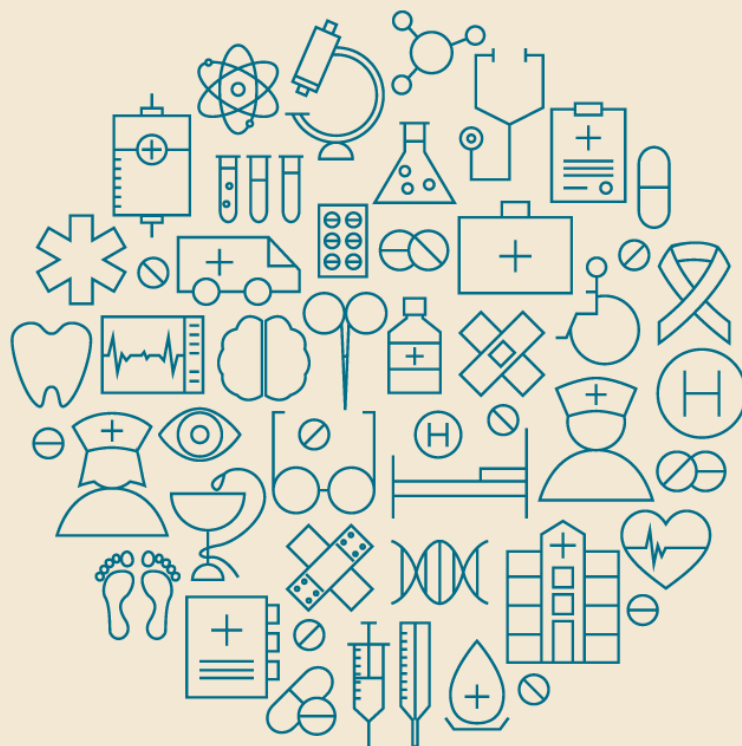


## Venetoclax para pacientes com leucemia linfocítica crônica que receberam pelo menos uma terapia prévia



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

**Venetoclax para pacientes com leucemia linfocítica  
crônica que receberam pelo menos uma terapia prévia**

**Elaborado por:**

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

**São Paulo - SP**

**Abril/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 .....	12
5.3. Resultados dos estudos incluídos .....	28
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES) .....	31
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO) .....	32
5.6. Avaliação por outras agências de ATS .....	37
5.7. Implementação .....	37
5.8. Considerações finais.....	38
6. Referências .....	39

## LISTA DE QUADROS

**Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento (Página 5)

**Quadro 2.** Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) (Página 11)

**Quadro 3.** Quadro 3. Resultados comparativos entre as estratégias de busca do proponente (reproduzida em 08/04/2020) e as estratégias de busca propostas (reproduzida em 08/04/2020). (Página 13)

**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) (Página 28)

**Quadro 5.** Avaliação do risco de viés do ensaio clínico fase 3 incluído (Página 29)

**Quadro 6.** Resultados dos desfechos para estudo incluído e que possui dados disponíveis (Página 30)

**Quadro 7.** Estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento com venetoclax, atendidos pela saúde suplementar. (Página 34)

**Quadro 8.** Estimativa do número de pacientes em tratamento, atendidos pela saúde suplementar (considerando taxa de descontinuação). (Página 35)

**Quadro 9.** Estimativa do número de pacientes em tratamento, atendidos pela saúde suplementar (desconsiderando taxa de descontinuação). (Página 35)

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Fluxograma da seleção de estudos realizada durante o relatório de análise crítica (Página 27)

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Custo-incremental do estudo de custo minimização elaborado pelo proponente (Página 32)

**Tabela 2.** Progressão estimada de participação no mercado. (Página 33)

**Tabela 3.** Custo estimado para as intervenções utilizadas na avaliação de impacto orçamentário proposta neste relatório de avaliação crítica (valores CMED/abril 2019) (Página 36)

**Tabela 4.** Análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente, considerando taxa de descontinuidade de tratamento. (Página 38)

**Tabela 5.** Análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente, desconsiderando taxa de descontinuidade de tratamento. (Página 38)

## **LISTA DE ANEXOS**

**Anexo 1.** Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

**Anexo 2.** Quadro-resumo das características do estudo incluído

**Anexo 3.** Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

**Anexo 4.** Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

**Anexo 5.** Declaração de potenciais conflitos de interesses

<p>O presente modelo de relatório externo foi baseado no <i>template</i> 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.</p>
--

## 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 VENETOCLAX PARA PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA QUE RECEBERAM PELO MENOS UMA TERAPIA PRÉVIA , 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
43637.176aYCyjff23g	9742698	Associação Brasileira de Linformas e Leucemias
43637.86ZXmXEP**HME	9730990	Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Venetoclax (Venclexta®).

**Indicação:** Tratamento, em combinação com rituximab, de pacientes adultos que apresentam leucemia linfocítica crônica que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia.

**Introdução:** informações da condição clínica e da tecnologia foram apresentadas nas páginas de 14 a 20 do documento submetido pelo proponente (9730990\_558451).

**Pergunta:** (P) Pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia; (I) Venetoclax em combinação com rituximabe; (C) Venetoclax em combinação com rituximabe; (O) Sobrevida global, sobrevida livre de progressão e segurança.

**Evidências científicas:** Foi identificado um único estudo: um ensaio clínico randomizado de fase 3, com 389 participantes (estudo MURANO), que comparou venetoclax + rituximab com bendamustine + rituximab. Este estudo apresentou alto risco de viés performance (domínio mascaramento dos participantes e equipes e baixo risco de viés para outros domínios. Os resultados do MURANO mostraram benefício do venetoclax quanto à sobrevida global (HR: 0,48; IC95%: 0,25-0,90), sobrevida livre de progressão (0,17; IC95%: 0,11-0,25). Não foram encontradas evidências diretas de efetividade comparando o venetoclax com o comparador mais relevante ibrutinibe (incluído no rol da ANS para mesma condição). Deste modo, qualquer conclusão de efetividade comparativa entre as duas tecnologias não pode ser tomada.

**Avaliação econômica:** Devido à ausência de dados de efetividade, o proponente apresentou uma análise de custo-minimização comparando o venetoclax com o ibrutinibe. O estudo de custo-minimização mostrou um custo incremental de R\$ -49.535,42 com o venetoclax. Ressalta-se que não há justificativa para assumir uma situação plausível de custo-minimização, e qualquer outra análise seria muito difícil devido à falta de estudos comparando as duas alternativas. Deste modo, a interpretação da análise apresentada pelo proponente deve ser realizada com extrema cautela.

**Avaliação de impacto orçamentário:** Pela análise apresentada pelo proponente, o impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização de venetoclax foi de R\$ -221.480.973,00 em comparação com o cenário atual (ibrutinibe), em um horizonte temporal de cinco anos, considerando a taxa de descontinuação dos tratamentos. Sem a incorporação da taxa de descontinuação, o impacto projetado foi de R\$ -300.170.524,00.

**Experiência internacional:** O NICE e o CADTH recomendaram o uso do venetoclax em associação ao rituximab para pacientes com leucemia linfocítica crônica que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia, com a condição de que haja negociação de preço com o fabricante.

**Considerações Finais:** Esta análise crítica identificou um ensaio clínico fase 3 com resultados divulgados, financiado pelo fabricante. O ensaio clínico, com 389 participantes, mostrou benefício na sobrevida global e sobrevida livre de progressão para o venetoclax associado ao rituximab quando comparado com o bendamustine associado ao rituximab para pacientes com leucemia linfocítica crônica que receberam uma terapia prévia. Vale ressaltar que o bendamustine não é o comparador mais adequado. O comparador mais adequado seria o ibrutinibe (incorporado no rol da ANS para a mesma indicação clínica), porém não foram encontrados estudos diretos de efetividade comparando o ibrutinibe com o venetoclax. O proponente apresentou um estudo de custo-minimização, devido à ausência de evidências comparativas entre o venetoclax e o ibrutinibe. Esta justificativa não é adequada pois não há evidências robustas que as duas alternativas tem a mesma efetividade. O estudo de custo-minimização mostrou um custo incremental de R\$ -49.535,42 com o venetoclax e o impacto orçamentário incremental com o cenário projetado em cinco anos considerando a disponibilização de venetoclax foi de R\$ -221.480.973,00 em comparação com o cenário atual (ibrutinibe).



### **3. CONDIÇÃO CLÍNICA**

#### **3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos**

Nas páginas 14 a 20 do documento submetido pelo proponente (9730990\_558451)\* 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.

\* Como foram apresentadas duas propostas com os mesmos documentos, serão referenciadas às páginas dos documentos da proposta com protocolo 9730990.

#### **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 20 a 28 do documento submetido pelo proponente (9730990\_558451).

(ii) Identificação de tecnologias já disponíveis no Rol para a mesma indicação: disponível na página 25 do documento submetido pelo proponente (9730990\_558451).

(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: disponível nas páginas 28 a 32 do documento submetido pelo proponente (9730990\_558451).

## **4. A TECNOLOGIA**

### **4.1. Descrição**

Descrição da tecnologia identificada nas páginas 29 a 32 do documento submetido pelo proponente (9730990\_558451)

### **4.2. Ficha técnica**

**Tipo:** MEDICAMENTO

**Princípio ativo:** Venetoclax (Fonte: Registro Anvisa)

**Nome comercial:** Venclexta<sup>®</sup> (Fonte: Registro Anvisa)

**Apresentação:** Venclexta<sup>®</sup> (venetoclax) apresenta-se sob a forma de comprimido revestido que contém 10 mg, 50mg ou 100 mg da substância venetoclax. Existem embalagens com 14 cp de 10mg, 120 cps de 100mg e 7 cps de 50 mg. Também existe uma embalagem com 21 cps de 100mg+ 14 cps 10 mg +7 cps de 50 mg. (Fonte: Registro Anvisa).

**Detentor do registro:** Abbvie farmacêutica LTDA. (Fonte: Registro ANVISA)

**Fabricante:** ABBVIE INC. - 1 N WAUKEGAN ROAD, NORTH CHICAGO, ILLINOIS, 60064 - ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA; ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG - KNOLLSTRASSE 67061 LUDWIGSHAFEN – ALEMANHA; ABBVIE IRELAND NL B.V. - MANORHAMILTON ROAD, SLIGO - IRLANDA (Fonte: Registro ANVISA).

**Indicação aprovada na Anvisa:** Indicado para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica e pacientes com leucemia mieloide aguda em combinação com um agente hipometilante em pacientes recém diagnosticados ou inelegíveis para quimioterapia intensiva (Fonte: transcrição da bula aprovada pela Anvisa).

**Indicação proposta pelo proponente:** Tratamento, em combinação com rituximab, de pacientes adultos que apresentam leucemia linfocítica crônica que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia. (Fonte: transcrição do documento apresentado pelo proponente 9730990\_558451).

**Posologia e forma de administração:** Quando administrada em combinação com rituximab, existe uma fase de escalonamento de 5 semanas (doses graduais até atingir 400mg). Após, continuar com 400mg/dia por 24 meses. (Fonte: transcrição da bula aprovada pela Anvisa).

**Patente:** Não identificada.

**Contraindicações:** “Em pacientes com LLC, o uso concomitante de VENCLEXTA® (venetoclax) e um inibidor forte da CYP3A é contraindicado no início do tratamento e durante a fase de escalonamento de dose” [Fonte: transcrição da bula aprovada pela Anvisa].

**Precauções:** Estudos em animais demonstraram toxicidade embriofetal. É desconhecido a excreção do venetoclax em metabólitos no leite humano. Pacientes com alta carga tumoral podem apresentar síndrome da lise tumoral. Pacientes tratados com venetoclax apresentaram neutropenia de grau 3 e 4 e infecções graves [Fonte: transcrição da bula aprovada pela Anvisa].

**Eventos adversos:** VENCLEXTA® (venetoclax) tem sido associado ao aumento de neutropenia, diarreia, infecção do trato superior, síndrome da lise tumoral, fadiga, náuseas e constipações e anemia [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 VENETOCLAX PARA PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA QUE RECEBERAM PELO MENOS UMA TERAPIA PRÉVIA, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

### 5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 2**, e foi extraída do documento apresentado pelo proponente na página 33.

**Quadro 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)**

<b>População</b>	Pacientes adultos que apresentam leucemia linfocítica crônica que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Venetoclax em combinação com rituximabe
<b>Comparação</b>	Sem restrição
<b>Desfechos (outcomes)</b>	Avaliação clínica: Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
<b>Tipo de estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas.

**Pergunta:** O uso de venetoclax em combinação com rituximabe no tratamento de leucemia linfocítica crônica em pacientes adultos que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia é eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado a qualquer outro comparador?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases MEDLINE, Cochrane Library, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD), o proponente selecionou DUAS referências a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos estudos (páginas 42-43):  
“Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e avaliações econômicas;
  - Envolvendo pacientes adultos com LLC que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia, em uso de venetoclax em combinação com rituximabe;
  - Comparação direta ou indireta sem restrições de desfechos e comparadores, incluindo avaliações de eficácia e segurança e avaliações econômicas.”
- Critério de exclusão de estudos: “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 fases I e II e estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.”

Para a avaliação do risco de viés do estudo incluídos, o demandante usou as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde [Ministério da Saúde 2014], e os resultados estão apresentados no Anexo 3, páginas 76-77 do documento apresentado pelo demandante (9730990\_558451).

## **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.

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 (mais sensível) foi construída para as bases utilizadas pelo proponente (CENTRAL, LILACS e MEDLINE) e para mais três fontes adicionais (Epistemonikos, Embase e ClinicalTrials.gov). As novas estratégias de busca foram construídas baseadas nos itens (P) e (I) do acrônimo PICO para a pergunta estruturada apresentada pelo próprio proponente. Enfatiza-se aqui que não é recomendado o uso dos itens (C) e (O) para a construção da estratégia de busca [Higgins 2019].

O **Quadro 3** apresenta a comparação dos resultados das estratégias de busca do proponente (reproduzida em 08/04/2020) e das estratégias de busca propostas com base nas recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Higgins 2019].

**Quadro 3.** Resultados comparativos entre as estratégias de busca do proponente (reproduzida em 08/04/2020) e as estratégias de busca propostas (reproduzida em 08/04/2020).

Base de dados	Estratégia do proponente	Resultados	Estratégias de busca proposta	Resultados
Cochrane library	(Chronic lymphocytic leukemia) AND (venetoclax OR venclexta)	98	#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 (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	109

			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 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 Lymphocytic Leukemias) OR (Lymphocytic Leukemias, Chronic) OR (Diffuse Well-Differentiated	
--	--	--	---	--



			<p>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) 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 venetoclax OR venclexta OR "4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-4,4- dimethylcyclohex-1-en-1- yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3- nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran- 4- ylmethyl)amino)phenyl)sulfonyl )-2-(1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5- yloxy)benzamide" OR "benzamide, 4-(4-((2-(4- chlorophenyl)-4,4-dimethyl-1- cyclohexen-1-yl)methyl)-1- piperazinyl)-n-((3-nitro-4- (((tetrahydro-2h-pyran-4- yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl</p>	
--	--	--	---	--

			l)-2-(1h-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)-" OR "GDC-0199" OR "RG-7601" OR "RG7601" OR "ABT-199" #5 #3 AND #4  #10 #3 AND #9	
ClinicalTri asl.gov	Não realizada	-	venetoclax OR venclexta	237
Epistemo nikos	Não realizada	-	venetoclax OR venclexta	19
Embase	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 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	713

			<p>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,</p>	
--	--	--	---	--

			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 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 Lymphocytic	
--	--	--	--	--

			<p>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) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Chronic) OR (Leukemia, Lymphocytic, Chronic) OR (Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Well-Differentiated) OR (Lymphoma, Lymphocytic, Well Differentiated)</p> <p>#2 'venetoclax'/exp OR venclexta OR 'gdc-0199' OR 'rg-7601' OR 'rg7601' OR 'abt-199'</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
LILACS	<p>("Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell" OR "Leucemia Linfocítica Crônica de Células B" OR "Leucemia Linfocítica Crônica de Células B") AND ("venetoclax" OR "venclexta")</p>	0	<p>#1 venetoclax OR venclexta OR "4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-</p>	1

			ylmethyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)benzamide" OR "benzamide, 4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl)methyl)-1-piperazinyl)-n-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2h-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1h-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)-" OR "GDC-0199" OR "RG-7601" OR "RG7601" OR "ABT-199"	
MEDLINE	((((("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 "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	254	#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 (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	444

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	(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
---	---

<p>             “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 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-           </p>	<p>             (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 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           </p>
--	---



<p>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 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")) AND ((("venetoclax" [Supplementary Concept] OR "4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)benzamide" OR "benzamide, 4-(4-((2-(4-</p>	<p>(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 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>#2 venetoclax [Supplementary Concept] OR venetoclax OR venclexa OR "4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)benzamide" OR "benzamide, 4-(4-((2-(4-</p>	
---	--	--

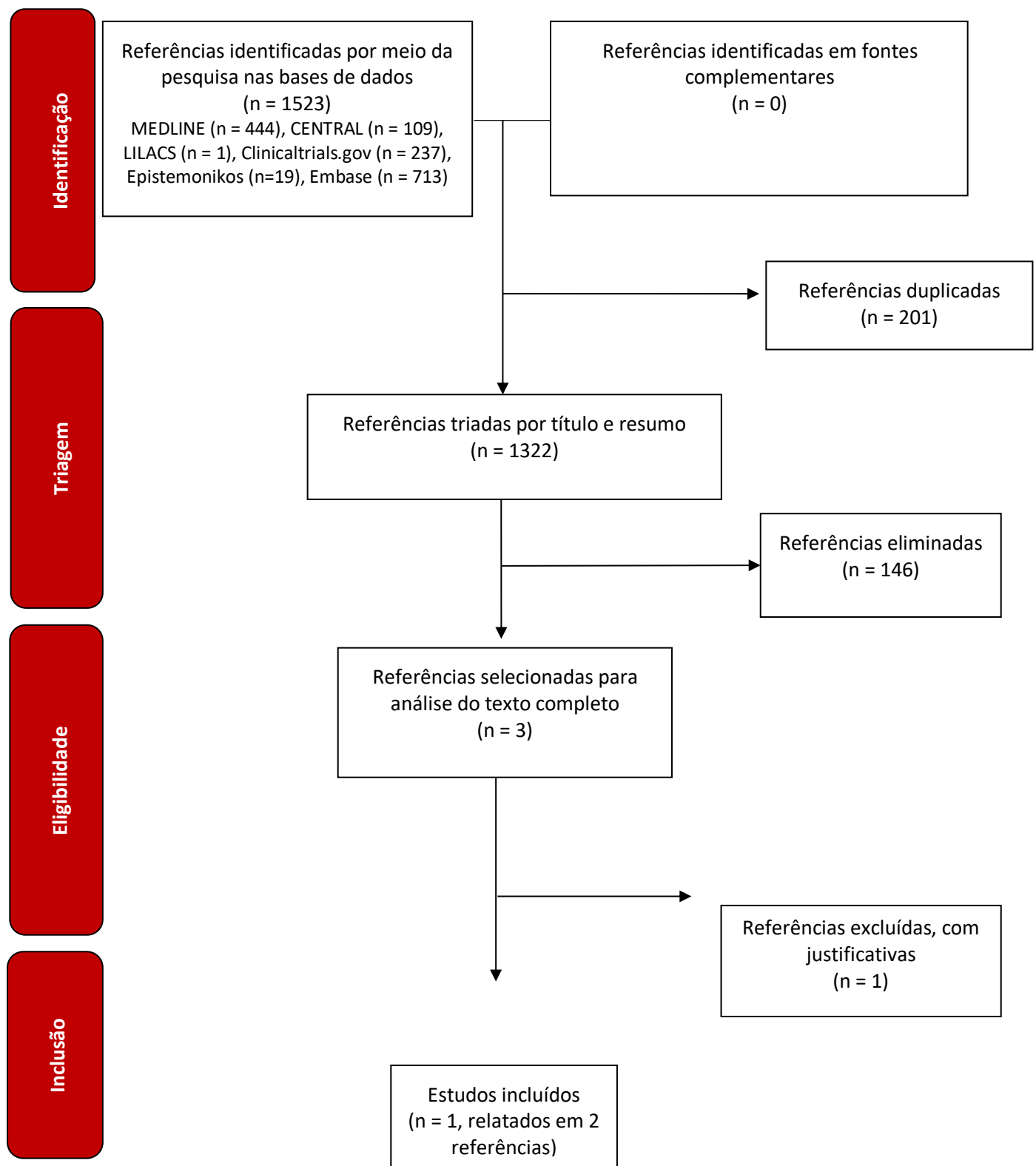
<p>chlorophenyl)-4,4-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl)methyl)-1-piperazinyl)-n-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2h-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1h-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)-" OR "GDC-0199" OR "RG-7601" OR "RG7601" OR "ABT-199" OR "venclexta"))</p> <p>AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] 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 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</p>		<p>piperazinyl)-n-((3-nitro-4-(((tetrahydro-2h-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)-2-(1h-pyrrolo(2,3-b)pyridin-5-yloxy)-" OR "GDC-0199" OR "RG-7601" OR "RG7601" OR "ABT-199"</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	
--	--	--	--

	("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])))			
--	---	--	--	--

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 pelo proponente.

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 na pergunta PICO estruturada apresentada no Quadro 2, os proponentes incluíram duas referências, que relatava o único ensaio clínico randomizado identificado, o estudo MURANO.

Com base no PICO apresentado pelo proponente, 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 identificou o mesmo estudo incluído pelo proponente, publicado em duas referências [Kater 2019, Seymour 2018]. O **Quadro 4** apresenta a comparação entre os estudos incluídos pelo proponente 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	Inclusão no relatório de avaliação crítica
1	MURANO [Kater 2019, Seymour 2018]	Sim	Sim

O **ANEXO 2** descreve as principais características do estudo incluído nesta análise crítica. Vale ressaltar que o estudo MURANO [Seymour 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. O comparador mais adequado seria o ibrutinibe, que já é incorporado no rol da ANS. No entanto, nenhum estudo comparativo foi encontrado avaliando o venetoclax com o ibrutinibe. Qualquer conclusão de efetividade entre os dois fica comprometida devido à ausência de evidências, e as estimativas econômicas ficam limitadas por este mesmo motivo.

Para a avaliação do risco de viés do estudo incluídos, o demandante usou o checklist proposto nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde [Ministério da Saúde 2014], e os resultados estão apresentados no Anexo 3, página 76, no documento apresentado pelo demandante (9730990\_558451). 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 do ensaio clínico fase 3 incluído [MURANO].

Domínio	Risco de viés	Justificativa para o julgamento
Geração da sequência de alocação	Baixo	<p>Texto: “<i>Randomization will be performed by an interactive voice-/web-based system (IxRS).</i>” (extraído do protocolo).</p> <p>Comentário: o método de geração foi descrito e parece adequado</p>
Sigilo de alocação	Baixo	<p>Texto: “<i>Randomization will be performed by an interactive voice-/web-based system (IxRS).</i>” (extraído do protocolo).</p> <p>Comentário: o método de geração foi descrito e parece adequado. A alocação parece ter sido realizada pelo mesmo sistema automatizado que gerou a sequência.</p>
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	Baixo	<p>Texto: “<i>Secondary efficacy end points included independent review committee–assessed progression-free survival, investigator-assessed and independent review committee–assessed progression-free survival among patients with chromosome 17p deletion</i>”</p>

(desfechos subjetivos: outros desfechos)		Comentário: para os desfechos subjetivos, foi utilizado um comitê independente para avaliar os desfechos, em adição à avaliação dos avaliadores não mascarados.
Dados incompletos de desfechos	<b>Baixo</b>	Comentário: Os autores relatam que 14 pacientes ( 7 em cada grupo) não receberam o esquema de tratamento adequado. As análises relatadas foram feitas por intenção por tratar.
Relato seletivo	<b>Baixo</b>	Comentário: Todos os desfechos planejados no protocolo foram relatados (NCT02005471).
Outras fontes de viés	<b>Incerto</b>	Comentário: o estudo foi planejado e conduzido pelo fabricante do medicamento.

### 5.3. Resultados do estudo incluído

Os resultados do estudo foram descritos de acordo com 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 o estudo incluído (MURANO) que possui dados disponíveis [Seymour 2018], lembrando da data de limite de inclusão de estudos de 04/05/2020.

**Quadro 6.** Resultados dos desfechos para estudo incluído e que possui dados disponíveis [Seymour 2018]

<b>Desfecho/Estudo</b>	<b>MURANO [Seymour 2018] (estudo clínico fase 3)</b>
Sobrevida global (avaliada em 2 anos de seguimento)	HR: 0,48 (IC95%: 0,25-0,90)
Sobrevida livre progressão (avaliada em 2 anos de seguimento)	HR: 0,17 (IC95%: 0,11-0,25)
Tempo para progressão	-

Qualquer evento adverso	Venetoclax+rituximab 100% (194/194) <i>versus</i> bendamustine+rituximab 98,4% (185/188)
Eventos adversos graves (grau 3 ou maior)	venetoclax+rituximab 82% (159/194) <i>versus</i> bendamustine+rituximab 70,2% (132/188)
Eventos adversos que levaram à morte	venetoclax+rituximab 5,2% (10/194) <i>versus</i> bendamustine+rituximab 5,9% (11/188)

HR: Hazard ratio; IC95%: Intervalo de confiança de 95%.

#### 5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-minimização, que foi avaliada 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.

As análises de custo-minimização são incomuns, pois são válidas APENAS quando existem evidências de alta qualidade e muito robustas indicando que as tecnologias comparadas apresentam a MESMA medida de efetividade. Isto não ocorre neste cenário, pois as tecnologias relevantes para a análise não foram comparadas por estudos de efetividade. Este é o argumento usado pelos proponentes no documento apresentado (9730990\_558454): “Uma vez que não existem estudos de comparação direta entre as intervenções terapêuticas abordadas nesta análise (venetoclax + rituximabe versus ibrutinibe) [...] optou-se por uma análise de custo-minimização.”

Ressalta-se que não há justificativa para assumir uma situação plausível de custo-minimização, e qualquer outra análise seria muito difícil devido a falta de estudos comparando as duas alternativas. Deste modo, a interpretação da análise apresentada pelo proponente deve ser realizada com extrema cautela.

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

- Modelo: nenhum. Apresentada apenas uma análise de custo-incremental.
- Perspectiva: saúde suplementar



- Horizonte temporal: 2 anos.
- População-alvo: pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia.
- Comparador: ibrutinibe
- Taxa de desconto anual: não utilizada na análise principal.
- Desfecho de efetividade: não se aplica.
- Uso de recursos: foram incluídos apenas custos diretos (utilização de medicamentos).
- Custos: estimados a partir das tabelas da CMED (abril/2019).

Como resultado da avaliação econômica, o apresentou o custo-incremental do tratamento apresentado na **Tabela 1**.

**Tabela 1. Custo-incremental do estudo de custo minimização elaborado pelo proponente**

Item	Custo (reais)	Diferença de custo
Venetoclax + rituximabe	413.936,54	-49.535,42
Ibrutinibe	463.471,96	

Vale ressaltar que apenas custos diretos relacionados ao medicamento foram considerados na análise. Foi apresenta, na página 24 do documento submetido pelo proponente (9730990\_558454), uma análise de sensibilidade considerando-se 10% de redução do preço dos medicamentos pela tabela CMED. Este valor não foi justificado e não parece plausível. Deste modo, a análise não foi apresentada nesse relatório de avaliação crítica.

### 5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada 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.

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi apresentada pelo proponente no mesmo documento da análise de custo-minimização (9730990\_558454) e considerada adequada. A AIO, apresentada pelo proponente, propriamente dita inicia-se na página 26 e foi construída considerando os seguintes parâmetros e características:

- 1) Definição da doença: pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia. Os autores apresentaram análises de subgrupo comparando pacientes com e sem deleção do 17p. Como não é objetivo desta análise crítica, o impacto por subgrupo não foi incluído neste relatório.
- 2) Modelo: foi apresentado modelo em planilha do Excel.
- 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 venetoclax (participação progressiva)
- 6) Comparador: ibrutinibe.
- 7) Participação no mercado: o proponente assumiu que no cenário atual, 100% dos pacientes receberiam o ibrutinibe. Para o cenário projetado, o proponente assumiu que o venetoclax estará disponível gradualmente a toda a população elegível após cinco anos. No entanto, é importante pontuar que a participação no mercado pode não atingir 100% pois entre o momento de prescrição e início do tratamento, alguns pacientes podem se tornar inelegíveis ao tratamento com venetoclax (devido à eventos adversos por exemplo). A **Tabela 2** apresenta a progressão estimada de participação no mercado.

**Tabela 2.** Progressão estimada de participação no mercado.

Cenário A – atual	2020	2021	2022	2023	2024
Venetoclax	0%	0%	0%	0%	0%

<b>Ibrutinibe</b>	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Cenário B – projetado</b>	2020	2021	2022	2023	2024
<b>Venetoclax</b>	25%	40%	60%	80%	100%
<b>Ibrutinibe</b>	75%	60%	40%	20%	0%

8) Delimitação da população de interesse: A estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento foi realizada a partir da abordagem epidemiológica e todas as fontes foram referenciadas. O **Quadro 7** apresenta a estimativa do número de novos pacientes elegíveis (incidência) para o tratamento com venetoclax entre os anos 2020 e 2024, atendidos pela saúde suplementar. Como a previsão do tratamento com venetoclax é de 2 anos e com Ibrutinibe é contínuo durante o horizonte temporal (até a progressão ou interrupção por toxicidade), o **Quadro 8** apresenta o número de pacientes em tratamento por ano da análise de impacto, considerando uma taxa de descontinuação anual do medicamento de 16,5% para o venetoclax e 13,5% para o ibrutinibe (referenciada pelo proponente na página 33 do documento submetido 9730990\_558454). O proponente também apresentou análise desconsiderando a taxa de descontinuação, ou seja, assumindo 100% de aderência nos dois esquemas (**Quadro 9**).

**Quadro 7.** Estimativa do número de novos pacientes elegíveis (incidência) para início do tratamento, atendidos pela saúde suplementar.

Ano	Total
<b>2020</b>	336
<b>2021</b>	338
<b>2022</b>	341
<b>2023</b>	343
<b>2024</b>	345

**Quadro 8.** Estimativa do número de pacientes em tratamento, atendidos pela saúde suplementar (considerando taxa de descontinuação).

Ano	Pacientes em tratamento com venetoclax	Pacientes em tratamento com lbrutinibe	Total
2020	84	252	336
2021	206	421	627
2022	376	501	877
2023	540	502	1042
2024	717	434	1151

**Quadro 9.** Estimativa do número de pacientes em tratamento, atendidos pela saúde suplementar (desconsiderando taxa de descontinuação).

Ano	Pacientes em tratamento com venetoclax	Pacientes em tratamento com lbrutinibe	Total
2020	84	252	336
2021	219	455	674
2022	424	591	1015
2023	615	660	1275
2024	825	660	1485

- 9) Custos considerados: estimados a partir das tabelas da CMED (abril/2019), apresentados na tabela 5 do documento submetido pelo proponente (9730990\_558454) e reproduzidos na **Tabela 3**.

**Tabela 3.** Custo estimado para as intervenções utilizadas na avaliação de impacto orçamentário proposta neste relatório de avaliação crítica (valores CMED/abril 2019).

Medicamento	Preço mensal
Venetoclax (primeiro mês) - esquema inicial	R\$ 7.445,12
Venetoclax (demais meses)	R\$ 34.494,71

Rituximab (primeiro ciclo)*	R\$ 8.990,36
Rituximab (segundo-sexto ciclo)**	R\$11.987,14
Ibrutinibe	R\$ 38.622,66

\*Dose calculada primeiro ciclo: posologia 375mg/m<sup>2</sup>; considerado 1,75 m<sup>2</sup> para cálculo.

\*\* Dose calculada para segundo ao sexto ciclo: posologia 500mg/m<sup>2</sup>; considerado 1,75 m<sup>2</sup> para cálculo.

As análises de impacto orçamentário apresentadas pelo proponente estão reproduzidas nas **Tabelas 4 e 5**.

**Tabela 4.** Análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente, considerando taxa de descontinuidade de tratamento.

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário Cenário projetado com venetoclax	Impacto orçamentário incremental
<b>2020</b>	155.732.401,00	155.089.026,00	-643.374,00
<b>2021</b>	291.050.563,00	285.910.107,00	-5.140.455,00
<b>2022</b>	408.432.009,00	374.057.563,00	-34.374.445,00
<b>2023</b>	499.481.321,00	431.599.588,00	-67.881.733,00
<b>2024</b>	571.818.684,00	458.377.718,00	-113.440.965,00
<b>Total</b>	1.926.514.977,00	1.705.034.003,00	<b>-221.480.973,00</b>

**Tabela 5.** Análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente, desconsiderando taxa de descontinuidade de tratamento.

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário Cenário projetado com venetoclax	Impacto orçamentário incremental
<b>2020</b>	155.732.401,00	155.089.026,00	<b>-643.374</b>
<b>2021</b>	312.613.510,00	307.415.388,00	<b>-5.198.123</b>
<b>2022</b>	470.605.789,00	426.296.929,00	<b>-44.308.860</b>
<b>2023</b>	611.699.537,00	520.419.115,00	<b>-91.280.422</b>
<b>2024</b>	742.829.492,00	584.089.746,00	<b>-158.739.746</b>
<b>Total</b>	<b>2.293.480.729,00</b>	<b>1.993.310.205,00</b>	<b>-300.170.524</b>

O resultado do impacto orçamentário incremental é de economia nos dois cenários apresentados. Mesmo com a taxa de descontinuidade de tratamento assumida, o resultado do impacto incremental é de economia de R\$ -221.480.973,00.

## 5.6. Avaliação por outras agências de ATS

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

O NICE recomenda o uso do venetoclax combinado com rituximab para pacientes com leucemia linfocítica crônica com tratamento prévio, com a condição de que haja negociação de preço com o fabricante. A análise de eficácia utilizada incluiu o mesmo estudo que este relatório de avaliação crítica [Seymour 2018]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta561/chapter/1-Recommendations>

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

O CADTH recomenda o uso do venetoclax combinado com rituximab para pacientes com leucemia linfocítica crônica com tratamento prévio, com a condição de que níveis aceitáveis de custo-efetividade sejam alcançados. A análise de eficácia utilizada incluiu o mesmo estudo que este relatório de avaliação crítica [Seymour 2018]. <https://www.cadth.ca/venclexta-combo-rituximab-chronic-lymphocytic-leukemia-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 venetoclax no SUS.

## 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 um ensaio clínico fase 3 com resultados divulgados, financiado pelo fabricante. O ensaio clínico, com 389 participantes, mostrou benefício na sobrevida global e sobrevida livre de progressão para o venetoclax associado ao rituximab quando comparado com o bendamustine associado ao rituximab para pacientes com leucemia linfocítica crônica que receberam uma terapia prévia. Vale ressaltar que o bendamustine não é o comparador mais adequado. O comparador mais adequado seria o ibrutinibe (incorporado no rol da ANS para a mesma indicação clínica), porém não foram encontrados estudos diretos de efetividade comparando o ibrutinibe com o venetoclax. O proponente apresentou um estudo de custo-minimização, devido à ausência de evidências comparativas entre o venetoclax e o ibrutinibe. Esta justificativa não é adequada pois não há evidências robustas que as duas alternativas tem a mesma efetividade. O estudo de custo-minimização mostrou um custo incremental de R\$ -49.535,42 com o venetoclax e o impacto orçamentário incremental com o cenário projetado em cinco anos considerando a disponibilização de venetoclax foi de R\$ -221.480.973,00 em comparação com o cenário atual (ibrutinibe).

## 6. REFERÊNCIAS

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](http://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.

Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):269–77.

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

Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D’Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Mar 22;378(12):1107–20.



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

**Estudo em análise: Venetoclax para pacientes com leucemia linfocítica crônica que receberam pelo menos uma terapia prévia (9730990\_558451)**

[illegible]

Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	x				13
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
<b>Métodos</b>							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.			x		34
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.		x			35-39
	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				42-43
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	x				43
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	x				42
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	x				

	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				Tab 7
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	x				Anexo 4
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	x				Tab 7
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	x				Anexo 3
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	x				45-59
	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				45-59
<b>Discussão</b>							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.	x				66-67
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		66-67
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			
<b>Outros</b>							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				67-73

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 n°	Não / Parcial	Justificativa
7.1	Parcial	Não foi realizada busca no Embase.
7.2	Não	Os filtros utilizados para RS+ECR não são validados e parecem inadequados. Não há sinônimos utilizados na busca da Cochrane Library.
12	Parcial	Não considera completamente a ausência de estudos diretos com comparador relevante na literatura (ibrutinibe).

**Anexo 2.** Quadro-resumo das características do estudo incluído

Estudo (autor, ano)	Desenho do estudo, país	Status	População, tamanho da amostra	Intervenções/ duração do estudo	Desfechos de interesse clinicamente relevantes	Qualidade /risco de viés do estudo	Financiamento
MURANO (Seymour, 2018)	Ensaio clínico randomizado (Fase 3)	Publicado	Inclusão: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos (&gt; 18 anos)</li> <li>• Diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crônica recidivada ou refratária</li> <li>• Receberam pelo menos 1 terapia prévia</li> </ul> Amostra: 389	Intervenção: Venetoclax + rituximab (n = 194)  Comparador: Bendamustine + rituximab (n=195)	- Sobrevida livre de progressão - Sobrevida global - Eventos adversos	Alto risco de viés de performance	Hoffmann-La Roche / AbbVie

[illegible]

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				10
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				11
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				11
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				10
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.			x		16
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			-
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			-

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		19
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			-
<b>Resultados</b>							
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		18-21



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		21-25
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.		x			-
<b>Discussão</b>							
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		42-43
<b>Outros</b>							
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				44-46

**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
---------	---------------	---------------

10	Parcial	Autor descreve a orientação sobre taxa de desconto, porém aparente não utilizar nas análises realizadas (mesmo horizonte temporal excedendo 1 ano).
11, 12, 13	Não	Autor realiza análise de custo-minimização com a justificativa de estudos diretos não terem sido realizados comparando as alternativas em análise. Isto não é justificável, uma vez que a análise de custo-minimização só é possível com evidência de alta qualidade mostrando que as duas alternativas apresentam mesmo resultado de efetividade.
14	Parcial	Autor utiliza apenas custos diretos relacionados à ao valor de mercado dos medicamentos.
17	Não	Não descreve a utilização de métodos analíticos de apoio. No entanto, a análise de custo-minimização é simplificada e não apresenta necessidade de métodos adicionais, considerando-se os parâmetros utilizados nesta análise em específico.
18	Parcial	Não descreve métodos para mensuração de incerteza nos parâmetros do estudo.
19	Parcial	Pela escolha do método de análise utilizada (custo-minimização), foi apresentado apenas o custo incremental associado à nova tecnologia.
20	Não	Não descreve medidas de incerteza associadas a estimativa.
21	Parcial	A discussão conclui custo-efetividade que a nova tecnologia é ‘mais vantajosa’, mesmo sem análise de custo-efetividade adequada tendo sido realizada. A premissa de custo-minimização não é justificada ou discutida como limitação.
22	Não	Sem declaração de conflito de interesse por parte dos autores.

#### Anexo 4. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

*Estudo em análise: Venetoclax para pacientes com leucemia linfocítica crônica que receberam pelo menos uma terapia prévia (9730990\_558454)*

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições fundamentais da análise</b>							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	x				26
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	x				26
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				26
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				26
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.			x		-
<b>Cenários a serem avaliados</b>							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	x				29
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				30

Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				29-30
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).	x				30
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	-
<b>População-alvo</b>							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x				27-28
<b>Definição de subgrupos</b>							
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	-
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	x				19
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	x				19
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).				x	

Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).		x			-
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				NA	-
<b>Impacto orçamentário estimado e discussão</b>							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	x				26
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x				30-40
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				Tab 16,20,25
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.		x			-
<b>Outros</b>							
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				44-46

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
5	Parcial	Não está definido claramente nos métodos, mas está implícito na apresentação dos resultados.
16	NA	Não são utilizados custos associados para a estimativa de AIO.
17	Não	Não declara custos não incluídos e justificativas para não inclusão.
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.

