

**Tasigna® (nilotinibe) no tratamento
de pacientes com leucemia mieloide
crônica (LMC) na fase crônica recém-
diagnosticados, com escore Sokal de
alto risco**

Relatório de avaliação econômica: análise
de custo-efetividade

SUMÁRIO

SUMÁRIO	2
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	4
LISTA DE TABELAS	5
LISTA DE FIGURAS	6
RESUMO EXECUTIVO	7
1 ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA	12
1.1 Objetivo	12
1.2 População-alvo	12
1.3 Horizonte da análise	12
1.4 Perspectiva	12
1.5 Comparadores	12
1.6 Taxa de desconto	13
1.7 Desfechos considerados	13
1.8 Modelo econômico	14
1.9 Dados de eficácia	15
1.9.1 Sobrevida global	16
1.9.2 Sobrevida livre de progressão	17
1.9.3 Eventos adversos	18
1.10 Uso de recursos e custos	19
1.10.1 Custo de aquisição de medicamentos	19
1.10.2 Custo de acompanhamento e fim da vida	21
1.10.3 Custo de manejo de eventos adversos	21
1.11 Resultados	22
1.12 Análise de sensibilidade	24
1.12.1 Análise de sensibilidade univariada	24
1.12.2 Análise de sensibilidade probabilística	25
2 DISCUSSÃO	27
3 REFERÊNCIAS	29

ANEXO 1. CUSTOS	31
-----------------------	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AV	Anos de vida
AVLP	Anos de vida livres de progressão
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
ICMS	Imposto sob a circulação de mercadorias e serviços
LMC	Leucemia mieloide crônica
PF18%	Preço fábrica com 18% de ICMS
Ph	Philadelphia
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SSS	Sistema suplementar de saúde

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros da função de Weibull para parametrização da SG.	16
Tabela 2. Parâmetros da função exponencial para parametrização da SLP.	17
Tabela 3. Incidência de eventos adversos ²	18
Tabela 4. Preços de aquisição dos medicamentos.	20
Tabela 5. Custos mensais e anuais de tratamento.	20
Tabela 6. Custos de acompanhamento (mensal) e fim da vida (por evento).	21
Tabela 7. Custos de manejo de eventos adversos.	21
Tabela 8. Resultados da análise de custo-efetividade.	23
Tabela 9. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade.	24

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática do modelo.	15
Figura 2. Parametrização das curvas de SG de acordo com distribuição de melhor ajuste (Weibull).	17
Figura 3. Parametrização das curvas de SLP de acordo com distribuição de melhor ajuste (Weibull).	18
Figura 4. Diagrama de tornado – Análise de sensibilidade univariada.	25
Figura 5. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade e curva de aceitabilidade.	26

RESUMO EXECUTIVO

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia de células-tronco clonais caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), o produto de uma translocação recíproca que justapõe o oncogene c-ABL1 no cromossomo 9q34 e o gene BCR no cromossomo 22q11. A proteína de fusão BCR-ABL resultante desregula a atividade da tirosina quinase, acarretando a proliferação descontrolada na linhagem granulocítica. Pode ser classificada, segundo suas características clínicas e laboratoriais, em três fases: crônica, acelerada e blástica. A fase acelerada assume perfil agressivo, como o aumento de blastos circulantes, difícil controle da contagem sanguínea, ou anormalidades citogenéticas adicionais, que culminam com a crise blástica terminal, onde blastos mieloides ou linfoides proliferam incontrolavelmente, similar à leucemia aguda. Os sintomas iniciais da LMC podem incluir letargia, perda de peso, sangramento anormal, suores, anemia ou esplenomegalia.

A LMC é a doença mieloproliferativa mais comum, representando de 15 a 20% de todas as leucemias. Nos Estados Unidos, estimou-se 8.430 novos casos de LMC em 2018, com 1.090 mortes. Segundo dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) de 2011 a 2015, a incidência anual de LMC foi estimada em 1,8 casos/100.000 pessoas, atingindo principalmente a população idosa, com diagnóstico na idade média de 65 anos. Ainda neste período, estimou-se que 21,4% dos novos casos ocorreram em pacientes entre 65 e 74 anos, e apenas 2,1% na população com menos de 20 anos.

No Brasil, de acordo com a última estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA), estimam-se 5.940 novos casos de leucemia em homens e 4.860 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. Esses valores correspondem a uma taxa de incidência estimada de 5,75 e 4,56 casos novos a cada 100 mil homens e mulheres, respectivamente.

A mediana da idade de apresentação da doença é de aproximadamente 50 anos, entretanto dados brasileiros indicam que a apresentação da doença varia de 40 a 46 anos, representando, portanto, uma redução de dez anos na mediana de idade ao diagnóstico quando comparada aos dados reportados em estudos internacionais.

O diagnóstico de LMC requer a demonstração da presença do cromossomo Ph em exame citogenético, translocação t(9;22)(q34;q11) em leucócitos do sangue periférico


ou da medula óssea, ou produto do rearranjo BCR-ABL no sangue periférico. Para isso, pode-se realizar exame citogenético, FISH ou método molecular (RT-PCR), em pacientes com leucocitose (e ocasionalmente trombocitemia) persistente. Hibridização in situ ou FISH para BCR-ABL deve ser realizado quando não for possível estabelecer o diagnóstico por cariótipo ou RT-PCR.

O objetivo do tratamento da LMC consiste na diminuição da proporção de células anormais e no controle da proliferação exacerbada da linhagem mieloide. As opções de tratamento para a LMC incluem medicamentos antineoplásicos, inibidores de tirosina quinase (TKI do inglês, tyrosine kinase inhibitors) e quimioterapia, sendo o transplante alogênico a única alternativa com potencial curativo.

Segundo os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, o mesilato de imatinibe é o tratamento recomendado em primeira linha. Deve ser iniciado o mais precocemente possível, após o diagnóstico de LMC ou após falha ao tratamento com interferon. Já a Diretriz da Associação Médica Brasileira (AMB) preconiza o uso de nilotinibe e dasatinibe, considerando ser mais eficaz do que o imatinibe no tratamento em primeira linha de pacientes com LMC em fase crônica nos desfechos de resposta molecular (RM), citogenética e hematológica, bem como em relação à progressão da doença.

Imatinibe foi o primeiro inibidor da tirosina quinase BCR-ABL e é um tratamento efetivo para a LMC cromossomo Ph-positivo (Ph+). Apesar dos efeitos positivos, estima-se que entre 25 a 30% dos pacientes que utilizam o medicamento o descontinuam em até 12 meses por não apresentarem resposta adequada e/ou apresentarem EAs intoleráveis, necessitando de uma segunda linha de tratamento. Após cinco anos com imatinibe, essa taxa pode aumentar para entre 40 a 50% dos pacientes. Apesar de uma taxa de SG de mais de 83% em 10 anos de acompanhamento do estudo IRIS, as taxas de respostas profundas (RMM, RM4 e RM_{4,5}) foram baixas na maioria dos pacientes tratados com imatinibe. Respostas moleculares precoces e profundas têm demonstrado estar relacionadas às maiores taxas de SG em longo prazo, conceito este consensuado em diversas publicações e diretrizes.

Na LMC, diversos modelos de predição de risco são utilizados, com o objetivo de estratificar os pacientes para o risco de progressão de doença e estimar a probabilidade de resposta ao tratamento, que acabam por auxiliar nas decisões terapêuticas. Os modelos de predição de risco mais utilizados na LMC são o Sokal, Hasford, e EUTOS.



Esses modelos geram uma pontuação, onde as mais elevadas representam menores propensões de alcançar resposta citogenética completa (RCC) e resposta molecular maior (RMM), além de apresentarem maiores chances de progressão para as fases acelerada e blástica, mais agressivas. Quando se considera o modelo Sokal de estratificação de risco, estimam-se que 37% dos pacientes com LMC avaliados apresentem escore Sokal de baixo risco, 36% de risco intermediário, e 28% dos pacientes apresentem escore Sokal de alto risco.

Estudos têm demonstrado que o nilotinibe é superior ao imatinibe na obtenção das respostas molecular, citogenética e hematológica. Entretanto, o imatinibe é preferido na prática clínica porque representa uma abordagem mais conservadora de tratamento, onde, na ocasião de falha ao imatinibe, ainda existam alternativas de tratamento, sendo elas representadas pelos inibidores de tirosina quinase de gerações mais novas. Isto porque o objetivo do tratamento é evitar a progressão da doença para as fases mais agressivas, onde não há tratamento efetivo disponível. Entretanto, o paciente com LMC que apresenta um risco Sokal alto tem baixa probabilidade de responder ao imatinibe e, desta forma, poderia se beneficiar precocemente da maior eficácia do nilotinibe quando comparado ao imatinibe. Portanto, os pacientes com risco Sokal alto representam, de fato, a parcela da população que realmente se beneficiaria com o uso de nilotinibe em primeira linha na prática clínica.

Tasigna® (nilotinibe) é um inibidor de segunda geração de alta afinidade para o domínio ABL quinase, atuando como um inibidor competitivo 10 a 50 vezes mais potente e seletivo do que o imatinibe. A dose recomendada de Tasigna® (nilotinibe) é de 150 mg administrada por via oral duas vezes ao dia, totalizando 300 mg nos pacientes com LMC na fase crônica.

Para demonstrar, com base em evidências científicas, o papel do tratamento com nilotinibe em primeira linha para pacientes com risco Sokal alto, uma revisão sistemática da literatura foi conduzida e descrita no Parecer Técnico Científico (PTC). Além da sistematização das evidências, a viabilidade econômica da incorporação da tecnologia no cenário do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) foi avaliada por meio de um estudo de custo-efetividade e uma avaliação de impacto orçamentário. No presente documento, são apresentados os resultados da avaliação de custo-efetividade.

Método: Um modelo de custo-efetividade foi elaborado para estimar as razões de custo-efetividade entre nilotinibe e imatinibe em primeira linha de tratamento para pacientes recém diagnosticados com LMC com risco alto Sokal. O modelo apresentou três estados de transição, com o intuito de simular a movimentação dos pacientes entre eles.

O principal desfecho estudado foi o de anos de vida ganho (AV), e a perspectiva adotada foi o sistema suplementar de saúde (SSS). O horizonte de tempo adotado foram 15 anos e cada ciclo correspondia a um mês.

Os dados clínicos foram obtidos das respectivas curvas de sobrevida global, e sobrevida livre de progressão do estudo ENESTnd. A primeira foi utilizada para determinar os pacientes que estavam vivos, enquanto a segunda para determinar o número de pacientes vivos e livres de progressão. A combinação das duas informações foi utilizada para estimar os pacientes com doença em progressão. Para atender o horizonte de tempo de 15 anos, as curvas foram parametrizadas e extrapoladas para atender esses dados.

Os custos utilizados foram associados à aquisição de medicamentos (1º linha de tratamento), acompanhamento, manejo de eventos adversos e fim de vida.

A taxa de desconto de 5% para custos e desfechos foi aplicada, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde.

A razão de custo-efetividade (RCEI) foi definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de efetividade entre as estratégias de tratamento (nilotinibe versus imatinibe).

Análises de sensibilidade determinística e probabilísticas foram conduzidas para avaliar as incertezas dos parâmetros do modelo e seus impactos no resultado principal do estudo.

Resultados: O nilotinibe apresentou um RCEI de R\$ 55.403 por ano de vida ganho quando comparado ao tratamento com imatinibe, demonstrando ser uma opção de terapia mais eficaz a um investimento adicional aceitável.

Pela análise de sensibilidade determinística, a variação das taxas de desconto foram as variáveis que mais impactaram nos resultados. Os resultados da análise probabilística comprovaram a robustez do modelo, sem variações significantes nos resultados encontrados no cenário-base.

Discussão e conclusão: Apesar da efetividade do imatinibe no tratamento da LMC, uma proporção importante de pacientes ainda progride para as fases mais agressivas da doença quando em terapia com imatinibe, sendo a causa mais frequente as mutações pontuais no domínio ABL quinase. Ainda que aumentos de dose pudessem compensar o prejuízo na afinidade de ligação do imatinibe ao receptor, as evidências demonstram um aumento importante no perfil de toxicidade do imatinibe quando suas doses são aumentadas. Dessa forma, apesar dos efeitos positivos, até 50% dos pacientes descontinuaram o tratamento por não apresentarem resposta adequada e/ou apresentarem EAs intoleráveis, necessitando de uma segunda linha de tratamento. Portanto, alternativas de tratamento com resultados mais consistentes são altamente desejáveis.

Complementando a análise das evidências de eficácia e segurança de Tasigna® (nilotinibe), as análises de custo-efetividade e impacto orçamentário que avaliaram o nilotinibe no contexto do Sistema de Saúde Suplementar demonstraram sua viabilidade econômica. A avaliação econômica demonstrou que o nilotinibe é uma estratégia custo-efetiva quando comparada à estratégia atualmente utilizada na prática clínica, considerando-se o limiar de custo efetividade de 3 PIBs *per capita*, conforme sugerido pela OMS¹. Ainda, a estimativa de impacto orçamentário, considerando o horizonte temporal de 5 anos, representou um impacto orçamentário com modelo conservador e previsível. Estima-se que a incorporação de nilotinibe, no cenário em que a totalidade de pacientes elegíveis sejam tratados com nilotinibe em primeira linha, acarretaria em um impacto acumulado de cinco anos de aproximadamente R\$ 621 mil.

Desta forma, diante do discutido, conclui-se que o nilotinibe é a opção terapêutica mais eficaz para tratar os pacientes com LMC recém diagnosticados em fase crônica que apresentam alto risco Sokal, sendo a melhor opção terapêutica para esses pacientes, que apresentam respostas subótimas com o uso do tratamento padrão com imatinibe, e que realmente poderiam se beneficiar com o nilotinibe em primeira linha de tratamento.



1 ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA

1.1 Objetivo

Avaliar relação de custo-efetividade de nilotinibe no tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC) cromossomo Philadelphia-positivo (Ph+) na fase crônica, recém-diagnosticados, com escore Sokal de alto risco, sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde (SSS).

1.2 População-alvo

Pacientes com LMC Ph+ na fase crônica recém-diagnosticados, com escore Sokal de alto risco, conforme as características basais dos pacientes incluídos no estudo ENESTnd².

1.3 Horizonte da análise

Foi considerado um horizonte temporal de acompanhamento dos pacientes por até 15 anos, considerado suficientemente longo para avaliação da relação de custo e efetividade dos diferentes tratamentos avaliados.


1.4 Perspectiva

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

1.5 Comparadores

A intervenção avaliada neste estudo foi nilotinibe.

O comparador foi definido de acordo com as diretrizes atualmente vigentes no país³, sendo imatinibe a terapia de escolha para o tratamento da LMC Ph+, na fase crônica,



em pacientes recém-diagnosticados, que possui reembolso obrigatório de acordo com o *rol* de procedimentos da ANS.

Os pacientes que não apresentaram resposta adequada à terapia de primeira linha recebem apenas acompanhamento para manejo da progressão da doença até a saída do modelo.

1.6 Taxa de desconto

Uma taxa de desconto anual de 5% foi aplicada para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde⁴.

1.7 Desfechos considerados

O desfecho primário de efetividade da análise foi o de anos de vida (AV) ganhos, caracterizando, assim, uma análise de custo-efetividade. Adicionalmente, o desfecho de anos de vida livres de progressão (AVLP) também foi considerado na análise.

Como desfechos econômicos, os custos médicos, como os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como os custos de aquisição de medicamentos e acompanhamento do paciente e fim da vida foram incluídos no modelo. Os custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada.

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

Equação 1. Razão de custo-efetividade incremental.

$$RCEI = \frac{Custo_{Nilotinibe} - Custo_{Comparador}}{Efetividade_{Nilotinibe} - Efetividade_{Comparador}}$$

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; Custo: Custos em reais; Efetividade (em AV ou AVL).

1.8 Modelo econômico

O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-efetividade, uma vez que o modelo tem o objetivo de comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde envolvidos no manejo da LMC Ph+ na fase crônica recém-diagnosticados, com escore Sokal de alto risco.

Para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos, foi elaborado um modelo de sobrevida particionado. O modelo baseou-se em 3 estados de saúde mutuamente exclusivos: sobrevida livre de progressão (SLP), doença em progressão (DPr) e morte.

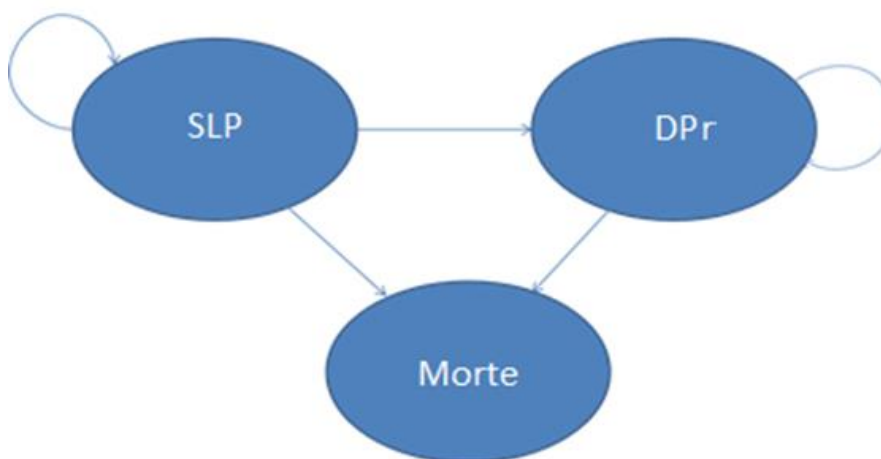
O coorte de pacientes hipotéticos inicia a simulação no estado de SLP, de onde os pacientes podem transitar para DPr ou morte, a cada ciclo mensal. Cada estado de saúde apresenta custos próprios relacionados ao tipo de tratamento e ao estado de saúde em que o paciente se encontra.

O modelo considera apenas custos médicos diretos: aquisição de medicamentos, acompanhamento de rotina e custo do fim da vida, além do custo relacionado a pós-progressão, conforme definido por diretrizes nacionais.

O custo de tratamento foi estimado com base nos custos mensais de tratamento multiplicados pelo tempo em SLP, sob a premissa de que o tratamento é interrompido de acordo com a progressão da doença.

Os desfechos clínicos foram mensurados em AV e AVL.

A Figura 1 representa esquematicamente a estrutura do modelo.



DPr: doença em progressão; SLP: sobrevida livre de progressão

Figura 1. Representação esquemática do modelo.

1.9 Dados de eficácia

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

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

$$\begin{aligned}
 SLP &= P_{SLP}(t) \\
 Morte &= 1 - P_{SG}(t) \\
 DPr &= P_{SG}(t) - P_{SLP}(t)
 \end{aligned}$$

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

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

Os parâmetros de eficácia utilizados no modelo (SG e SLP) foram obtidos do estudo ENESTnd², por tratar-se de uma comparação entre nilotinibe e imatinibe para o subgrupo de pacientes de interesse (Sokal alto).

Uma vez definida a abordagem para modelagem da história natural da doença, passa-se a tarefa de parametrizar as curvas de SLP e SG, de nilotinibe e imatinibe. Diversas funções paramétricas de sobrevivência foram testadas, dentre elas: exponencial, Weibull, log-normal, log-logística, Gompertz, gamma e gamma generalizada. A distribuição de escolha para parametrização de cada uma das curvas foi definida através de critérios estatísticos.

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

1.9.1 Sobrevida global

Conforme mencionado previamente, a curva de SG de nilotinibe foi ajustada através de uma variedade de funções paramétricas de sobrevivência, sendo a distribuição de Weibull, a que apresentou o melhor ajuste. A Tabela 1 e Figura 2 apresentam os parâmetros utilizados para modelar a função paramétrica de Weibull para ambos os comparadores e a representação das curvas de SG, respectivamente.

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

Parâmetro	Nilotinibe	Imatinibe
Scale	-0,379	-0,407
Shape	493,868	279,151

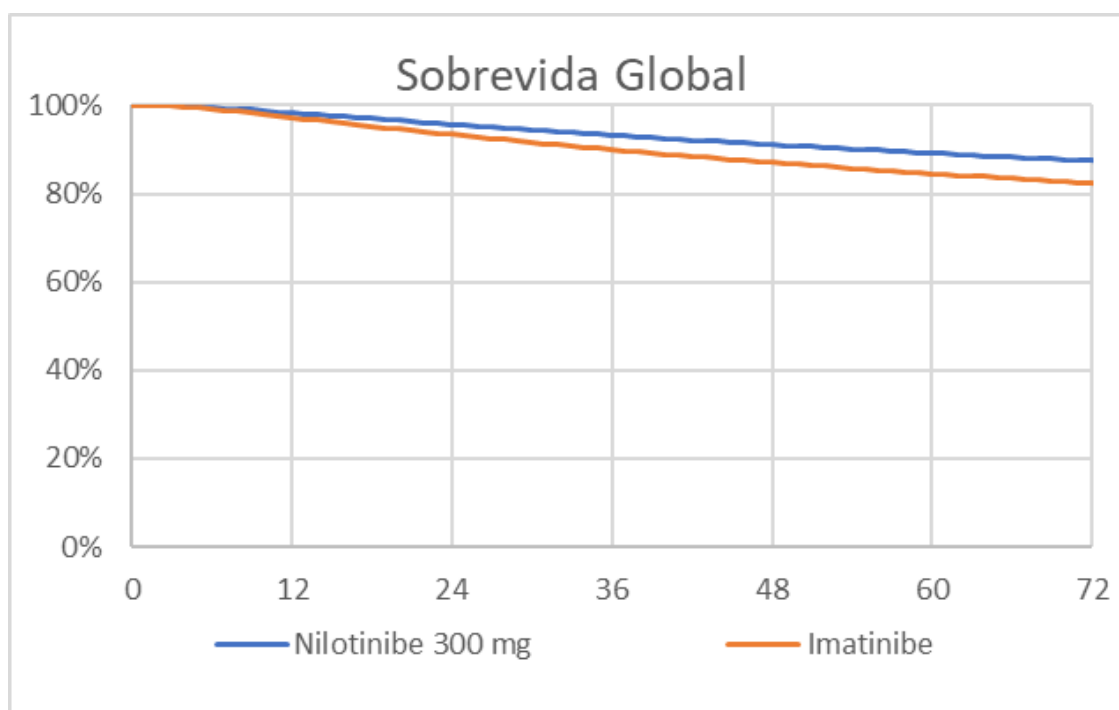


Figura 2. Parametrização das curvas de SG de acordo com distribuição de melhor ajuste (Weibull).

1.9.2 Sobrevida livre de progressão

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

A Tabela 2 e Figura 3 apresentam os parâmetros utilizados para modelar a função paramétrica de Weibull e sua representação gráfica, respectivamente.

Tabela 2. Parâmetros da função exponencial para parametrização da SLP.

Parâmetro	Nilotinibe	Imatinibe
Scale	-0,783	-0,188
Shape	8,586	3.577,566

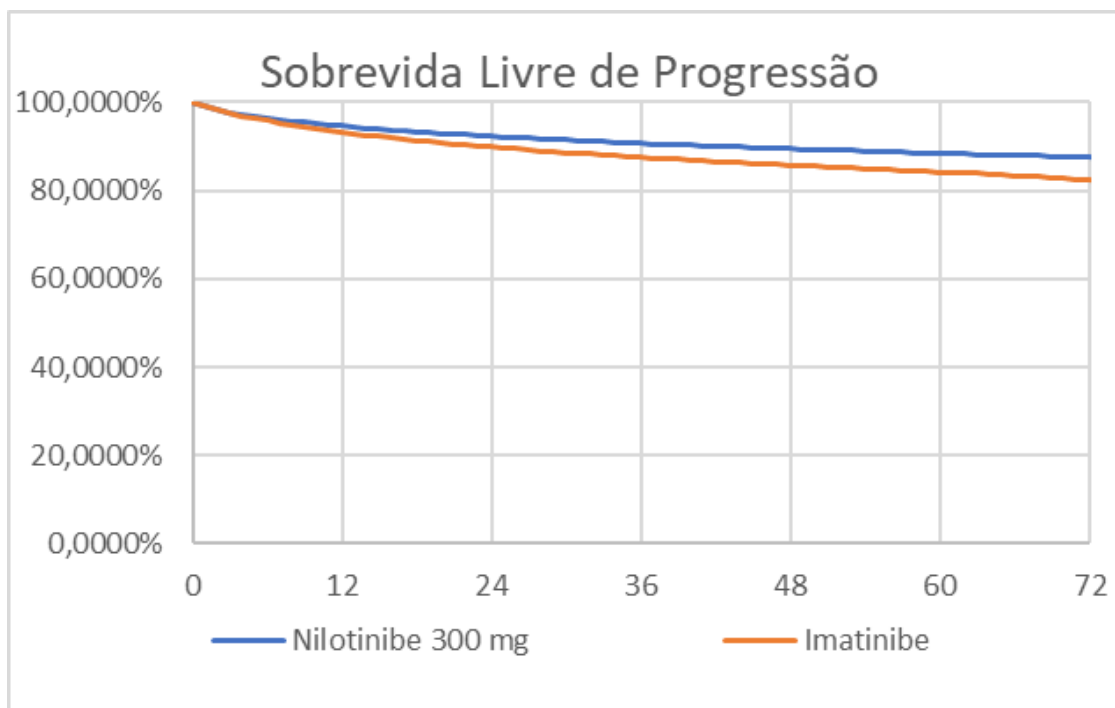


Figura 3. Parametrização das curvas de SLP de acordo com distribuição de melhor ajuste (Weibull).

1.9.3 Eventos adversos

As incidências de eventos adversos (Tabela 3) foram extraídas de dados do estudo ENESTnd², considerando os eventos de grau maior ou igual a 3 e com incidência superior a 2%. Assumiu-se que os eventos adversos do modelo apresentariam a mesma probabilidade de ocorrência que o estudo clínico pivotal.

Tabela 3. Incidência de eventos adversos².

Evento	Nilotinibe	Imatinibe
Dor de cabeça	3,2%	0,7%
Nausea	2,2%	1,8%
Diarreia	1,1%	3,6%
Doença isquêmica do coração	2,2%	1,4%

Linfopenia	12,5%	14,3%
Neutropenia	12,2%	21,8%
Trombocitopenia	10,4%	8,9%
Anemia	3,9%	6,4%
Leucopenia	3,2%	10,4%
Aumento da lipase	9,0%	4,3%
Redução de fosfatos	7,9%	10,4%
Hiperglicemia	7,2%	0,4%
ALT	4,3%	2,5%
Aumento da bilirrubina total	4,3%	0,4%

1.10 Uso de recursos e custos

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

1.10.1 Custo de aquisição de medicamentos

Como este modelo considera apenas os custos de tratamentos relacionados a primeira linha de tratamento antes da progressão, para a definição de custos, considerou-se o preço fábrica (PF 18%), com a oneração de 18% referente ao imposto sob circulação de mercadorias e serviços (ICMS) apenas para nilotinibe 150mg. Já o imatinibe (400 mg) apresentou o cálculo do custo de tratamento baseado no PF 0%, uma vez que esse medicamento apresenta isenção fiscal para o ICMS.

Os preços foram obtidos a partir da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) publicada em março de 2019⁵.

A Tabela 4 apresenta os preços utilizados para cada um dos medicamentos envolvidos nesta análise.

Tabela 4. Preços de aquisição dos medicamentos.

Medicamento	Apresentação	Preço	Observação
Nilotinibe	150 mg x 120 cápsulas	R\$ 11.574,97	PF 18%
Imatinibe	400 mg x 30 comprimidos	R\$ 11.958,58	Isento de impostos

PF: Preço fábrica.

A posologia foi definida conforme a orientação de bula dos medicamentos:

- **Nilotinibe:**
 - **1ª linha:** 2 cápsulas de 150 mg duas vezes ao dia (300 mg duas vezes ao dia)⁶;
- **Imatinibe:**
 - **1ª linha:** 400 mg uma vez ao dia⁷;

Com base nas posologias propostas e custos de aquisição de medicamentos, os custos mensais de tratamento foram calculados (Tabela 5). Um mês de tratamento foi considerado como 30,4 dias (baseando-se no cálculo de 365 dias em um ano, dividido por 12 meses).

Tabela 5. Custos mensais e anuais de tratamento.

Medicamento	Unid./dia	Custo unitário	Custo diário	Custo mensal
Nilotinibe – 1ª linha	4	R\$ 96,46	R\$ 385,83	R\$ 11.735,73
Imatinibe – 1ª linha	1	R\$ 398,62	R\$ 398,62	R\$ 12.124,67

1.10.2 Custo de acompanhamento e fim da vida

O custo de acompanhamento foi definido por meio do padrão de uso de recursos de um médico especialista e custeado por meio da lista da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos, 5ª edição, com valores do biênio 2017/2018⁸.

O custo de fim de vida foi calculado baseado no custo estimado por Santos et al., em 2016⁹ ajustado ao valor presente por meio da utilização do IPCA. A publicação de Santos et al., reportou valores estimados de impacto da morte de determinadas patologias, com a inclusão e câncer, obtidos por meio de uma análise retrospectiva de base dados do sistema de saúde privado brasileiro. Neste caso, apenas o impacto estimado de câncer foi considerado juntamente com o ajuste da inflação.

Os custos estão apresentados na Tabela 6 e encontram-se detalhados no ANEXO 1.

Tabela 6. Custos de acompanhamento (mensal) e fim da vida (por evento).

Estado de saúde	Custo
SLP	R\$ 343,42
DPr	R\$ 709,16
Morte	R\$ 32.864,46

1.10.3 Custo de manejo de eventos adversos

O custo de manejo de eventos adversos também foi definido baseado no padrão de uso de recursos estabelecido por um médico especialista e custeado através da lista da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos, 5ª edição, com valores do biênio 2017/2018⁸.

Os custos estão apresentados na Tabela 7 e encontram-se detalhados no ANEXO 1.

Tabela 7. Custos de manejo de eventos adversos.

Evento	Custo por evento	Referência
Dor de cabeça	R\$ 876,12	Anexo 1
Nausea	R\$ 2.289,75	Fernandes et al., 2011 ¹⁰

Diarreia	R\$ 1.860,65	Fernandes et al., 2011 ¹⁰
Doença isquêmica do coração	R\$ 12.064,69	Fernandes et al., 2011 ¹⁰
Linfopenia	R\$ 1.367,75	Anexo 1
Neutropenia	R\$ 4.798,15	Anexo 1
Trombocitopenia	R\$ 2.593,20	Anexo 1
Anemia	R\$ 4.350,53	Anexo 1
Leucopenia	R\$ 1.367,75	Anexo 1
Aumento da lipase	R\$ 513,78	Anexo 1
Redução de fosfatos	R\$ 513,78	Anexo 1
Hiperglicemia	R\$ 294,47	Anexo 1
ALT	R\$ 513,78	Anexo 1
Aumento da bilirrubina total	R\$ 513,78	Anexo 1

1.11 Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram avaliados pela RCEI. Esta é definida, para duas ou mais alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise, dividido pelo ganho adicional em efetividade (Equação 1).

Os resultados de custo e efetividade foram avaliados ao longo de um horizonte de tempo de 15 anos, com uma taxa de desconto de 5% para custos e desfechos (Tabela 8).

Tabela 8. Resultados da análise de custo-efetividade.

	Nilotinibe	Imatinibe	Incremental
Custo total	R\$ 1.379.458	R\$ 1.352.064	R\$ 27.394
AV	9,46	8,96	0,49
AVLP	9,58	9,08	0,50
RCEI (R\$ / AV ganhos)			R\$ 55.403
RCEI (R\$ / AVLP ganhos)			R\$ 55.161

O nilotinibe demonstrou um RCEI de R\$ 55.403 por AV ganho quando comparado ao tratamento com imatinibe.

Tasigna® (nilotinibe), quando comparado ao imatinibe em primeira linha de tratamento para pacientes com LMC Sokal alto, demonstrou ser uma alternativa de tratamento custo-efetiva de acordo com o limiar de custo-efetividade, recomendado pela Organização Mundial da Saúde¹, equivalente ao valor de três vezes o PIB per capita nacional (aproximadamente R\$ 95 mil reais),

1.12 Análise de sensibilidade

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

1.12.1 Análise de sensibilidade univariada

Uma análise de sensibilidade univariada foi conduzida com o objetivo de se avaliar os parâmetros de maior impacto nos resultados da análise.

A Tabela 9 apresenta a tabela de parâmetros avaliados, com seus respectivos limites inferior e superior, enquanto a Figura 4 apresenta os resultados da análise.

Tabela 9. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade.

Parâmetros	Limite inferior	Limite superior
Taxa de desconto	0%	10%
Livre de progressão	R\$ 309,08	R\$ 377,76
Fim de vida	R\$ 29.578,01	R\$ 36.150,91
Progressão da doença	R\$ 638,24	R\$ 780,07
% Homens	50%	62%
Peso médio (kg)	61,2	74,8
Altura média (cm)	148,9	182,0
Superfície corporal	1,59	1,94

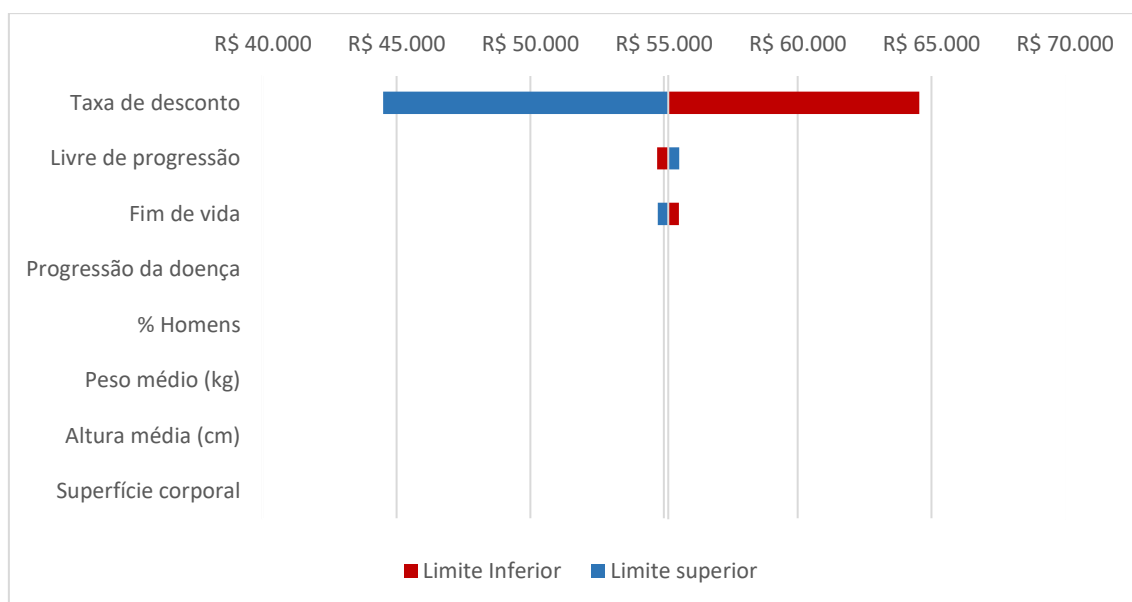


Figura 4. Diagrama de tornado – Análise de sensibilidade univariada.

O parâmetro de maior impacto no resultado final da análise foi a taxa de desconto para custos e desfechos. No entanto, não foi capaz de alterar as conclusões dos resultados econômicos do cenário base da análise. Desta forma, é possível afirmar que nilotinibe é uma alternativa de tratamento custo-efetiva quando comparado ao nilotinibe, mesmo em um contexto com possíveis variações encontradas em mundo real.

1.12.2 Análise de sensibilidade probabilística

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

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

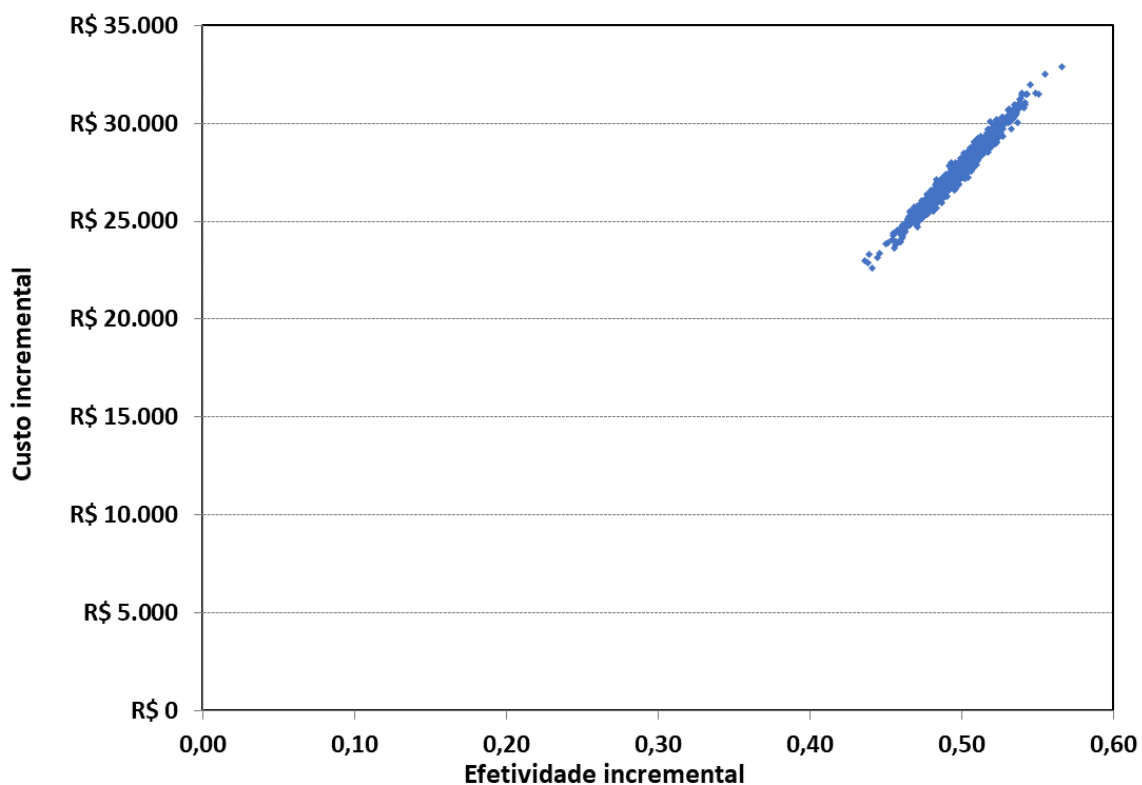


Figura 5. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade e curva de aceitabilidade.



Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mantiveram-se coerentes com aqueles apresentados no cenário base, no qual o medicamento apresentou maior custo associado a maior efetividade, medida em AV.

2 DISCUSSÃO

Nas duas últimas décadas, a introdução de inibidores da tirosina quinase (TKIs) revolucionou o tratamento da LMC. O imatinibe é o representante mais antigo da classe, com sua eficácia e segurança confirmada em seguimento de 10 anos do estudo IRIS, evidenciando uma mediana de sobrevida global estimada em 83%¹¹. Entretanto, quando os pacientes foram estratificados de acordo com o risco Sokal, os resultados não se mantiveram consistentes. Assim, os pacientes com altas pontuações Sokal tiveram menor sobrevida global em 10 anos (69%) em comparação àqueles com escores intermediários (80%) ou baixos (90%)¹¹, o que evidencia que os pacientes com risco Sokal alto são pacientes mais graves e não respondem da mesma forma ao tratamento com imatinibe. Em decorrência desses achados, diretrizes clínicas incluíram nilotinibe como uma alternativa preferível ao imatinibe como terapia de primeira linha em pacientes de risco Sokal intermediário e alto¹², reconhecendo ser a melhor opção em primeira linha para esses pacientes.

Apesar da efetividade do imatinibe no tratamento da LMC, uma proporção importante de pacientes ainda progride para as fases mais agressivas da doença quando em terapia com imatinibe, sendo a causa mais frequente as mutações pontuais no domínio ABL quinase¹³. Ainda que aumentos de dose pudessem compensar o prejuízo na afinidade de ligação do imatinibe ao receptor, as evidências demonstram um aumento importante no perfil de toxicidade do imatinibe quando suas doses são aumentadas^{14,15}. Dessa forma, apesar dos efeitos positivos, até 50% dos pacientes descontinuaram o tratamento por não apresentarem resposta adequada e/ou apresentarem EAs intoleráveis, necessitando de uma segunda linha de tratamento^{11,16}. Portanto, alternativas de tratamento com resultados mais consistentes são altamente desejáveis.

Complementando a análise das evidências de eficácia e segurança de Tasigna® (nilotinibe), as análises de custo-efetividade e impacto orçamentário que avaliaram o nilotinibe no contexto do Sistema de Saúde Suplementar demonstraram sua viabilidade econômica. A avaliação econômica demonstrou que o nilotinibe é uma estratégia custo-efetiva quando comparada à estratégia atualmente utilizada na prática clínica, considerando-se o limiar de custo efetividade de 3 PIBs per capita, conforme sugerido pela OMS¹. Ainda, a estimativa de impacto orçamentário, considerando o horizonte temporal de 5 anos, representou um impacto orçamentário com modelo conservador e previsível. Estima-se que a incorporação de nilotinibe, no cenário em que a totalidade





de pacientes elegíveis sejam tratados com nilotinibe em primeira linha, acarretaria em um impacto acumulado de cinco anos de aproximadamente R\$ 621 mil.

Desta forma, diante do discutido, conclui-se que o nilotinibe é a opção terapêutica mais eficaz para tratar os pacientes com LMC recém diagnosticados em fase crônica que apresentam alto risco Sokal, sendo a melhor opção terapêutica para esses pacientes, que apresentam respostas subótimas com o uso do tratamento padrão com imatinibe, e que realmente poderiam se beneficiar com o nilotinibe em primeira linha de tratamento. Além de sua eficácia superior, a sua incorporação como opção terapêutica em primeira linha para esses pacientes demonstrou ser uma opção custo-efetiva para o SSS, com um impacto orçamentário previsível e limitado para o sistema no horizonte temporal considerado nas análises.

3 REFERÊNCIAS

1. WHO. Commission on Macroeconomics and Health & World Health Organization. Macroeconomics and health : investing in health for economic development : executive summary / report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization 2001.
2. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2251-9.
3. Saúde MdSBSdA. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014:356.
4. Estatísticos. MdSBSdC-Tel. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. . Brasília: Ministério da Saúde; 2014:132.
5. Ministério da Saúde . Agência Nacional de Vigilância Sanitária . Câmara de Regulação do Mercado de M. Listas de preços de medicamentos. 2019.
6. S.A. NB. TASIGNA® (nilotinibe) [Bula]. 2018:1-26.
7. S.A. NB. Glivec (mesilato de imatinibe) [Bula]. . 2017:1-34.
8. (AMB). AMB. CBHPM-2016: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. . 2016:210.
9. Santos MC FC, Squiassi HB, Santana CF. The Economic Cost of a Death Event in the Brazilian Private Health Care System. Value in Health 2016;19:A29.
10. Fernandes RA TM, Bines J, Tolentino ACM, Takemoto MMS, Santos PML, et al. Sequential Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma with Targeted Therapies: Adverse Events Associated Costs, from the Public and Private Perspectives in Brazil. Value in Health 2011;14:A439.
11. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2017;376:917-27.
12. Chronic myeloid leukemia (Version 4.2018) 2018.

- 
- 
13. von Bubnoff N, Schneller F, Peschel C, Duyster J. BCR-ABL gene mutations in relation to clinical resistance of Philadelphia-chromosome-positive leukaemia to STI571: a prospective study. *Lancet* 2002;359:487-91.
 14. Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F, et al. Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet Study. *Blood* 2009;113:4497-504.
 15. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J Clin Oncol* 2010;28:424-30.
 16. Deininger M, Ott G, Al. E. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. . *Blood* 2009;114:1126.

ANEXO 1. CUSTOS

Acompanhamento em sobrevida livre de progressão (mensal)

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

Acompanhamento pós progressão (mensal)

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

Eventos adversos

Neutropenia

	% em 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%	2	R\$ 17,02	R\$ 34,03	CBHPM 2016	4.03.04.36-1
Plaquetas	100%	2	R\$ 48,26	R\$ 96,53	CBHPM 2016	4.03.04.92-2
VHS	100%	2	R\$ 7,67	R\$ 15,33	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%	2	R\$ 16,38	R\$ 32,75	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
Filgrastim 300mcg/ml, 1 ml	100%	7	R\$ 490,06	R\$ 3.430,39	CMED, PF18% 08/2018	BR0300412
CUSTO TOTAL				R\$ 4.798,15		

Leucopenia

	% em 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%	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	100%	2	R\$ 7,67	R\$ 15,33	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%	2	R\$ 16,38	R\$ 32,75	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
CUSTO TOTAL				R\$ 1.367,75		

Elevação ALT/AST

	% 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
Provas de função hepática (bilirrubinas, eletroforese de proteínas, FA)	100%	2	R\$ 99,14	R\$ 198,28	CBHPM 2016	4.03.12.15-1
USG fígado	50%	1	R\$ 196,34	R\$ 98,17	CBHPM 2016	4.09.01.13-0
CUSTO TOTAL				R\$ 513,78		

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
TOTAL				R\$ 4.350,53		

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
Total doador				R\$ 2.456,08		
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
Total receptor				R\$ 1.568,45		
Transfusão de Concentrado de Hemácias Custo Total (3 bolsas)				R\$ 4.024,53		

Cefaleia	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta médica	100%	2	R\$ 91,65	R\$ 183,30	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Ida à emergência	50%	1	R\$ 460,06	R\$ 230,03	Planserv	71.00.118-1
Hemograma	50%	1	R\$ 17,02	R\$ 8,51	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
TC crânio	50%	1	R\$ 653,08	R\$ 326,54	CBHPM 5ª edição	4.10.01.01-0
RNM crânio	10%	1	R\$ 1.277,38	R\$ 127,74	CBHPM 5ª edição	4.11.01.01-4
CUSTO TOTAL				R\$ 876,12		

Trombocitopenia	% 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
CUSTO TOTAL				R\$ 2.593,20		

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 sanguíneo ABO e RH	100%	1	R\$ 19,74	R\$ 19,74	CBHPM 2016	4.04.03.17-3
Total doador				R\$ 828,24		
Receptor	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Grupo sanguíneo ABO e RH	100%	1	R\$ 19,74	R\$ 19,74	CBHPM 2016	4.04.03.17-3
Teste de Coombs direto	100%	1	R\$ 17,23	R\$ 17,23	CBHPM 2016	4.04.03.68-8
Teste de Coombs indireto monoespecífico - gel teste	100%	1	R\$ 68,92	R\$ 68,92	CBHPM 2016	4.04.03.71-8
Prova de compatibilidade pré-transfusional completa	100%	1	R\$ 20,52	R\$ 20,52	CBHPM 2016	4.04.03.40-8
Transfusão (ato médico hospitalar de responsabilidade)	100%	1	R\$ 17,38	R\$ 17,38	CBHPM 2016	4.04.01.03-0
Transfusão (ato médico de acompanhamento)	100%	3	R\$ 343,70	R\$ 1.031,10	CBHPM 2016	4.04.01.02-2
Unidade de concentrado de plaquetas por aférese	100%	3	R\$ 61,52	R\$ 184,56	CBHPM 2016	4.04.02.06-1
Total receptor				R\$ 1.359,45		
Transfusão de Plaqueta Custo Total (3 bolsas)				R\$ 2.187,69		

Hiperglicemia

TRATAMENTO HOSPITALAR	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Diária em hospital-dia	10%	1	R\$ 120,00	R\$ 12,00	Planserv	71.00.108-1
Glicose	10%	1	R\$ 8,12	R\$ 0,81	CBHPM 5ª edição	4.03.02.04-0
Glicemia capilar	10%	3	R\$ 2,19	R\$ 0,66	SIMPRO	124856
Ureia	10%	1	R\$ 8,12	R\$ 0,81	CBHPM 5ª edição	4.03.02.58-0
Creatinina	10%	1	R\$ 8,12	R\$ 0,81	CBHPM 5ª edição	4.03.01.63-0
ECG	10%	1	R\$ 55,03	R\$ 5,50	CBHPM 5ª edição	4.01.01.01-0
Insulina regular 20 UI	10%	3	R\$ 0,75	R\$ 0,23	CMED, PF 18%	526601115150419
TOTAL - Tratamento Hospitalar				R\$ 20,82		
TRATAMENTO AMBULATORIAL	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 91,65	R\$ 183,30	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 18,01	R\$ 36,01	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Glicose	100%	2	R\$ 8,12	R\$ 16,24	CBHPM 5ª edição	4.03.02.04-0
Hemoglobina glicosilada	100%	1	R\$ 38,09	R\$ 38,09	CBHPM 5ª edição	4.03.02.07-5
TOTAL - Tratamento Ambulatorial				R\$ 273,65		
CUSTO TOTAL - Hiperglicemia				R\$ 294,47		