

**Uso de Venclexta® (venetoclax) em  
combinação com um agente hipometilante,  
ou em combinação com citarabina em baixa  
dose para pacientes recém-diagnosticados  
com Leucemia Mieloide Aguda e que são  
inelegíveis para quimioterapia intensiva, a  
critério do médico**

Modelo econômico: análise de custo-efetividade e  
impacto orçamentário

---

Abril de 2019

## SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	3
RESUMO EXECUTIVO .....	4
1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	8
1.1. OBJETIVO .....	8
1.2. MÉTODOS .....	8
1.2.1. INTERVENÇÃO .....	10
1.2.2. COMPARADOR .....	11
1.2.3. PERSPECTIVA.....	11
1.2.4. HORIZONTE DE TEMPO .....	12
1.2.5. TAXA DE DESCONTO .....	12
1.2.6. ESTRUTURA DO MODELO.....	12
1.2.7. DADOS DE EFICÁCIA.....	15
1.2.8. DADOS DE CUSTO .....	18
1.2.9. RESULTADO.....	27
2. CONCLUSÃO .....	38
3. REFERÊNCIAS.....	40
ANEXO 1. EVENTOS ADVERSOS .....	42

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tratamentos disponíveis atualmente para LMA e novos tratamentos disponíveis no futuro .....	9
<b>Tabela 2: Sobrevida global mediana .....</b>	<b>15</b>
<b>Tabela 3: % de pacientes que atingem resposta clínica e tempo até a resposta clínica .....</b>	<b>16</b>
<b>Tabela 4: Percentual dos pacientes que atingem RC/RCi que ficam livres de transfusão .....</b>	<b>17</b>
<b>Tabela 5. Preço fábrica de cada comparador .....</b>	<b>18</b>
<b>Tabela 6: Número médio de ciclos de tratamento por paciente .....</b>	<b>19</b>
<b>Tabela 7: Custo por paciente em cuidado de suporte por 28 dias .....</b>	<b>20</b>
<b>Tabela 8: Custo para administração de medicação intravenosa .....</b>	<b>21</b>
<b>Tabela 9: Incidência de evento adverso por tratamento e custo de cada evento adverso .....</b>	<b>23</b>
<b>Tabela 10: Taxa de resposta completa, taxa de independência transfusional (plaquetas e hemácias) e tempo médio até a resposta completa .....</b>	<b>26</b>
<b>Tabela 11: Resultado de custo por mês de vida salvo .....</b>	<b>27</b>
<b>Tabela 12: Resultado de custo por paciente que alcança CR/CRi .....</b>	<b>28</b>
<b>Tabela 13: Resultado detalhado de custo com hospitalização .....</b>	<b>29</b>
<b>Tabela 14: Resultado detalhado de custo com transfusão .....</b>	<b>29</b>
<b>Tabela 15: Resultado de custo anual de tratamento por paciente .....</b>	<b>31</b>
<b>Tabela 16: Taxa de pacientes recém-diagnosticados com LMA entre 18 e 64 anos .....</b>	<b>32</b>
<b>Tabela 17: Fluxo de pacientes elegíveis no ano de 2018 .....</b>	<b>33</b>
<b>Tabela 18: Fluxo de pacientes elegíveis nos próximos 5 anos .....</b>	<b>33</b>
<b>Tabela 19: <i>Market share</i> .....</b>	<b>34</b>
<b>Tabela 20: População elegível .....</b>	<b>34</b>
<b>Tabela 21: Custo anual e impacto orçamentário, incluindo todos os pacientes .....</b>	<b>35</b>
<b>Tabela 22: Custo por beneficiário por mês .....</b>	<b>37</b>

## RESUMO EXECUTIVO

Resumo Executivo		
<b>Título/pergunta:</b> O uso de venetoclax em combinação com um agente hipometilante, ou em combinação com citarabina em baixa dose, é seguro e eficaz no tratamento de pacientes de leucemia mielóide aguda (LMA) recém-diagnosticado e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva, a critério do médico?		
<b>Recomendação quanto ao uso da tecnologia:</b> (x) Favor ( ) Incerta ( ) Contra		
<b>Breve justificativa para a recomendação:</b> A LMA é uma doença agressiva com mortalidade alta e sem novas opções de tratamentos há mais de 30 anos. Os pacientes inelegíveis a quimioterapia intensiva têm poucas opções de tratamento e apresentam baixa sobrevida global e baixas taxas de resposta completa (remissão). O Venclexta® (venetoclax) é o primeiro medicamento oral que induz a morte das células leucêmicas (inibidor da BCL-2). E para essa população inelegíveis ao tratamento para quimioterapia intensa, traz taxas de resposta (remissão completa) de mais de 70% e aumento de sobrevida global, além de melhorar a qualidade de vida através da redução da necessidade de transfusão. Por esse motivo, venetoclax em combinação com hipometilantes e baixa dose de citarabina, poderá ser considerada terapia padrão para essa população.		
<b>Proposta de Diretriz de Utilização - DUT</b>  DUT 64. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER		
SUBSTÂNCIA	LOCALIZAÇÃO	INDICAÇÃO
Venetoclax	Leucemia Mieloide Aguda	Em combinação com agentes hipometilantes ou baixa dose de citarabina. Pacientes adultos, recém diagnosticados com LMA, inelegíveis a quimioterapia intensiva a critério médico
<b>População-alvo:</b> Pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis a quimioterapia intensa, a critério do médico.		

**Tecnologia:** Venclexta® (venetoclax) em combinação com um agente hipometilante, ou em combinação com citarabina em baixa dose

**Comparador:** Sem restrição de comparador.

**Processo de busca e análise de evidências científicas:**

Uma revisão sistemática foi conduzida até março de 2019 nas bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e Centre for Reviews and Dissemination. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

A SBOC também avaliou essa presente revisão sistemática segundo sua política de transparência (anexo 5) e endossa a submissão desse medicamento para o ROL da ANS pela ABHH.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:**

Para a avaliação clínica, foram incluídos três artigos completos, que reportaram resultados preliminares e a longo prazo do mesmo EC. Estes artigos concluíram que o uso de venetoclax em associação com agentes hipometilantes (azacitidina e decitabina) ou baixa dose de citarabina levaram a aumento da SG (N/A, 14,2 meses e 10,1 meses respectivamente), e a alta proporção de pacientes com resposta completa (76%, 71% e 54% respectivamente). Além disso, a maior parte dos pacientes incluídos neste estudo alcançou independência transfusional com o uso de venetoclax, com perfil de segurança tolerável..

**Qualidade da evidência:**

Segurança	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Resposta total	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Taxa de resposta objetiva	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Duração da resposta	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
Sobrevida global	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa

Doença residual mínima	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
------------------------	---

Estado morfológico livre de leucemia	( ) Alta ( ) Moderada (X) Baixa ( ) Muito baixa
--------------------------------------	---

#### **Avaliação econômica:**

Com o intuito de avaliar o perfil econômico do venetoclax em combinação com um agente hipometilante, ou em combinação com citarabina em baixa dose, no tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva no âmbito do sistema suplementar de saúde (SSS), foi realizada uma análise de custo-efetividade baseada no custo por mês de vida salvo, uma subanálise de custo por resposta completa e análise de impacto orçamentário.

A análise de custo por mês de vida salvo mostra que a combinação de venetoclax + hipometilantes e baixa dose de citarabina têm uma boa razão de custo efetividade demonstrando um baixo Custo por Mês de Vida Salvo. Lembrando que a terapia mais utilizada, de acordo com os especialistas, é hipometilantes (azacitidina e decitabina), a combinação de venetoclax com hipometilantes foi a que mostrou melhor razão de custo efetividade com R\$ 40.462 (azacitidina) e R\$ 39.415 (decitabina) por mês de vida salvo.

A análise de custo por resposta completa alcançada mostrou que venetoclax em todas as combinações, apresenta o menor custo por Resposta Completa (mais custo efetiva) por ano, comparado aos tratamentos hipometilantes e baixa dose de citarabina isolados. Adicionalmente, a razão incremental do custo por Resposta Completa, demonstra que seria possível tratar quase um paciente a mais com a combinação de venetoclax + hipometilante e ter uma economia de 18% do valor do tratamento isolado com baixa dose de citarabina. A análise de NNT mostrou que para obter 100% de Resposta completa, seria necessário menos de 2 pacientes em todas as combinações de VENCLEXTA<sup>®</sup>, enquanto os agentes isolados seriam necessários de 3 a 9 pacientes para alcançar o mesmo resultado (NNT).

O impacto orçamentário mostrou que apesar da incorporação de venetoclax estimar um incremento no primeiro ano (maior market share) de custo de R\$35,0 milhões, é esperada uma economia entre R\$3,5 milhões com hospitalizações e de R\$44 mil com transfusões no primeiro ano. Considerando o total de beneficiários da saúde suplementar (47 milhões) e o total de beneficiários adultos (36 milhões), este valor representaria um custo incremental mensal de R\$0,18 (R\$2,18 por ano) por

beneficiários total (47 milhões) e de R\$0,24 (R\$2,82 por ano) por beneficiários adultos (acima de 18 anos), ao final do quinto ano após a incorporação.

## **1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA**

Conforme apresentado anteriormente, a LMA é uma doença muito grave e com potencial imediato de óbito se não for corretamente diagnosticada e tratada rapidamente.

Apesar de venetoclax ser uma terapia adicional ao tratamento com hipometilantes e baixa dose de citarabina, os dados da literatura no relatório clínico têm apresentado que, venetoclax possui um perfil de respostas clínicas (sobrevida global e resposta completa) superiores aos apresentados pelas terapias disponíveis atualmente.

Dessa forma, com o intuito de avaliar o perfil econômico do venetoclax no tratamento da LMA no âmbito do sistema suplementar de saúde (SSS), foi realizada uma análise de custo-efetividade baseada no custo por mês de vida salvo, uma subanálise de custo por resposta completa e análise de impacto orçamentário.

### **1.1. Objetivo**

A presente análise econômica objetiva avaliar a relação de custo-efetividade e impacto orçamentário com venetoclax em combinação com um agente hipometilante, ou em combinação com citarabina em baixa dose, para pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva, sob a perspectiva do Sistema da Saúde Suplementar. Para isso foram considerados os “custos médicos diretos” (medicamento, administração, eventos adversos, hospitalização e transfusão) bem como a efetividade de venetoclax baseada na sobrevivida global e determinação do impacto orçamentário da incorporação de venetoclax no Sistema de Saúde Suplementar em 5 anos.

### **1.2. Métodos**

A presente seção descreve o racional e a metodologia da avaliação econômica com detalhamento de todos os parâmetros do modelo analítico de decisão, cenários simulados e parâmetros utilizados.

#### **Análise de custo-efetividade**

1. Custo por mês de vida salvo



Foi realizada uma análise de custo efetividade utilizando as taxas de sobrevida global mediana de venetoclax em combinação com hipometilantes e baixa dose de citarabina, bem como a dos agentes hipometilantes e baixa dose de citarabina isolados, e custos totais no período de 1 ano.

## 2. Custo por resposta completa

Foi realizada uma análise de custo por resposta completa utilizando as taxas de resposta completa de venetoclax em combinação com hipometilantes e baixa dose de citarabina, bem como a dos demais tratamentos isolados, e custos totais no período de 1 ano.

## Análise de impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário considerou o número de pacientes elegíveis ao tratamento com venetoclax, com base em dados epidemiológicos, definição de tratamentos disponíveis atualmente e simulação do cenário de tratamentos no futuro, considerando o *market share* estimado. A tabela a seguir apresenta os tratamentos atualmente disponíveis e quais seriam os novos tratamentos disponíveis no futuro.

**Tabela 1: Tratamentos disponíveis atualmente para LMA e novos tratamentos disponíveis no futuro**

Tratamento Atual	Tratamento Futuro
Azacitidina	Venetoclax + Azacitidina
Decitabina	Venetoclax + Decitabina
Citarabina	Venetoclax + Citarabina
	Azacitidina
	Decitabina
	Citarabina

Os custos considerados foram os mesmos incluídos na análise de custo-efetividade, sendo custo com medicação, administração de medicação intravenosa, hospitalização e transfusão. O detalhamento destes custos está apresentado no ANEXO 1.

Para esta análise o número de pacientes estimado é multiplicado pelo custo anual de cada tratamento. Esse cálculo é feito considerando o cenário de tratamento atual e também considerando o cenário de tratamento futuro (incluindo as novas opções de tratamento). A

diferença entre esses dois valores (custo anual no cenário atual – custo anual no cenário futuro) é o impacto orçamentário.

### **1.2.1. Intervenção**

As análises econômicas avaliam a administração de venetoclax, via oral, com indicação para o tratamento de pacientes recém-diagnosticados com LMA e que são inelegíveis para quimioterapia intensiva.

Posologia adotada:

#### **1. Venetoclax + azacitidina:**

*Venetoclax:*

Primeiro ciclo (início do tratamento): 100 mg, 200 mg e 400 mg nos dias 1, 2 e 3.

Primeiro ciclo (após início do tratamento): 400 mg por dia entre os dias 4 e 28.

Ciclos subsequentes: 400 mg por dia durante 28 dias

*Azacitidina:*

75 mg/m<sup>2</sup> por dia durante 7 dias

#### **2. Venetoclax + LDAC (citarabina)**

*Venetoclax:*

Primeiro ciclo (início do tratamento): 100 mg, 200 mg, 400 mg e 600 mg nos dias 1, 2, 3 e 4.

Primeiro ciclo (após início do tratamento): 600 mg por dia entre os dias 5 e 28.

Ciclos subsequentes: 600 mg por dia durante 28 dias

*LDAC (citarabina):*

20 mg/m<sup>2</sup> por dia durante 10 dias

#### **3. Venetoclax + decitabina**

*Venetoclax:*

Primeiro ciclo (início do tratamento): 100 mg, 200 mg e 400 mg nos dias 1, 2 e 3.

Primeiro ciclo (após início do tratamento): 400 mg por dia entre os dias 4 e 28.

Ciclos subsequentes: 400 mg por dia durante 28 dias

*Decitabina:*

20 mg/m<sup>2</sup> por dia durante 5 dias

### **1.2.2. Comparador**

As análises econômicas realizam uma comparação indireta da combinação de venetoclax versus a curva histórica dos outros tratamentos isolados. Diante das poucas opções para pacientes inelegíveis a quimioterapia intensa, é possível dizer que há uma necessidade de tratamentos com menos morbidade e mortalidade associada, com perfil de segurança e tolerabilidade melhores, além de melhor taxa de RC e controle prolongado da LMA.

Como comparadores, a análise de custo incluiu os esquemas de tratamento atualmente disponíveis no Sistema de Saúde Suplementar para tratamento de pacientes recém diagnosticados com LMA, inelegíveis a quimioterapia:

1. Azacitidina: 75 mg/m<sup>2</sup> por dia durante 7 dias
2. Decitabina: 20 mg/m<sup>2</sup> por dia durante 5 dias
3. LDAC (citarabina): 20 mg/m<sup>2</sup> por dia durante 10 dias

### **1.2.3. Perspectiva**

A análise foi conduzida sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar, buscando a maior proximidade com os custos reais deste sistema.

Esses custos referem-se à utilização de recursos diretamente envolvidos com o tratamento da condição de saúde em análise, tais como uso de medicamentos, eventos adversos, hospitalizações e transfusões de sangue. Custos não médicos diretos, como transporte do paciente à unidade de saúde, e custos indiretos relacionados à perda de produtividade devido à doença, não foram considerados.

#### **1.2.4. Horizonte de tempo**

##### **Análise de custo-efetividade**

As análises, foram calculadas considerando os seguintes horizontes de tempo:

- Custo por mês de vida salvo – Horizonte de tempo foi de um ano, sendo que o paciente ficou em tratamento ativo durante a quantidade média de ciclos de tratamentos dos estudos clínicos e o restante do ano em cuidado de suporte. Se a sobrevida global mediana reportada nos estudos foi menor do que um ano, o paciente ficou em tratamento ativo durante a quantidade média de ciclos de tratamentos dos estudos clínicos e o restante da vida (sobrevida global mediana menos tempo médio de tratamento) em cuidado de suporte.
- Custo por resposta completa – semelhante ao do custo por mês de vida salvo.

##### **Análise de impacto orçamentário**

Nesta análise, foi considerado um horizonte de tempo de cinco anos (60 meses) de acordo com as recomendações da ANS e seguindo a Diretriz Metodológica do Ministério da Saúde para Análises de Impacto Orçamentário. Não foi utilizada taxa de desconto nesta análise.

Devido as características de alta mortalidade da doença, não foi considerado a transição de pacientes entre os anos.

#### **1.2.5. Taxa de desconto**

Não foram aplicadas taxas de desconto.

#### **1.2.6. Estrutura do modelo**

##### **Análise de custo-efetividade**

Para a análise de custo-efetividade, foram desenvolvidos dois modelos conforme estruturas abaixo:

##### **Custo por mês de vida salvo**

Cálculo:

- a) Eficácia = Mediana de sobrevida global
- b) Custo total do tratamento

A - Custo incremental (CI)

$$CI = \text{Custo tratamento 1} - \text{Custo tratamento 2}$$

B – Efetividade incremental (EI)

$$EI = \text{Efetividade tratamento 1} - \text{Efetividade tratamento 2}$$

Onde:

Tratamento 1 = Tratamento com venetoclax em combinação com agentes hipometilantes ou baixa dose de citarabina

Tratamento 2 = Tratamento isolado com agentes hipometilantes ou baixa dose de citarabina

Valor da razão de custo efetividade incremental (RCEI) entre o tratamento A e B:

$$RCEI = \frac{CI}{EI}$$

1. O custo anual de tratamento foi calculado considerando que um ano tem 13,04 ciclos de 28 dias sendo composto por duas partes que somadas representam o custo de cada tratamento ao longo de um ano. Os custos utilizados estão descritos no item 1.2.8 deste relatório
2. *Custo com a intervenção ou comparadores*: calculado com base na posologia de cada tratamento e quantidade média de ciclos de tratamento de 28 dias nos principais estudos clínicos de cada tratamento. Os custos utilizados estão descritos no item 1.2.8 deste relatório

### **Custo por Resposta Completa (RC)**

A - Cálculo do Custo do tratamento (Tratamento Atual Isolado)

$$Custo\ RC = \frac{Custo\ Total\ do\ tratamento}{Taxa\ de\ RC/RCi}$$

B - Cálculo do Custo do tratamento (Tratamento com venetoclax em combinação com agentes hipometilantes ou baixa dose de citarabina)

$$Custo\ RC = \frac{Custo\ Total\ do\ tratamento}{Taxa\ de\ RC/RCi}$$

Valor da razão incremental entre o tratamento A e B:

$$\Delta = Tratamento\ A - B$$

Número necessário para atingir 100% de resposta completa :

$$NNT = \frac{1}{Taxa\ de\ RC/RCi}$$

#### **Análise de impacto orçamentário**

Para a análise de impacto orçamentário são necessários 4 parâmetros:

1. População elegível ao tratamento
2. Custo anual com cada tratamento
3. Distribuição dos pacientes entre os tratamentos disponíveis no cenário atual
4. Distribuição dos pacientes entre os tratamentos disponíveis no cenário futuro

O impacto orçamentário é calculado pela diferença entre o custo anual total no cenário futuro menos o custo anual total no cenário atual.

Onde:

#### *Custo anual total*

$$\begin{aligned} &= (\text{população elegível} * \% \text{ de pacientes em uso do tratamento } 1 \\ &\quad * \text{custo anual tratamento } 1) \\ &+ (\text{população elegível} * \% \text{ de pacientes em uso do tratamento } 2 \\ &\quad * \text{custo anual tratamento } 2) + \dots \\ &+ (\text{população elegível} * \% \text{ de pacientes em uso do tratamento } n \\ &\quad * \text{custo anual tratamento } n) + \end{aligned}$$

Uma análise adicional foi realizada com o objetivo de estimar o custo por beneficiário por mês. A fórmula utilizada para este cálculo está apresentada a seguir.

#### *Custo por beneficiário por mês*

$$= \frac{\text{custo anual total/número de beneficiários entre 18 e 65 anos}}{12 \text{ meses}}$$

### **1.2.7. Dados de eficácia**

A eficácia dos tratamentos foi avaliada através dos seguintes parâmetros:

#### **1. Sobrevida global**

##### **a. Mediana de Sobrevida Global**

Os dados de mediana de sobrevida global foram extraídos dos principais estudos clínicos. Como os dados de mediana de sobrevida global ainda não foram atingidos para a combinação de venetoclax + azacitidina, foi utilizado o tempo médio de *follow up* (15 meses) para a análise. (1–5)

A tabela a seguir apresenta um resumo com a mediana de sobrevida global para todas as combinações de venetoclax e os agentes isolados.

**Tabela 2: Sobrevida global mediana**

Medicamento	Sobrevida global mediana (meses)	IC95% (limite inferior)	IC95% (limite superior)
Venetoclax + azacitidine	15 (2)*	9,00	NA
Venetoclax + LDAC	10,10 (1)	5,70	14,20
Venetoclax + decitabine	14,20 (2)	7,70	NA
Azacitidine	10,40 (3,4)	8,00	12,70
LDAC	5,00 (5)	4,30	6,30
Decitabine	7,70 (5)	6,20	9,20

\* Mediana de Sobrevida Global não alcançada. Follow up do estudo de 15 meses.

## 2. Taxa de Resposta Completa

Esta análise considera a taxa de pacientes que atingem remissão completa (RC) e remissão completa com recuperação incompleta da medula (RCi) (RC= Medula óssea com menos de 5% de mieloblastos e, no sangue periférico, neutrófilos acima de 1.000/mm<sup>3</sup> e plaquetas acima de 100.000/mm<sup>3</sup>).

Atingir a RC é um requisito essencial para uma maior sobrevida global e, portanto, este é o principal objetivo do tratamento na LMA.

A tabela a seguir apresenta o percentual de pacientes com RC/RCi e a quantidade de ciclos até atingir esta resposta.

**Tabela 3: % de pacientes que atingem resposta clínica e tempo até a resposta clínica**

Medicamento	% pacientes com RC/RCi	Número de ciclos (28 dias) até a RC/RCi
Venetoclax + azacitidine	76,00% (2)	1,88* (2)
Venetoclax + LDAC	54,00% (6)	2,19* (6)
Venetoclax + decitabine	71,00% (2)	1,88* (2)
Azacitidine (3)	27,80%	2,89 <sup>1*</sup>
LDAC (5)	10,70% <sup>3</sup>	5,80 <sup>2*</sup>
Decitabine (5)	25,6%	6,74 <sup>2*</sup>

RC/RCi: remissão completa e remissão completa com recuperação incompleta da medula.

\* O estudo apresenta o dado mediano em meses. Para converter o dado do estudo em meses para número de ciclos foi aplicada a seguinte fórmula: tempo em ciclos = tempo em meses \* (365 dias/12



meses) / 28 dias. Adicionalmente para converter o dado mediano para médio foi utilizada a seguinte fórmula: média = mediana / ln(2).

<sup>1</sup> Calculado com base no tempo mediano do estudo Silverman et al (2011), (7) e foi assumido como sendo o mesmo que o tempo mediano para qualquer primeira resposta (*any first response*), devido à falta de dados disponíveis.

<sup>2</sup> Foi considerado o mesmo que o tempo médio para remissão completa (RC) e remissão completa com recuperação incompleta de plaquetas (RC<sub>p</sub>), que foi obtido de Kantarjian et al (2012), devido à falta de informações disponíveis.<sup>(5)</sup>

<sup>3</sup> Informação baseada no grupo citarabina do estudo, (5) incluindo RC + RCi.

### 3. % de pacientes livres de transfusão

Para essa análise foi utilizada a taxa de pacientes que ficam livres de transfusão ao atingirem resposta completa. (2,3,6,8)

A tabelas a seguir apresenta o percentual de pacientes que atingem RC/RCi que ficam livres de transfusão de hemácias e plaquetas.

**Tabela 4: Percentual dos pacientes que atingem RC/RCi que ficam livres de transfusão**

Medicamento	Independência de transfusão de hemácia	Independência de transfusão de plaqueta
<b>Venetoclax + azacitidine (2)</b>	79,07%	93,02%
<b>Venetoclax + LDAC (6)</b>	38 / (54% * 82) = 85,82%	38 / (54% * 82) = 85,82%
<b>Venetoclax + decitabine (2)</b>	79,07%	93,02%
<b>Azacitidine (3)<sup>ψ</sup></b>	38,50%	40,60%
<b>LDAC<sup>*ψ</sup></b>	38,50%	40,60%
<b>Decitabine (8)<sup>ψ</sup></b>	30,00%	48,00%

\* Foi adotada a premissa de que o percentual de independência de transfusão para LDAC seria igual ao de azacitidina.

<sup>ψ</sup> Para azacitidina, LDAC e decitabina os estudos apresentam o % de pacientes que atingem 56 dias de independência transfusional. Assumiu-se que esse percentual seria equivalente ao % de pacientes que atingem RC/RCi que ficam livres de transfusão.

### 1.2.8. Dados de custo

Para as análises econômicas, foram utilizadas as seguintes categorias de uso de recursos:

1. Aquisição de medicamentos
2. Administração de medicamentos
3. Eventos adversos (EAs)
4. Hospitalizações
5. Transfusões de sangue

O detalhamento dos custos e o uso de recursos relacionados a cada componente são descritos a seguir.

Os custos utilizados se referem ao ano de 2018 e nos casos em que estes não estavam disponíveis, são apresentados como custos no ano correspondente.

#### 1. Custo com aquisição de medicamentos

Considerando a perspectiva adotada na análise (Sistema de Saúde Suplementar), para estabelecer o custo com aquisição de medicamentos para o tratamento da LMA, foram utilizados os preços estabelecidos pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED, ano 2018, preço fábrica incluindo 18% de ICMS (PF18%), de acordo com a posologia estabelecida e somados ao custo de administração e tratamento suporte .

A tabela a seguir resume os preços considerados no modelo.

**Tabela 5. Preço fábrica de cada comparador**

Medicamento	Administração	Unidade	PF18%	Fonte
Venetoclax	Oral	100mg	R\$275,53	CMED Fevereiro 2019
Azacitidina	Intra-venosa	200mg	R\$1.697,25	CMED Fevereiro 2019
LDCA	Intra-venosa	500mg	R\$70,87	CMED Fevereiro 2019
Decitabina	Intra-venosa	50mg	R\$5.292,08	CMED Fevereiro 2019

As terapias atuais azacitidina, decitabina e citarabina possuem posologia de acordo com a superfície corporal. Foi considerado um índice de superfície corporal de  $1,78\text{m}^2$ , que considera o peso médio e altura média da população brasileira acima de 65 anos, sendo de 68,6Kg e 166,3cm. (9) Foi considerado o peso e altura da população acima de 65 anos, pois a LMA é muito mais prevalente neste subgrupo de pacientes.(10)

Para o mesmo cálculo, também foi utilizado a quantidade de ciclos por paciente. Assim, é possível calcular o custo total de cada paciente durante todo o seu tempo de tratamento. A tabela a seguir apresenta a quantidade média de ciclos por tratamento com base nos estudos clínicos principais de cada produto.

**Tabela 6: Número médio de ciclos de tratamento por paciente**

Tratamento	Ciclos de 28 dias
Venetoclax + azacitidina	7,21 (2) <sup>1</sup>
Venetoclax + LDCA	7,21 (6) <sup>1</sup>
Venetoclax + decitabina	7,21 (2) <sup>1</sup>
Azacitidina	8,80 (11) <sup>2</sup>
LDCA	3,76 (5) <sup>3</sup>
Decitabina	6,90 (5) <sup>4</sup>

1 Valor de tempo mediano de tratamento no estudo foi de 5 ciclos. Assim, o tempo mediano foi transformado em tempo médio pela fórmula: média = mediana /  $\ln(2)$ .

2 Valor de tempo mediano de tratamento no estudo foi de 6,1 ciclos. Assim, o tempo mediano foi transformado em tempo médio pela fórmula: média = mediana /  $\ln(2)$ .

3 Valor de tempo mediano de tratamento no estudo foi de 2,4 meses. Assim, esse valor foi transformado para 2,61 ciclos ( $2,4 \times (365/12)/28$ ). Após, o tempo mediano foi transformado em tempo médio pela fórmula: média = mediana /  $\ln(2)$ .

4 Valor de tempo mediano de tratamento no estudo foi de 4,4 meses. Assim, esse valor foi transformado para 4,78 ciclos ( $4,4 \times (365/12)/28$ ). Após, o tempo mediano foi transformado em tempo médio pela fórmula: média = mediana /  $\ln(2)$ .

Foi calculado também o custo de cuidado suporte, que é utilizado após o tratamento ativo, até no máximo 13 ciclos (um ano de tratamento) ou até o tempo de sobrevida mediano do paciente, se este for menor do que um ano. Entende-se por tratamento ativo o tratamento com venetoclax em combinação com hipometilantes e baixa dose de citarabina, bem os tratamentos

isolados. O custo durante 28 dias para cada paciente em cuidado de suporte, é de R\$2.184,67 e está detalhado na tabela a seguir. Os itens utilizados foram retirados do estudo de custo "*Palliative care for cancer patients in Brazil: a cost-of-illness study*", (12) com valores de 2008, em horizonte temporal de 6 meses, sob a perspectiva da saúde suplementar. Os custos foram atualizados pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IBGE). (13)

**Tabela 7: Custo por paciente em cuidado de suporte por 28 dias**

BSC	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Fonte
Internação (UTI)	2%	1	R\$ 43,69	Fernandes, 2010/ IBGE - Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (12,13)
Internação (enfermaria)	18%	1	R\$ 393,24	Fernandes, 2010/ IBGE - Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (12,13)
Home Care	28%	1	R\$ 611,71	Fernandes, 2010/ IBGE - Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (12,13)
Ambulatório	52%	1	R\$ 1.136,03	Fernandes, 2010/ IBGE - Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (12,13)
<b>TOTAL</b>			<b>R\$ 2.184,67</b>	

## 2. Custo com administração de medicamentos

O custo de administração de medicamentos foi utilizado apenas para os medicamentos infusionais (azacitidina, decitabina e citarabina). Este custo foi calculado com base na definição de todos os recursos necessários para a administração do produto e do custeio de cada item através de tabelas de reembolsos oficiais. A tabela a seguir apresenta o detalhamento destes custos.

**Tabela 8: Custo para administração de medicação intravenosa**

Recursos para infusão (intravenoso)	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Taxa de sala	100%	1	R\$ 65,00	R\$ 65,00	Planserv (14)	71.00.301-X
Taxa de infusão/aplicação/punção	100%	1	R\$ 30,00	R\$ 30,00	Planserv (14)	73.00.304-X
Profissional farmacêutico (1 hora)	100%	1	R\$ 28,05	R\$ 28,05	Piso salarial (15)	-
Profissional de enfermagem (1 hora)	100%	1	R\$ 26,45	R\$ 26,45	Piso salarial (15)	-
Curativo 10 cm	100%	1	R\$ 3,24	R\$ 3,24	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0128274
luva cirúrgica 7,0 (par)	100%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	Revista SIMPRO HOSPITALAR	5195048
Luva procedimento	100%	3	R\$ 0,33	R\$ 0,98	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0241470
Compressa de gaze pacote com 10	100%	1	R\$ 1,80	R\$ 1,80	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0110506
Polifix 2 vias	100%	1	R\$ 5,50	R\$ 5,50	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0150881
SF 0,9% 100 mL	100%	1	R\$ 5,61	R\$ 5,61	CMED, PF18% 08/2018 (16)	520912100013603
SF 0,9% 500 mL	100%	1	R\$ 5,77	R\$ 5,77	CMED, PF18% 08/2018 (16)	520100903157415
Equipo bomba	100%	1	R\$ 195,56	R\$ 195,56	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0000042
Seringa desc 10 mL	100%	2	R\$ 1,40	R\$ 2,80	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0175036
Seringa desc 20 mL	100%	1	R\$ 2,42	R\$ 2,42	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0074275
Agulha desc 40x12	100%	3	R\$ 0,28	R\$ 0,84	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0120270
<b>Total</b>				<b>R\$ 377,73</b>		

### **3. Custo com eventos adversos**

Todos os eventos adversos relacionados aos tratamentos com LMA também foram custeados e incluídos na análise. (9,17–19)

O custo por evento é igual a multiplicação da incidência pelo custo de tratamento de cada um desses eventos. Os dados de incidência serão apresentados na tabela a seguir e foram extraídos dos estudos clínicos principais de cada medicação.

Os custos detalhados de cada evento adverso estão apresentados no ANEXO 1.

**Tabela 9: Incidência de evento adverso por tratamento e custo de cada evento adverso**

	Neutropenia	Neutropenia febril	Trombocitopenia	Anemia	Hipocalcemia	Pneumonia
<b>Venetoclax + azacitidine (20)</b>	48%	37%	46%	30%	7%	29%
<b>Venetoclax + LDAC (21)</b>	44%	41%	60%	28%	20%	18%
<b>Venetoclax + decitabine (20)</b>	35%	65%	65%	23%	6%	35%
<b>Azacitidine (3)</b>	26%	28%	24%	16%	5%	19%
<b>LDAC (5)</b>	20%	25%	35%	27%	9%	19%
<b>Decitabine (5)</b>	32%	32%	40%	34%	11%	21%
<b>Custo por evento</b>	<b>R\$ 1.513,68</b>	<b>R\$17.055,32</b>	<b>R\$ 3.768,61</b>	<b>R\$ 5.432,30</b>	<b>R\$ 269,66</b>	<b>R\$ 2.267,46</b>

#### **4. Custo com hospitalização**

##### **Durante o tratamento**

Para o custo com hospitalização, foram adotadas as seguintes premissas:

- 5% dos pacientes que atingem remissão completa (RC) ou remissão completa com recuperação incompleta da medula (RCi) ficam internados por 5 dias por ciclo.
- 50% dos pacientes que não atingem remissão completa (RC) ou remissão completa com recuperação incompleta da medula (RCi) ficam internados por 7 dias por ciclo.

Essas premissas sobre as frequências de hospitalizações foram baseadas no relatório de azacitidina para o NICE, onde foram apresentados os números de dias de hospitalização por ciclo em pacientes com RC+RCi e pacientes que não atingiram RC/RCi. (11)

O custo de uma diária de internação considerado foi de R\$3.910,80. (22)

O cálculo do custo com hospitalização é então feito com base na seguinte fórmula:

$$\text{Custo} = ((5\% * 5 * R\$3.910,80) * \% RC/RCi) + ((50\% * 7 * R\$3.910,80) * (1 - \% RC/RCi))$$

A taxa de RC/RCi atingida de todos os tratamentos está disponível na Tabela 3.

##### **Após o tratamento**

Todos os pacientes ficam internados 1,73 dias por ciclo após o término do tratamento até completar um ano ou morrer (mediana de sobrevida global).

#### **5. Custo com transfusão de sangue**

Conforme já mencionado no relatório clínico, outro resultado de eficácia de grande importância para o paciente não elegível a quimioterapia intensa e com grande impacto na qualidade de vida é a capacidade do tratamento tornar o paciente independente de transfusão de hemoderivados.

O custo com transfusão de sangue também foi considerado no modelo, seguindo as premissas detalhadas a seguir:

**Custo de transfusão para os pacientes durante o tratamento:**



**Este custo é composto por 2 blocos:**

1. Paciente sem remissão completa (RC) ou remissão completa com recuperação incompleta da medula (RCi): custo de 1 transfusão de hemácia e 1 de plaqueta por ciclo durante todo o tratamento.

2. Paciente com remissão completa (RC) ou remissão completa com recuperação incompleta da medula (RCi):

a. antes de atingir a RC+RCi o: todos os pacientes têm o custo de 1 transfusão de hemácia e 1 de plaqueta por ciclo.

b. após atingir a remissão: os pacientes que atingem a independência transfusional não realizam transfusões até o final do tratamento

O custo unitário de uma transfusão de hemácias e plaquetas é respectivamente de R\$5.064,35 e de R\$3.31657. Estes custos estão detalhados no Anexo 1. (9,17–19)

O cálculo do custo com transfusão de hemácia é então feito com base na seguinte fórmula:

1. Custo do paciente **sem** RC+RCi:

**$((1 - \%RC/RCi) * \text{no de ciclos de tratamento} * R\$5.064,35)$**

2. Custo do paciente **com** RC+RCi

a. antes de atingir a remissão:

**$(\% RC/RCi * \text{no de ciclos até a remissão completa} * R\$5.064,35)$**

b. após alcançar a remissão:

**$(\% RC/RCi * (1 - \% \text{ dos que atingem RC/RCi que ficam livres de transfusão de hemácias}) * (\text{no total de ciclos de tratamento} - \text{no de ciclos até a remissão}) * R\$5.064,35)$**

**Custo total de transfusão = custo do paciente sem RC+RCi + custo do paciente com RC+RCi após a remissão + custo do paciente com RC+RCi até atingir a remissão**

O cálculo do custo com transfusão de plaquetas é então feito igualmente, com base nas taxas de resposta completa e taxa de independência de transfusão de plaquetas.

Os dados utilizados para o cálculo do custo de transfusão estão apresentados na tabela a seguir.

**Tabela 10: Taxa de resposta completa, taxa de independência transfusional (plaquetas e hemácias) e tempo médio até a resposta completa**

Medicamento	% pacientes com RC/RCi	Número de ciclos (28 dias) até a RC/RCi	Independência de transfusão de hemácia	Independência de transfusão de plaqueta
Venetoclax + azacitidine (2)	76,00% (2)	1,30* (23)	79,07%	93,02%
Venetoclax + LDAC (6)	54,00% (1)	1,52*(1)	38 / (54% * 82) = 85,82%	38 / (54% * 82) = 85,82%
Venetoclax + decitabine (2)	71,00% (2)	1,30* (23)	79,07%	93,02%
Azacitidine (3) <sup>ψ</sup>	27,80%	2,89 <sup>1*</sup>	38,50%	40,60%
LDAC* <sup>ψ</sup>	10,70% <sup>3</sup>	5,80 <sup>2*</sup>	38,50%	40,60%
Decitabine (8) <sup>ψ</sup>	25,6%	6,74 <sup>2*</sup>	30,00%	48,00%

**1 ciclo = 1 transfusão de hemácia = R\$5.064,35**

**1 ciclo = 1 transfusão de plaqueta= R\$3.316,57**

#### **Custo de transfusão para os pacientes após o tratamento:**

Os pacientes em cuidado de suporte fazem 1 transfusão de hemácias e 1 de plaquetas por ciclo até completar um ano de tratamento ou morrer (mediana de sobrevida global).

### 1.2.9. Resultado

Abaixo serão apresentados os resultados de custo efetividade e impacto orçamentário, levando em consideração as taxas de efetividade e todos os dados de custo apresentados anteriormente.

#### Análise de custo-efetividade

##### Custo Por Mês de Vidas Salvo

Para esta análise, como o dado de sobrevida global mediana com venetoclax associado a azacitidina ainda não foi alcançado no estudo clínico, assumiu-se que a sobrevida global mediana seria equivalente ao tempo mediano de acompanhamento do estudo (15 meses). Vale ressaltar que a sobrevida mediana de todos os pacientes do estudo que incluiu pacientes em uso de venetoclax + azacitidina e venetoclax + decitabina foi de 17,5 meses.(2)

**Tabela 11: Resultado de custo por mês de vida salvo**

	Mediana Sobrevida Global	Custo Total Anual	Efetividade Incremental	Custo incremental	Custo por Mês de vida salvo
<b>Venetoclax + azacitidine</b>	15,00	R\$516.926	4,60	R\$186.124	R\$40.462
<b>Venetoclax + LDAC</b>	10,10	R\$526.316	5,10	R\$398.574	R\$78.152
<b>Venetoclax + decitabine</b>	14,20	R\$626.973	6,50	R\$256.199	R\$39.415
<b>Azacitidine</b>	10,40	R\$330.801			
<b>LDAC</b>	5,00	R\$127.742			
<b>Decitabine</b>	7,70	R\$370.774			

A análise mostra que a combinação de venetoclax + hipometilantes e baixa dose de citarabina têm uma boa razão de custo efetividade demonstrando um baixo Custo por Mês de Vida Salvo. Lembrando que a terapia mais utilizada, de acordo com os especialistas, é hipometilantes (azacitidina e decitabina), a combinação de venetoclax com hipometilantes foi a que mostrou melhor razão de custo efetividade com R\$ 40.462 (azacitidina) e R\$ 39.415 (decitabina) por mês de vida salvo.

### **Custo por Resposta Completa**

Atingir a resposta completa (RC) é um requisito essencial para uma maior Sobrevida Global e, portanto, este é o principal objetivo do tratamento na LMA.

Esta análise considera a taxa de pacientes que atingem remissão completa e remissão completa com recuperação incompleta da medula (RC/RCi) e o custo total do tratamento no período de 1 ano, conforme tabela abaixo.

**Tabela 12: Resultado de custo por paciente que alcança CR/CRi**

	<b>Resposta Completa</b>	<b>Razão de Custo por Resposta Completa</b>	<b>Incremental</b>	<b>Número necessário para atingir 100% de RC/RCi</b>
<b>Venetoclax + azacitidine</b>	76,00%	R\$680.165	-R\$509.767	1.32
<b>Venetoclax + LDAC</b>	54,00%	R\$974.660	-R\$219.191	1.85
<b>Venetoclax + decitabine</b>	71,00%	R\$883.061	-R\$565.276	1.41
<b>Azacitidine</b>	27,80%	R\$1.189.933		3.60
<b>LDAC</b>	10,70%	R\$1.193.851		9.35
<b>Decitabine</b>	25,60%	R\$1.448.337		9.31

A análise mostrou que, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar, venetoclax em todas as combinações, apresenta o menor custo por Resposta Completa (mais custo efetiva) por ano, comparado aos tratamentos hipometilantes e baixa dose de citarabina isolados.

Adicionalmente, a razão incremental do custo por Resposta Completa, demonstra que seria possível tratar quase um paciente a mais com a combinação de venetoclax + hipometilante (R\$-509.767 e R\$-565.276) e ter uma economia de 18% do valor do tratamento isolado com baixa dose de citarabina. Para obter 100% de resposta completa seria necessário menos de 2 pacientes em todas as combinações de **VENCLEXTA**®, enquanto os agentes isolados seriam necessários de 3 a 9 pacientes para alcançar o mesmo resultado (NNT).

### **Análise de Microcusteio**

Os resultados da análise de microcusteio sugerem que devido as altas taxas de Resposta Completa e altas taxas de independência transfusional, as combinações de venetoclax com agentes hipometilantes e baixa dose de citarabina tem o potencial para trazer economia de recursos com hospitalização e transfusão de sangue ao sistema, quando comparado aos agentes hipometilantes e baixa dose de citarabina isolados. Conforme apresentados nas duas tabelas abaixo:

**Tabela 13: Resultado detalhado de custo com hospitalização**

	R\$ com hospitalização	Duração do tratamento ativo	R\$ médio por ciclo	Incremental
Venetoclax + azacitidine	R\$47.223,30	7,21	R\$6.546,54	-R\$4.766,40
Venetoclax + LDAC	R\$64.286,35	7,21	R\$8.911,98	-R\$4.775,82
Venetoclax + decitabine	R\$50.612,33	7,21	R\$7.016,36	-R\$6.597,49
Azacitidine	R\$99.553,91	8,80	R\$11.312,94	
LDAC	R\$51.484,09	3,76	R\$13.687,80	
Decitabine	R\$93.877,56	6,90	R\$13.613,85	

**Tabela 14: Resultado detalhado de custo com transfusão**

	R\$ com hospitalização	Duração do tratamento ativo	R\$ médio por ciclo	Incremental
Venetoclax + azacitidine	R\$31.722,01	7,21	R\$4.397,61	-R\$3.367,41
Venetoclax + LDAC	R\$40.961,10	7,21	R\$5.678,41	-R\$2.893,55
Venetoclax + decitabine	R\$33.612,38	7,21	R\$4.659,67	-R\$3.703,15
Azacitidine	R\$68.332,11	8,80	R\$7.765,01	
LDAC	R\$32.241,85	3,76	R\$8.571,97	
Decitabine	R\$57.667,81	6,90	R\$8.362,82	

Dessa forma conclui-se que a redução de hospitalização e independência transfusional traduz em redução dos custos relacionados aos procedimentos, diminuição dos custos indiretos (taxa de ocupação de leitos, bolsas de sangue), além de proporcionar uma melhora da qualidade de vida e melhor gestão do paciente de LMA.

A análise demonstra um incremento de custo anual de R\$186.124 na combinação venetoclax + azacitidina versus o uso de azacitidina isolada, R\$398.574 na combinação venetoclax + LDCA versus uso de LDCA isolado e de R\$256.199 na combinação de venetoclax + decitabina versus decitabina isolada. Os custos do tratamento medicamentoso com a intervenção e todos os comparadores estão apresentados na tabela a seguir.

É importante ressaltar que todos os tratamentos mencionados serão utilizados em combinação com venetoclax. Dessa forma, há naturalmente um incremento de custo estimado. Além disso, os pacientes em uso de venetoclax ficam em tratamento por mais tempo devido ao aumento de sobrevida global.

**Tabela 15: Resultado de custo anual de tratamento por paciente**

	MEDICAMENTO	INCREMENTAL	ADMINISTRAÇÃO	INCREMENTAL	EVENTOS ADVERSOS	INCREMENTAL	HOSPITALIZAÇÃO	INCREMENTAL	TRANSFUSÃO	INCREMENTAL	INCREMENTAL TOTAL
Venetoclax + azacitidine	R\$319.643	R\$211.597	R\$19.073	-R\$4.195	R\$11.077	R\$3.710	R\$86.615	-R\$23.764	R\$80.518	-R\$1.224	R\$186.124,38
Venetoclax + LDAC	R\$338.197	R\$334.958	R\$27.247	R\$13.040	R\$11.903	R\$4.096	R\$83.816	R\$23.951	R\$65.153	R\$22.530	R\$398.574,18
Venetoclax + decitabine	R\$424.813	R\$240.592	R\$13.624	R\$600	R\$16.125	R\$6.322	R\$90.004	-R\$9.315	R\$82.408	R\$18.000	R\$256.199,13
Azacitidine	R\$108.046		R\$23.268		R\$7.366		R\$110.379		R\$81.742		
LDAC	R\$3.239		R\$14.208		R\$7.807		R\$59.865		R\$42.623		
Decitabine	R\$184.221		R\$13.024		R\$9.802		R\$99.319		R\$64.408		

## Análise de impacto orçamentário

### População elegível

A população elegível ao tratamento com venetoclax foi calculada considerando o número de beneficiários de operadora de saúde com idade acima de 18 anos, segundo tabela abaixo, aplicando a taxa de pacientes recém-diagnosticado com LMA para pacientes acima de 65 anos e menores de 65 anos (20,1/100.000 e 2,35/100.000 respectivamente) (10) e aplicando a taxa (50%) de pacientes que são inelegíveis a quimioterapia por indução (baseado no estudo do Yoon, 2013).

A taxa de pacientes recém-diagnosticados com LMA entre 18 e 64 anos foi ponderada de acordo com a taxa (2,3/100.000) de pacientes recém diagnosticados na faixa etária de 20 a 64 anos, apresentados no SEER e (10) quantidade de beneficiários por faixa etária segundo dados da ANS. (Tabela 16)

**Tabela 16: Taxa de pacientes recém-diagnosticados com LMA entre 18 e 64 anos**

Faixa etária	Incidência por 100.000	Beneficiários*
20-24	1,10	5.050.383,00
25-29	1,20	3.952.127,00
30-34	1,50	4.757.535,00
35-39	1,60	4.893.713,00
40-44	2,00	4.487.971,00
45-49	2,50	3.090.240,00
50-54	3,50	2.799.656,00
55-59	4,80	2.369.172,00
60-64	7,90	1.891.981,00
<b>Incidência Ponderada</b>	<b>2,35</b>	

\* Fonte: SIB/ANS/MS - dados extraídos do meio do ano (Jun/2018).

Assim, teríamos um total de 822 pacientes elegíveis ao uso de venetoclax no Brasil considerando os dados de 2018 disponível na ANS. O fluxo de pacientes considerado está representado a seguir.



**Tabela 17: Fluxo de pacientes elegíveis no ano de 2018**

Parâmetro	%	Quantidade	Fonte
Beneficiários adultos entre 18 e 65 anos		31.877.351	ANS
Beneficiários adultos >= 65 anos		4.455.233	ANS
Pacientes recém-diagnosticados com LMA, abaixo de 65 anos	0,00235	759	ANS, SEER
Pacientes recém-diagnosticados com LMA, acima de 65 anos	0,02010	896	SEER
Pacientes recém-diagnosticados com LMA, inelegíveis para quimioterapia de indução	50	827	
<b>Total elegível para Venetoclax</b>		<b>827</b>	

Este número de 822 pacientes foi extrapolado para os próximos 5 anos (2020, 2021, 2022, 2023 e 2014) considerando o crescimento populacional esperado para os próximos 5 anos segundo o IBGE. A tabela a seguir mostra este dado.

**Tabela 18: Fluxo de pacientes elegíveis nos próximos 5 anos**

Ano	Pacientes elegíveis	Taxa de crescimento
<b>2020</b>	<b>851</b>	2018-2020: 2,8170%
<b>2021</b>	<b>862</b>	2020-2021: 1,3155%
<b>2022</b>	<b>873</b>	2021-2022: 1,2543%
<b>2023</b>	<b>883</b>	2022-2023: 1,1944%
<b>2024</b>	<b>893</b>	2023-2024: 1,1351%

Devido as características da doença e a fim de facilitar o modelo populacional, foi considerado apenas a incidência da doença.

### **Market share**

O *market share* adotado para o cenário atual, sem venetoclax, e cenário futuro, onde teremos venetoclax, está apresentado na tabela a seguir.

Dada a ausência de informações públicas sobre a real proporção de pacientes em uso de cada opção de tratamento, foi assumido uma distribuição entre todas as opções de tratamento disponíveis com base na experiência do mercado.

**Tabela 19: Market share**

Medicamento	Cenário Atual			Cenário futuro		
	Todos os 5 anos	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Venetoclax + azacitidine	-	10,00%	15,00%	20,00%	25,00%	35,00%
Venetoclax + LDAC	-	5,00%	5,00%	3,00%	2,00%	2,00%
Venetoclax + decitabine	-	5,00%	10,00%	10,00%	15,00%	15,00%
Azacitidine	60%	45,00%	40,00%	40,00%	36,00%	29,00%
LDAC	5%	5,00%	5,00%	3,00%	2,00%	1,00%
Decitabine	35%	30,00%	25,00%	24,00%	20,00%	18,00%

**Tabela 20: População elegível**

Medicamento	Cenário Atual			Cenário futuro		
	Todos os 5 anos	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Venetoclax + azacitidine	-	85	129	175	221	313
Venetoclax + LDAC	-	43	43	26	18	18
Venetoclax + decitabine	-	43	86	87	132	134
Azacitidine	510	383	345	349	318	259
LDAC	43	43	43	26	18	9
Decitabine	298	255	215	209	177	161

### **Resultado do impacto orçamentário**

Apesar da incorporação de venetoclax estimar um incremento no primeiro ano (maior *market share*) de custo de R\$35,0 milhões, é esperada uma economia entre R\$3,5 milhões com hospitalizações e de R\$44 mil com transfusões no primeiro ano. (Tabela 21)

Considerando o total de beneficiários da saúde suplementar (47 milhões) e o total de beneficiários adultos (36 milhões), este valor representaria um custo incremental mensal de R\$0,18 (R\$2,18 por ano) por beneficiários total (47 milhões) e de R\$0,24 (R\$2,82 por ano) por beneficiários adultos (acima de 18 anos), ao final do quinto ano após a incorporação.

**Tabela 21: Custo anual e impacto orçamentário, incluindo todos os pacientes**

Impacto orçamentário					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Custo anual atual (sem Venetoclax)</b>					
Medicamento	R\$110.125.603	R\$111.574.334	R\$112.973.819	R\$114.323.122	R\$115.620.761
Administração	R\$16.356.798	R\$16.571.976	R\$16.779.840	R\$16.980.250	R\$17.172.986
Eventos adversos	R\$7.009.909	R\$7.102.126	R\$7.191.208	R\$7.277.096	R\$7.359.696
Hospitalização	R\$88.448.115	R\$89.611.672	R\$90.735.679	R\$91.819.380	R\$92.861.587
Transfusão	R\$62.705.951	R\$63.530.864	R\$64.327.736	R\$65.096.035	R\$65.834.915
<b>Custo total</b>	<b>R\$284.646.375</b>	<b>R\$288.390.972</b>	<b>R\$292.008.283</b>	<b>R\$295.495.884</b>	<b>R\$298.849.945</b>
<b>Custo anual futuro (com Venetoclax)</b>					
Medicamento	R\$148.145.121	R\$169.578.794	R\$178.085.658	R\$199.743.263	R\$220.482.620
Administração	R\$16.194.736	R\$16.252.880	R\$16.451.788	R\$16.443.969	R\$16.519.881
Eventos adversos	R\$7.787.334	R\$8.322.077	R\$8.480.219	R\$9.002.009	R\$9.388.088
Hospitalização	R\$84.900.780	R\$84.592.282	R\$86.058.168	R\$86.208.453	R\$85.713.362
Monitoramento	R\$62.661.863	R\$64.209.072	R\$66.084.515	R\$67.953.332	R\$69.274.288
<b>Custo total</b>	<b>R\$319.689.835</b>	<b>R\$342.955.105</b>	<b>R\$355.160.348</b>	<b>R\$379.351.026</b>	<b>R\$401.378.240</b>
<b>Comparação tratamentos atuais vs futuro</b>					
<b>Para cada combinação</b>					

**Impacto orçamentário**

Medicamento	R\$38.019.518	R\$58.004.460	R\$65.111.838	R\$85.420.141	R\$104.861.860
Administração	-R\$162.062	-R\$319.096	-R\$328.052	-R\$536.281	-R\$653.105
Eventos adversos	R\$777.425	R\$1.219.951	R\$1.289.011	R\$1.724.912	R\$2.028.392
Hospitalização	-R\$3.547.335	-R\$5.019.390	-R\$4.677.511	-R\$5.610.927	-R\$7.148.225
Monitoramento	-R\$44.088	R\$678.208	R\$1.756.779	R\$2.857.298	R\$3.439.372
<b>Custo total</b>	<b>R\$35.043.459</b>	<b>R\$54.564.133</b>	<b>R\$63.152.066</b>	<b>R\$83.855.142</b>	<b>R\$102.528.295</b>

**Tabela 22: Custo por beneficiário por mês**

**Impacto orçamentário**

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Custo anual atual (sem Venetoclax)</b>					
Medicamento	R\$0,25	R\$0,26	R\$0,26	R\$0,26	R\$0,27
Administração	R\$0,04	R\$0,04	R\$0,04	R\$0,04	R\$0,04
Eventos adversos	R\$0,02	R\$0,02	R\$0,02	R\$0,02	R\$0,02
Hospitalização	R\$0,20	R\$0,21	R\$0,21	R\$0,21	R\$0,21
Transfusão	R\$0,14	R\$0,15	R\$0,15	R\$0,15	R\$0,15
<b>Custo total</b>	<b>R\$0,65</b>	<b>R\$0,66</b>	<b>R\$0,67</b>	<b>R\$0,68</b>	<b>R\$0,69</b>
<b>Custo anual futuro (com Venetoclax)</b>					
Medicamento	R\$0,34	R\$0,39	R\$0,41	R\$0,46	R\$0,51
Administração	R\$0,04	R\$0,04	R\$0,04	R\$0,04	R\$0,04
Eventos adversos	R\$0,02	R\$0,02	R\$0,02	R\$0,02	R\$0,02
Hospitalização	R\$0,19	R\$0,19	R\$0,20	R\$0,20	R\$0,20
Monitoramento	R\$0,14	R\$0,15	R\$0,15	R\$0,16	R\$0,16
<b>Custo total</b>	<b>R\$0,73</b>	<b>R\$0,79</b>	<b>R\$0,81</b>	<b>R\$0,87</b>	<b>R\$0,92</b>
Comparação tratamentos atuais vs futuro Para cada combinação					
<b>Impacto orçamentário</b>					
Medicamento	R\$0,09	R\$0,13	R\$0,15	R\$0,20	R\$0,24
Administração	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
Eventos adversos	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
Hospitalização	-R\$0,01	-R\$0,01	-R\$0,01	-R\$0,01	-R\$0,02
Monitoramento	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,01	R\$0,01
<b>Custo total</b>	<b>R\$0,08</b>	<b>R\$0,13</b>	<b>R\$0,14</b>	<b>R\$0,19</b>	<b>R\$0,24</b>

## 2. Conclusão

Diante dos resultados obtidos através das análises econômicas previamente apresentadas, conclui-se que, na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar, venetoclax em todas as combinações (hipometilantes ou baixa dose de citarabina) apresenta uma boa razão de custo efetividade, demonstrando baixo Custo por Mês de Vida Salvo, além de apresentar melhores taxas de sobrevida global quando comparada indiretamente aos tratamentos isolados.

Adicionalmente, a razão incremental do custo por Resposta Completa, demonstra que seria possível alcançar a Resposta completa de quase um paciente a mais com a combinação de venetoclax + hipometilante (R\$-509.767 e R\$-565.276) e ter uma redução de 18% do valor do tratamento isolado com baixa dose de citarabina. A análise de NNT mostrou que para obter 100% de Resposta completa, seria necessário menos de 2 pacientes em todas as combinações de VENCLEXTA<sup>®</sup>, enquanto os agentes isolados seriam necessários de 3 a 9 pacientes para alcançar o mesmo resultado (NNT).

É importante ressaltar que todos os tratamentos mencionados serão utilizados em combinação com venetoclax. E mesmo com um incremento de custo total as respostas de sobrevida global se mostram promissoras. A análise de microcusteio mostrou que o uso de venetoclax associado a hipometilantes ou baixa dose de citarabina em comparação ao uso destas terapias isoladas, proporciona uma redução de custo com hospitalização devido a uma melhor taxa de resposta clínica. Além da redução de hospitalização, também foi evidenciado uma redução de custo com transfusão, devido ao maior número de pacientes alcançando independência transfusional. Dessa forma conclui-se que a redução de hospitalização e independência transfusional traduz em redução dos custos relacionados aos procedimentos, diminuição dos custos indiretos (taxa de ocupação de leitos, bolsas de sangue), além de proporcionar uma melhora da qualidade de vida e melhor gestão do paciente de LMA.

Considerando as práticas clínicas dos especialistas, a análise de impacto orçamentário demonstrou que apesar da incorporação de venetoclax estimar um incremento no quinto ano (maior Market share) de custo de R\$35,0 milhões, é esperada uma economia entre R\$3,5 milhões com hospitalizações e de R\$44 mil com transfusões no primeiro ano. (Tabela 21)

Considerando o total de beneficiários da saúde suplementar (47 milhões) e o total de beneficiários adultos (36 milhões), este valor representaria um custo incremental mensal de R\$0,18 (R\$2,18 por ano) por beneficiários total (47 milhões) e de R\$0,24 (R\$2,82 por ano) por beneficiários adultos (acima de 18 anos), ao final do quinto ano após a incorporação.

Assim, conclui-se que a incorporação de venetoclax ao rol de procedimentos de reembolso obrigatório da ANS, se mostra viável uma vez que essas combinações apresentam altas taxas de eficácia (Sobrevida Global e Resposta Completa) para uma população até o momento não atendida. A razão de custo efetividade se mostrou favorável mesmo com pequeno incremento nos custos totais. É importante ressaltar que essa incorporação poderá trazer redução de hospitalização e independência transfusional, incluindo a diminuição de custos indiretos ao sistema.

### 3. REFERÊNCIAS

1. Wei A, Strickland SA, Hou J-Z, Fiedler W, Lin TL, Walter RB, et al. Venetoclax with Low-Dose Cytarabine Induces Rapid, Deep, and Durable Responses in Previously Untreated Older Adults with AML Ineligible for Intensive Chemotherapy. In: ASH Annual Meeting. 2018. p. 284.
2. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019 Jan;133(1):7–17.
3. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with  $\geq 30\%$  blasts. *Blood*. 2015 Jul;126(3):291–9.
4. Al-Ali HK, Jaekel N, Junghanss C, Maschmeyer G, Krah R, Cross M, et al. Azacitidine in patients with acute myeloid leukemia medically unfit for or resistant to chemotherapy: A multicenter phase I/II study. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(1):110–7.
5. Kantarjian H, Thomas X, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2670–7.
6. Wei AH, Strickland SA, Hou J-Z, et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. *J Clin Oncol*. 2019;[Epub ahead of print].
7. Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, Santini V, Hellström-Lindberg E, Gattermann N, et al. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2011;117(12):2697–702.
8. He J, Xiu L, De Porre P, Dass R, Thomas X. Decitabine reduces transfusion dependence in older patients with acute myeloid leukemia: Results from a post hoc analysis of a randomized phase III study. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(4):1033–42.
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Portal do IBGE. 2019.
10. National Cancer Institute (NCI). Surveillance- Epidemiology and End Results Program (SEER). Cancer Stat Facts: Leukemia - Acute Myeloid Leukemia (AML).
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Azacitidine for Treating Acute Myeloid Leukaemia with More Than 30 % Bone Marrow Blasts. Technology appraisal guidance TA399. Geneva: NICE; 2016.
12. Fernandes R, Teich V, Marinho T, Pereira M. Palliative Care for Cancer Patients in Brazil: a Cost-of-Illness Study. *Value Heal*. 2011;11(6):A477.
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo - IPCA.
14. PlanServ. Tabelas Planserv. 2018.
15. Piso Salarial. Tabela Salarial 2018 – Piso salarial, média, teto salarial e salário para aprendiz. 2018.
16. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Listas de preços de medicamentos. 2018.



17. Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos - CBHPM. AMB; 2016.
18. Fernandes RA, Takemoto MLS, Bines J, Tolentino ACM, Takemoto MMS, Santos PML, et al. PCN31 Sequential Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma with Targeted Therapies: Adverse Events Associated Costs, from the Public and Private Perspectives in Brazil. *Value Heal.* 2011;14(7):A439.
19. Simpro informações e soluções em saúde. *Revista SIMPRO – Edição 90.*
20. Study of ABT-199 (GDC-0199) in Combination With Azacitidine or Decitabine (Chemo Combo) in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia (AML). *Clinical Trials.* 2015.
21. A Study Evaluating Venetoclax in Combination with Low-Dose Cytarabine in Treatment-Naive Subjects with Acute Myelogenous Leukemia (AML). *Clinical Trials.* 2014.
22. União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS). *Pesquisa Nacional Unidas 2017/2018.* São Paulo: UNIDAS; 2018. 66 p.
23. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, Jonas BA, Wei AH, Thirman M, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):216–28.

## ANEXO 1. EVENTOS ADVERSOS

Anemia	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	3	R\$ 91,65	R\$ 274,95	CBHPM 2016	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	3	R\$ 17,02	R\$ 51,05	CBHPM 2016	4.03.04.36-1
Concentrados de hemácias	100%	1	R\$ 4.024,53	R\$ 4.024,53	Calculado	4.04.02.04-5
<b>TOTAL</b>				<b>R\$ 4.350,53</b>		

### Custo da transfusão de concentrado de hemácia

Doador	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Deleucotização de unidade de concentrado de hemácias por unidade	100%	3	R\$ 334,15	R\$ 1.002,45	CBHPM 2016	4.04.02.11-8
S. Hepatite B anti-HBC por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 28,07	R\$ 84,20	CBHPM 2016	4.04.03.46-7
S. Hepatite B (HBs-Ag) RIE ou EIE por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 26,13	R\$ 78,39	CBHPM 2016	4.04.03.66-1
S. Hepatite C anti-HCV por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 61,17	R\$ 183,52	CBHPM 2016	4.04.03.48-3
S. HIV - EIE por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 231,54	R\$ 694,62	CBHPM 2016	4.04.03.28-9
S. Chagas EIE por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 28,84	R\$ 86,53	CBHPM 2016	4.04.03.44-0
S. Sífilis EIE por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 29,04	R\$ 87,11	CBHPM 2016	4.04.03.54-8
S. Anti-HTLV I + HTLV II por componente hemoterápico	100%	3	R\$ 60,01	R\$ 180,03	CBHPM 2016	4.04.03.42-4
Grupo sanguíneo ABO e RH	100%	3	R\$ 19,74	R\$ 59,23	CBHPM 2016	4.04.03.17-3
<b>Total doador</b>				<b>R\$ 2.456,08</b>		
Receptor	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Grupo sanguíneo ABO e RH	100%	1	R\$ 19,74	R\$ 19,74	CBHPM 2016	4.04.03.17-3
Teste de Coombs direto	100%	1	R\$ 17,23	R\$ 17,23	CBHPM 2016	4.04.03.68-8
Teste de Coombs indireto monoespecífico - gel teste	100%	1	R\$ 68,92	R\$ 68,92	CBHPM 2016	4.04.03.71-8

Prova de compatibilidade pré-transfusional completa	100%	1	R\$ 20,52	R\$ 20,52	CBHPM 2016	4.04.03.40-8
Transfusão (ato médico hospitalar de responsabilidade)	100%	3	R\$ 17,38	R\$ 52,14	CBHPM 2016	4.04.01.03-0
Transfusão (ato médico de acompanhamento)	100%	3	R\$ 343,70	R\$ 1.031,10	CBHPM 2016	4.04.01.02-2
Unidade de concentrado de hemácias	100%	3	R\$ 119,60	R\$ 358,80	CBHPM 2016	4.04.02.04-5
<b>Total receptor</b>				<b>R\$ 1.568,45</b>		
<b>Transfusão de Concentrado de Hemácias Custo Total ( 3 bolsas)</b>				<b>R\$ 4.024,53</b>		

#### Thrombocytopenia

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

#### Transfusão de Plaqueta

Doador	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Operação de processadora automática de sangue em aférese	100%	1	R\$ 343,70	R\$ 343,70	CBHPM 2016	4.04.03.30-0
S. Hepatite B anti-HBC por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 28,07	R\$ 28,07	CBHPM 2016	4.04.03.46-7
S. Hepatite B (HBs-Ag) RIE ou EIE por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 26,13	R\$ 26,13	CBHPM 2016	4.04.03.66-1
S. Hepatite C anti-HCV por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 61,17	R\$ 61,17	CBHPM 2016	4.04.03.48-3
S. HIV - EIE por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 231,54	R\$ 231,54	CBHPM 2016	4.04.03.28-9
S. Chagas EIE por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 28,84	R\$ 28,84	CBHPM 2016	4.04.03.44-0

S. Sífilis EIE por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 29,04	R\$ 29,04	CBHPM 2016	4.04.03.54-8
S. Anti-HTLV I + HTLV II por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 60,01	R\$ 60,01	CBHPM 2016	4.04.03.42-4
Grupo sangüíneo ABO e RH	100%	1	R\$ 19,74	R\$ 19,74	CBHPM 2016	4.04.03.17-3
<b>Total doador</b>				<b>R\$ 828,24</b>		
<b>Receptor</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Grupo sangüíneo ABO e RH	100%	1	R\$ 19,74	R\$ 19,74	CBHPM 2016	4.04.03.17-3
Teste de Coombs direto	100%	1	R\$ 17,23	R\$ 17,23	CBHPM 2016	4.04.03.68-8
Teste de Coombs indireto monoespecífico - gel teste	100%	1	R\$ 68,92	R\$ 68,92	CBHPM 2016	4.04.03.71-8
Prova de compatibilidade pré-transfusional completa	100%	1	R\$ 20,52	R\$ 20,52	CBHPM 2016	4.04.03.40-8
Transfusão (ato médico hospitalar de responsabilidade)	100%	1	R\$ 17,38	R\$ 17,38	CBHPM 2016	4.04.01.03-0
Transfusão (ato médico de acompanhamento)	100%	3	R\$ 343,70	R\$ 1.031,10	CBHPM 2016	4.04.01.02-2
Unidade de concentrado de plaquetas por aférese	100%	3	R\$ 61,52	R\$ 184,56	CBHPM 2016	4.04.02.06-1
<b>Total receptor</b>				<b>R\$ 1.359,45</b>		
<b>Transfusão de Plaqueta Custo Total ( 3 bolsas)</b>				<b>R\$ 2.187,69</b>		

<b>Leukopenia/Lymphopenia/Neutropenia</b>	<b>% em uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Consulta médica	100%	3	R\$ 91,65	R\$ 274,95	CBHPM 2016	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 17,02	R\$ 34,03	CBHPM 2016	4.03.04.36-1
Coagulograma	100%	2	R\$ 48,26	R\$ 96,53	CBHPM 2016	4.03.04.92-2
VHS	50%	2	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 2016	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 22,83	R\$ 45,65	CBHPM 2016	4.03.07.64-6
Hemocultura	100%	2	R\$ 44,60	R\$ 89,20	CBHPM 2016	4.03.10.24-8
Radiografia de tórax	100%	2	R\$ 65,54	R\$ 131,08	CBHPM 2016	4.08.05.02-6
TC de tórax	50%	1	R\$ 661,33	R\$ 330,67	CBHPM 2016	4.10.01.07-9

ECG	100%	1	R\$ 49,27	R\$ 49,27	CBHPM 2016	4.01.01.01-0
EAS	100%	1	R\$ 16,38	R\$ 16,38	CBHPM 2016	4.03.11.21-0
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 465,50	R\$ 232,75	CBHPM 2016	4.09.01.10-6
Cultura de urina	100%	1	R\$ 35,54	R\$ 35,54	CBHPM 2016	4.03.10.21-3
<b>CUSTO TOTAL</b>				<b>R\$ 1.343,71</b>		

#### Pneumonia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Hospitalização	10%	1	R\$ 19.554,00	R\$ 1.955,40	Unidas 2018	-
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 91,65	R\$ 183,30	CBHPM 2016	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 17,02	R\$ 34,04	CBHPM 2016	4.03.04.36-1
VHS	100%	1	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 2016	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	60%	1	R\$ 22,83	R\$ 13,70	CBHPM 2016	4.03.07.64-6
Radiografia de tórax	50%	1	R\$ 65,54	R\$ 32,77	CBHPM 2016	4.08.05.02-6
<b>CUSTO TOTAL</b>				<b>R\$ 2.226,88</b>		

#### Hipocalemia

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 91,65	R\$ 183,30	CBHPM 2016	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 17,02	R\$ 34,03	CBHPM 2016	4.03.04.36-1
Potássio	100%	3	R\$ 7,67	R\$ 23,01	CBHPM 2016	4.03.02.31-8
<b>CUSTO TOTAL</b>				<b>R\$ 240,34</b>		