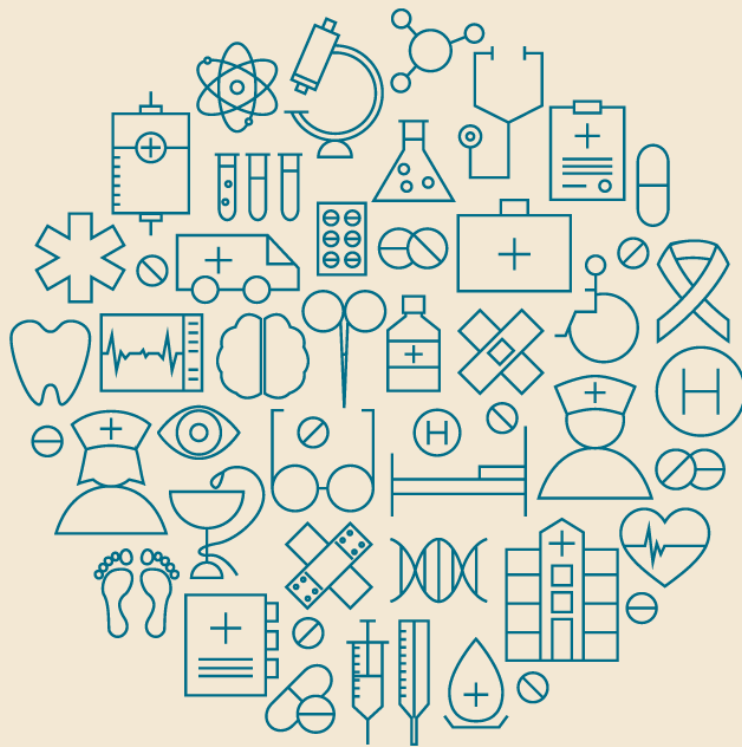


Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Ibrutinibe em primeira linha para pacientes com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células



Ciclo de Atualização do Rol 2019-2020

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

**Ibrutinibe em primeira linha para pacientes com
leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de
pequenas células**

Elaborado por:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês

São Paulo - SP

Maio/2020

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. Apresentação..... | 5 |
| 2. Resumo Executivo..... | 6 |
| 3. Condição clínica | 8 |
| 3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos | 8 |
| 3.2. Tratamento recomendado..... | 8 |
| 4. A Tecnologia | 9 |
| 4.1. Descrição | 9 |
| 4.2. Ficha técnica | 9 |
| 5. Análise da evidência..... | 11 |
| 5.1. Evidências apresentadas pelo proponente..... | 11 |
| 5.2. Avaliação crítica da demanda | 14 |
| 5.3. Resultados dos estudos incluídos | 17 |
| 5.4. Avaliação econômica em saúde (AES) | 23 |
| 5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO) | 27 |
| 5.6. Avaliação por outras agências de ATS | 29 |
| 5.7. Implementação | 30 |
| 5.8. Considerações finais..... | 30 |
| 6. Referências | 32 |

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Quadro 2. Pergunta estruturada para apresentada pelos proponentes (PICO)

Quadro 3. Pergunta estruturada (PICO) para elaboração do relatório de análise crítica

Quadro 4. Estudos/referências incluídos no parecer apresentado pelo proponente versus estudos incluídos neste relatório de avaliação crítica (considerando a data limite de 04/05/2019 para a publicação).

Quadro 5. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos

Quadro 6. Resultados dos principais desfechos para os estudos incluídos

Quadro 7. Estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento com ibrutinibe, atendidos pela saúde suplementar.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos realizada durante o relatório de análise crítica

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultado do estudo de custo efetividade elaborado pelo proponente 1 (9736772_511504_AE)

Tabela 2. Resultado do estudo de custo efetividade elaborado pelo proponente 2 (9745843_511504_AE)

Tabela 3. Resultado do estudo de custo efetividade elaborado pelo proponente 2 (9701078_511504_AE)

Tabela 4. Progressão estimada de participação no mercado.

Tabela 5. Análise de impacto orçamentário

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Análise de pareceres técnicos científicos de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo 2. Resultados comparativos entre as estratégias de busca dos proponentes (reproduzida em 19/05/2020) e as estratégias de busca propostas (reproduzida em 19/05/2020).

Anexo 3. Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Anexo 4. Análise de estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo 5. Análise de estudos de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo 6. Declaração de potenciais conflitos de interesses

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do IBRUTINIBE EM PRIMEIRA LINHA PARA PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA/LINFOMA LINFOCÍTICO DE PEQUENAS CÉLULAS, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO no Rol.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

| Nº de Protocolo | Nº da Unidade | Proponente |
|---------------------|---------------|---|
| 43637.65KCJBV7h5BHY | 9736772 | Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (Abrale) |
| 43637.151A5b7h7VFpE | 9745843 | Janssen-cilag farmacêutica LTDA |
| 43637.13mqCorLeZuj6 | 9701078 | Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular |

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ibrutinibe (Imbruvica®).

Indicação: Pacientes com leucemia linfocítica crônica ou linfoma linfocítico de pequenas células como tratamento de primeira linha. **Propostas de incorporação de DUT:** ‘Imbruvica® (ibrutinibe): Cobertura obrigatória no tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células’ (9745843_._ FormSus _._) / ‘Imbruvica® (ibrutinibe) deve ser indicado para pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) que não receberam tratamento prévio.’ (9736772_._ FormSus _._) / Imbruvica® (ibrutinibe) está sendo proposto para a seguinte indicação: pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) que não receberam tratamento prévio (9701078_._ FormSus _._).

Introdução: Informações da condição clínica e da tecnologia foram apresentadas nas páginas de 09 a 32 do documento submetido pelo proponente 1 (9736772_558451_PTC); páginas 6 a 24 do documento submetido pelo proponente 2 (9745843_558451_PTC) e páginas 9 a 24 do documento submetido pelo proponente 3 (9701078_558451_PTC).

Pergunta: A pergunta estruturada proposta por este relatório de avaliação crítica é: (P) Pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) ou linfoma linfocítico de células pequenas sem terapia prévia; (I) Ibrutinibe (Imbruvica®); (C) Clorambucil/bendamustina; (O) Sem restrição/Sobrevida global/Sobrevida livre de doença/Sobrevida livre de progressão/Qualidade de vida/Eventos adversos.

Evidências científicas: Foram identificados dois ensaios clínicos randomizados que compararam o ibrutinibe com o clorambucil (um ECR, 547 participantes) e com a bendamustina + rituximab (um ECR, 269 participantes). Os ensaios clínicos possuíam boa qualidade metodológica, exceto pelo fato de não serem mascarados (alto risco de viés de detecção e performance). Quando comparado com o clorambucil, o ibrutinibe apresentou benefício na sobrevida global (Hazard ratio = 0.16 (IC 95% 0.05 a 0.56; P<0.001) e sobrevida livre de progressão Hazard ratio = 0.16 (IC 95% 0.09 a 0.28; P<0.001). Quando comparado com a bendamustina+rituximab, o ibrutinibe apresentou benefício apenas na sobrevida livre de progressão (Hazard ratio = 0.39 (IC 95% 0.26 a 0.58; P<0.001). Eventos adversos (incluindo-se eventos adversos graves) foram frequentes tanto com ibrutinibe quanto com os comparadores.

Avaliação econômica: As análises de custo efetividade apresentadas pelos proponentes mostram um RCEI alto, devido ao custo elevado da intervenção. As estimativas de RCEI baseadas no desfecho “anos de vida sem progressão” variaram de R\$ 333.204,39 a R\$537.375,74, enquanto que as estimativas de RCEI baseadas no desfecho AVAQ variaram de R\$ 615.521,00 a R\$ 849.979,00 a depender dos parâmetros e comparadores considerados.

Avaliação de impacto orçamentário: Pela análise apresentada proposta por este relatório de avaliação crítica, o impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização de ibrutinibe foi de R\$ 460.027.020,00 em comparação com o cenário atual (ibrutinibe), em um horizonte temporal de cinco anos.

Experiência internacional: O NICE possui avaliação de 2017 do Ibrutinibe para pacientes com LLC e deleção do 17p sem tratamento prévio. A recomendação é favorável, porém mediante a negociação de desconto com a indústria farmacêutica. A recomendação é favorável, porém mediante a negociação de desconto com a indústria farmacêutica. Esta avaliação se refere apenas a um subgrupo da população englobada neste relatório de avaliação crítica. O CADTH possui avaliação de 2016 do Ibrutinibe para pacientes com LLC sem tratamento prévio. Na recomendação final, é recomendada a utilização do ibrutinibe em pacientes inelegíveis ao tratamento com fludarabina, porém mediante a negociação de custo a um limiar aceitável.

Considerações Finais: Esta análise crítica identificou dois ensaios clínicos fase 3 com resultados divulgados, financiado pelo fabricante. Nestes dois ensaios clínicos, o ibrutinibe foi utilizado em pacientes idosos com LLC não tratada previamente e comparado com o clorambucil (um ECR, 547 participantes) e com a bendamustina + rituximab (um ECR, 269 participantes). Em ambos os estudos, foi encontrado benefício de sobrevida livre de progressão favorecendo o ibrutinibe. O benefício na sobrevida global foi encontrado apenas na comparação ibrutinibe versus clorambucil. Eventos adversos (incluindo-se eventos adversos graves) foram frequentes tanto com ibrutinibe quanto com os comparadores. As análises de custo efetividade apresentadas pelos proponentes mostram um RCEI alto, devido ao custo elevado da intervenção. O impacto orçamentário projetado por este relatório de avaliação crítica estimou um impacto de 460.027.020,00 em 5 anos. Para a possível incorporação desta tecnologia deve-se levar em conta (1) o possível benefício clínico frente aos comparadores, (2) o custo elevado do tratamento anual para cada paciente, (3) o possível custo de oportunidade em se incorporar uma tecnologia com preço tão elevado, (4) a ausência de mecanismos de negociação de preço pelo atual formato de incorporação da ANS.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Nas páginas 9 a 30 (9736772_558451_PTC); 6 a 20 (9745843_558451_PTC) e 9 a 22 (9701078_558451_PTC) dos documentos submetidos pelo proponente são apresentados aspectos relativos a:

- (i) definição da doença, complicações e comorbidades associadas;
- (ii) dados epidemiológicos; e
- (iii) impacto da doença em morbidade, mortalidade, qualidade de vida, carga da doença e custos.

3.2. Tratamento recomendado

(i) Tratamento preconizado para a indicação a que se destina a tecnologia avaliada, considerando o nível/estadiamento/gravidade da doença e linhas de tratamento: estes aspectos estão apresentados nas páginas 31 a 32 (9736772_558451_PTC); 20 a 24 (9745843_558451_PTC) e 23 a 24 (9701078_558451_PTC) dos documentos submetidos pelo proponente.

(ii) Identificação de tecnologias já disponíveis no Rol para a mesma indicação: Clorambucila e fludarabina (item 64). Foram apresentados no FORMSUS das 3 propostas.

(iii) Descrição de como a tecnologia em proposição se insere na linha de cuidado da doença e fluxograma (s) da linha de cuidado atual da doença e após a inserção da tecnologia proposta: não identificado em nenhuma proposta.

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

Descrição da tecnologia identificada nas páginas 31 a 32 (9736772_558451_PTC); 20 a 24 (9745843_558451_PTC) e 23 a 24 (9701078_558451_PTC) dos documentos submetidos pelo proponente.

4.2. Ficha técnica

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio ativo: Ibrutinibe (Fonte: Registro Anvisa)

Nome comercial: Imbruvica[®] (Fonte: Registro Anvisa)

Apresentação: Imbruvica[®] (venetoclax) apresenta-se sob a forma de cápsula gelatinosa dura – 90 ou 120 cps / 140mg/cp (Fonte: Registro Anvisa).

Detentor do registro: JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA (Fonte: Registro ANVISA)

Fabricante: JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA - 51.780.468/0002-68 - SÃO JOSÉ DOS CAMPOS - SP – BRASIL / ANDERSONBRECON INC. - 4545 ASSEMBLY DRIVE - ROCKFORD, ILLINOIS (IL) 61109 - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA Catalent CTS, Inc. - Hickman Mills Drive - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Indicação aprovada na Anvisa: Imbruvica[®] é indicado para o tratamento de pacientes: (1) adultos com Linfoma de célula do manto que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe; (2) que apresentam Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células; (3) com Macroglobulinemia de Waldenström, que receberam no mínimo um tratamento anterior; (4) com Macroglobulinemia de Waldenström não tratados anteriormente ou que receberam no mínimo um tratamento anterior, quando em combinação com rituximab; (5) com Linfoma de Zona Marginal, recidivado ou refratário, que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe e que requerem terapia sistêmica; (6) com doença do enxerto contra hospedeiro crônica que receberam pelo menos uma linha de terapia sistêmica. (Fonte: transcrição da bula aprovada pela Anvisa).

Indicação proposta pelo proponente: Tratamento de pacientes adultos que apresentam Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células. (Fonte: FORMSUS apresentados pelos proponentes).

Posologia e forma de administração: Três capsulas de 140mg (total 420 mg) uma vez ao dia. (Fonte: transcrição da bula aprovada pela Anvisa).

Patente: Não identificada no formulário de submissão.

Contraindicações: “Imbruvica® é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida (por exemplo, reações anafiláticas e anafilactoides) ao ibrutinibe ou aos excipientes em sua formulação.” [Fonte: transcrição da bula aprovada pela Anvisa].

Precauções: Diversas precauções são relatadas, porém as principais são: (a) Não deve ser utilizado durante a gestação (categoria D) e deve ser descontinuada a amamentação; (b) Pacientes devem ser acompanhados para o aparecimento de cânceres de pele do tipo não-melanoma; (c) Pacientes devem ser acompanhados quanto a eventos relacionados a sangramento e infecções durante o curso de tratamento; (d) pacientes devem ser acompanhados quanto a eventos cardíacos (alargamento de intervalo QT e arritmias) [Fonte: transcrição da bula aprovada pela Anvisa].

Eventos adversos: Diversos eventos adversos foram relatados com o uso do ibrutinibe. Os muito comuns (>1/10) relatados em bula foram: pneumonia, infecção do trato respiratório superior, infecção de pele, neutropenia, trombocitopenia, cefaleia, hemorragia, hematomas, hipertensão, diarreia, vômito, estomatite, náusea, erupção cutânea, artralgia, espasmos musculares, dor musculoesquelética, febre e edema periférico. Os eventos adversos comuns (>1/100 a <1/10) foram: sepse, infecção do trato urinário, sinusite, câncer de pele não-melanoma, carcinoma de células basais, neutropenia febril, leucocitose, linfocitose, doença pulmonar intersticial, síndrome da lise tumoral, hiperuricemia, neuropatia periférica, tontura, visão turva, fibrilação atrial, epistaxe, petéquias, urticária, eritema e onicólise. [Fonte: transcrição da bula aprovada pela Anvisa].

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do IBRUTINIBE EM PRIMEIRA LINHA PARA PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA/LINFOMA LINFOCÍTICO DE PEQUENAS CÉLULAS, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

Os proponentes construíram as seguintes perguntas de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 2**, e foi extraída dos documentos apresentados pelos proponentes nas páginas: 33 (9736772_558451_PTC), 24-25 (9745843_558451_PTC) e 25 (9701078_558451_PTC).

Quadro 2. Pergunta estruturada para apresentada pelos proponentes (PICO)

| | Proposta 1 (9736772_558451_PTC) | Proposta 2 (9745843_558451_PTC) | Proposta 3 (9701078_558451_PTC) |
|---------------------------------|--|--|---|
| População | Pacientes com leucemia linfocítica crônica virgens de tratamento | Pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) ou linfoma linfocítico de células pequenas (LLCP) previamente não tratados com doença ativa | Pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica, em primeira linha de tratamento. |
| Intervenção (tecnologia) | Ibrutinibe (Imbruvica®) | Ibrutinibe monoterapia | Ibrutinibe |
| Comparação | Não especificado, todos os comparadores disponíveis | Placebo ou alternativa ativa utilizada nesta indicação | Não definidos |
| Desfechos (outcomes) | Quaisquer desfechos de segurança, eficácia e qualidade de vida | Eficácia: Desfecho primário: SLP Desfecho secundário: OS Segurança | Avaliação clínica: Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. |
| Tipo de estudo | Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos fase II e III | - | Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados |

| | | | |
|-----------------|--|--|--|
| Pergunta | Ibrutinibe é eficaz e seguro para o tratamento de primeira linha de pacientes com diagnóstico de leucemia linfocítica crônica? | Qual é a eficácia e segurança da monoterapia com ibrutinibe (Imbruvica®) em pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) ou linfoma linfocítico de células pequenas (LLCP) previamente não tratados com doença ativa, quando comparada com placebo ou outras alternativas para esta indicação? | Pergunta: O uso de ibrutinibe como primeira linha de tratamento de leucemia linfocítica crônica é eficaz e seguro, quando comparado a qualquer outro comparador? |
|-----------------|--|--|--|

Proposta 1 (9736772_558451_PTC):

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Cochrane Library, MEDLINE (via Pubmed) e Embase, o proponente selecionou QUATRO referências a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos estudos (página 33):
“Foram incluídos estudos que atenderam aos seguintes critérios:
 - Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos fase II e III
 - Envolvendo pacientes que utilizassem ibrutinibe para o tratamento de primeira linha da LLC;
 - Estudos controlados com placebo ou comparadores ativos sem restrição de desfechos.”
- Critério de exclusão de estudos: Não apresentados

Não foi encontrada a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos no documento submetido pelo proponente (9736772_558451_PTC).

Proposta 2 (9745843_558451_PTC):

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Medline, Central (Cochrane Library), Medline (via Pubmed), Lilacs e BVS, o proponente selecionou TRÊS referências a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos estudos (página 25):

“Os critérios de inclusão aplicados para a seleção das publicações, foram os seguintes:

Estudo clínico randomizado;

Indicação: leucemia linfocítica crônica (LLC) ou linfoma linfocítico de células pequenas (SLL) previamente não tratados com doença ativa em pacientes idosos fisicamente inaptos;

Estudos em humanos;

Estudos de eficácia e/ou segurança;

Estudos que avaliam o tratamento com ibrutinibe monoterapia;”

- Critérios de exclusão dos estudos (página 25):

“Para exclusão de publicações não pertinentes foram utilizados os seguintes critérios de exclusão:

Publicações menores que não agregavam dados novos relativamente a publicações anteriores;

Estudo não randomizado ou de braço único;

Estudo avaliando o ibrutinibe exclusivamente em terapia de combinação;

Estudo não apresentando resultados de eficácia.”

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, apesar de não descrita na seção métodos do documento, foi realizada pela tabela de risco de viés da Cochrane e apresentada nas páginas 31 e 40.

Proposta 3 (9701078_558451_PTC):

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Medline, Central (Cochrane Library), Medline (via Pubmed), Lilacs e Centre for Reviews and Dissemination (CRD), o proponente selecionou CINCO referências a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos estudos (página 30):

“Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECRs);

Envolvendo pacientes que apresentam LLC em uso de ibrutinibe como primeira linha de tratamento;

Comparação direta ou indireta sem restrições de desfechos e comparadores, incluindo avaliações de eficácia e segurança.”

- Critérios de exclusão dos estudos (página 30):

“Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos observacionais, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos sem grupo comparador.”

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada seguindo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde e apresentada no **Anexo 3**.

5.2. Avaliação crítica da demanda

A avaliação crítica da demanda apresentada pelo proponente está apresentada como *checklist* no **ANEXO 1** e está detalhada a seguir.

Foram feitas alterações no PICO para a avaliação crítica (**Quadro 3**).

Quadro 3. Pergunta estruturada (PICO) para elaboração do relatório de análise crítica

| | |
|---------------------------------|---|
| População | Pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) ou linfoma linfocítico de células pequenas (LLCP) sem terapia prévia |
| Intervenção (tecnologia) | Ibrutinibe (Imbruvica®) |
| Comparação | Clorambucil, bendamustina |
| Desfechos (outcomes) | Sobrevida global. Sobrevida livre de doença. Sobrevida livre de progressão Qualidade de vida. Eventos adversos. |
| Tipo de estudo | Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados; ensaios clínicos randomizados. |

Considerando a escassez de estudos e referências apresentados pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de confirmar a sensibilidade da busca. Para isso, uma nova estratégia de busca foi construída para as bases CENTRAL,

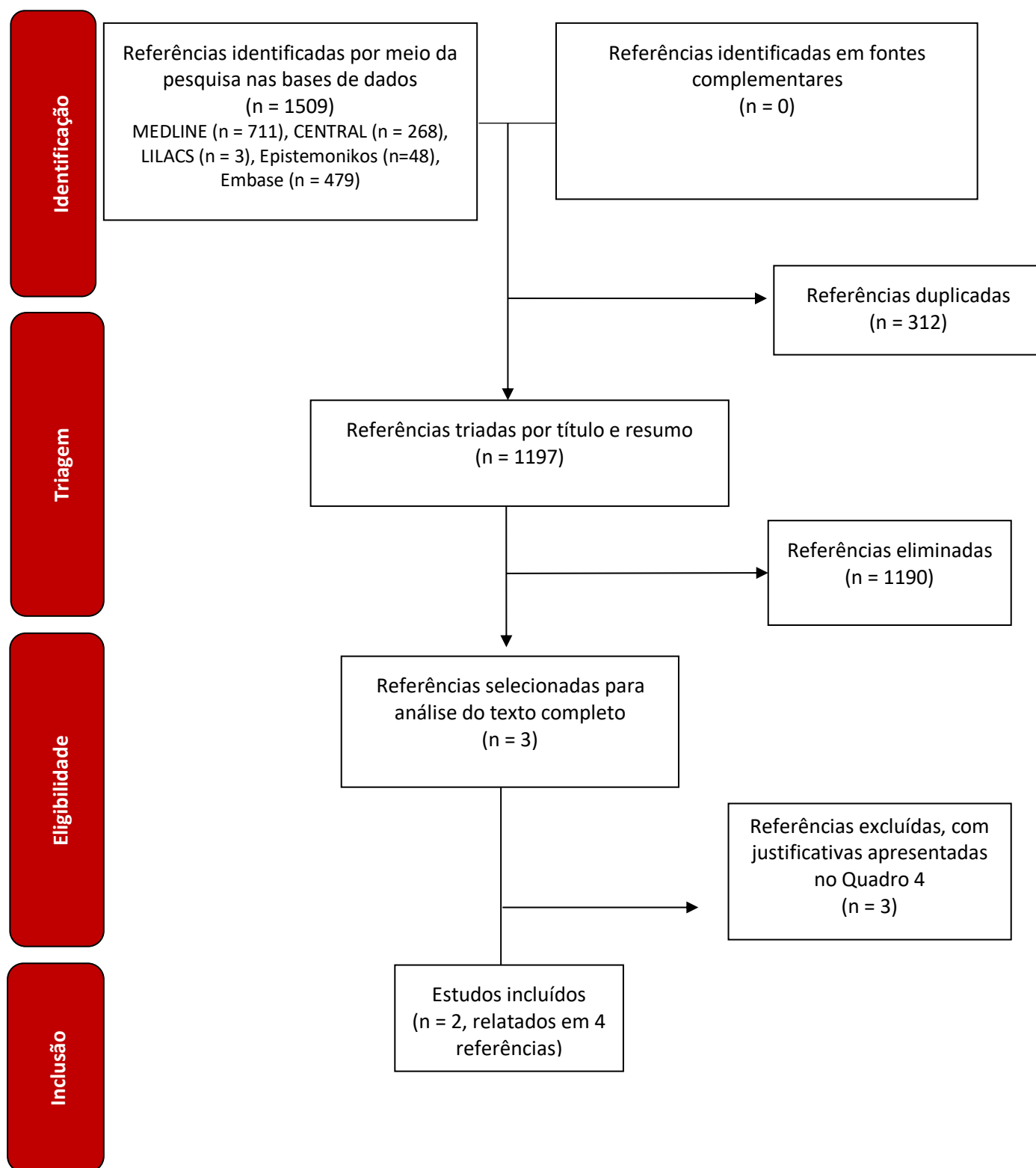
LILACS, e MEDLINE, Epistemonikos e Embase. As novas estratégias de busca foram construídas baseadas nos itens (P) e (I) do acrônimo PICO para a pergunta estruturada proposta por este relatório de avaliação crítica. Enfatiza-se aqui que não é recomendado o uso dos itens (C) e (O) para a construção da estratégia de busca [Higgins 2019].

O **Anexo 2** apresenta a comparação dos resultados das estratégias de busca dos proponentes (reproduzida em 19/04/2020) e das estratégias de busca propostas com base nas recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Higgins 2019].

Após a reprodução das novas estratégias de busca construídas, seguiu-se aqui para o processo de seleção de estudos de acordo os MESMOS critérios de elegibilidade apresentados pelos proponentes.

A seleção foi feita por um único parecerista (considerando o objetivo deste relatório, ela não foi realizada por dois pesquisadores independente) por meio da plataforma Rayyan [Ouzzani 2016]. O processo foi realizado em duas etapas. Na primeira etapa foi feita leitura dos títulos e resumos de todas as referências recuperadas para identificação das referências potencialmente elegíveis. Na segunda etapa, os textos completos das referências selecionadas foram avaliados para confirmação de elegibilidade. O fluxograma do processo de seleção dos estudos encontra-se na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos realizada durante o relatório de análise crítica



Com base no PICO apresentado por este relatório de avaliação crítica, assumindo limite para data de 04/05/2019 (conforme *template* do projeto), sem limite para *status* ou idioma da publicação, e utilizando estratégias de busca mais sensíveis, este relatório de avaliação crítica incluiu QUATRO referências a DOIS ensaios clínicos fase 3, que também foram incluídos pelos proponentes [Burger 2015; Burger 2018; Barr 2018; Woyach 2018]. O **Quadro 4** apresenta a comparação entre os estudos incluídos pelos proponentes e no presente relatório de análise crítica, considerando a data limite de 04/05/2019 para a publicação de estudos.

Quadro 4. Estudos/referências incluídos no parecer apresentado pelo proponente *versus* estudos incluídos neste relatório de avaliação crítica (considerando a data limite de 04/05/2019 para a publicação).

| | Estudo [referências] | Inclusão pelo proponente 1 (9736772_558451_PTC) | Inclusão pelo proponente 2 (9745843_558451_PTC) | Inclusão pelo proponente 3 (9701078_558451_PTC) | Inclusão no relatório de avaliação crítica |
|---|---------------------------------|--|--|--|---|
| 1 | Barr 2018 | Não | Não | Sim | Sim |
| 2 | Burger 2015 (RESONATE-2) | Sim | Sim | Sim | Sim |
| 3 | Burger 2018 (RESONATE-2) | Não | Sim | Sim | Sim |
| 4 | O'Brien 2018 | Sim | Não | | Não incluído (ausência de grupo comparador) |
| 5 | Van Sanden 2017 | Não | Não | Sim | Não (análise secundária do estudo RESONATE-2, utilizando comparação indireta). |
| 6 | Xu 2018 | Sim | Sim | Não | Não |

| | | | | | |
|---|-------------------|-----|-----|-----|-----|
| 7 | Woyach et al 2018 | Sim | Sim | Sim | Sim |
|---|-------------------|-----|-----|-----|-----|

O **ANEXO 2** descreve as principais características dos estudos incluído nesta análise crítica. Vale ressaltar que o estudo Woyach 2018 utilizou como comparador o bendamustine, tecnologia que não é mais comumente utilizada para tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica com um tratamento prévio. A comparação mais relevante para este relatório, considerando a perspectiva da saúde suplementar, é a apresentada pelo estudo RESONATE-2 (ibrutinibe versus clorambucil).

Para este formulário de avaliação crítica, foi realizada a avaliação do risco de viés pela ferramenta proposta pela Colaboração Cochrane [Higgins 2019]. Realizou-se a avaliação dos domínios ‘mascaramento de equipe/participantes’, mascaramento de avaliadores de desfechos’ e ‘dados incompletos’ não foram avaliados em nível de desfecho (separando-se desfechos objetivos e subjetivos) como recomendado pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Higgins 2019].

A avaliação completa e a justificativa para cada julgamento estão apresentadas no **Quadro 5**.

Quadro 5. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos

| ESTUDO RESONATE-2 | | |
|-------------------------------------|----------------------|---|
| Domínio | Risco de viés | Justificativa para o julgamento |
| Geração da sequência de alocação | Baixo | No protocolo do estudo, disponível como apêndice no site do NEJM, ressalta-se a utilização de uma central para randomizar os pacientes. A randomização foi estratificada e em blocos, para evitar disparidade no número de participantes nos centros. |
| Sigilo de alocação | Baixo | No protocolo do estudo, disponível como apêndice no site do NEJM, ressalta-se a utilização de uma central para randomizar os pacientes. A alocação foi feita pela central, e a probabilidade de quebra do sigilo é baixa. |
| Mascaramento participantes e equipe | Baixo | Comentário: Apesar do estudo ter sido aberto, o desfecho sobrevida global sofre pouca influência na falta de mascaramento. |

| | | |
|--|----------------|--|
| (desfechos objetivos: sobrevida global) | | |
| Mascaramento participantes e equipe (desfechos subjetivos: outros desfechos) | Alto | Comentário: Estudo aberto. |
| Mascaramento avaliadores do desfechos (desfechos objetivos: sobrevida global) | Baixo | Comentário: Apesar do estudo ter sido aberto, o desfecho sobrevida global sofre pouca influência na falta de mascaramento. |
| Mascaramento avaliadores do desfechos (desfechos subjetivos: outros desfechos) | Alto | Comentário: Estudo aberto. |
| Dados incompletos de desfechos | Incerto | Não está claro se houve perdas no estudo. As taxas de descontinuação no tratamento foram altas, o que pode impactar na estimativa dos achados (9% no grupo ibrutinibe e 23% no grupo clorambucil). |
| Relato seletivo | Baixo | Os desfechos foram relatados de forma clara e pré-planejados no protocolo. |
| Outras fontes de viés | Incerto | Comentário: o estudo foi planejado e conduzido pelo fabricante do medicamento. |
| ESTUDO WOYACH 2018 | | |

| Domínio | Risco de viés | Justificativa para o julgamento |
|---|----------------------|--|
| Geração da sequência de alocação | Baixo | “A dynamic randomization method was used, with stratification according to risk factors for CLL” No protocolo do estudo é citado a utilização de métodos dinâmicos de estratificação e mencionado a utilização de uma central de randomização. Provavelmente a geração da sequência randômica foi feita de maneira adequada, justificando o baixo risco de viés para este domínio. |
| Sigilo de alocação | Baixo | Alocação realizada por central. |
| Mascaramento participantes e equipe (desfechos objetivos: sobrevida global) | Baixo | Comentário: Apesar do estudo ter sido aberto, o desfecho sobrevida global sofre pouca influência na falta de mascaramento |
| Mascaramento participantes e equipe (desfechos subjetivos: outros desfechos) | Alto | Comentário: Estudo aberto. |
| Mascaramento avaliadores do desfechos (desfechos objetivos: sobrevida global) | Baixo | Comentário: Apesar do estudo ter sido aberto, o desfecho sobrevida global sofre pouca influência na falta de mascaramento |
| Mascaramento avaliadores do desfechos | Alto | Comentário: Estudo aberto. |

| | | |
|--|----------------|--|
| (desfechos subjetivos: outros desfechos) | | |
| Dados incompletos de desfechos | Baixo | O estudo teve poucas perdas (<10%) em cada braço. As taxas de descontinuação no tratamento foram altas, o que pode impactar na estimativa dos achados. |
| Relato seletivo | Baixo | Os desfechos foram relatados de forma clara e pré-planejados no protocolo. |
| Outras fontes de viés | Incerto | Comentário: o estudo foi planejado e conduzido pelo fabricante do medicamento. |

5.3. Resultados do estudo incluído

Os resultados do estudo foram descritos de maneira sumarizada considerando os seguintes desfechos de maior relevância clínica, como foco no paciente: sobrevida global, sobrevida livre progressão e eventos adversos. O **Quadro 6** apresenta os resultados dos desfechos para os estudos incluídos que possui dados disponíveis, lembrando da data de limite de inclusão de estudos de 04/05/2020.

Quadro 6. Resultados dos principais desfechos para os estudos incluídos

| Desfecho/Estudo | RESONATE-2 (estudo clínico fase 3) | Woyach 2018 (estudo clínico fase 3)* |
|------------------------|---|--|
| Sobrevida global | <p>Dados relatados em Burger 2015</p> <p>Mediana não atingida em nenhum dos grupos.</p> <p>Sobrevida em 24 meses: 98% ibrutinibe e 85% clorambucil.</p> <p>(Hazard ratio = 0.16 (IC 95% 0.05 a 0.56; P<0.001).</p> | <p>Sobrevida em 24 meses:</p> <p>95% bendamustina + rituximab e 90% ibrutinibe (p>0.65)</p> |

| | | |
|----------------------------|---|---|
| | 3 eventos no grupo ibrutinibe / 17 eventos no grupo clorambucil (18,4 meses de seguimento) | |
| Sobrevida livre progressão | <p>Ibrutinibe: Mediana não atingida</p> <p>Clorambucil: Mediana 18.9 meses</p> <p>Hazard ratio = 0.16 (IC 95% 0.09 a 0.28; P<0.001)</p> <p>Em 18 meses, a taxa de sobrevida livre de progressão no grupo ibrutinibe era de 90% e 52% no grupo clorambucil.</p> | <p>Pacientes com sobrevida livre de progressão em 24 meses:</p> <p>Ibrutinibe (87%) versus Bendamustina + rituximab (74%)</p> <p>Hazard ratio = 0.39 (IC 95% 0.26 a 0.58; P<0.001)</p> |
| Eventos adversos** | Os eventos adversos foram frequentes nos dois grupos. Os mais comuns foram: diarreia, fadiga, tosse, náusea, neutropenia, pneumonia. 5 pacientes no grupo ibrutinibe apresentaram carcinoma basocelular. | Os eventos adversos foram frequentes nos dois grupos. Os principais eventos graves foram: Eventos hemorrágicos grau 3 foram mais frequentes no grupo bendamustina (61%) do que no grupo ibrutinibe (41%) p<0.001. Fibrilação atrial de qualquer grau foi superior com ibrutinibe (17% versus 3%). |

HR: Hazard ratio; IC95%: Intervalo de confiança de 95%. *Nesta tabela foram apresentados apenas dados da comparação relevante deste estudo, na qual os efeitos do ibrutinibe podem ser avaliados de maneira isolada. **Uma lista completa dos eventos adversos, transcrita do artigo, pode ser encontrada nas páginas 40 e 41 do documento submetido pelo proponente 3 (9701078_558451_PTC).

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

Os proponentes apresentaram análises de custo efetividade, que foram avaliadas a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **Anexo 3** do presente documento.

Proposta 1 (9736772_511504_AE):

A avaliação de custo-efetividade apresentada pelo proponente foi construída considerando os seguintes parâmetros:

- Modelo: modelo de sobrevida particionado em 3 estados (livre de progressão, progressão, morte).
- Perspectiva: saúde suplementar
- Horizonte temporal: 10 anos.
- População-alvo: pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica sem terapia prévia
- Comparadores relevantes para este relatório: ibrutinibe versus bendamustina + rituximabe ou clorambucila + rituximabe
- Taxa de desconto anual: 5%
- Desfecho de efetividade: Anos de vida livre de progressão.
- Uso de recursos: foram incluídos apenas custos diretos (utilização de medicamentos).
- Custos: estimados a partir das tabelas da CMED (março/2019).

Como resultado da avaliação econômica, o proponente apresentou a razão de custo efetividade incremental apresentada na **Tabela 1**.

Tabela 1. Resultado do estudo de custo efetividade elaborado pelo proponente 1
(9736772_511504_AE)

| Item | Efetividade (Anos de vida livre de progressão) | Diferença de efetividade | Custo (reais) | Diferença de custo | Razão de custo efetividade incremental |
|--------------------------|---|--------------------------|---------------|--------------------|--|
| Ibrutinibe | 7,33 | 3,89 | 2.607.582,01 | 2.092.304,06 | 537.375,74 |
| Bendamustina + rituximab | 3,44 | | 515.277,95 | | |

| | | | | | |
|--------------------------|------|------|--------------|--------------|------------|
| | | | | | |
| Ibrutinibe | 7,33 | 5,76 | 2.607.582,01 | 2.008.772,24 | 348.641,50 |
| Clorambucila + rituximab | 1,57 | | 598.809,77 | | |

Na tabela apresentada pelo proponente (página 14) provavelmente há um erro de digitação, e a coluna que mostra a variação de efetividade está invertida (valores clorambucil trocado pelo da bendamustina). Na apresentação acima, os valores foram corrigidos e agora calculam corretamente os RCEIs relatados pelo proponente.

Nas páginas 15 a 22, o proponente apresenta uma série de análises de sensibilidade univariadas, alternando os valores dos parâmetros de custo adotados.

Proposta 2 (9745843 511504 AE):

A avaliação de custo-efetividade apresentada pelo proponente foi construída considerando os seguintes parâmetros:

- Modelo: modelo de sobrevida particionado em 3 estados (livre de progressão, progressão, morte).
- Perspectiva: saúde suplementar
- Horizonte temporal: 20 anos.
- População-alvo: pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica sem terapia prévia
- Comparadores relevantes para este relatório: ibrutinibe versus bendamustina + rituximabe ou clorambucila + rituximabe
- Taxa de desconto anual: 5%
- Desfecho de efetividade: Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ) e Anos de vida ganho (para este relatório, serão reportados apenas o AVAQ, por ser o desfecho de maior relevância clínica).
- Uso de recursos: foram incluídos custos diretos (utilização de medicamentos), custos de procedimentos no acompanhamento da doença, custo relacionados a eventos adversos e fim de vida.

- Custos: estimados de medicamentos a partir das tabelas da CMED (outubro/2018); custos relacionados a eventos adversos e fim de vida foram realizados por técnica de micro-custeio e consulta a especialistas; custos de procedimentos de acompanhamento de doença foram avaliados por consulta a especialistas ou pela 5ª edição da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente apresentou a razão de custo efetividade incremental apresentada na **Tabela 2**.

Tabela 2. Resultado do estudo de custo efetividade elaborado pelo proponente 2
(9745843_511504_AE)

| Item | Efetividade (AVAQ) | Diferença de efetividade | Custo (reais) | Diferença de custo | Razão de custo efetividade incremental |
|--------------------------|--------------------|--------------------------|---------------|--------------------|--|
| Ibrutinibe | 5,97 | 2,86 | 1.945.417 | 1.763.387 | 615.521 |
| Bendamustina + rituximab | 3,11 | | 182.030 | | |
| | | | | | |
| Ibrutinibe | 5,97 | 2,01 | 1.945.417 | 1.707.426 | 849.979 |
| Clorambucila + rituximab | 3,96 | | 237.991 | | |

Nas páginas 24 a 28, o proponente apresenta análise de sensibilidade determinística, alternando os valores dos parâmetros de custo e efetividade adotados.

Proposta 3 (9701078 511504 AE):

A avaliação de custo-efetividade apresentada pelo proponente foi construída considerando os seguintes parâmetros:

- Modelo: modelo de sobrevida particionado em 3 estados (livre de progressão, progressão, morte).
- Perspectiva: saúde suplementar
- Horizonte temporal: 20 anos.
- População-alvo: pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica sem terapia prévia
- Comparadores relevantes para este relatório: ibrutinibe versus bendamustina + rituximabe ou clorambucila

- Taxa de desconto anual: 5%
- Desfecho de efetividade: Sobrevida livre de progressão
- Uso de recursos: foram incluídos custos diretos (utilização de medicamentos), custos de procedimentos no acompanhamento e manejo da doença, custo relacionados a eventos adversos e fim de vida.
- Custos: estimados de medicamentos a partir das tabelas da CMED (outubro/2018); custos de procedimentos de acompanhamento de doença foram avaliados por consulta a especialistas ou pela 5ª edição da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. Não estão referenciados os custos relacionados a eventos adversos.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente apresentou a razão de custo efetividade incremental apresentada na **Tabela 3**.

Tabela 3. Resultado do estudo de custo efetividade elaborado pelo proponente 2
(9701078_511504_AE)

| Item | Efetividade (Anos de vida livre de progressão) | Diferença de efetividade | Custo (reais) | Diferença de custo | Razão de custo efetividade incremental |
|-----------------------------|--|--------------------------------|---------------|-----------------------|---|
| Ibrutinibe | Não relatado | 3,29 | 4.969.290,88 | 1.097.020,30 | 333.204,39 |
| Bendamustina + rituximab | Não relatado | | 3.872.270,57 | | |
| | | | | | |
| Ibrutinibe | Não relatado | 6,22 | 4.969.290,88 | 2.415.807,93 | 388.534,29 |
| Clorambucila | Não relatado | | 2.553.482,95 | | |

Nas páginas 18 a 22, o proponente apresenta análise de sensibilidade determinística, alternando os valores dos parâmetros de custo e efetividade adotados.

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

As análises do impacto orçamentário (AIO) apresentada pelos proponentes foram avaliadas a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **Anexo 4** do presente documento.

Como foram analisadas três propostas (9736772_558454_AIO, 9745843_558454_AIO, 9701078_558454_AIO), este relatório de avaliação crítica apresenta uma proposta de nova AIO (reproduzida na planilha padrão da ANS, utilizando como base parâmetros apresentados pelos proponentes).

- 1) Definição da doença: pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica sem tratamento prévio. Foi mantida a mesma população para a AIO proposta. Não foram considerados análises de subgrupo com pacientes com deleção do 17p, pois a proposta de alteração de DUT não delimita este subgrupo.
- 2) Modelo: Os três utilizaram o software Excel para apresentar AIO.
- 3) Perspectiva: saúde suplementar.
- 4) Horizonte temporal: cinco anos.
- 5) Cenários adotados para comparação
 - Cenário referência (A): cenário atual no qual o reembolso do novo tratamento não é realizado;
 - Cenário projetado (B): simula o reembolso do ibrutinibe (participação progressiva).
- 6) Comparador: Assumiu-se aqui os comparadores mais relevantes para o sistema da saúde suplementar (bendamustina + rituximab e clorambucil). Dois proponentes (9736772_558454_AIO, 9745843_558454_AIO) também adicionaram o obitinuzumabe, mas ele não foi considerado neste relatório de avaliação crítica.
- 7) Participação no mercado: A estimativa da participação de mercado foi muito divergente entre os proponentes, tanto para o cenário atual quanto para o cenário projetado. As estimativas do

market share atual da bendamustina+rituximab em duas propostas foram de 10% (9736772_558454_AIO, 9745843_558454_AIO), enquanto que na proposta 3 a estimativa foi de 80% (9701078_558454_AIO). O *market share* em 5 anos do cenário projeto também foi baixo para as 3 propostas (35 a 60%). Devido ao benefício clínico expressivo da intervenção, é proposto neste relatório um *market share* projetado maior para o ibrutinibe. A **Tabela 4** apresenta a progressão estimada de participação no mercado proposta para este relatório de avaliação crítica.

Tabela 4. Progressão estimada de participação no mercado.

| Cenário A – atual | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
|---------------------------------|------|------|------|------|------|
| Clorambucil | 50% | 50% | 50% | 50% | 50% |
| Bendamustina + rituximab | 50% | 50% | 50% | 50% | 50% |
| Ibrutinibe | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Cenário B – projetado | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
| Clorambucil | 45% | 35% | 25% | 15% | 5% |
| Bendamustina + rituximab | 45% | 35% | 25% | 15% | 5% |
| Ibrutinibe | 10% | 30% | 50% | 70% | 90% |

- 8) Delimitação da população de interesse: A estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento foi realizada a partir da abordagem epidemiológica pelos três proponentes. As estimativas foram relativamente similares, com um número estimado de pacientes elegíveis no primeiro ano de 684, 728 e 805 pacientes. O **Quadro 8** apresenta a estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento com ibrutinibe entre os anos 2021 e 2025, atendidos pela saúde suplementar que foi utilizada para este relatório de avaliação crítica (o mesmo utilizado pelo proponente 2 e apresentado nas páginas 4 a 6 do documento submetido 9745843_558454_AIO).

Quadro 7. Estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento com ibrutinibe, atendidos pela saúde suplementar.

| Ano | Total |
|-------------|-------|
| 2021 | 684 |

| | |
|-------------|-----|
| 2022 | 690 |
| 2023 | 696 |
| 2024 | 702 |
| 2025 | 708 |

9) Custos considerados: Os custos anuais de tratamento para cada alternativa foram relativamente similares entre as propostas. A estimativa de custo para o primeiro do ibrutinibe foi de R\$ 440.769 (9736772_558454_AIO), R\$ 421.670 (9745843_558454_AIO) e R\$ 500.897 (9701078_558454_AIO). O custo considerado neste relatório é o mesmo apresentado pela proposta 1 (apresentado nas páginas 9 a 14 do documento submetido 9736772_558454_AIO).

A análise de impacto orçamentário proposta foi realizada na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados na **Tabela 5**.

Tabela 5. Análise de impacto orçamentário

| Ano | Impacto orçamentário cenário atual | Impacto orçamentário Cenário projetado com ibrutinibe | Impacto orçamentário incremental |
|--------------|---|--|---|
| 2020 | 163.013.958,00 | 180.973.917,00 | 17.959.959,00 |
| 2021 | 164.443.905,00 | 218.796.412,50 | 54.352.507,50 |
| 2022 | 165.873.852,00 | 257.249.082,00 | 91.375.230,00 |
| 2023 | 167.303.799,00 | 296.331.925,50 | 129.028.126,50 |
| 2024 | 168.733.746,00 | 336.044.943,00 | 167.311.197,00 |
| Total | 829.369.260,00 | 1.289.396.280,00 | 460.027.020,00 |

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE).*

O NICE possui avaliação de 2017 do Ibrutinibe para pacientes com LLC e deleção do 17p sem tratamento prévio. A recomendação é favorável, porém mediante a negociação de desconto com a indústria farmacêutica (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta429/chapter/1-Recommendations>).

Esta avaliação se refere apenas a um subgrupo da população englobada neste relatório de avaliação crítica. Há uma página no NICE avaliando para qualquer paciente com LLC, porém é afirmado na página que o NICE não realizou a avaliação pois o proponente não apresentou evidências de efetividade (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta452>).

- *A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*

O CADTH possui avaliação de 2016 do Ibrutinibe para pacientes com LLC sem tratamento prévio. Na recomendação final, é recomendada a utilização do ibrutinibe em pacientes inelegíveis ao tratamento com fludarabina, porém mediante a negociação de custo a um limiar aceitável. (<https://www.cadth.ca/imbruvica-chronic-lymphocytic-leukemia-previously-untreated-details>)

- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec)

Até a presente data não foi identificado, no website da Conitec, um documento de avaliação da incorporação do ibrutinibe para pacientes com LLC sem tratamento prévio.

5.7. Implementação

Não foram identificadas particularidades na implementação da tecnologia como, por exemplo, necessidade de adequação de infraestrutura para a sua correta utilização, equipamentos, uso de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas, outros insumos e capacitação de recursos humanos.

5.8. Considerações finais

Esta análise crítica identificou dois ensaios clínicos fase 3 com resultados divulgados, financiado pelo fabricante. Nestes dois ensaios clínicos, o ibrutinibe foi utilizado em pacientes idosos com LLC não tratada previamente e comparado com o clorambucil (um ECR, 547 participantes) e com a bendamustina + rituximab (um ECR, 269 participantes). Em ambos os estudos, foi encontrado benefício de sobrevida livre de progressão favorecendo o ibrutinibe. O benefício na sobrevida global foi encontrado apenas na comparação ibrutinibe versus clorambucil. Eventos adversos (incluindo-se eventos adversos graves) foram frequentes tanto com ibrutinibe quanto com os comparadores. As análises de custo efetividade apresentada pelos proponentes mostram um RCEI alto, devido ao custo elevado da intervenção. O impacto orçamentário projetado por este relatório de avaliação crítica estimou um impacto de 460.027.020,00 em 5 anos. Para a possível incorporação desta tecnologia deve-se levar em conta (1) o possível benefício clínico frente aos comparadores, (2) o custo elevado

do tratamento anual para cada paciente, (3) o possível custo de oportunidade em se incorporar uma tecnologia com preço tão elevado, (4) a ausência de mecanismos de negociação de preço pelo atual formato de incorporação da ANS.

6. REFERÊNCIAS

Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: Extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica*. 2018;103(9):1502–10.

Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425–37.

Burger J, Barr P, Robak T, et al. Ibrutinib for first-line treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): a 4-year experience from the RESONATE-2 study. In: European Hematology Association. 2018.

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.

O’Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood*. 2018;131(17):1910–9.

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.

Van Sanden S, Baculea S, Diels J, Cote S. Comparative Efficacy of Ibrutinib Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther*. 2017;34(7):1650–61.

Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018 ;379(26):2517–28.

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 metaanalysis. J Comp Eff Res. 2018;7(5):421–41.

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

| Seção/Item | Item nº | Conteúdo para Verificação | Sim | Não | Parcial | NA | Pág.nº |
|--------------------------|---------|---|-----|-----|---------|----|--------|
| Informações preliminares | | | | | | | |
| Dados de contato | 1 | Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais. | x | | | | 1-2 |
| Autores | 2 | Identifica os autores. | | x | | | |
| Conflito de interesse | 3 | Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo. | | x | | | |
| Resumo executivo | 4.1 | Apresenta um resumo executivo estruturado. | | | x | | 7-8 |
| | 4.2 | O resumo executivo está em linguagem acessível. | x | | | | 7-8 |
| Contextualização | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|--|-----|---|---|---|--|--|-------|
| Contexto | 5 | Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC. | x | | | | 1-2 |
| Pergunta do PTC | 6 | Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica. | x | | | | 33-34 |
| Métodos | | | | | | | |
| Fontes de informação e estratégia de busca | 7.1 | Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas. | x | | | | 34-35 |
| | 7.2 | Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas. | | x | | | 34-35 |
| | 7.3 | Indica a data em que a busca foi realizada. | x | | | | 34 |
| | 7.4 | Utiliza busca sem restrição de data. | x | | | | 34 |
| | 7.5 | Utiliza busca sem restrição de idioma. | x | | | | 34 |
| Etapas e critérios na seleção de estudos | 8.1 | Apresenta critérios para inclusão de estudos. | x | | | | 33 |
| | 8.2 | Apresenta critérios para exclusão de estudos. | x | | | | 33 |
| | 8.3 | Indica os desenhos de estudo considerados. | x | | | | 33 |
| | 8.4 | Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa. | x | | | | 33 |

| | | | | | | | |
|--|-----|---|---|---|---|--|---------|
| | 8.5 | Apresenta a lista completa dos estudos incluídos. | | x | | | |
| | 8.6 | Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão. | x | | | | Anexo 1 |
| Avaliação e interpretação das evidências | 9.1 | Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos. | x | | | | |
| | 9.2 | Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado. | | x | | | - |
| | 9.3 | Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos. | x | | | | 36-75 |
| | 9.4 | Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança). | x | | | | 36-75 |
| Discussão | | | | | | | |
| Discussão dos resultados | 10 | Discute os resultados dos estudos incluídos. | | | x | | 96 |
| Conclusões/recomendações do PTC | 11 | Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC. | | | x | | 96 |
| Relevância clínica | 12 | As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados. | | x | | | - |
| Recomendações para ações futuras | 13 | Faz recomendações para ações futuras. | x | | | | 96 |

| | | | | | | | |
|------------------|----|--|---|---|--|--|--------|
| Contextualização | 14 | Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar. | | x | | | |
| Outros | | | | | | | |
| Referências | 15 | Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo. | x | | | | 97-106 |

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

| Item nº | Não / Parcial | Justificativa |
|---------|---------------|--|
| 4.1 | Parcial | Resumo não estruturado |
| 7.2 | Não | Não há sinônimos utilizados na busca da Cochrane Library, busca pouco sensível nesta base. |
| 9.2 | Não | Não foi encontrada avaliação formal da qualidade metodológica. |
| 10 | Parcial | Não considera as limitações do parecer ao discutir os resultados e fazer recomendações |

| Seção/Item | Item nº | Conteúdo para Verificação | Sim | Não | Parcial | NA | Pág.nº |
|--------------------------|---------|---|-----|-----|---------|----|--------|
| Informações preliminares | | | | | | | |
| Dados de contato | 1 | Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais. | | x | | | - |
| Autores | 2 | Identifica os autores. | | x | | | - |
| Conflito de interesse | 3 | Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo. | | x | | | - |
| Resumo executivo | 4.1 | Apresenta um resumo executivo estruturado. | | | x | | 5 |
| | 4.2 | O resumo executivo está em linguagem acessível. | x | | | | 5 |
| Contextualização | | | | | | | |
| Contexto | 5 | Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC. | | x | | | - |
| Pergunta do PTC | 6 | Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica. | x | | | | 24-25 |
| Métodos | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|--|-----|---|---|---|--|--|----|
| Fontes de informação e estratégia de busca | 7.1 | Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas. | | x | | | 26 |
| | 7.2 | Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas. | | x | | | 26 |
| | 7.3 | Indica a data em que a busca foi realizada. | x | | | | 26 |
| | 7.4 | Utiliza busca sem restrição de data. | | x | | | - |
| | 7.5 | Utiliza busca sem restrição de idioma. | | x | | | - |
| Etapas e critérios na seleção de estudos | 8.1 | Apresenta critérios para inclusão de estudos. | x | | | | 25 |
| | 8.2 | Apresenta critérios para exclusão de estudos. | x | | | | 25 |
| | 8.3 | Indica os desenhos de estudo considerados. | x | | | | 25 |
| | 8.4 | Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa. | x | | | | 25 |
| | 8.5 | Apresenta a lista completa dos estudos incluídos. | x | | | | 28 |
| | 8.6 | Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão. | | x | | | |

| | | | | | | | |
|--|-----|---|---|---|---|--|---------|
| Avaliação e interpretação das evidências | 9.1 | Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos. | x | | | | |
| | 9.2 | Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado. | x | | | | 31 e 40 |
| | 9.3 | Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos. | x | | | | 29-44 |
| | 9.4 | Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança). | x | | | | 29-44 |
| Discussão | | | | | | | |
| Discussão dos resultados | 10 | Discute os resultados dos estudos incluídos. | x | | | | 44-47 |
| Conclusões/recomendações do PTC | 11 | Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC. | | | x | | 44-47 |
| Relevância clínica | 12 | As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados. | | | x | | 44-47 |
| Recomendações para ações futuras | 13 | Faz recomendações para ações futuras. | x | | | | 44-47 |
| Contextualização | 14 | Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar. | | x | | | - |
| Outros | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|-------------|----|--|---|--|--|--|-------|
| Referências | 15 | Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo. | x | | | | 60-66 |
|-------------|----|--|---|--|--|--|-------|

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

| Item nº | Não / Parcial | Justificativa |
|-----------|---------------|---|
| 4.1 | Parcial | Resumo não estruturado |
| 7.1 e 7.2 | Não | Não foi considerada uma base essencial (Embase). Não há sinônimos utilizados na busca da Cochrane Library, busca pouco sensível nesta base. |
| 10-12 | Parcial | Não considera as limitações do parecer ao discutir os resultados e fazer recomendações |

Estudo em análise: Ibrutinibe em primeira linha para pacientes com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (9701078_558451_PTC)

| Seção/Item | Item nº | Conteúdo para Verificação | Sim | Não | Parcial | NA | Pág.nº |
|---------------------------------|---------|---|-----|-----|---------|----|--------|
| Informações preliminares | | | | | | | |
| Dados de contato | 1 | Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais. | | x | | | - |
| Autores | 2 | Identifica os autores. | | x | | | |

| | | | | | | | |
|--|-----|---|---|---|--|--|-------|
| Conflito de interesse | 3 | Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo. | | x | | | |
| Resumo executivo | 4.1 | Apresenta um resumo executivo estruturado. | x | | | | 8 |
| | 4.2 | O resumo executivo está em linguagem acessível. | x | | | | 8 |
| Contextualização | | | | | | | |
| Contexto | 5 | Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC. | | x | | | - |
| Pergunta do PTC | 6 | Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica. | x | | | | 25 |
| Métodos | | | | | | | |
| Fontes de informação e estratégia de busca | 7.1 | Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas. | | x | | | 26 |
| | 7.2 | Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas. | | x | | | 27-30 |
| | 7.3 | Indica a data em que a busca foi realizada. | x | | | | 26 |
| | 7.4 | Utiliza busca sem restrição de data. | x | | | | 26 |
| | 7.5 | Utiliza busca sem restrição de idioma. | x | | | | 26 |

| | | | | | | | |
|--|-----|---|---|--|--|--|-------|
| Etapas e critérios na seleção de estudos | 8.1 | Apresenta critérios para inclusão de estudos. | x | | | | 30 |
| | 8.2 | Apresenta critérios para exclusão de estudos. | x | | | | 30 |
| | 8.3 | Indica os desenhos de estudo considerados. | x | | | | 30 |
| | 8.4 | Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa. | x | | | | 30 |
| | 8.5 | Apresenta a lista completa dos estudos incluídos. | x | | | | 33-34 |
| | 8.6 | Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão. | x | | | | 84-85 |
| Avaliação e interpretação das evidências | 9.1 | Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos. | x | | | | |
| | 9.2 | Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado. | x | | | | 82-83 |
| | 9.3 | Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos. | x | | | | 34-54 |
| | 9.4 | Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança). | x | | | | 34-54 |
| Discussão | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|----------------------------------|----|--|---|---|---|--|-------|
| Discussão dos resultados | 10 | Discute os resultados dos estudos incluídos. | | | x | | 67 |
| Conclusões/recomendações do PTC | 11 | Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC. | | | x | | 67 |
| Relevância clínica | 12 | As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados. | | x | | | - |
| Recomendações para ações futuras | 13 | Faz recomendações para ações futuras. | x | | | | 67 |
| Contextualização | 14 | Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar. | | x | | | - |
| Outros | | | | | | | |
| Referências | 15 | Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo. | x | | | | 68-79 |

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

| Item nº | Não / Parcial | Justificativa |
|---------|---------------|---|
| 7.2 | Não | Não há sinônimos utilizados na busca da Cochrane Library. Não considerou uma base essencial (Embase). |
| 10 | Parcial | Não considera as limitações do parecer ao discutir os resultados e fazer recomendações |

Anexo 2. Resultados comparativos entre as estratégias de busca dos proponentes (reproduzida em 19/05/2020) e as estratégias de busca propostas (reproduzida em 19/05/2020).

| Base de dados | Estratégia do proponente 1 (9736772_558451_PT C) | Resultados | Estratégia do proponente 2 | Resultados | Estratégia do proponente 3 | Resultados | Estratégias de busca proposta | Resultados |
|------------------|---|------------|--|------------|---|------------|---|------------|
| Cochrane library | ‘ibrutinib’ OR ‘imbruvica’ | 466 | “Ibrutinib” em título, abstract e palavras-chave | 466 | (Chronic lymphocytic leukemia) AND (ibrutinib OR imbruvica) | 247 | #1 MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees #2 (Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B Cell) OR (Lymphoma, Lymphocytic, Well-Differentiated) OR (Lymphoma, Lymphoplasmacytoid, CLL) OR (Lymphoma, Small Lymphocytic) OR (Lymphocytic Lymphoma, Small) OR | 268 |

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | (Lymphocytic Lymphomas, Small) OR (Lymphomas, Small Lymphocytic) OR (Small Lymphocytic Lymphoma) OR (Small Lymphocytic Lymphomas) OR (Lymphoma, Small Lymphocytic, Plasmacytoid) OR (Lymphoma, Small- Cell) OR (Lymphoma, Small Cell) OR (Lymphomas, Small- Cell) OR (Small-Cell Lymphomas) OR (Lymphoplasmacytoid Lymphoma, CLL) OR (CLL Lymphoplasmacytoid Lymphoma) OR (CLL Lymphoplasmacytoid Lymphomas) OR | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|
| | | | | | | | (Lymphoma, CLL Lymphoplasmacytoid OR (Lymphomas, CLL Lymphoplasmacytoid) OR (Lymphoplasmacytoid Lymphomas, CLL) OR (Small-Cell Lymphoma) OR (Small Cell Lymphoma) OR (Lymphoblastic Leukemia, Chronic) OR (Chronic Lymphoblastic Leukemia) OR (Chronic Lymphoblastic Leukemias) OR (Leukemias, Chronic Lymphoblastic) OR (Lymphoblastic Leukemias, Chronic) OR (Lymphocytic Leukemia, Chronic) OR (Lymphocytic | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|
| | | | | | | | <p>Leukemia, Chronic, B Cell) OR (Lymphocytic Leukemia, Chronic, B- Cell) OR (Lymphocytic Lymphoma) OR (Lymphocytic Lymphomas) OR (Lymphomas, Lymphocytic) OR (Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Well Differentiated) OR (Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Well-Differentiated) OR (Lymphocytic Lymphoma, Well Differentiated) OR (Lymphocytic Lymphoma, Well- Differentiated) OR (Lymphocytic Lymphomas, Well- Differentiated) OR</p> | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | (Lymphoma, Well-Differentiated Lymphocytic) OR (Lymphomas, Well-Differentiated Lymphocytic) OR (Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma) OR (Well-Differentiated Lymphocytic Lymphomas) OR (Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Well Differentiated) OR (B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia) OR (B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia) OR (B-Cell Leukemia, Chronic) OR (B Cell Leukemia, | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|
| | | | | | | | <p>Chronic) OR (B-Cell Leukemias, Chronic) OR (Chronic B-Cell Leukemia) OR (Chronic B-Cell Leukemias) OR (Leukemia, Chronic B- Cell) OR (Leukemias, Chronic B-Cell) OR (B- Cell Malignancy, Low- Grade) OR (B- Lymphocytic Leukemia, Chronic) OR (B Lymphocytic Leukemia, Chronic) OR (B- Lymphocytic Leukemias, Chronic) OR (Chronic B- Lymphocytic Leukemia) OR (Chronic B-Lymphocytic Leukemias) OR (Leukemia, Chronic B- Lymphocytic) OR (Leukemias, Chronic B-</p> | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | Lymphocytic) OR (Chronic Lymphocytic Leukemia) OR (Chronic Lymphocytic Leukemias) OR (Lymphocytic Leukemias, Chronic) OR (Diffuse Well- Differentiated Lymphocytic Lymphoma) OR (Diffuse Well Differentiated Lymphocytic Lymphoma) OR (Disrupted In B-Cell Malignancy) OR (Leukemia, B Cell, Chronic) OR (Leukemia, B-Cell, Chronic) OR (Leukemia, Chronic Lymphatic) OR (Leukemia, Chronic | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|
| | | | | | | | <p>Lymphocytic) OR (Leukemia, Chronic Lymphocytic, B-Cell) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Chronic) OR (Leukemia, Lymphocytic, Chronic) OR (Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Well-Differentiated) OR (Lymphoma, Lymphocytic, Well Differentiated)</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 "PCI 32765" OR "PCI32765" OR "PCI- 32765" OR ibrutinib OR ibrutinibe OR imbruvica #5 #3 AND #4</p> | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|

| | | | | | | | | |
|---------------|---|-----|---------------|---|---------------|---|---|-----|
| | | | | | | | | |
| Epistemonikos | Não realizada | - | Não realizada | - | Não realizada | - | "PCI 32765" OR "PCI32765" OR "PCI- 32765" OR ibrutinib OR ibrutinibe OR imbruvica | 48 |
| Embase | ('ibrutinib'/exp OR '1 [3 [4 amino 3 (4 phenoxyphenyl) 1h pyrazolo [3, 4 d] pyrimidin 1 yl] 1 piperidiny] 2 propen 1 one' OR '1 [3 [4 amino 3 (4 phenoxyphenyl) 1h pyrazolo [3, 4 d] pyrimidin 1 yl] 1 piperidiny] prop 2 en 1 one' OR '1 [3 [4 amino 3 (4 phenoxyphenyl) | 184 | Não realizada | - | Não realizada | - | #1 'chronic lymphatic leukemia'/exp OR (Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B Cell) OR (Lymphoma, Lymphocytic, Well- Differentiated) OR (Lymphoma, Lymphoplasmacytoid, CLL) OR (Lymphoma, Small Lymphocytic) OR (Lymphocytic Lymphoma, Small) OR (Lymphocytic Lymphomas, Small) OR (Lymphomas, Small | 479 |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 1h pyrazolo [3, 4 d] pyrimidin 1 yl] piperidin 1 yl] prop 2 en 1 one' OR 'cra 032765' OR 'cra032765' OR 'ibrutinib' OR 'imbruvica' OR 'pci 32765' OR 'pci 32765 00' OR 'pci 32765-00' OR 'pci32765' OR 'pci32765 00' OR 'pci32765-00') AND ('systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis') | | | | | | Lymphocytic) OR (Small Lymphocytic Lymphoma) OR (Small Lymphocytic Lymphomas) OR (Lymphoma, Small Lymphocytic, Plasmacytoid) OR (Lymphoma, Small- Cell) OR (Lymphoma, Small Cell) OR (Lymphomas, Small- Cell) OR (Small-Cell Lymphomas) OR (Lymphoplasmacytoid Lymphoma, CLL) OR (CLL Lymphoplasmacytoid Lymphoma) OR (CLL Lymphoplasmacytoid Lymphomas) OR (Lymphoma, CLL Lymphoplasmacytoid) OR (Lymphomas, CLL | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|
| | | | | | | | Lymphoplasmacytoid) OR (Lymphoplasmacytoid Lymphomas, CLL) OR (Small-Cell Lymphoma) OR (Small Cell Lymphoma) OR (Lymphoblastic Leukemia, Chronic) OR (Chronic Lymphoblastic Leukemia) OR (Chronic Lymphoblastic Leukemias) OR (Leukemias, Chronic Lymphoblastic) OR (Lymphoblastic Leukemias, Chronic) OR (Lymphocytic Leukemia, Chronic) OR (Lymphocytic Leukemia, Chronic, B Cell) OR (Lymphocytic Leukemia, Chronic, B- | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | Cell) OR (Lymphocytic Lymphoma) OR (Lymphocytic Lymphomas) OR (Lymphomas, Lymphocytic) OR (Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Well Differentiated) OR (Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Well-Differentiated) OR (Lymphocytic Lymphoma, Well Differentiated) OR (Lymphocytic Lymphoma, Well- Differentiated) OR (Lymphocytic Lymphomas, Well- Differentiated) OR (Lymphoma, Well- Differentiated Lymphocytic) OR | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|
| | | | | | | | (Lymphomas, Well-Differentiated Lymphocytic) OR (Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma) OR (Well-Differentiated Lymphocytic Lymphomas) OR (Lymphoma, Lymphocytic) OR (Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Well Differentiated) OR (B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia) OR (B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia) OR (B-Cell Leukemia, Chronic) OR (B Cell Leukemia, Chronic) OR (B-Cell Leukemias, Chronic) OR (Chronic B-Cell | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|
| | | | | | | | <p>Leukemia) OR (Chronic B-Cell Leukemias) OR (Leukemia, Chronic B-Cell) OR (Leukemias, Chronic B-Cell) OR (B-Cell Malignancy, Low-Grade) OR (B-Lymphocytic Leukemia, Chronic) OR (B-Lymphocytic Leukemia, Chronic) OR (B-Lymphocytic Leukemias, Chronic) OR (Chronic B-Lymphocytic Leukemia) OR (Chronic B-Lymphocytic Leukemias) OR (Leukemia, Chronic B-Lymphocytic) OR (Leukemias, Chronic B-Lymphocytic) OR (Chronic Lymphocytic Leukemia) OR (Chronic</p> | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|
| | | | | | | | Lymphocytic Leukemias) OR (Lymphocytic Leukemias, Chronic) OR (Diffuse Well- Differentiated Lymphocytic Lymphoma) OR (Diffuse Well Differentiated Lymphocytic Lymphoma) OR (Disrupted In B-Cell Malignancy) OR (Leukemia, B Cell, Chronic) OR (Leukemia, B-Cell, Chronic) OR (Leukemia, Chronic Lymphatic) OR (Leukemia, Chronic Lymphocytic) OR (Leukemia, Chronic Lymphocytic, B-Cell) | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | <p>OR (Leukemia, Lymphoblastic, Chronic) OR (Leukemia, Lymphocytic, Chronic) OR (Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Well-Differentiated) OR (Lymphoma, Lymphocytic, Well Differentiated)</p> <p>#2 'ibrutinib'/exp OR 'pci 32765' OR 'pci32765' OR 'pci- 32765' OR ibrutinib OR ibrutinibe OR imbruvica</p> <p>#3 #1 AND #2 #4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p> | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|
| | | | | | | | #5 'clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomi?ed controlled' NEXT/1 trial* OR rct OR 'randomly allocated' OR 'allocated randomly' OR 'random allocation' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|

| | | | | | | | | |
|---------|---|-----|--|-----|--|-----|--|---------------------|
| | | | | | | | NEAR/1 blind* OR placebo* #6 #5 AND #4 | |
| LILACS | "Ibrutinib" em título, abstract e palavras- chave | 3 | Não Realizada | - | ("Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell" OR "Leucemia Linfocítica Crônica de Células B" OR "Leucemia Linfocítica Crônica de Células B") AND ("ibrutinibe" OR "imbruvica") | 0 | #1 "PCI 32765" OR "PCI32765" OR "PCI- 32765" OR ibrutinib OR ibrutinibe OR imbruvica | 3 |
| MEDLINE | ("ibrutinib" OR "imbruvica") AND ((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind | 635 | ("PCI 32765" OR "PCI 32765"[All Fields] OR "ibrutinib"[All Fields]) AND ("random allocation"[MeS H Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR | 106 | ((("Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B Cell" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Well- Differentiated" OR "Lymphoma, Lymphoplasmacytoid, CLL" OR "Lymphoma, | 579 | #1 "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh] OR (Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B Cell) OR (Lymphoma, Lymphocytic, Well- Differentiated) OR (Lymphoma, Lymphoplasmacytoid, CLL) OR (Lymphoma, Small Lymphocytic) OR | #5 = 697 #6 = 14 |

| | | | | | | |
|--|--|---|--|---|--|--|
| method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR | | "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[Al l Fields]) | | Small Lymphocytic" OR "Lymphocytic Lymphoma, Small" OR "Lymphocytic Lymphomas, Small" OR "Lymphomas, Small Lymphocytic" OR "Small Lymphocytic Lymphoma" OR "Small Lymphocytic Lymphomas" OR "Lymphoma, Small Lymphocytic, Plasmacytoid" OR "Lymphoma, Small- Cell" OR "Lymphoma, Small Cell" OR "Lymphomas, Small- Cell" OR "Small-Cell Lymphomas" OR "Lymphoplasmacytoid Lymphoma, CLL" OR "CLL | (Lymphocytic Lymphoma, Small) OR (Lymphocytic Lymphomas, Small) OR (Lymphomas, Small Lymphocytic) OR (Small Lymphocytic Lymphoma) OR (Small Lymphocytic Lymphomas) OR (Lymphoma, Small Lymphocytic, Plasmacytoid) OR (Lymphoma, Small- Cell) OR (Lymphoma, Small Cell) OR (Lymphomas, Small- Cell) OR (Small-Cell Lymphomas) OR (Lymphoplasmacytoid Lymphoma, CLL) OR (CLL Lymphoplasmacytoid Lymphoma) OR (CLL | |
|--|--|---|--|---|--|--|

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])) | | | | Lymphoplasmacytoid Lymphoma" OR "CLL Lymphoplasmacytoid Lymphomas" OR "Lymphoma, CLL Lymphoplasmacytoid" OR "Lymphomas, CLL Lymphoplasmacytoid" OR "Lymphoplasmacytoid Lymphomas, CLL" OR "Small-Cell Lymphoma" OR "Small Cell Lymphoma" OR "Lymphoblastic Leukemia, Chronic" OR "Chronic Lymphoblastic Leukemia" OR "Chronic Lymphoblastic Leukemias" OR "Leukemias, Chronic | | Lymphoplasmacytoid Lymphomas) OR (Lymphoma, CLL Lymphoplasmacytoid) OR (Lymphomas, CLL Lymphoplasmacytoid) OR (Lymphoplasmacytoid Lymphomas, CLL) OR (Small-Cell Lymphoma) OR (Small Cell Lymphoma) OR (Lymphoblastic Leukemia, Chronic) OR (Chronic Lymphoblastic Leukemia) OR (Chronic Lymphoblastic Leukemias) OR (Leukemias, Chronic Lymphoblastic) OR (Lymphoblastic Leukemias, Chronic) OR (Lymphocytic | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | Lymphoblastic” OR “Lymphoblastic Leukemias, Chronic” OR “Lymphocytic Leukemia, Chronic” OR “Lymphocytic Leukemia, Chronic, B Cell” OR “Lymphocytic Leukemia, Chronic, B- Cell” OR “Lymphocytic Lymphoma” OR “Lymphocytic Lymphomas” OR “Lymphomas, Lymphocytic” OR “Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Well Differentiated” OR “Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Well-Differentiated” OR “Lymphocytic | Leukemia, Chronic) OR (Lymphocytic Leukemia, Chronic, B Cell) OR (Lymphocytic Leukemia, Chronic, B- Cell) OR (Lymphocytic Lymphoma) OR (Lymphocytic Lymphomas) OR (Lymphomas, Lymphocytic) OR (Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Well Differentiated) OR (Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Well-Differentiated) OR (Lymphocytic Lymphoma, Well Differentiated) OR (Lymphocytic Lymphoma, Well- Differentiated) OR (Lymphocytic | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|---|--|
| | | | | | Lymphoma, Well Differentiated” OR “Lymphocytic Lymphoma, Well- Differentiated” OR “Lymphocytic Lymphomas, Well- Differentiated” OR “Lymphoma, Well- Differentiated Lymphocytic” OR “Lymphomas, Well- Differentiated Lymphocytic” OR “Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma” OR “Well-Differentiated Lymphocytic Lymphomas” OR “Lymphoma, Lymphocytic” OR “Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, | Lymphomas, Well- Differentiated) OR (Lymphoma, Well- Differentiated Lymphocytic) OR (Lymphomas, Well- Differentiated Lymphocytic) OR (Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma) OR (Well- Differentiated Lymphocytic Lymphomas) OR (Lymphoma, Lymphocytic) OR (Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Well Differentiated) OR (B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia) OR (B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia) OR (B-Cell | |
|--|--|--|--|--|---|---|--|

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|---|--|
| | | | | | Well Differentiated” OR “B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia” OR “B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia” OR “B-Cell Leukemia, Chronic” OR “B Cell Leukemia, Chronic” OR “B-Cell Leukemias, Chronic” OR “Chronic B-Cell Leukemia” OR “Chronic B-Cell Leukemias” OR “Leukemia, Chronic B- Cell” OR “Leukemias, Chronic B-Cell” OR “B- Cell Malignancy, Low- Grade” OR “B- Lymphocytic Leukemia, Chronic” OR “B Lymphocytic Leukemia, Chronic” OR “B-Lymphocytic | Leukemia, Chronic) OR (B Cell Leukemia, Chronic) OR (B-Cell Leukemias, Chronic) OR (Chronic B-Cell Leukemia) OR (Chronic B-Cell Leukemias) OR (Leukemia, Chronic B- Cell) OR (Leukemias, Chronic B-Cell) OR (B- Cell Malignancy, Low- Grade) OR (B- Lymphocytic Leukemia, Chronic) OR (B Lymphocytic Leukemia, Chronic) OR (B-Lymphocytic Leukemias, Chronic) OR (Chronic B- Lymphocytic Leukemia) OR (Chronic B-Lymphocytic Leukemias) OR (Leukemia, Chronic B- | |
|--|--|--|--|--|--|---|--|

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | Leukemias, Chronic" OR "Chronic B- Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic B- Lymphocytic Leukemias" OR "Leukemia, Chronic B- Lymphocytic" OR "Leukemias, Chronic BLymphocytic" OR "Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic Lymphocytic Leukemias" OR "Lymphocytic Leukemias, Chronic" OR "Diffuse Well- Differentiated Lymphocytic Lymphoma" OR "Diffuse Well Differentiated Lymphocytic | Lymphocytic) OR (Leukemias, Chronic B- Lymphocytic) OR (Chronic Lymphocytic Leukemia) OR (Chronic Lymphocytic Leukemias) OR (Lymphocytic Leukemias, Chronic) OR (Diffuse Well- Differentiated Lymphocytic Lymphoma) OR (Diffuse Well Differentiated Lymphocytic Lymphoma) OR (Disrupted In B-Cell Malignancy) OR (Leukemia, B Cell, Chronic) OR (Leukemia, B-Cell, Chronic) OR (Leukemia, Chronic | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|--|--|
| | | | | | Lymphoma" OR "Disrupted In B-Cell Malignancy' OR 'Leukemia, B Cell, Chronic" OR "Leukemia, BCell, Chronic" OR "Leukemia, Chronic Lymphatic" OR "Leukemia, Chronic Lymphocytic" OR "Leukemia, Chronic Lymphocytic, B-Cell" OR "Leukemia, Lymphoblastic, Chronic" OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Well-Differentiated" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Well | Lymphatic) OR (Leukemia, Chronic Lymphocytic) OR (Leukemia, Chronic Lymphocytic, B-Cell) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Chronic) OR (Leukemia, Lymphocytic, Chronic) OR (Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Well-Differentiated) OR (Lymphoma, Lymphocytic, Well Differentiated) #2 "PCI 32765" [Supplementary Concept] OR "PCI32765" OR "PCI- 32765" OR ibrutinib OR ibrutinibe OR imbruvica #3 #1 AND #2 | |
|--|--|--|--|--|---|--|--|

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|---|--|
| | | | | | Differentiated”) AND (“PCI 32765”[Supplementar y Concept] OR “PCI32765” OR “PCI- 32765” OR “ibrutinib” OR “imbruvica”) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta- analysis[pt] OR meta- analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind | #4 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstrac t] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) #5 #3 AND #4 #6 (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative | |
|--|--|--|--|--|---|---|--|

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|---|--|
| | | | | | method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation | review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta- review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database | |
|--|--|--|--|--|--|---|--|

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | <p>studies"[pt] OR</p> <p>("Drug</p> <p>Evaluation"[Mesh])</p> <p>OR ("follow-up</p> <p>studies"[Mesh]) OR</p> <p>("prospective</p> <p>studies"[Mesh]) OR</p> <p>("multicenter study"</p> <p>[pt]) OR control*[tw]</p> <p>OR prospectiv*[tw]</p> <p>OR volunteer*[tw])</p> <p>NOT</p> <p>((("animals"[Mesh])</p> <p>NOT</p> <p>("humans"[Mesh]))))</p> | | <p>Syst Rev[ta] AND</p> <p>review[pt]) OR</p> <p>systematic review[pt]</p> <p>#7 #3 AND #6</p> | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

Anexo 3. Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

| Estudo (autor, ano) | Desenho do estudo, país | Status | População, tamanho da amostra | Intervenções/ duração do estudo | Desfechos de interesse clinicamente relevantes | Financiamento |
|-----------------------------|--|---------------|--|---|---|----------------------|
| RESONATE-2 (Burger 2015) | Ensaio clínico randomizado (Fase 3) | Publicado | Inclusão: <ul style="list-style-type: none"> • Adultos (> 65 anos) • Diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crônica sem tratamento prévio Amostra: 269 | Intervenção: Ibrutinibe (n = 136) Comparador: Clorabucil (n=133) | - Sobrevida livre de progressão - Sobrevida global - Eventos adversos | Privado |
| Woyach 2018 | Ensaio clínico randomizado (Fase 3) | Publicado | Inclusão: <ul style="list-style-type: none"> • Adultos (> 65 anos) | Intervenção 1: Ibrutinibe (n = 182) | - Sobrevida livre de progressão - Sobrevida global - Eventos adversos | Privado |

| | | | | | | |
|--|--|--|---|---|--|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none">• Diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crônica sem tratamento prévio <p>Amostra: 547</p> | <p>Comparador 1: Ibrutinibe + rituximab (n=182)</p> <p>Comparador 2: Bendamustina + rituximab (183)</p> | | |
|--|--|--|---|---|--|--|

Anexo 4. Análises de estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Ibrutinibe em primeira linha para pacientes com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (9736772_511504_AE)

| Seção/Item | Item nº | Conteúdo para Verificação | Sim | Não | Parcial | NA | Pág.nº |
|-----------------------------------|---------|---|-----|-----|---------|----|--------|
| Elementos de identificação | | | | | | | |
| Título | 1 | Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação. | | x | | | - |
| Identificação | 2 | Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização. | | x | | | - |
| Resumo | 3 | Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões. | | x | | | - |
| Antecedentes e objetivos | 4 | Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão. | | x | | | - |
| Métodos analíticos | | | | | | | |
| População-alvo e subgrupos | 5 | Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos. | x | | | | 3 |

| | | | | | | | |
|---|----|---|---|---|---|--|-----|
| Contexto e localização | 6 | Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise. | | x | | | - |
| Perspectiva do estudo | 7 | Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados. | x | | | | 4 |
| Comparadores | 8 | Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha. | | | x | | 4-5 |
| Horizonte temporal | 9 | Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados. | x | | | | 4-5 |
| Taxa de desconto | 10 | Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos. | x | | | | 6 |
| Escolha dos desfechos de saúde | 11 | Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida. | x | | | | 7-8 |
| Mensuração da efetividade | 12 | Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes. | x | | | | 8-9 |
| Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável) | 13 | Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade. | | x | | | - |

| | | | | | | | |
|--|----|--|---|--|--|---|--------------|
| Estimativa de recursos e custos | 14 | Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. | x | | | | 9-14 |
| Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável) | 15 | No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra. | | | | x | - |
| Método de modelagem | 16 | Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise. | | | | x | |
| Métodos analíticos de apoio | 17 | Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas. | x | | | | 15-22 |
| Resultados | | | | | | | |
| Parâmetros do estudo | 18 | Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos. | x | | | | 8-14 |
| Estimativa de custos e desfechos incrementais | 19 | Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais. | x | | | | 14, tabela 8 |

| | | | | | | | |
|---|----|--|---|---|--|--|-------|
| Caracterização da incerteza | 20 | Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental. | | x | | | 15-22 |
| Discussão | | | | | | | |
| Achados, limitações, generalização e conhecimento atual | 21 | Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente. | | x | | | |
| Outros | | | | | | | |
| Conflito de interesse | 22 | Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo. | | x | | | - |
| Referências | 23 | Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo. | x | | | | 23-24 |

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed. Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27. Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde. 2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

| Item nº | Não / Parcial | Justificativa |
|---------|---------------|--|
| 8 | Parcial | Não justifica a inclusão do obantuzmab |

| | | |
|----|-----|--|
| 20 | Não | Não apresenta curva de aceitabilidade. |
| 22 | Não | Sem declaração de conflito de interesse por parte dos autores. |

Estudo em análise: Ibrutinibe em primeira linha para pacientes com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (9745843_511504_AE)

| Seção/Item | Item nº | Conteúdo para Verificação | Sim | Não | Parcial | NA | Pág.nº |
|-----------------------------------|---------|---|-----|-----|---------|----|--------|
| Elementos de identificação | | | | | | | |
| Título | 1 | Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação. | x | | | | 1 |
| Identificação | 2 | Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização. | | x | | | - |
| Resumo | 3 | Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões. | | x | | | - |
| Antecedentes e objetivos | 4 | Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão. | | x | | | - |

| Métodos analíticos | | | | | | | |
|--------------------------------|----|---|---|---|---|--|---|
| População-alvo e subgrupos | 5 | Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos. | x | | | | 7 |
| Contexto e localização | 6 | Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise. | | x | | | - |
| Perspectiva do estudo | 7 | Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados. | x | | | | 7 |
| Comparadores | 8 | Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha. | | | x | | 8 |
| Horizonte temporal | 9 | Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados. | x | | | | 7 |
| Taxa de desconto | 10 | Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos. | x | | | | 8 |
| Escolha dos desfechos de saúde | 11 | Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida. | x | | | | 8 |
| Mensuração da efetividade | 12 | Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes. | x | | | | 8 |

| | | | | | | | |
|---|----|--|---|--|--|---|-------|
| Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável) | 13 | Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade. | x | | | | 8 |
| Estimativa de recursos e custos | 14 | Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. | x | | | | 14-21 |
| Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável) | 15 | No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra. | | | | x | - |
| Método de modelagem | 16 | Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise. | | | | x | |
| Métodos analíticos de apoio | 17 | Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas. | x | | | | 23 |
| Resultados | | | | | | | |
| Parâmetros do estudo | 18 | Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos. | x | | | | 14-20 |

| | | | | | | | |
|---|----|--|---|---|--|--|---------------|
| Estimativa de custos e desfechos incrementais | 19 | Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais. | x | | | | 22, tabela 16 |
| Caracterização da incerteza | 20 | Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental. | | x | | | 24-27 |
| Discussão | | | | | | | |
| Achados, limitações, generalização e conhecimento atual | 21 | Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente. | | x | | | 28-29 |
| Outros | | | | | | | |
| Conflito de interesse | 22 | Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo. | | x | | | - |
| Referências | 23 | Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo. | x | | | | 30-32 |

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed. Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27. Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

| Item nº | Não / Parcial | Justificativa |
|---------|---------------|---------------|
|---------|---------------|---------------|

| | | |
|----|---------|--|
| 8 | Parcial | Não justifica a inclusão do obinutuzumab. |
| 22 | Não | Sem declaração de conflito de interesse por parte dos autores. |

Estudo em análise: Ibrutinibe em primeira linha para pacientes com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (9701078_511504_AE)

| Seção/Item | Item nº | Conteúdo para Verificação | Sim | Não | Parcial | NA | Pág.nº |
|-----------------------------------|---------|---|-----|-----|---------|----|--------|
| Elementos de identificação | | | | | | | |
| Título | 1 | Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação. | | x | | | - |
| Identificação | 2 | Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização. | | x | | | - |
| Resumo | 3 | Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões. | | x | | | - |
| Antecedentes e objetivos | 4 | Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão. | | x | | | - |

| Métodos analíticos | | | | | | | |
|--------------------------------|----|---|---|---|---|--|------|
| População-alvo e subgrupos | 5 | Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos. | x | | | | 5 |
| Contexto e localização | 6 | Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise. | | x | | | - |
| Perspectiva do estudo | 7 | Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados. | x | | | | 5 |
| Comparadores | 8 | Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha. | | | x | | 6 |
| Horizonte temporal | 9 | Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados. | x | | | | 7 |
| Taxa de desconto | 10 | Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos. | x | | | | 7 |
| Escolha dos desfechos de saúde | 11 | Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida. | x | | | | 7-8 |
| Mensuração da efetividade | 12 | Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes. | x | | | | 9-11 |

| | | | | | | | |
|---|----|--|---|---|--|---|-------|
| Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável) | 13 | Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade. | | x | | | - |
| Estimativa de recursos e custos | 14 | Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. | x | | | | 12-15 |
| Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável) | 15 | No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra. | | | | x | - |
| Método de modelagem | 16 | Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise. | x | | | | 7-8 |
| Métodos analíticos de apoio | 17 | Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas. | x | | | | 18-22 |
| Resultados | | | | | | | |
| Parâmetros do estudo | 18 | Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos. | x | | | | 8-14 |

| | | | | | | | |
|---|----|--|---|---|--|--|---------------|
| Estimativa de custos e desfechos incrementais | 19 | Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais. | x | | | | 18, tabela 13 |
| Caracterização da incerteza | 20 | Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental. | | x | | | 18-22 |
| Discussão | | | | | | | |
| Achados, limitações, generalização e conhecimento atual | 21 | Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente. | | x | | | - |
| Outros | | | | | | | |
| Conflito de interesse | 22 | Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo. | | x | | | - |
| Referências | 23 | Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo. | x | | | | 23-24 |

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed. Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27. Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

| Item nº | Não / Parcial | Justificativa |
|---------|---------------|---------------|
|---------|---------------|---------------|

| | | |
|----|---------|--|
| 8 | Parcial | Não justifica a inclusão do obinutuzumab. |
| 22 | Não | Sem declaração de conflito de interesse por parte dos autores. |

Anexo 5. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Estudo em análise: Ibrutinibe em primeira linha para pacientes com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (9736772_558454_AIO)

| Seção/Item | Item nº | Conteúdo para Verificação | Sim | Não | Parcial | NA | Pág.nº |
|---|---------|---|-----|-----|---------|----|--------|
| Definições fundamentais da análise | | | | | | | |
| Descrição do problema | 1 | Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada. | x | | | | 3 |
| Identificação da tecnologia | 2 | Identifica a tecnologia em saúde proposta. | x | | | | 3 |
| Identificação de comparador | 3 | Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores. | | | x | | 6 |
| Perspectiva da análise | 4 | Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar. | x | | | | 5 |
| Horizonte temporal | 5 | Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise. | x | | | | 5 |
| Cenários a serem avaliados | | | | | | | |
| Quotas de mercado | 6 | Descreve a estimativa de quotas de mercado. | x | | | | 6 |
| Cenário de referência | 7 | Descreve o cenário de referência. | x | | | | 6 |

| | | | | | | | |
|-------------------------------------|----|--|---|--|---|---|-----|
| Cenário alternativo 1 | 8 | Descreve o cenário alternativo 1. | x | | | | 6 |
| Cenário alternativo 2 | 9 | Descreve o cenário alternativo 2 (se houver). | | | | x | - |
| Cenário alternativo 3 | 10 | Descreve o cenário alternativo 3 (se houver). | | | | x | - |
| População-alvo | | | | | | | |
| Método | 11 | Descreve o método usado na estimativa da população de interesse. | x | | | | 3-4 |
| Definição de subgrupos | | | | | | | |
| Necessidade de restrição | 12 | Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada. | | | | x | - |
| Caracterização das restrições | 13 | Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas. | | | | x | - |
| Custos | | | | | | | |
| Componentes e fontes (intervenção) | 14 | Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas. | x | | | | 7-8 |
| Componentes e fontes (comparadores) | 15 | Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas. | x | | | | 7-8 |
| Custos associados | 16 | Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver). | | | x | | 7-8 |

| | | | | | | | |
|--|----|--|---|---|--|----|-------|
| Custos não incluídos | 17 | Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver). | | | | x | - |
| Ajustes | 18 | Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver). | | | | NA | - |
| Impacto orçamentário estimado e discussão | | | | | | | |
| Método | 19 | Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha. | | x | | | - |
| Impacto por cenário | 20 | Apresenta o impacto orçamentário por cenário. | x | | | | 8 |
| Impacto incremental | 21 | Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado. | x | | | | 8 |
| Discussão | 22 | Apresenta as limitações da análise e as considerações finais. | | x | | | - |
| Outros | | | | | | | |
| Conflito de interesse | 23 | Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo. | | x | | | - |
| Referências | 24 | Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo. | x | | | | 12-13 |

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

| Item n° | Não / Parcial | Justificativa |
|---------|---------------|--|
| 3 | Parcial | Não está definido claramente nos métodos, mas está implícito na apresentação dos resultados. |
| 16 | Parcial | As estimativas de custos associados foram apresentados no documento de avaliação econômica. |
| 22 | Não | Não apresenta as limitações da análise e as considerações finais. |
| 23 | Não | Não declara potencial para conflito de interesse dos autores do estudo. |

Estudo em análise: Ibrutinibe em primeira linha para pacientes com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (9745843_558454_AIO)

| Seção/Item | Item n° | Conteúdo para Verificação | Sim | Não | Parcial | NA | Pág.nº |
|---|---------|---|-----|-----|---------|----|--------|
| Definições fundamentais da análise | | | | | | | |
| Descrição do problema | 1 | Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada. | x | | | | 3 |
| Identificação da tecnologia | 2 | Identifica a tecnologia em saúde proposta. | x | | | | 3 |
| Identificação de comparador | 3 | Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores. | | | x | | 8 |

| | | | | | | | |
|-----------------------------------|----|--|---|--|--|---|-----|
| Perspectiva da análise | 4 | Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar. | x | | | | 3 |
| Horizonte temporal | 5 | Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise. | x | | | | 3 |
| Cenários a serem avaliados | | | | | | | |
| Quotas de mercado | 6 | Descreve a estimativa de quotas de mercado. | x | | | | 7 |
| Cenário de referência | 7 | Descreve o cenário de referência. | x | | | | 7 |
| Cenário alternativo 1 | 8 | Descreve o cenário alternativo 1. | x | | | | 7 |
| Cenário alternativo 2 | 9 | Descreve o cenário alternativo 2 (se houver). | | | | x | - |
| Cenário alternativo 3 | 10 | Descreve o cenário alternativo 3 (se houver). | | | | x | - |
| População-alvo | | | | | | | |
| Método | 11 | Descreve o método usado na estimativa da população de interesse. | x | | | | 3-7 |
| Definição de subgrupos | | | | | | | |
| Necessidade de restrição | 12 | Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada. | | | | x | - |

| | | | | | | | | |
|--|----|--|---|---|--|--|----|---|
| Caracterização das restrições | 13 | Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas. | | | | | x | - |
| Custos | | | | | | | | |
| Componentes e fontes (intervenção) | 14 | Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas. | x | | | | | 8 |
| Componentes e fontes (comparadores) | 15 | Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas. | x | | | | | 8 |
| Custos associados | 16 | Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver). | x | | | | | 8 |
| Custos não incluídos | 17 | Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver). | | | | | x | - |
| Ajustes | 18 | Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver). | | | | | NA | - |
| Impacto orçamentário estimado e discussão | | | | | | | | |
| Método | 19 | Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha. | | x | | | | - |
| Impacto por cenário | 20 | Apresenta o impacto orçamentário por cenário. | x | | | | | 9 |
| Impacto incremental | 21 | Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado. | x | | | | | 9 |

| | | | | | | | |
|-----------------------|----|--|---|---|--|--|-------|
| Discussão | 22 | Apresenta as limitações da análise e as considerações finais. | | x | | | 11 |
| Outros | | | | | | | |
| Conflito de interesse | 23 | Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo. | | x | | | - |
| Referências | 24 | Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo. | x | | | | 12-13 |

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

| Item nº | Não / Parcial | Justificativa |
|---------|---------------|--|
| 3 | Parcial | Não está definido claramente nos métodos, mas está implícito na apresentação dos resultados. |
| 14-16 | Parcial | As estimativas de custos associados foram apresentados no documento de avaliação econômica. |
| 22 | Não | Não apresenta as limitações da análise e as considerações finais. |
| 23 | Não | Não declara potencial para conflito de interesse dos autores do estudo. |

Estudo em análise: Ibrutinibe em primeira linha para pacientes com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (9701078_558454_AIO)

| Seção/Item | Item nº | Conteúdo para Verificação | Sim | Não | Parcial | NA | Pág.nº |
|---|---------|---|-----|-----|---------|----|--------|
| Definições fundamentais da análise | | | | | | | |
| Descrição do problema | 1 | Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada. | x | | | | 2 |
| Identificação da tecnologia | 2 | Identifica a tecnologia em saúde proposta. | x | | | | 2 |
| Identificação de comparador | 3 | Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores. | x | | | | 2 |
| Perspectiva da análise | 4 | Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar. | x | | | | 2 |
| Horizonte temporal | 5 | Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise. | x | | | | 2 |
| Cenários a serem avaliados | | | | | | | |
| Quotas de mercado | 6 | Descreve a estimativa de quotas de mercado. | x | | | | 3 |
| Cenário de referência | 7 | Descreve o cenário de referência. | x | | | | 2 |
| Cenário alternativo 1 | 8 | Descreve o cenário alternativo 1. | x | | | | 2 |

| | | | | | | | |
|-------------------------------------|----|--|---|--|--|---|-----|
| Cenário alternativo 2 | 9 | Descreve o cenário alternativo 2 (se houver). | | | | x | - |
| Cenário alternativo 3 | 10 | Descreve o cenário alternativo 3 (se houver). | | | | x | - |
| População-alvo | | | | | | | |
| Método | 11 | Descreve o método usado na estimativa da população de interesse. | x | | | | 3-5 |
| Definição de subgrupos | | | | | | | |
| Necessidade de restrição | 12 | Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada. | | | | x | - |
| Caracterização das restrições | 13 | Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas. | | | | x | - |
| Custos | | | | | | | |
| Componentes e fontes (intervenção) | 14 | Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas. | x | | | | 6 |
| Componentes e fontes (comparadores) | 15 | Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas. | x | | | | 6 |
| Custos associados | 16 | Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver). | x | | | | 6 |
| Custos não incluídos | 17 | Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver). | | | | x | - |

| | | | | | | | |
|--|----|--|---|---|--|----|-------|
| Ajustes | 18 | Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver). | | | | NA | - |
| Impacto orçamentário estimado e discussão | | | | | | | |
| Método | 19 | Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha. | | x | | | - |
| Impacto por cenário | 20 | Apresenta o impacto orçamentário por cenário. | x | | | | 6-7 |
| Impacto incremental | 21 | Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado. | x | | | | 6-7 |
| Discussão | 22 | Apresenta as limitações da análise e as considerações finais. | | x | | | 9 |
| Outros | | | | | | | |
| Conflito de interesse | 23 | Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo. | | x | | | - |
| Referências | 24 | Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo. | x | | | | 10-11 |

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

| Item nº | Não / Parcial | Justificativa |
|---------|---------------|---------------|
|---------|---------------|---------------|

| | | |
|-------|---------|---|
| 14-16 | Parcial | As estimativas de custos associados foram apresentados no documento de avaliação econômica. |
| 22 | Não | Não apresenta as limitações da análise e as considerações finais. |
| 23 | Não | Não declara potencial para conflito de interesse dos autores do estudo. |

