogênico não é considerado como uma opção de tratamento razoável para estes casos dentro de 12 a 24 meses após uma terapia padrão inicial<sup>21</sup>. Entretanto, o TCH alogênico pode ser

considerado para LLC/SLL refratária à terapia com inibidores de pequenas moléculas em pacientes sem comorbidades significativas. Uma discussão especial tem sido realizada, sobre a indicação do TCH Alogênico para pacientes com LLC/SLL com mutação del (17p) ou TP53, em remissão com ou após a terapia com pequenas moléculas, na presença de cariótipo complexo ( $\geq 3$  anormalidades)<sup>48</sup>.

**TRATAMENTO MEDICAMENTOSO:** Atualmente um amplo arsenal de drogas tem sido utilizado no combate a LLC, seja em monoterapia ou em associação. Estas drogas compreendem desde quimioterápicos convencionais (Clorambucil, Bendamustina, Fludarabina, Pentostatina, Ciclofosfamida, Lenalidomida), anticorpos monoclonais (Rituximabe, Obinutuzumabe, Ofatumumabe e Alemtuzumabe – este último ainda sem indicação em bula brasileira para tratamento da LLC), inibidores de pequenas moléculas (Ibrutinibe, venetoclax, acalabrutinibe e idelalisibe – Estes dois últimos ainda não aprovados no Brasil).

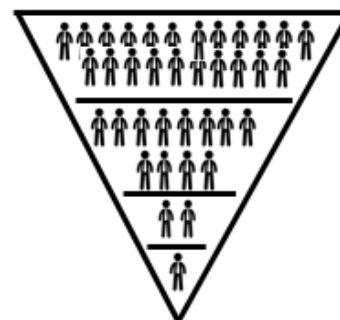
A despeito de todo este arsenal terapêutico, sem sombra de dúvida, a terapia baseada em inibidores de pequenas moléculas melhorou significativamente os resultados de sobrevida, incluindo pacientes com doença de alto risco, em particular na condição refratária ou recidivante. Este documento se presta a avaliar o impacto clínico e econômico do IBRUTINIBE, um inibidor de Tirosina Quinase, no tratamento da LLC no contexto da saúde suplementar do Brasil.

## Análise da Carga da Doença / Expectativa de Utilização:

Não há dados oficiais de prevalência da LLC no Brasil. As fontes de dados sobre prevalência são escassas e frágeis.

O único registro brasileiro sobre prevalência de LLC que encontramos foi de um estudo<sup>34</sup> (Callera et al) “que estimou a prevalência de LLC no Vale do Paraíba (São Paulo) sendo de 2,4 casos por 100.000 habitantes.”

O Instituto Nacional de Câncer (INCA<sup>1</sup>) estimou que para cada ano do biênio 2018/2019 uma incidência de novos casos de leucemia (todos os tipos) de 5.940 casos em homens e 4.860 em mulheres. Esses números correspondem a um risco estimado de 5,75 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 casos novos a cada 100 mil mulheres.

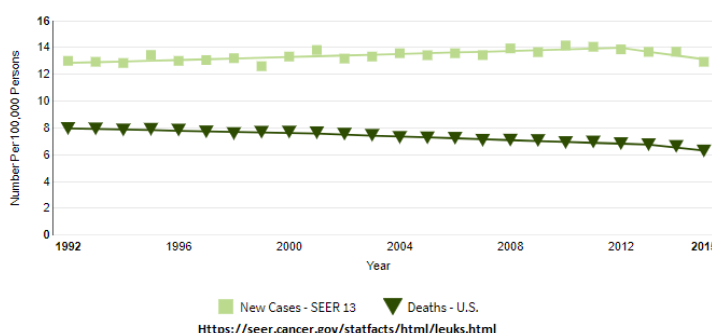


A LLC é a leucemia mais frequente nos países ocidentais, ocupando 22% a 30% de todas as leucemias do adulto<sup>56</sup>. Considerando que a LLC tem uma evolução mais indolente dentre as leucemias de uma forma em geral, as taxas de prevalência da LLC podem ser superiores aos percentuais estimados para incidência, dentre as leucemias.

As estimativas do American Cancer Society (ACS<sup>4</sup>) para as leucemias, nos Estados Unidos, para 2018 são de cerca de 60.300 novos casos e 24.370 mortes (por todos os tipos de leucemia). Sendo 20.940 novos casos de LLC, e cerca de 4.510 mortes por LLC. Desta forma a LLC é responsável por 34,7% dos novos casos de leucemias e 18,5% das mortes por leucemia. Acreditamos que esta disparidade entre a taxa de casos novos e mortes, se deve ao perfil indolente da LLC, o que também deve influenciar na taxa de prevalência.

Estimated New Cases in 2018	60,300
% of All New Cancer Cases	3.5%
Estimated Deaths in 2018	24,370
% of All Cancer Deaths	4.0%

Percent Surviving 5 Years
<b>61.4%</b>
2008-2014



Considerando os dados de incidência da LLC publicados pela ACS<sup>4</sup>, e considerando a população americana de 325,7 milhões de habitantes (pesquisa realizada em 07/09/2018 no Google e no CountryMeters.info), temos uma incidência de 6,43 casos novos de LLC por cada 100 mil habitantes.

O National Cancer Institute (NHI<sup>35</sup>), considerando os dados registrados pelo programa SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), publicaram taxas de casos novos e mortes por leucemia iguais ao do ACS<sup>4</sup>. Este instituto registrou ainda que em 2015, haviam cerca de 405.815 pessoas vivendo com leucemia nos Estados Unidos. Considerando a população americana na época de 321 milhões de habitantes, temos uma prevalência de 126,4 portadores de leucemia para cada 100 mil habitantes. Isto certamente se deve a uma porcentagem de sobrevida acumulativa em 5 anos, dentre todas as leucemias de 61,4%. Entretanto a sobrevida acumulativa da LLC é ainda maior que as taxas de leucemia em geral.

Encontramos um estudo<sup>36</sup> que registrou taxas de sobrevida acumulativa específica da LLC de 88% em 10 anos para mulheres e 78% para homens, números bem próximos aos estimados com base nos dados do NIH e ACS.

Mais uma vez acreditamos que a prevalência de LLC deve representar, dentre as leucemias, taxas maiores que aquelas encontradas na incidência (25% a 35%) em função de sua taxa de sobrevida acumulativa ser maior que a média geral de todas as leucemias. Entretanto, mesmo se usarmos estas taxas como referência,

temos uma expectativa de prevalência da LLC nos EUA, variando entre 31,6 a 44,3 pacientes a cada 100 mil habitantes.

O INCA<sup>1</sup>, publicou que “as taxas de sobrevida média cumulativa em cinco anos, para todas as leucemias, é cerca de 45% nos países desenvolvidos. E que essas taxas chegam a ser três vezes melhores que as observadas em países em desenvolvimento”. Entretanto, não foi publicado pelo INCA<sup>1</sup> as taxas de sobrevida acumulativa específica da LLC.

Considerando os dados de incidência de Leucemias (geral) estimados pelo INCA<sup>1</sup> de 5,3 casos novos por 100 mil habitantes (sendo 5,75 novos casos em homens e 4,86 novos casos em mulheres, para uma população de 48,91% de homens e 51,09% de mulheres – conforme IBGE<sup>37</sup>), e considerando que dentre todas as leucemias 22% a 30% são LLC, a incidência de LLC no Brasil está entre 1,16 e 1,59 casos novos por 100 mil habitantes. Isto demonstra que a incidência da LLC no Brasil é 4,0 a 5,5 vezes menor que a incidência de LLC nos EUA (6,43). Se considerarmos que a taxa de prevalência entre os dois países (EUA/Brasil) é a mesma que encontramos na incidência (4,0 a 5,5 vezes menor), podemos estimar uma prevalência de LLC no Brasil variando entre 5,75 a 10,97 casos por 100 mil habitantes. Estes números diferem dos dados encontrados por Callera<sup>34</sup> (que foi de 2,4). Os dados de Callera<sup>34</sup> por sua vez nos parece subestimados, pois são menores que a própria incidência publicada pelo INCA<sup>1</sup>.

Para efeito deste documento, consideraremos todos os registros e estimativas encontradas. Desta forma teremos uma faixa da prevalência variando de 2,4 a 11 pacientes por 100 mil habitantes, com uma média de 6,7. Utilizaremos o valor médio como referência padrão e realizaremos testes de sensibilidade variando o valor da prevalência para mais (11) e para menos (2,4), a fim de verificar se esta variação interferirá no resultado final da análise de incorporação.

Ressalta-se que os dados de prevalência encontrados, refletem os diversos pacientes com LLC, em todos os estágios da doença, e não necessariamente a expectativa de pacientes que vão utilizar o Ibrutinibe.

Acreditamos que, face a indolência da doença, e dos diversos esquemas terapêuticos disponíveis na atualidade, a grande maioria dos pacientes farão uma primeira linha de tratamento e também uma segunda linha em algum momento de sua doença.

Entretanto sabemos que ao longo de um ano de acompanhamento (período utilizado na avaliação deste modelo), uma parcela de pacientes com LLC sequer terão indicação de iniciar uma terapia, permanecendo apenas em observação (“watch and wait”), que são os casos de pacientes em estágios iniciais sem sintomas (“Fit”).

Não encontramos registros na literatura de qual percentual de pacientes portadores de LLC estão na fase apenas de observação (“watch and wait”), em primeira linha de tratamento, ou em segunda ou mais linhas.

Encontramos registros na literatura indicando que os estágios iniciais podem representar em torno de 48%<sup>38</sup> a 63%<sup>36</sup> dos casos dentre a população de pacientes com LLC, mas não sabemos quantos destes apresentaram indicação de iniciar uma terapia. Baseado na opinião de especialistas, acreditamos que ao longo de um ano de acompanhamento, de 25% a 50% dos pacientes com LLC podem estar em “watch and wait”. Com base nestes dados, acreditamos que 30% a 50% dos pacientes podem ser candidatos a uma primeira linha de tratamento, assim como 30% a 50% poderão ser candidatos a uma 2ª ou mais linha de tratamento.

Considerando estes dados, atribuiremos a expectativa de utilização do Ibrutinibe de:

- Em primeira linha de tratamento 3 pacientes a cada 100 mil habitantes (variando de 1 a 5).
- Em segunda linha ou mais de tratamento 3 pacientes a cada 100 mil habitantes (variando de 1 a 5).

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



## **ANÁLISE DO IBRUTINIBE EM 1ª LINHA DE LLC (RESONATE 2)**

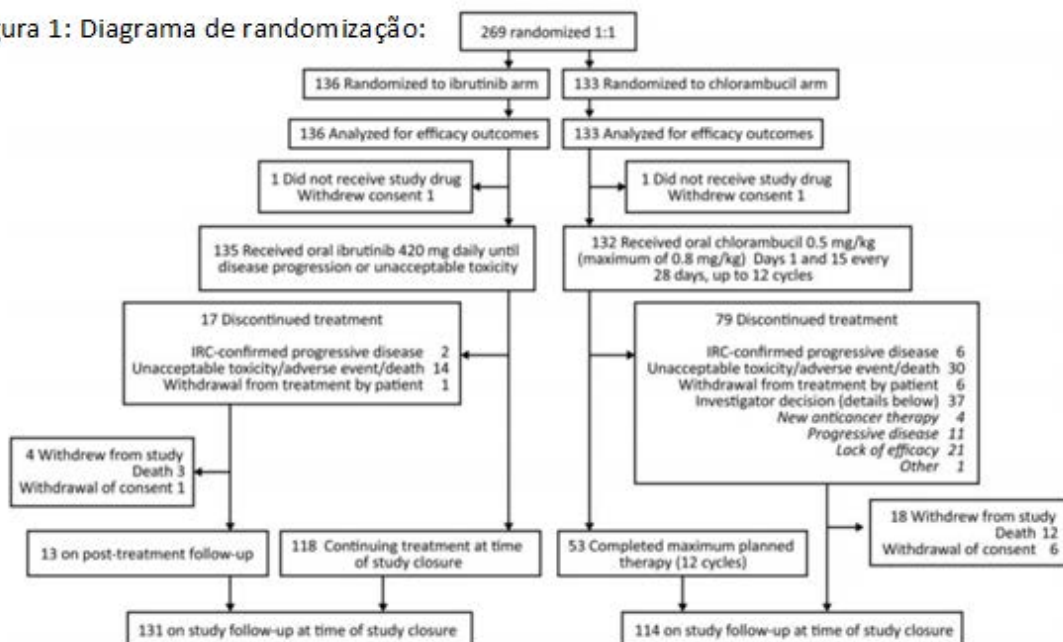
## IBRUTINIBE EM 1ª LINHA DE LLC

### Análise da literatura:

O estudo pivotal (RESONATE-2<sup>41</sup>) que lastreou o registro de **Imbruvica®** nas Agências regulatórias, inclusive a brasileira, em pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) foi um estudo de fase 3 randomizado, aberto, multicêntrico, incluindo 269 pacientes que foram randomizados (1:1) para receber Ibrutinibe 420 mg (n = 136) ou Clorambucil 0,5 mg/kg nos dias 1 e 15 a cada ciclo de 21 dias, titulados até a dose máxima de 0,8 mg/kg (n = 133). O objetivo foi avaliar a eficácia e segurança do Ibrutinibe quando comparado ao clorambucil em pacientes com idade acima de 65 anos portadores de LLC não tratada (1ª linha).

Os critérios de inclusão foram: idade ≥ 65 anos, portadores de LLC ou linfoma linfócito de pequenas células, não tratados previamente, escore Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status ≤ 2, contagem absoluta de neutrófilos acima de 1000 células/mm<sup>3</sup>, contagem de plaquetas acima de 50000/mm<sup>3</sup>, função renal e hepática preservadas. Os pacientes portadores de deleção do cromossomo 17p13.1 foram inelegíveis.

Figura 1: Diagrama de randomização:



O desfecho primário medido foi a Sobrevida Livre de Progressão (SLP) de doença avaliada pela equipe do estudo e por um comitê revisor independente de acordo com os critérios do International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia<sup>8</sup> (iwCLL).

Os desfechos secundários mensurados foram: a Sobrevida Global (SG), Resposta Global (RG), Taxa de Resposta Sustentada em Variáveis Hematológicas e Segurança (efeitos adversos).

Foram calculados 81 eventos de morte ou progressão de doença para conferir ao estudo um poder de 85% para detectar uma razão de risco (HR) de 0,50 com Ibrutinibe comparado ao clorambucil. Não foi programada análise preliminar. A mediana de seguimento foi de 18, 4 meses.

### Pareamento e Características:

As características basais dos dois grupos foram balanceadas conforme evidenciado na tabela a seguir. A mediana de idade foi de 73 anos, com 70% dos pacientes acima dos 70 anos; 45% apresentavam estágio avançado de doença.

**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.\***

Characteristic	Ibrutinib (N=136)	Chlorambucil (N=133)
Age		
Median (range) — yr	73 (65–89)	72 (65–90)
≥70 yr — no. (%)	96 (71)	93 (70)
Male sex — no. (%)	88 (65)	81 (61)
ECOG performance-status score — no. (%)†		
0	60 (44)	54 (41)
1	65 (48)	67 (50)
2	11 (8)	12 (9)
Diagnosis — no. (%)		
Chronic lymphocytic leukemia	123 (90)	126 (95)
Small lymphocytic lymphoma	13 (10)	7 (5)
Rai stage III or IV — no. (%)	60 (44)	62 (47)
Bulky disease ≥5 cm — no. (%)‡	54 (40)	40 (30)
Chromosome 11q22.3 deletion — no. (%)	29 (21)	25 (19)
Unmutated <i>IGHV</i> — no. (%)	58 (43)	60 (45)
Cytopenia at baseline — no. (%)		
Any cytopenia	72 (53)	73 (55)
Hemoglobin ≤11 g/dl	51 (38)	55 (41)
Platelet count ≤100,000/mm <sup>3</sup>	35 (26)	28 (21)
Absolute neutrophil count ≤1500/mm <sup>3</sup>	10 (7)	7 (5)
Lactate dehydrogenase		
Median (range) — U/liter	199 (52–1188)	195 (110–1347)
>250 U/liter — no. (%)	39 (29)	31 (23)
β <sub>2</sub> -Microglobulin		
Median (range) — mg/liter	5 (2–20)	5 (1–39)
>3.5 mg/liter — no. (%)	85 (62)	89 (67)
Cumulative Illness Rating Scale score >6 — no. (%)§	42 (31)	44 (33)
Creatinine clearance <60 ml/min — no. (%)	60 (44)	67 (50)
Median time from initial diagnosis (range) — mo	31 (1–241)	31 (1–294)

\* There were no significant between-group differences at baseline.

† Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with 0 indicating no symptoms and higher numbers indicating increasing disability.

‡ Measurement was based on the longest diameter of the largest lymph node at screening, according to assessment by an independent review committee.

§ Scores on the Cumulative Illness Rating Scale range from 0 to 52, with higher scores indicating worse health status.

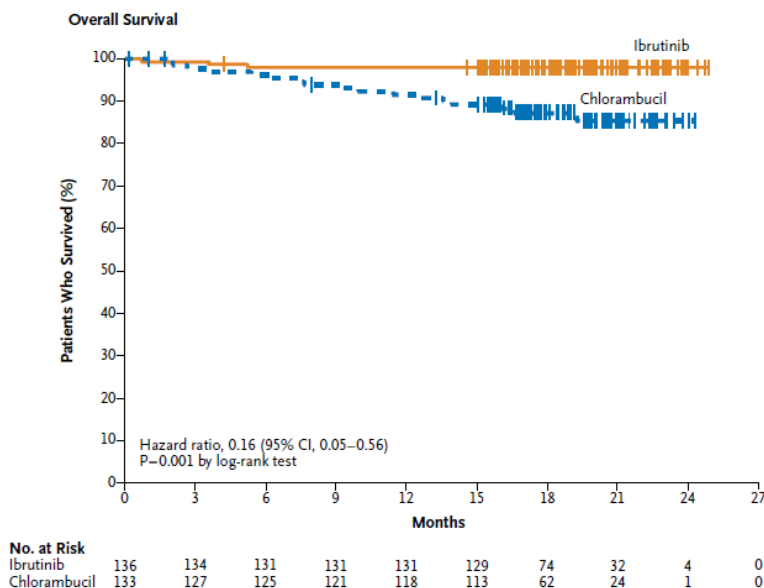
### Sobrevida Livre de Progressão de Doença:

Na data de corte, a mediana de sobrevida livre de progressão de doença não foi alcançada no grupo Ibrutinibe versus 18,9 meses no grupo clorambucil. O risco relativo de progressão de doença ou morte foi 84% menor quando comparado ao grupo clorambucil (HR, 0,16; 95% IC, 0,09–0,28;  $P < 0,001$ ). A taxa de sobrevida livre de progressão de doença em 18 meses foi de 90% no grupo Ibrutinibe versus 52% no grupo clorambucil ( $\Delta = 38\%$ ; o que equivale a um NNT de 2,63). Entretanto um seguimento (extensão do estudo) continuou, cujos os dados também serão apresentados a seguir neste documento.

Os resultados de sobrevida livre de progressão foram consistentes nos subgrupos de alto risco, pacientes estágio III e IV, ECOG mais elevado, presença de deleção do cromossomo 11q22.3 e *IGHV* não mutado.

### Sobrevida Global:

A mediana de sobrevida global não foi alcançada nos dois grupos. A taxa de sobrevida global em 24 meses foi de 98% no grupo Ibrutinibe versus 85% no grupo clorambucil ( $\Delta=13\%$  o que equivale a um NNT de 7,7), com redução do risco relativo de 84% (HR, 0,16; IC 95%, 0,05-0,56;  $P=0,001$ ).



### Resposta global:

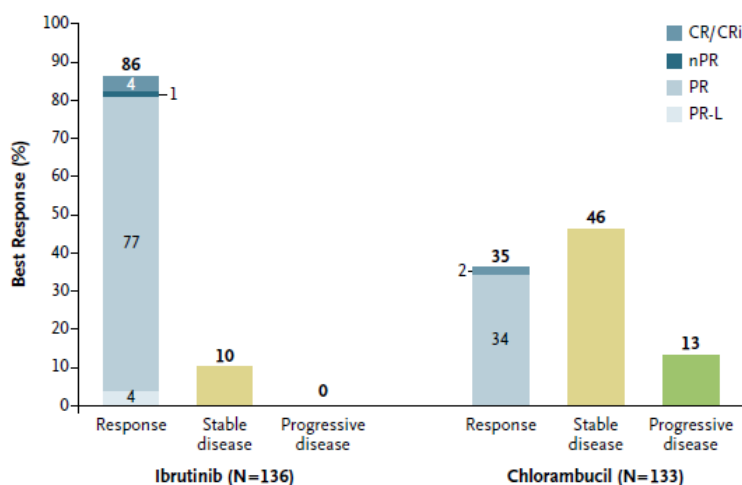
A taxa de resposta foi superior no grupo Ibrutinibe (86% versus 35%). Resposta completa ocorreu em 4% no grupo Ibrutinibe versus 2% no grupo clorambucil.

Variáveis hematológicas:

As taxas de resposta sustentada para variáveis hematológicas foram significativamente maiores com Ibrutinibe do que com clorambucil.

#### Best Response

Overall Response Rate	Ibrutinib	Chlorambucil	Rate Ratio (95% CI)	P Value
	% of patients			
With PR-L	86	35	2.42 (1.91–3.07)	<0.001
Without PR-L	82	35	2.32 (1.82–2.95)	<0.001



### Segurança:

A mediana de exposição ao tratamento foi de 17,4 meses (variação 0,7 a 24,7) no grupo Ibrutinibe, versus 7,1 meses (variação 0,5 a 11,7) no grupo clorambucil. Os eventos adversos (gerais) foram mais frequentes no grupo clorambucil. O evento adverso mais frequente no grupo Ibrutinibe foi diarreia (42% dos pacientes, inclusive em 4% destes, com Grau 3).

A despeito dos efeitos adversos gerais terem sido mais frequentes no braço do Clorambucil, os efeitos adversos Grau  $\geq 3$ , foram equivalentes, sendo ligeiramente maior no braço do Ibrutinibe (52,6% para Ibrutinibe e 49,2% para o Clorambucil).

A descontinuidade do tratamento causado por evento adverso foi mais frequente no grupo clorambucil (9% versus 23% dos pacientes). Durante a mediana de 17,4 meses de exposição ao Ibrutinibe, hemorragia maior (definida como grau 3 ou hemorragia de sistema nervoso central de qualquer grau) ocorreu em 4% dos pacientes.

## Análise Complementar (Follow-up do Estudo RESONATE-2)

Foi publicado, em dezembro de 2017, o pôster<sup>42</sup> no encontro da Sociedade Americana de Hematologia (ASH) em Atlanta, dados de seguimento do estudo RESONATE-2<sup>41</sup>. Trata-se de atualização de resultados de qualidade de vida e bem-estar dos pacientes envolvidos no estudo, além dos desfechos inicialmente mensurados.

Neste follow-up, a mediana de seguimento do estudo foi de 35,7 meses com Ibrutinibe e 34,4 meses com clorambucil. No momento da análise, 73% dos pacientes randomizados inicialmente para o grupo do Ibrutinibe continuavam em tratamento. Já no grupo dos

**Summary of Disposition and Treatment Exposure During Study Treatment Phase**

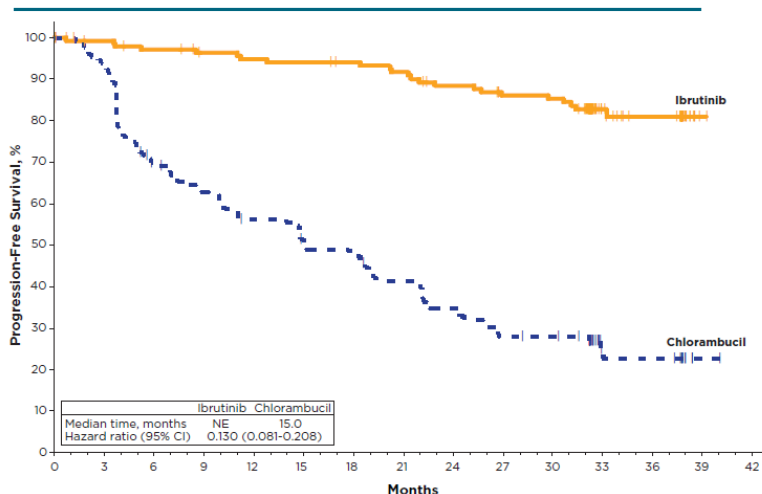
	Ibrutinib (N=195)	Ofatumumab (N=196)
Median duration of treatment (range), months	41 (0.2-50.1)	5.3 (0-9.0)
Patients continuing treatment, n (%)	90 (46%)	0
Duration of treatment (randomized therapy), n (%)		
>0-6 months	23 (12%)	183 (93%)
>6-12 months	13 (7%)	8 (4%)
>12-24 months	25 (13%)	—
>24-36 months	31 (16%)	—
>36-48 months	96 (49%)	—
>48 months	7 (4%)	—

pacientes randomizados inicialmente para receber clorambucil, 48% migraram para o grupo Ibrutinibe após progressão de doença. Apenas 4% dos pacientes no braço do Ofatumumabe realizaram tratamento com este medicamento por mais de 6 meses, e nenhum paciente usou Ofatumumabe por mais de 12 meses.

Foi feita análise estatística pelo método Q-TWIST, desenhado para analisar e comparar os desfechos de tratamento usando dados integrados (progressão, sobrevida e toxicidade) para compreender melhor o risco-benefício do tratamento, incluindo comiserações sobre qualidade de vida.

Na data de análise, o grupo do Ibrutinibe resultou em uma sobrevida livre de progressão significativamente mais longa que o braço do Clorambucil (mediana de SLP não atingida no grupo Ibrutinibe e mediana de 15,0 meses no grupo Clorambucil), com uma redução de 87% no risco de progressão ou morte versus clorambucil (HR 0,130; 95% CI: 0,081, 0,208). A taxa de SLP aos 30 meses de acompanhamento foi de 85% com Ibrutinibe versus 28% com clorambucil ( $\Delta$  = 57%; equivalente a um NNT de 1,75).

**PFS by Investigator Assessment (ITT Population)**



A carga de doença, avaliada por linfadenopatia diminuída ou normalizada em 2 meses, melhorou em aproximadamente 87% dos pacientes tratados com Ibrutinibe (vs 52% em clorambucil) e foi mantida por 36 meses.

O tempo médio sem sintomas de progressão de doença ou de eventos adversos graus 3-4 foi significativamente maior no grupo do Ibrutinibe que no grupo do clorambucil (501 versus 351 dias; diferença média de 150 dias; IC 95%: 109, 193;  $P < 0,001$ ).

Formulários específicos para mensurar qualidade de vida (FACIT-Fatigue, EORTC, QLQ-C30, função hematológica e carga da doença) demonstraram resultados significativamente melhores com o Ibrutinibe.

### Considerações:

Considerando que a Leucemia Linfocítica Crônica é uma doença indolente, com tempo de evolução da doença longo; Considerando a alta taxa de Cross over do estudo RESONATE-2<sup>41</sup>; Considerando as esperadas linhas terapêuticas sequenciais; E por fim considerando a alta correlação<sup>29-43</sup> entre a Sobrevida Livre de Progressão e a Sobrevida Global para LLC, entendemos que o melhor desfecho analisado é a Sobrevida Livre de Progressão da doença pois não sofre a interferência de nenhum destes fatores, o que não ocorre com a sobrevida global.

Face o exposto, para efeito de utilização deste modelo (software) de avaliação de tecnologia em saúde, utilizaremos os dados de Sobrevida Livre de Progressão,  $\Delta$ SLP (38%; NNT = 2,63).

Também para efeito da utilização desta ferramenta, consideramos que a magnitude do efeito ou do benefício entregue pelo Ibrutinibe foi extremamente relevante, com uma diferença de mediana de sobrevida livre de progressão foi pelo menos superior a 15 meses (pois em 30 meses de acompanhamento a mediana do Clorambucil era de 15 meses, enquanto que o grupo do Ibrutinibe não havia atingido ainda a mediana). Em 18 meses de acompanhamento as taxas de SLP era de 90% para o grupo do Ibrutinibe, versus a 52% no grupo do Clorambucil. Esta mesma taxa em 30 meses de acompanhamento foi de 85% no grupo do Ibrutinibe versus 28% no braço do Clorambucil.

Para avaliação do status de segurança, consideramos que as taxas de Efeitos Adversos grau  $\geq 3$  foram equivalentes entre os dois grupos (52,6% no grupo do Ibrutinibe e 49,2% no grupo do Clorambucil). Ressaltando que, neste modelo, tecnologias que apresentam efeitos adversos grau  $\geq 3$  entre +/- 49% em relação ao braço comparador, não interfere na percepção de valor da tecnologia.

Por fim, como já foi mencionado nos segmentos que tratou da “Patologia”, “Da Análise da Carga da Doença” e “Expectativa de Utilização”, identificamos que a LLC é considerada uma doença rara com prevalência de 6,67 pacientes a cada 100 mil habitantes (variando entre 2 e 11). Assim como identificamos que a expectativa de utilização de Ibrutinibe em primeira linha é de 3 pacientes por cada 100 mil habitantes, e faremos testes de sensibilidade variando esta expectativa de utilização de 01 a 05 pacientes a cada 100 mil habitantes.

## Cenário econômico: Avaliação do Custo do Tratamento

### Avaliação do custo do tratamento com o Ibrutinibe (IMBRUVICA®):

Conforme bula do medicamento, a dose recomendada de Ibrutinibe para Leucemia Linfocítica Crônica e/ou Linfoma Linfocítico de Pequenas Células (LLC/LLPC) em primeira linha 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 ou morte.

O tempo médio de duração de tratamento com Ibrutinibe foi de 17,4 meses (ressaltando que este modelo avalia o custo do tratamento em um ano).

Conforme lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED<sup>22</sup>) da ANVISA, publicada em 16/08/2018, o Ibrutinibe se apresenta com nome comercial de IMBRUVICA, comercializado pela JANSSEN, em caixas com 90 ou 120 comprimidos a serem administrados por via oral, com os seguintes valores abaixo:

Apresentação 140mg	Preço Fábrica (PF 0%)	Preço Fábrica +18% (PF 18%)	Preço Máximo ao Consumidor (PMC) 18%
Valor da Cápsula	328,25	411,33	548,02
3 cápsulas/Dia (custo Diário)	R\$984,74	R\$1.233,99	1.644,06
90 cápsulas/Mês (custo mensal)	29.542,25	37.019,71	49.321,67
Custo para 12 Meses	354.507,00	444.236,52	591.860,04

### Avaliação do custo do tratamento com o Clorambucil (Leukeran®):

O Leukeran é comercializado no Brasil pela ASPEN FARMA em frascos com 25 comprimidos de 02 mg cada. Para cálculo do custo do tratamento consideramos um paciente padrão de 70 Kg (com utilização de máxima da dose).

No estudo RESONATE-2<sup>41</sup> o braço comparador utilizou Clorambucil 0,5 mg/kg nos dias 1 e 15 a cada ciclo de 21 dias, titulados até a dose máxima de 0,8 mg/kg (o que leva a 56 mg por cada sessão, portanto 28 comprimidos). Ressalta-se que o tratamento intermitente é previsto em bula brasileira, entretanto a posologia preconizada é diferente da utilizada no estudo.

No estudo o tempo médio de tratamento com o Clorambucil foi de 7,1 meses (11 ciclos – Um a menos que a quantidade de ciclos previstos na proposta do estudo).

Face o exposto, foram utilizados 56 mg (28 comprimidos) no 1º e no 15º dia do ciclo (56 comprimidos por ciclo), e 616 comprimidos em 11 ciclos, o que equivale a 25 caixas do Leukeran.

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 Clorambucil (Leukeran®):

Clorambucil 02mg/Comp/Fr 25 comp	Preço Fábrica (PF 0%)	Preço Fábrica +18% (PF 18%)	Preço Máximo ao Consumidor (PMC) 18%
Valor da Cápsula	1,05	1,28	1,77
Custo/Sessão (28 Comp.)	29,47	35,94	49,68
Custo/Ciclo (56 comp.)	58,93	75,65	134,23
Custo Tratamento (11 ciclo/616 comp.)	648,28	790,70	1.093,03

### Diferença de custo do tratamento Ibrutinibe vs Clorambucil:

Tratamento	Preço Fábrica (PF 0%)	Preço Fábrica +18% (PF 18%)	Preço Máximo ao Consumidor (PMC) 18%
Ibrutinibe	354.507,00	444.236,52	591.860,04
Clorambucil	648,28	790,70	1.093,03
Diferença	353.858,72	443.445,82	590.767,01

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

A utilização da ferramenta (aplicativo) parte da premissa de inserir os dados epidemiológicos, clínicos e financeiros apresentados e discutidos ao longo deste documento, dentro do sistema (aplicativo) 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.

Como já foi dito, o processo analítico inicia-se a partir de um CENÁRIO PRINCIPAL, com dados padrões, de onde serão realizados os testes de sensibilidade e demais cenários.

### 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 (SLP) <sup>29-43</sup>
		Prevalência	Doença Rara (2,4 a 11 casos em 100 mil/hab.)
	VALOR DO EFEITO	Ocorrência do Efeito (NNT)	$\Delta$ =38% - NNT=2,6 (SLP)
		Magnitude do Efeito	Muito Relevante (SLP não atingida em 3 anos).
		Efeitos Adversos	Mesmo Efeito Adverso Graus 3 a 5 (entre -49% a +49% em relação ao comparador).
IMPACTO FINANCEIRO	Custo do Tratamento Ano ( $\Delta$ )		$\Delta$ = R\$ 443.445,82 ( $\Delta$ PF 18%)
	Expectativa de Utilização		3 casos por 100.000 hab.
	Distribuição do custo em meses		12 Meses
	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: CRITÉRIOS PRECURSORES ou ELIMINADORES

Home	Critérios Eliminadores	Critérios Decisores	Crerios 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?

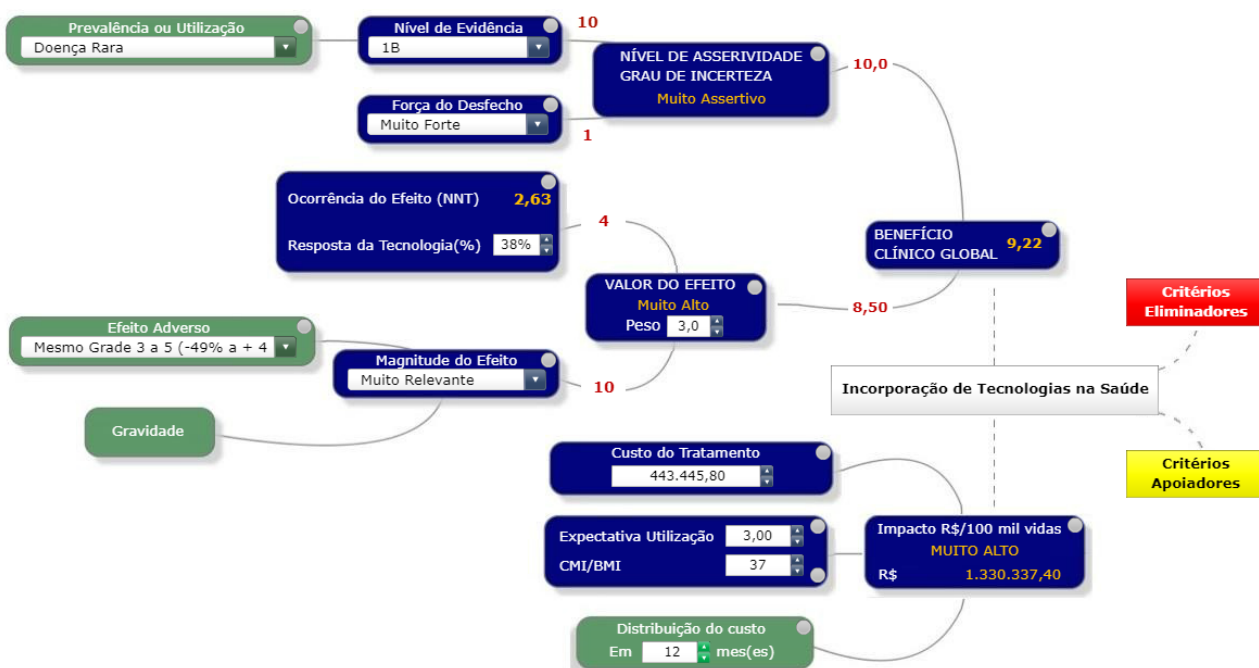
Sim

**Difusão ou capilaridade**

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

Sim

## ANÁLISE DO CENÁRIO PRINCIPAL: CRITÉRIOS DECISORES



## ANÁLISE DO CENÁRIO PRINCIPAL: RESULTADO



### COMENTÁRIOS – CENÁRIO PRINCIPAL:

A ferramenta nos mostra que a despeito do impacto orçamentário ter sido considerado muito alto (principalmente se considerarmos a baixa expectativa de utilização), o valor do efeito entregue pela tecnologia é igualmente elevado, aliado a uma alta assertividade, conduziu a orientação final de forma favorável a SUGERIR pela incorporação da tecnologia.

Chama atenção que a pontuação final do processo foi de 5,62 muito próximo ao limite (6,00) que muda a orientação do modelo de SUGERIR para RECOMENDAR a incorporação.

Este resultado reforça a importância do binômio central utilizado por este modelo para avaliar tecnologias em saúde, que é “Valor Clínico” versus “Impacto Orçamentário”. O custo unitário do tratamento é muitíssimo elevado, e certamente se conduzíssemos uma análise de “Custo Efetividade” o resultado provavelmente não seria custo-efetivo. Contudo, a baixa expectativa de utilização e principalmente o tamanho da entrega de VALOR (ou benefício clínico), atenuou o impacto financeiro. A mensagem que passa é “o custo unitário pode ser alto, mas a entrega é igualmente alta ou maior”.

A ferramenta mostrou ainda uma Relação de “Benefício Clínico” versus “Impacto Orçamentário” de  $RIB(Ibrutinibe) = \frac{3,60}{9,22} = 0,4$ , que é uma relação interessante (este indicador deve ser sempre menor que 1, e quanto menor, mais indicativa será sua incorporação demonstrando que o benefício clínico é maior que o impacto financeiro).

Por fim, o cenário principal avaliou de forma a **SUGERIR** à incorporação do IBRUTINIBE em primeira linha de Leucemia Linfocítica Crônica.

## 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:

### **Cenário 1: 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 Leucemia Linfocítica Crônica de fato ser uma doença muito pouco prevalente, isto não foi um limitador para o estudo Resonate-2<sup>41</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.

### **Cenário 2: Expectativa de Utilização**

A expectativa de utilização expressa a quantidade de pacientes que irão de fato utilizar o medicamento em um ano, independentemente da quantidade de portadores da doença. Sabemos que nem todos os pacientes portadores da doença utilizarão a tecnologia.

Na análise da “carga da doença” registramos que a expectativa de utilização do medicamento em uma população de 100.000 hab., deve variar entre 1 a 5 tratamentos ao ano. No modelo padrão utilizamos 3 pacientes, contudo, acreditando que este dado pode variar, portanto, replicamos o modelo variando a utilização para 1 paciente/ano e 5 pacientes/ano (cenários 2.1 e 2.2), a fim de observar o quanto esta variação pode interferir no resultado final da análise de incorporação.

### **Cenário 3: 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 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 – cenários 3.1 e 3.2), a fim de observar o quanto esta variação pode interferir no resultado final da análise de incorporação.

#### Cenário 4: Diferença do Custo do Tratamento

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 varia bastante 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 às operadoras.

O custo padrão utilizado neste documento foi o Preço de Fábrica do medicamento com ICMS de 18% (R\$ 443.445,82). Entretanto realizamos cenários com valor de PF0% (R\$ 353.858,72 cenário 4.1) e valor de PMC18% (R\$ 590.767,01 cenário 4.2) a fim de verificar se esta variação poderia modificar o resultado da análise nesta ferramenta.

#### Análise De Cenários Extremos:

A análise de cenários 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.

NOTA: Nas análises de cenários, serão apresentados apenas os quadros dos critérios decisores (e eventualmente dos critérios apoiadores, se for necessário). Como os critérios PRECURSORES não se alteram, os mesmos dispensam nova apresentação. Para as análises de cenários o quadro dos critérios PRECURSORES ou ELIMINADORES será exatamente igual ao cenário principal, a saber, igual o quadro abaixo:

Home

Critérios Eliminadores

Critérios Decisores

Criterios 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**

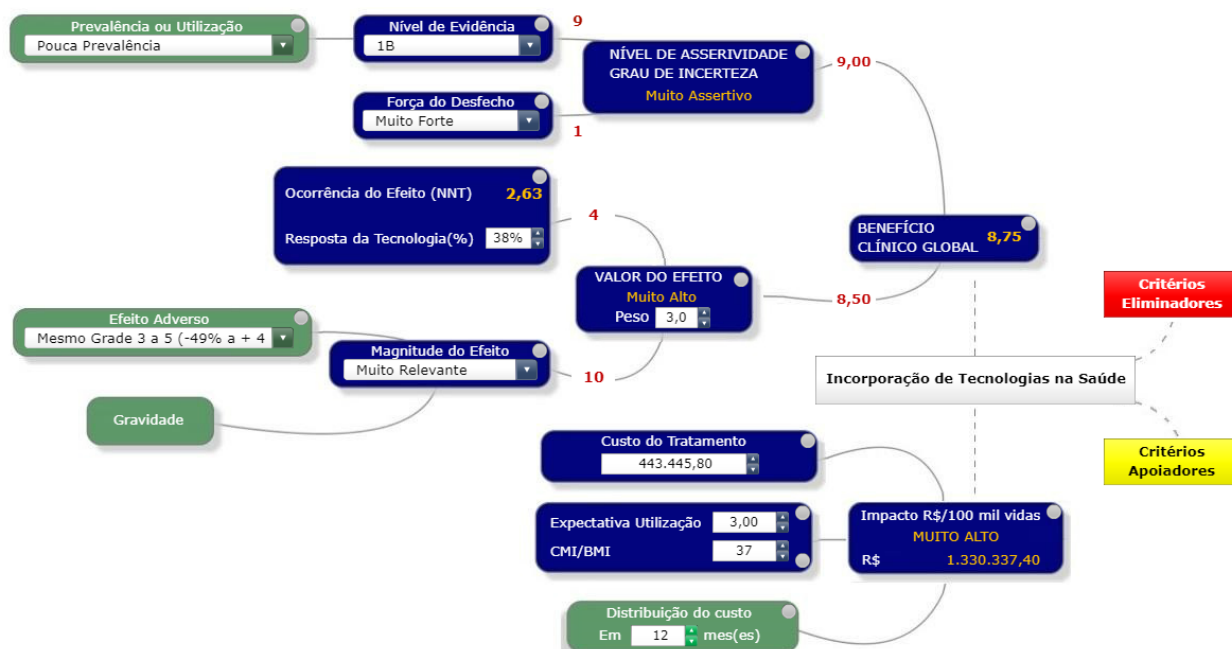
A tecnologia em análise apresenta capilaridade nacional (distribuição ou difusão) suficiente para que possa ser incorporada?

Sim

## ANÁLISE DE CENÁRIO 1: Prevalência

Alterando a métrica de “Doença Rara” para “Pouco Prevalente”.

### Quadro dos Critérios Decisores:



### Quadro do Resultado:

<b>Nível de Assertividade / Grau de Incerteza</b> <b>Muito Assertivo</b> <b>9,00</b>	<b>Valor do Efeito</b> <b>Muito Alto</b> <b>8,50</b>	<b>Benefício Global</b> <b>8,75</b>
<b>Impacto em</b> 100.000 <b>vidas</b> Impacto Financeiro Anual <b>1.330.337,40</b> Impacto anual com ajuste - distribuição em <b>12</b> meses <b>1.330.337,40</b> Impacto Médio Mês <b>110.861,45</b> Impacto Financeiro Per Capita <b>13,30</b> CMI/BMI <b>37</b> <b>MUITO ALTO</b> <b>3,60</b>	<b>RESULTADO FINAL</b> <div> <b>Sugere incorporar</b> <b>5,15</b> </div>	<b>Impacto Orçamentário</b> <b>MUITO ALTO</b> <b>3,60</b>

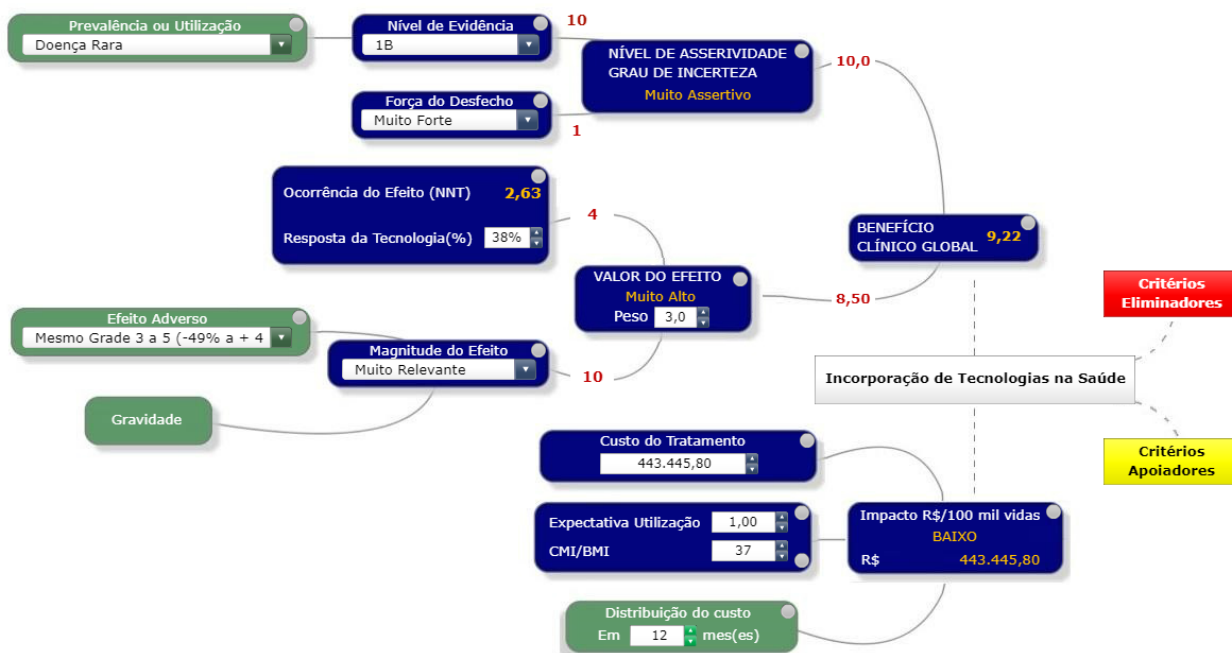
**Comentário:** A mudança da métrica de doença rara para pouco prevalente, retirou a interferência deste critério sobre o nível da evidência. Esta ação diminuiu a pontuação da assertividade de 10 para 09, contudo manteve o padrão muito assertivo do estudo, com baixo nível de incertezas. Entretanto isto pouco (ou quase nada) interferiu na pontuação final que caiu de 5,62 para 5,15. Esta alteração não foi capaz de interferir na orientação do modelo que se manteve por SUGERIR pela incorporação da tecnologia.

## ANÁLISE DE CENÁRIO 2: Expectativa de utilização

Neste cenário vamos variar a expectativa de utilização de 3 pac/100 mil hab., para 1 pac/100 mil hab., e para 5 pac/100 mil hab. (cenários 2.1 e 2.2).

Cenário 2.1: Expectativa de utilização de 1 pac/100 mil hab.

### Quadro dos Critérios Decisores:



### Quadro do Resultado:

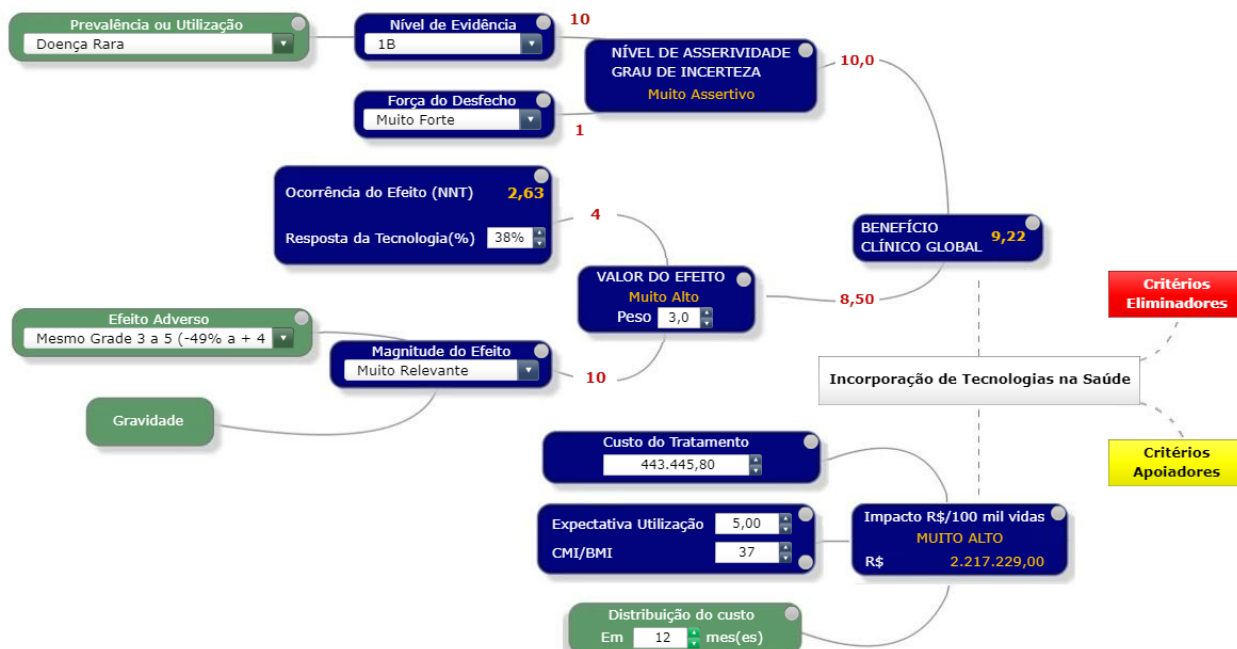
<b>Nível de Assertividade / Grau de Incerteza</b> <b>Muito Assertivo</b> 10,00	<b>Valor do Efeito</b> <b>Muito Alto</b> 8,50	<b>Benefício Global</b> <b>9,22</b>
<b>Impacto em 100.000 vidas</b> Impacto Financeiro Anual 443.445,80 Impacto anual com ajuste - distribuição em 12 meses 443.445,80 Impacto Médio Mês 36.953,82 Impacto Financeiro Per Capita 4,43 CMI/BMI 37 <b>BAIXO</b> 1,20	<b>RESULTADO FINAL</b> <b>Incorporar</b> 8,02	<b>Impacto Orçamentário</b> <b>BAIXO</b> 1,20

**Comentário:** A redução na expectativa de utilização para um terço, alterou consideravelmente o processo de análise. Este tipo de comportamento é esperado nas tecnologias de alto custo. Com esta mudança o impacto orçamentário caiu bastante, prevalecendo então as forças do benefício clínico (que não se alteraram). Com isto a pontuação final saiu de 5,62 para 8,02. Esta alteração influenciou a orientação da análise que passou de “SUGERIR” para “RECOMENDAR” a incorporação da tecnologia.

## ANÁLISE DE CENÁRIO 2: Expectativa de utilização

Cenário 2.2: Expectativa de utilização de 5 pac/100 mil hab.

### Quadro dos Critérios Decisores:



### Quadro do Resultado:

<b>Nível de Assertividade / Grau de Incerteza</b> <b>Muito Assertivo</b> 10,00	<b>Valor do Efeito</b> <b>Muito Alto</b> 8,50	<b>Benefício Global</b> <b>9,22</b>
<b>Impacto em 100.000 vidas</b> Impacto Financeiro Anual 2.217.229,00 Impacto anual com ajuste - distribuição em 12 meses 2.217.229,00 Impacto Médio Mês 184.769,08 Impacto Financeiro Per Capita 22,17 CMI/BMI 37 <b>MUITO ALTO</b> 5,99	<b>RESULTADO FINAL</b> <b>Sugere incorporar</b> 3,23	<b>Impacto Orçamentário</b> <b>MUITO ALTO</b> 5,99

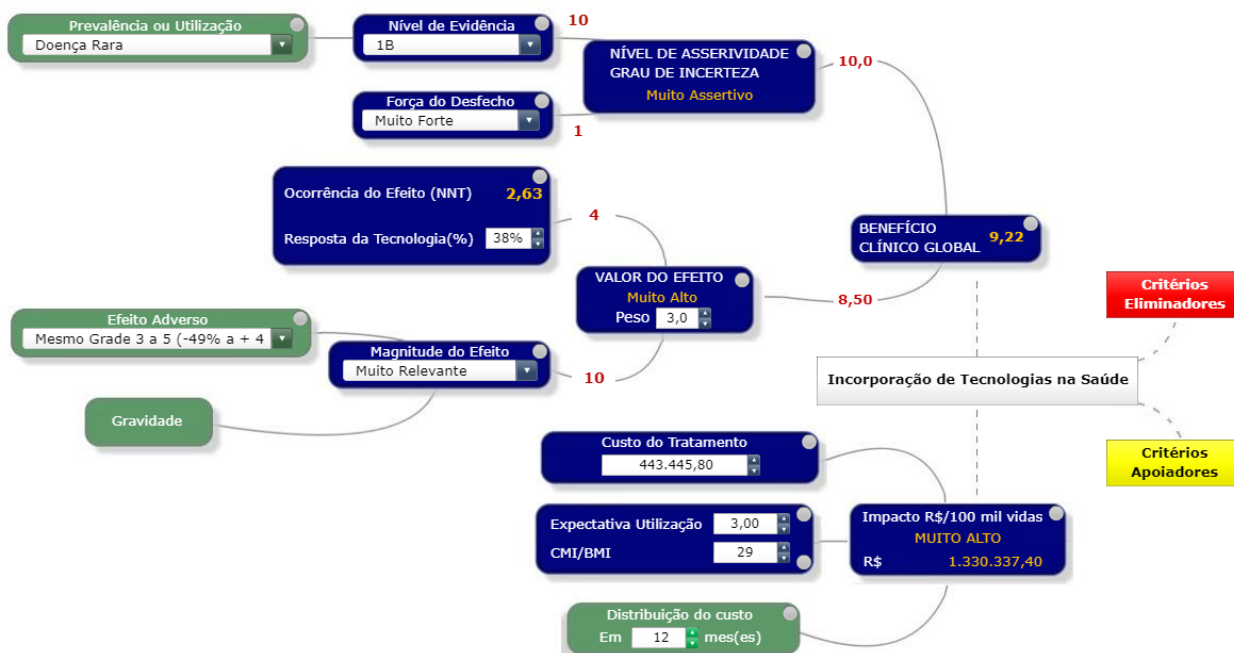
**Comentário:** Inversamente que a situação anterior, o aumento na expectativa de utilização (de 3 para 5 pacientes), impactou fortemente no impacto orçamentário que subiu de 3,60 para 5,99. Esta alteração impactou muito na pontuação final que caiu de 5,62 para 3,23, entretanto, esta alteração não chegou a ser suficiente para alterar a orientação da análise final que se manteve por “SUGERIR” pela incorporação da tecnologia.

### ANÁLISE DE CENÁRIO 3: Coeficiente ou Balizador Máximo de Impacto Orçamentário

Neste cenário iremos variar para mais e para menos 20% sobre o valor de base do BMI (de 37 para – 29 e 44 respectivamente)

#### Cenário 3.1: CMI/BMI = 29

#### Quadro dos Critérios Decisores:



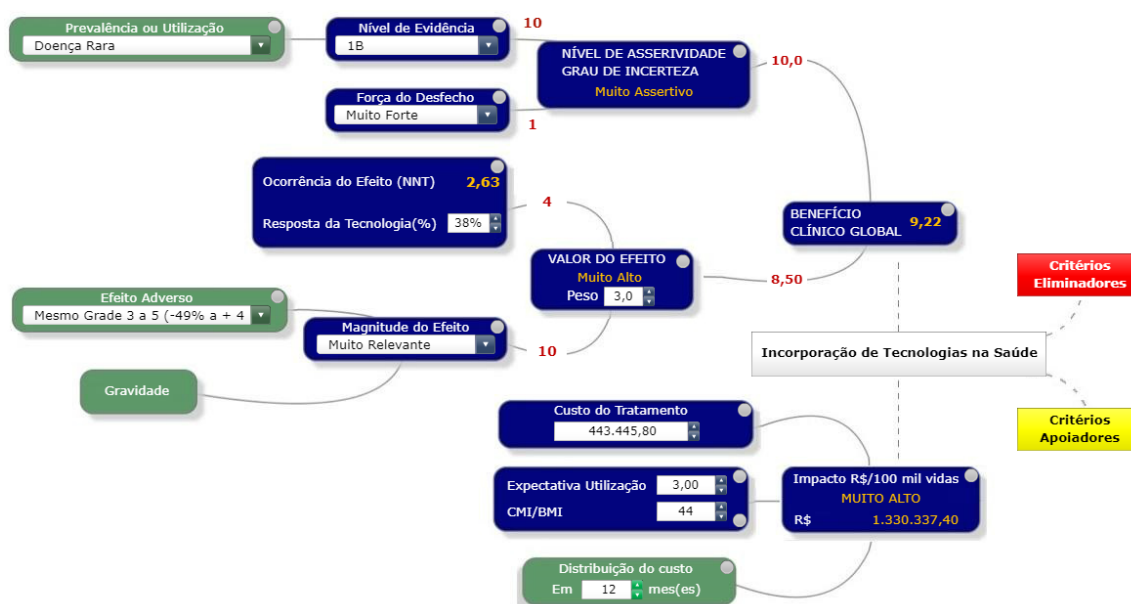
#### Quadro do Resultado:

<b>Nível de Assertividade / Grau de Incerteza</b> <b>Muito Assertivo</b> 10,00	<b>Valor do Efeito</b> <b>Muito Alto</b> 8,50	<b>Benefício Global</b> <b>9,22</b>
<b>Impacto em</b> 100.000 <b>vidas</b> Impacto Financeiro Anual 1.330.337,40 Impacto anual com ajuste - distribuição em 12 meses 1.330.337,40 Impacto Médio Mês 110.861,45 Impacto Financeiro Per Capita 13,30 CMI/BMI 29 <b>MUITO ALTO</b> 4,59	<b>RESULTADO FINAL</b> <div> <b>Sugere incorporar</b> </div>	<b>Impacto Orçamentário</b> <b>MUITO ALTO</b> 4,59

**Comentário:** A redução no valor do CMI/BMI (nosso “Threshold”) agravou a percepção do impacto orçamentário, aumentando assim sua pontuação que era de 3,60 para 4,59. Esta interferência reduziu a pontuação final da análise de 5,62 para 4,63 sem, contudo, ser capaz de alterar a orientação final que se manteve por “SUGERIR” pela incorporação da tecnologia.

### Cenário 3.1: CMI/BMI = 44

#### Quadro dos Critérios Decisores:



#### Quadro do Resultado:

<b>Nível de Assertividade / Grau de Incerteza</b> <b>Muito Assertivo</b> <b>10,00</b>	<b>Valor do Efeito</b> <b>Muito Alto</b> <b>8,50</b>	<b>Benefício Global</b> <b>9,22</b>
<b>Impacto em</b> 100.000 <b>vidas</b> Impacto Financeiro Anual <b>1.330.337,40</b> Impacto anual com ajuste - distribuição em <b>12</b> meses <b>1.330.337,40</b> Impacto Médio Mês <b>110.861,45</b> Impacto Financeiro Per Capita <b>13,30</b> CMI/BMI <b>44</b> <b>MUITO ALTO</b> <b>3,02</b>	<b>RESULTADO FINAL</b> <b>Incorporar</b> <b>6,20</b>	<b>Impacto Orçamentário</b> <b>MUITO ALTO</b> <b>3,02</b>

**Comentário:** Aqui, inversamente que a situação anterior, se aumentamos o valor do “Threshold”, nós minimizamos a percepção de grandeza do impacto orçamentário. Com isto a pontuação do impacto caiu de 3,60 para 3,02. Contudo, a despeito desta variação ter sido inclusive menor que no cenário anterior, a mudança já foi suficiente para aumentar a pontuação final de 5,62 para 6,20 e mudar a orientação final da análise de “SUGERIR” para “RECOMENDAR” a incorporação.

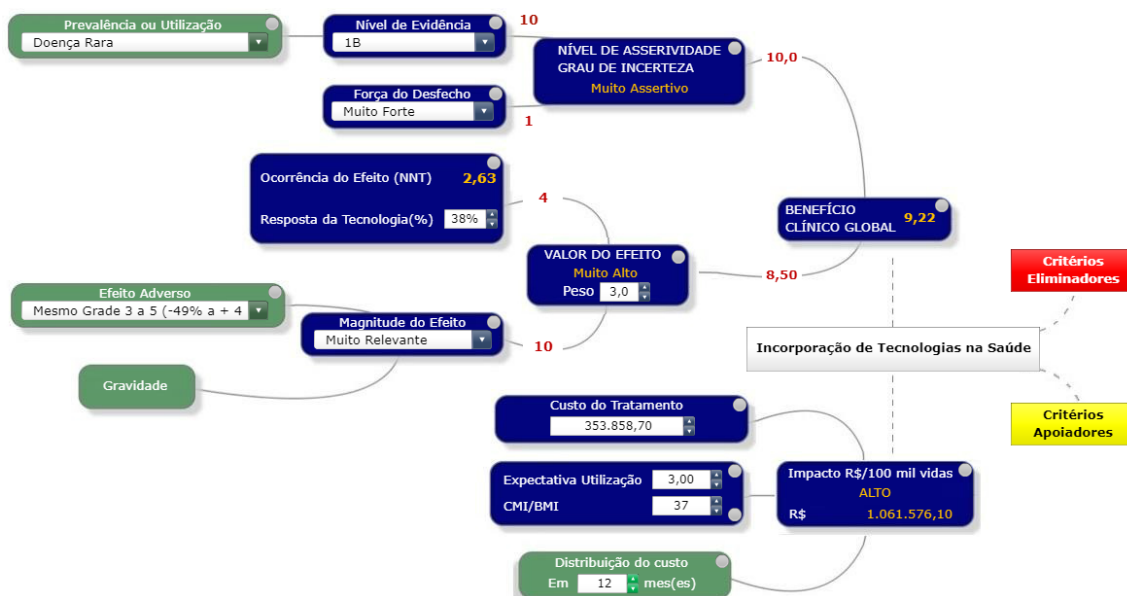
Nossa interpretação é que esta mudança não se deu necessariamente por uma forte influência do critério “CMI/BMI”, mas sim pela pontuação original do cenário principal (5,62), que apesar de apontar para “SUGERIR” pela incorporação, sua pontuação era muito próxima (6,00) da condição de “RECOMENDAR” a incorporação. Portanto, um pequeno acréscimo já foi suficiente para alterar a orientação.

## ANÁLISE DE CENÁRIO 4: Diferença no Custo do Tratamento

Neste cenário iremos variar a diferença do custo do tratamento. Lembrando que no cenário principal utilizamos como referência o PF18%. Aqui vamos variar para PF0% (R\$ 353.858,72 cenário 4.1) e PMC18% (R\$ 590.767,01 cenário 4.2).

### Cenário 4.1: Diferença no Custo do Tratamento (R\$ 353.858,72)

#### Quadro dos Critérios Decisores:



#### Quadro do Resultado:

Nível de Assertividade / Grau de Incerteza		Valor do Efeito		Benefício Global	
Muito Assertivo		Muito Alto		9,22	
10,00		8,50			

Impacto em 100.000 vidas	
Impacto Financeiro Anual	1.061.576,10
Impacto anual com ajuste - distribuição em 12 meses	1.061.576,10
Impacto Médio Mês	88.464,68
Impacto Financeiro Per Capita	10,62
CMI/BMI	37
ALTO	2,87

RESULTADO FINAL	
<div>Incorporar</div> <div><div></div><div>6,35</div></div>	

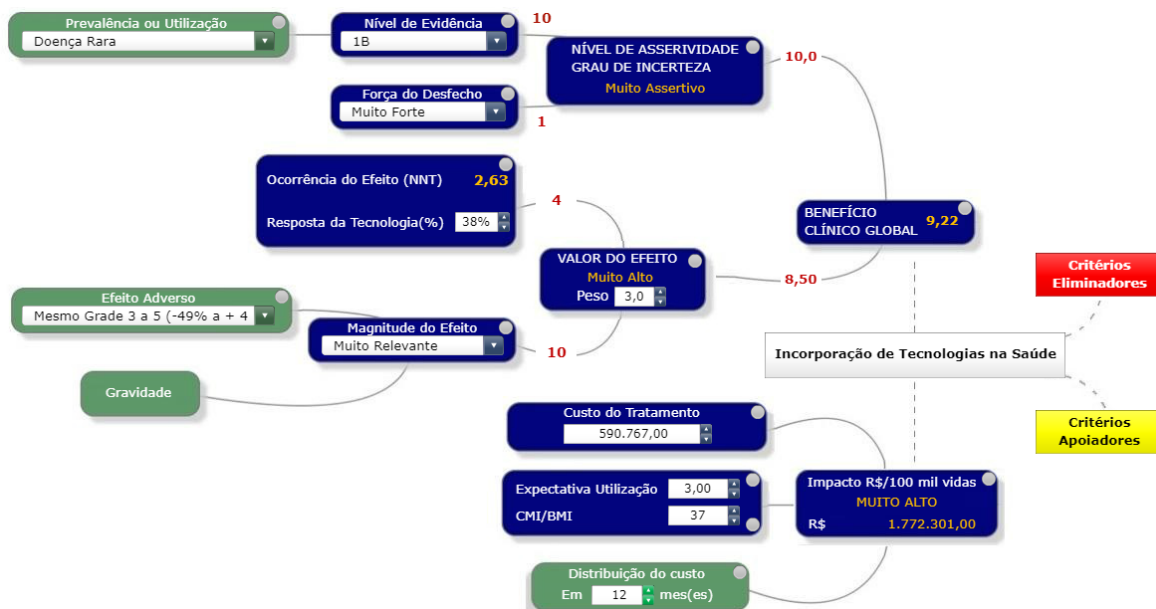
Impacto Orçamentário	
ALTO	2,87

**Comentário:** A redução no custo do tratamento, obviamente melhora o resultado da análise para a tecnologia. Com uma redução de aproximadamente 20% no custo, o impacto reduziu de 3,60 para 2,87. Mais uma vez esta mudança impactou diretamente na orientação final da análise, que aumentou sua pontuação de 5,62 para 6,35 e saiu de “SUGERIR” a incorporação, para “RECOMENDAR” a incorporação.

Também aqui a pontuação elevada inicial do cenário principal, próximo a condição de “RECOMENDAR” a incorporação, favorece que alterações positivas na pontuação final, altere com facilidade a orientação final da análise para “RECOMENDAR” a incorporação.

## Cenário 4.2: Diferença no Custo do Tratamento (R\$ 590.767,01)

### Quadro dos Critérios Decisores:



### Quadro do Resultado

Nível de Assertividade / Grau de Incerteza	Valor do Efeito	Benefício Global
Muito Assertivo 10,00	Muito Alto 8,50	9,22
Impacto em 100.000 vidas	<b>RESULTADO FINAL</b>  <div>Sugere incorporar</div> <div>4,43</div>	
Impacto Financeiro Anual 1.772.301,00		
Impacto anual com ajuste - distribuição em 12 meses 1.772.301,00		
Impacto Médio Mês 147.691,75		
Impacto Financeiro Per Capita 17,72		
CMI/BMI 37		
MUITO ALTO 4,79		
		Impacto Orçamentário
		MUITO ALTO 4,79

**Comentário:** Obviamente o aumento no custo do tratamento tende a piorar o cenário, pois aumenta o impacto financeiro econômico (aumentando de 3,60 para 4,79) e consequentemente a pontuação final (caindo de 5,62 para 4,43). Entretanto, a despeito de ter piorado o contexto final, esta alteração não foi suficiente para alterar a orientação final que se manteve por “SUGERIR” pela incorporação da tecnologia.

## ANÁLISE DE CENÁRIOS EXTREMOS 5: Análise de PIOR e MELHOR cenário.

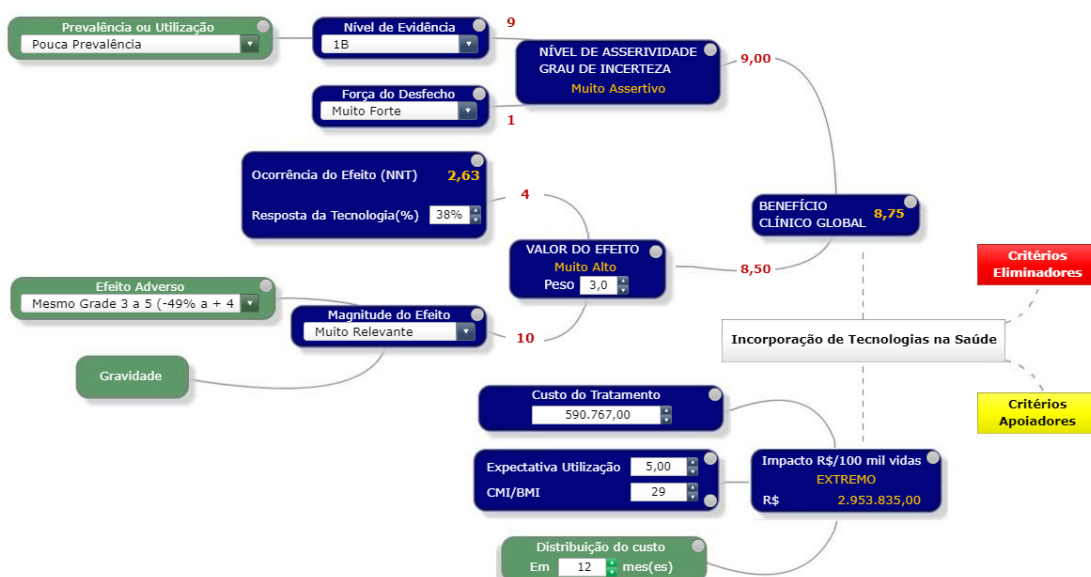
Como já mencionado, neste cenário processaremos a ferramenta com os valores das métricas de cada critério conjuntamente, num cenário menos favorável possível (Análise de Pior Cenário) e num cenário mais favorável possível (Análise de Melhor Cenário).

### Cenário 5.1: Análise de pior cenário

Neste cenário os critérios recebem os seguintes valores:

- Prevalência: Pouco prevalente;
- Expectativa de utilização: 5 pacientes por 100 mil habitantes;
- Diferença no Custo do Tratamento: R\$ 590.767,01
- CMI/BMI: 29

### Quadro dos Critérios Decisores:



### Quadro do Resultado:

<b>Nível de Assertividade / Grau de Incerteza</b> <b>Muito Assertivo</b> 9,00	<b>Valor do Efeito</b> <b>Muito Alto</b> 8,50	<b>Benefício Global</b> <b>8,75</b>
<b>Impacto em</b> 100.000 <b>vidas</b> Impacto Financeiro Anual 2.953.835,00 Impacto anual com ajuste - distribuição em 12 meses 2.953.835,00 Impacto Médio Mês 246.152,92 Impacto Financeiro Per Capita 29,54 CMI/BMI 29 EXTREMO 10,19	<b>RESULTADO FINAL</b> <div> <b>Avaliar</b> </div>	<b>Impacto Orçamentário</b> <b>EXTREMO</b> 10,19

**Comentários: Conforme já comentado,** neste cenário utilizamos as métricas que convergiram contrárias a incorporação. Podemos observar que enquanto a pontuação final do Benefício Clínico pouco se altera em relação a pontuação inicial do cenário principal de (9,22 para 8,75), o mesmo não acontece com a pontuação do impacto orçamentário. A combinação desastrosa do máximo valor do custo do tratamento (baseado no PMC18%) e o aumento na expectativa de utilização (de 3 para 5), transformou um impacto orçamentário que já era alto (3,60) para uma situação extrema (10,19). Pela primeira vez, a pontuação final é influenciada negativamente, saindo de uma pontuação de 5,62 para -1,44. Nesta condição, a orientação pela análise já é incerta, não sendo possível fazer recomendações pela incorporação.

Neste contexto intermediário, onde as forças contrárias e a favor da tecnologia estão muito equilibradas, sem que seja possível uma orientação mais assertiva, utilizamos os CRITÉRIOS APOIADORES (amarelos).

### Critérios Apoiadores

Total da pontuação: 0

Posicionamento da Tecnologia	Curva de Aprendizado	Infra e Densidade Tecnológica	Implicações Éticas	Implicações Ecológicas
<p><b>Exclusiva</b></p> <p><input type="radio"/> Quando não há outra terapia disponível para a condição clínica que se propõe a tratar, ou quando as opções vigentes tem resultados pífios em comparação a um benefício inquestionável que a tecnologia proponente pode trazer.</p> <p><b>Alternativa (ou Não Se Aplica)</b></p> <p><input checked="" type="radio"/> Quando a nova tecnologia é alternativa à terapia vigente (uma ou outra) e não agrega enormes benefícios.</p> <p><b>Inclusiva ou Associativa</b></p> <p><input type="radio"/> Quando a nova tecnologia é adicional a terapia vigente (soma) e não agrega enormes benefícios.</p>				

Total da pontuação: 0

Posicionamento da Tecnologia	Curva de Aprendizado	Infra e Densidade Tecnológica	Implicações Éticas	Implicações Ecológicas
<p><b>Requer Baixa Curva de Aprendizado</b></p> <p><input type="radio"/> Quando a nova tecnologia requer uma curva de aprendizado bem menor que a terapia vigente.</p> <p><b>Não se Aplica</b></p> <p><input checked="" type="radio"/> A nova tecnologia não guarda relação com curva de aprendizado.</p> <p><b>Requer Alta Curva de Aprendizado</b></p> <p><input type="radio"/> Quando a nova tecnologia requer uma alta curva de aprendizado em relação a terapia vigente.</p>				

Total da pontuação: 0

Posicionamento da Tecnologia	Curva de Aprendizado	Infra e Densidade Tecnológica	Implicações Éticas	Implicações Ecológicas
<p><b>Requer Baixa Densidade Tecnológica</b></p> <p><input type="radio"/> Requer infraestrutura menor ou mais simples em relação a opção vigente. Agrega facilidade de difusão e acesso.</p> <p><b>Não se aplica</b></p> <p><input checked="" type="radio"/> Não utiliza infraestrutura.</p> <p><b>Requer Alta Densidade Tecnológica</b></p> <p><input type="radio"/> Não utiliza infraestrutura.</p>				

Total da pontuação: 0

Posicionamento da Tecnologia	Curva de Aprendizado	Infra e Densidade Tecnológica	Implicações Éticas	Implicações Ecológicas
<p><b>Positivas</b></p> <p><input type="radio"/> 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 (coração, rim, etc.) que seja tão eficaz quanto os enxertos heterólogos (humano ou de animais).</p> <p><b>Não se aplicam</b></p> <p><input checked="" type="radio"/> Quando a situação não guarda relação com questões éticas</p> <p><b>Negativas</b></p> <p><input type="radio"/> Quando uma nova tecnologia traz um conflito ético não existente ou maior que a técnica atual.</p>				
				<p><b>Não Interfere na Incorporação</b></p>

Total da pontuação: 0

Posicionamento da Tecnologia	Curva de Aprendizado	Infra e Densidade Tecnológica	Implicações Éticas	Implicações Ecológicas
<p><b>Positivas</b></p> <p><input type="radio"/> A nova tecnologia reduz ou elimina implicações ecológicas em relação a terapia vigente. Um exemplo é o "Acelerador Linear", que reduziu muito os riscos ecológicos da tecnologia anterior (Bomba de Cobalto) por não ter estoque de insumo radioativo (a radiação é gerada na hora da terapia).</p> <p><b>Não se aplicam</b></p> <p><input checked="" type="radio"/> A situação não guarda relação com implicações ecológicas</p> <p><b>Negativas</b></p> <p><input type="radio"/> A nova tecnologia aumentou ou trouxe novas implicações ecológicas não existentes na técnica vigente</p>				
				<p><b>Não Interfere na Incorporação</b></p>

A avaliação dos 05 critérios apoiadores não foi útil na análise de decisão, pois em nenhum dos critérios houve uma pontuação positiva ou negativa, mantendo o resultado final da análise em situação intermediária, sem uma recomendação específica. Nestes casos se orienta a prosseguir e produzir mais análises, na expectativa que possam apoiar o processo de decisão.

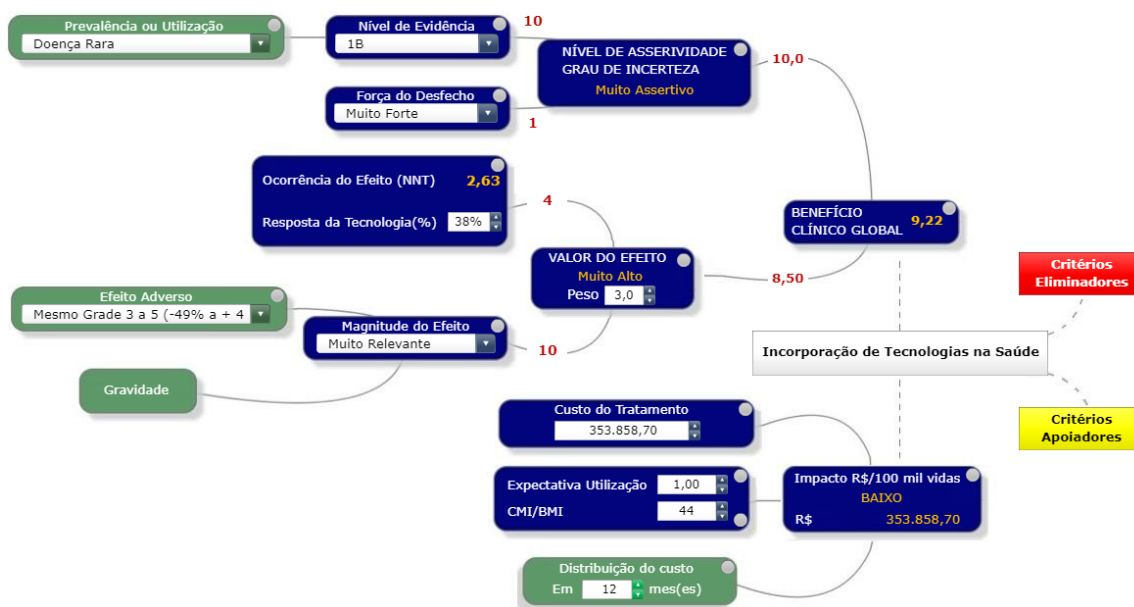
A conclusão deste cenário não é por INDEFERIR a incorporação, mas **NÃO INCORPORAR** enquanto novas análises, ou dados mais seguros, possam guiar o processo decisório.

## Cenário 5.2: Análise de MELHOR cenário

Neste cenário os critérios recebem os seguintes valores:

- Prevalência: Doença rara;
- Expectativa de utilização: 1 paciente por 100 mil habitantes;
- Diferença no Custo do Tratamento: R\$ 353.858,72
- CMI/BMI: 44

### Quadro dos Critérios Decisores:



### Quadro do Resultado:

<b>Nível de Asserividade / Grau de Incerteza</b> <b>Muito Assertivo 10,00</b>	<b>Valor do Efeito</b> <b>Muito Alto 8,50</b>	<b>Benefício Global</b> <b>9,22</b>
<b>Impacto em 100.000 vidas</b> Impacto Financeiro Anual 353.858,70 Impacto anual com ajuste - distribuição em 12 meses 353.858,70 Impacto Médio Mês 29.488,23 Impacto Financeiro Per Capita 3,54 CMI/BMI 44 BAIXO 0,80	<b>RESULTADO FINAL</b> <b>Incorporar</b> <b>8,42</b>	<b>Impacto Orçamentário</b> <b>BAIXO 0,80</b>

**Comentários:** Como era de se esperar, este cenário é exatamente o contrário do anterior. Aqui os valores das métricas convergem a favor da tecnologia. Novamente, a combinação de um custo de tratamento menor e uma expectativa de utilização menor, produziu uma redução considerável no impacto orçamentário que saiu de “Muito Alto” (3,60) para “Baixo”. Esta condição elevou consideravelmente a pontuação final mudando a orientação final da análise de “SUGERE INCORPORAR” para “RECOMENDA INCORPORAR”

### CONCLUSÃO:

Como podemos ver na análise do cenário principal e nos demais cenários, a tecnologia manteve uma entrega de valor muito interessante. Um benefício clínico sustentado em todas as análises, demonstrando o potencial da tecnologia, e sua incontestável relevância clínica.

Esta relevância clínica sustentada contrapõe o elevado impacto orçamentário produzido pelo alto custo unitário do tratamento. A baixa expectativa de utilização atenuou o efeito deste custo. A combinação destes elementos conduziu o processo de avaliação de incorporação de forma favorável à tecnologia, tanto no cenário principal, como na grande maioria dos demais cenários. Muitos deles, alterando a orientação da análise final de **“SUGERE A INCORPORAÇÃO”** para **“RECOMENDA A INCORPORAÇÃO”**.

Após análise dos diversos cenários, podemos observar que os critérios que mais influenciaram o processo de incorporação foram **“O custo do Tratamento”** e a **“Expectativa de Utilização”**. Unidades ou sistemas de saúde que pagam suas terapias baseados no Preço Máximo ao Consumido (PMC), assim como populações em que a expectativa de utilização for maior igual a 5 pacientes por 100 mil habitantes, certamente o resultado não será tão favorável. Entretanto se ambas as condições (PMC e expectativa  $\geq 5$  pac/100 mil hab.) ocorrerem, o resultado da incorporação pode vir a ser desastroso.

Porém, da mesma forma que a combinação de ambos critérios ameaçam o cenário da incorporação, uma oportunidade se abre. Estratégias que assegurem aos pagadores preços mais competitivos (próximos ao PF), e uma avaliação mais assertiva e controlada da expectativa de utilização ( $\leq 3$  pac/100 mil hab.) inverte a situação, favorecendo de forma incontestável a tecnologia e orientando o processo de análise de forma a **“RECOMENDAR A INCORPORAÇÃO”**.

Concluindo, podemos afirmar que em linhas gerais a análise de incorporação do Ibrutinibe em primeira linha para pacientes de Leucemia Linfocítica Crônica, no cenário da saúde suplementar do Brasil, através deste modelo (MCDA/RNA) se mostrou favorável, de forma a **SUGERIR A INCORPORAÇÃO**. Como já foi mencionado, estratégias podem ser adicionalmente utilizadas para mitigar possíveis riscos de impactos orçamentários indesejáveis, e potencializar o espaço deste medicamento neste mercado, de forma que passe a ser **RECOMENDADA A SUA INCORPORAÇÃO**.

## 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.iess.org.br/cms/rep/historico\\_vcmh.pdf](https://www.iess.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>.