

**Dossiê ANS: Verzenios® (abemaciclib) em  
monoterapia para pacientes com câncer de mama  
avançado ou metastático RH-positivo e HER2-  
negativo, que progrediram após terapia endócrina  
e quimioterapia prévia no cenário metastático  
(MONARCH 1).**

**Dr. Renan Orsati Clara**

**Gerente Geral**

**Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica**

**SBOC**

São Paulo

2019

**Análise de custo-efetividade – VERZENIOS® (abemaciclibe) para o tratamento em monoterapia para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo, que progrediram após terapia endócrina e quimioterapia prévia no cenário metastático (MONARCH 1).**

Análise de custo-efetividade apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do ABEMACICLIBE (VERZENIOS®) para o tratamento de em monoterapia para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo, que progrediram após terapia endócrina e quimioterapia prévia no cenário metastático (MONARCH 1).

## Sumário

<b>1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....</b>	<b>4</b>
1.1. OBJETIVO.....	4
1.2. POPULAÇÃO DE PACIENTES .....	4
1.3. COMPARADORES.....	4
1.4. PERSPECTIVA .....	5
1.5. DESFECHOS .....	5
1.6. MODELO ECONÔMICO .....	6
1.6.1. CARACTERÍSTICAS DO MODELO .....	6
1.7. CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES.....	6
1.8. RESULTADOS CLÍNICOS .....	7
1.8.1. SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO.....	8
1.8.2. SOBREVIDA GLOBAL .....	12
1.9. AQUISIÇÃO DO MEDICAMENTO .....	13
1.10. ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO .....	15
1.11. MELHORES PRÁTICAS DOS CUIDADOS DE SUPORTE.....	17
1.12. CUIDADOS DE ACOMPANHAMENTO .....	23
1.13. EVENTOS ADVERSOS.....	25
1.14. HOSPITALIZAÇÕES .....	27
1.15. TERAPIA PÓS PROGRESSÃO .....	30
1.15.1. AQUISIÇÃO DE MEDICAMENTO PÓS PROGRESSÃO.....	32
1.15.2. ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTO PÓS PROGRESSÃO .....	33
1.16. QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA A SAÚDE .....	34
1.16.1. <i>UTILITIES</i> EM ESTADO DE SAÚDE.....	34
1.16.2. <i>DESUTILITIES</i> DE EVENTOS ADVERSOS .....	35
1.17. RESULTADOS.....	40
1.17.1. CUSTO-EFETIVIDADE.....	40
1.17.2. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE .....	41
1.17.3. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA.....	41
1.17.4. CONCLUSÃO .....	43
1.18. REFERÊNCIAS.....	44
<b>ANEXO 1: CUSTOS EVENTOS ADVERSOS .....</b>	<b>47</b>

## **1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA**

### **1.1. Objetivo**

O objetivo desta análise foi avaliar a custo-efetividade do Abemaciclibe (ABE) em tratamentos relevantes em pacientes adultos com câncer da mama avançado ou metastático, RH-positivo e HER2-negativo, com progressão da doença após terapia endócrina e quimioterapia prévia no cenário metastático no cenário MONARCH 1. Desta forma, este relatório detalha os métodos e resultados utilizados durante a análise de custo-efetividade.

### **1.2. População de pacientes**

De acordo com o estudo MONARCH 1, esta análise avaliou a ABE em pacientes adultos com câncer da mama avançado ou metastático, RH-positivo e HER2-negativo, com progressão da doença após terapia endócrina e quimioterapia prévia no cenário metastático.

### **1.3. Comparadores**

As seguintes fontes foram revisadas para informar o comparador para esta análise: Ministério da Saúde e Terapêuticas do Carcinoma de Mama, (1) Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, (2) Manual de Oncologia Clínica (MOC), (3) padrões de tratamento observados em um ambiente de prática clínica, terapias pós-estudo recebidas por pacientes no estudo MONARCH 1 e opinião de especialistas clínicos.

A partir da lista apresentada acima, os seguintes comparadores foram considerados relevantes para a análise de custo-efetividade:

- Capecitabina (CAP);
- Paclitaxel (PAC);
- Docetaxel (TXT);
- Vinorelbina (VNB); e
- Gemcitabina (GEM).

Apesar da gemcitabina ser uma opção de tratamento para os pacientes com HR + / HER2– MBC que tiveram progressão da doença após terapia endócrina e quimioterapia

prévia no contexto metastático, em pesquisa de mercado realizada pela Lilly este medicamento não apareceu como sendo uma opção de tratamento atualmente utilizada pelos pacientes. Desta forma, apesar de ser apresentado o seu resultado na análise de custo-efetividade, ele não foi incluído na análise de impacto orçamentário.

#### **1.4. Perspectiva**

A perspectiva pertence a ANS. Custos e resultados foram calculados ao longo de um horizonte de tempo de 10 anos. Este ponto de tempo corresponde ao período de tempo em que a sobrevivência em todos as tentativas atingiu  $<0,1\%$  para as extrapolações do caso de base. Portanto, isso pode ser considerado equivalente ao tempo de vida. O modelo também é capaz de explorar um horizonte de tempo de 5 anos e um horizonte de tempo igual ao período de acompanhamento do estudo MONARCH 1 (26,9 meses com base no acompanhamento máximo do sistema operacional).

Os resultados dos casos base foram gerados usando anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) como medida de benefício. O resultado primário foi, portanto, o custo incremental por QALY. O benefício também é medido em termos de anos de vida (LYs).

#### **1.5. Desfechos**

A análise contou com o desfecho de saúde de anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) como uma medida de benefício. Como desfecho primário utilizamos o custo incremental por QALY e também medimos o benefício por anos de vida.

Foram considerados como desfechos econômicos os custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como os custos de medicamentos, acompanhamento e morte. Os custos de eventos adversos também foram incluídos na análise.

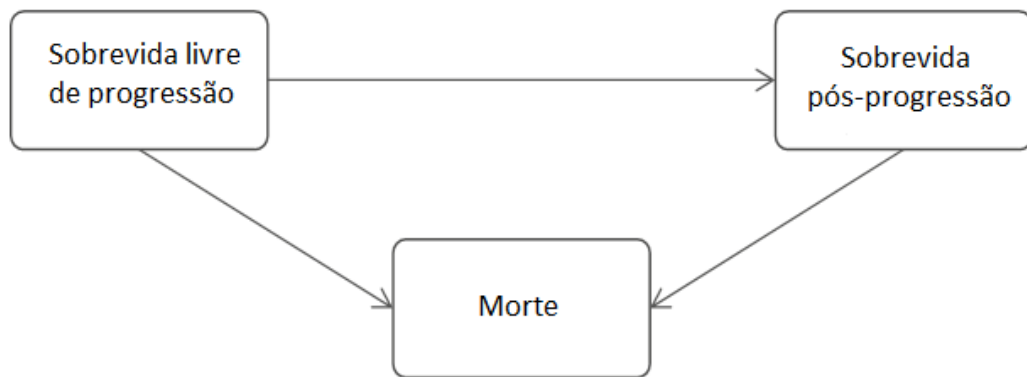
Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde.

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)

$$RCEI = \frac{CUSTO_{Abemaciclib} - CUSTO_{comparador}}{Efetividade_{Abemaciclib} - Efetividade_{comparador}} \quad (1)$$

## 1.6. Modelo econômico

A estrutura do modelo foi desenvolvida com base em três estados de saúde: sobrevida livre de progressão (SLP); sobrevida pós-progressão (SPP); e morte (Figura 1).



**Figura 1: Estrutura do modelo**

Uma abordagem de sobrevida dividida (área sob a curva) foi usada para estimar a ocupação do estado de saúde. Custos e benefícios foram estimados em pontos de tempo fixo com base na proporção da coorte em cada um dos três estados de saúde em um determinado momento. Custos e QALYs foram acumulados de acordo com a proporção de pacientes nos estados SLP e SPP ao longo do tempo.

### 1.6.1. Características do modelo

O modelo aqui estudado utilizou ciclos semanais com transições modeladas sobre custos e resultados acumulados. Isto é conveniente e apropriado para os regimes de tratamento, dada a taxa em que ocorrem eventos clínicos relevantes nesta população de pacientes. Uma correção de meio ciclo foi aplicada em todos os cálculos para reduzir o potencial de viés nas estimativas de custo-efetividade. Taxas de desconto de 5% ao ano foram aplicadas aos custos e benefícios no caso base.

## 1.7. Características dos pacientes

O peso corporal e a área da superfície corporal (ASC) foram necessários para calcular as doses necessárias do medicamento. Os dados da ASC não foram

coletados no estudo MONARCH 1. Dados de altura e peso corporal foram coletados e usados para estimar a ASC usando a fórmula de Du Bois (4) (Equação 2). Esses dados são apresentados na Tabela 2.

$$ASC(m^2) = 0,20247 \times altura(m)^{0,725} \times peso(kg)^{0,425} \quad (2)$$

**Tabela 2: Características dos pacientes**

Parâmetro	Média	Fonte
Altura (cm)	162,8	MONARCH 1 CSR
Peso (kg)	62,8	MONARCH 1 CSR
BSA (m <sup>2</sup> )	1,75	Cálculo (Du Bois, 1916)
Idade	59,1	MONARCH 1 CSR

**1.8. Resultados clínicos**

A estrutura do modelo requer a identificação dos dados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global para cada comparador. As covariáveis foram consideradas para inclusão nos modelos de regressão para dados de tempo até o evento para ajustar a heterogeneidade entre os pacientes em MONARCH 1. Os resultados dessas análises não foram incluídos nos modelos finais de regressão que estão presentes na análise de custo-efetividade. Um resumo das fontes de eficácia clínica e os métodos de parametrização são apresentados na Tabela 3.

**Tabela 3: Resumo das fontes de dados e eficácia clínica**

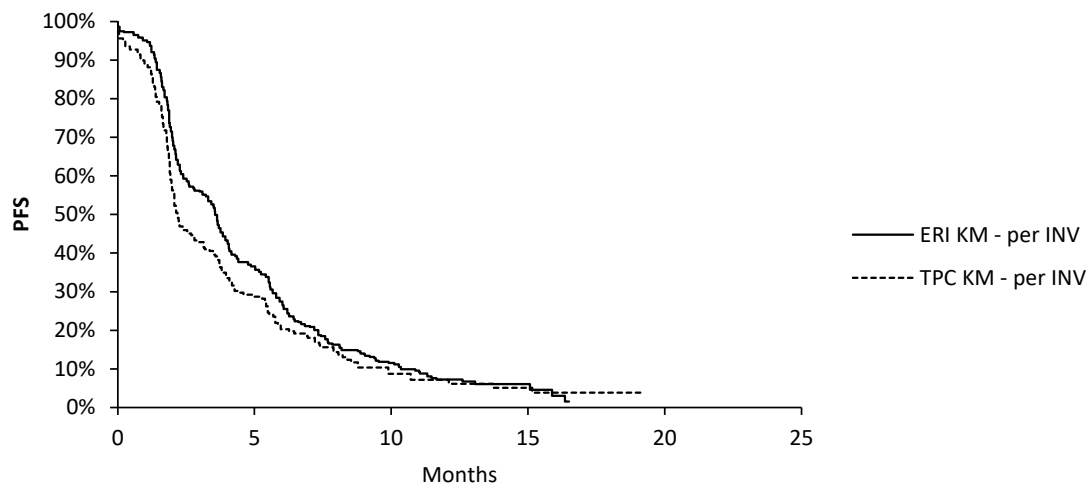
Tratamento	Fonte de dados do endpoint e método de parametrização	
	Sobrevida livre de progressão	Sobrevida global
<b>ABE</b>	1) Modelagem independente (com base no corte de dados de 18 meses): dados do ensaio MONARCH 1  2) MAIC (com base no corte de dados de 12 meses): dados do teste MONARCH 1	1) Modelagem independente (com base no corte de dados de 18 meses): dados do ensaio MONARCH 1  2) MAIC (com base no corte de dados de 12 meses): dados do teste MONARCH 1
<b>CAP</b>	NMA; Kaufman et al. (2015) (5)	NMA; Kaufman et al. (2015) (5)
<b>VNB</b>	NMA; Meier et al. (2008) (6)	NMA; Meier et al. (2008) (6)
<b>PAC</b>	NMA; Beuselinck et al. (2010) (7)	NMA; Beuselinck et al. (2010) (7)
<b>TXT</b>	NMA; Beuselinck et al. (2010) (7), Meier et al. (2008) (6), Gluck et al. (2013) (8)	NMA; Beuselinck et al. (2010) (7), Meier et al. (2008) (6), Gluck et al. (2013) (8)
<b>GEM</b>	Equivalente assumido no ensaio do TPC do estudo EMBRACE (9)	Equivalente assumido no ensaio do TPC*do estudo EMBRACE (9)

\*TPC: Treatment of physician's choice

### 1.8.1. Sobrevida livre de progressão

Duas avaliações da progressão da doença foram realizadas nos estudos MONARCH 1 e EMBRACE; por investigador (INV) e por comitê de revisão independente (IRC). O INV avaliou os dados PFS para MONARCH 1 e os comparadores (quando possível) foram utilizados no caso base, uma vez que este proporcionou um acompanhamento mais longo em MONARCH 1 (o seguimento máximo por INV foi de 25,7 meses vs 20,2 meses para IRC) e com o endpoint primário no teste MONARCH 1. Os dados avaliados pelo IRC foram incluídos como uma análise de cenário. Os dados observados o estudo EMBRACE baseados na avaliação de INV são apresentados na Figura 2.

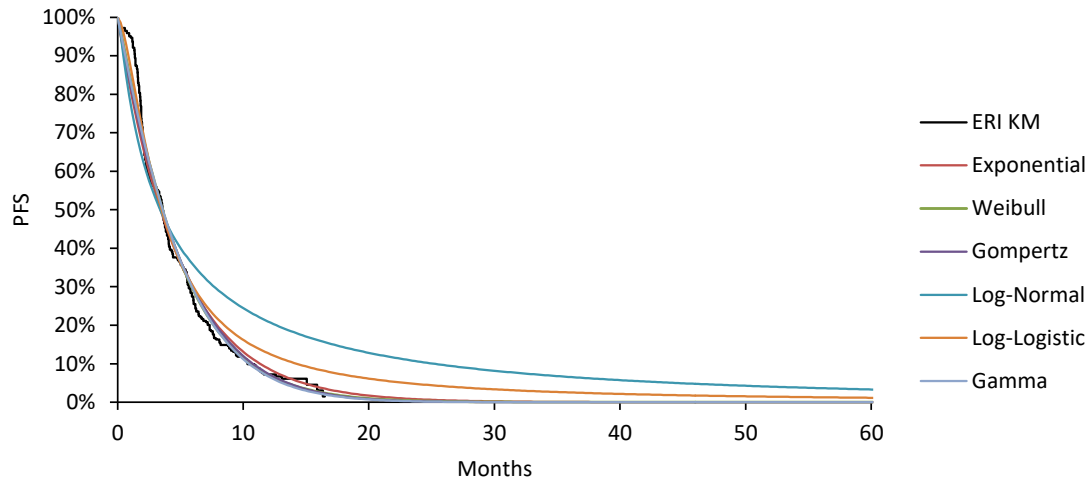




**Figura 2: Curva de *Kaplan-Meier* (KM) para sobrevida livre de progressão (PFS) por INV**

ERI KM: curva *Kaplan-Meier* para Eribulina; TPS KM: curva *Kaplan-Meier* para o tratamento de escolha do médico.

Uma sobreposição da curva KM para ERI e extrapolações paramétricas baseadas nos modelos de juntas ajustadas é apresentada na Figura 3.

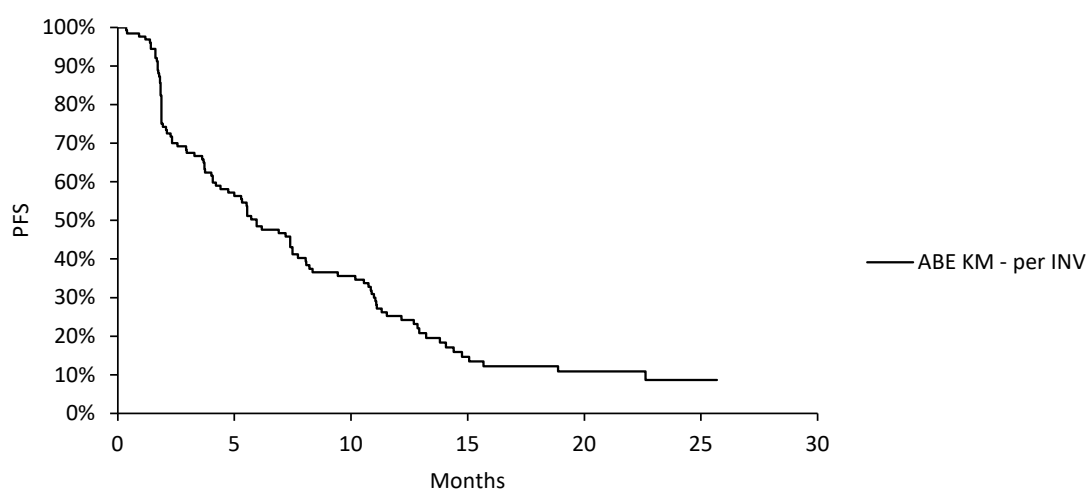


**Figura 3: Extrapolações paramétricas do EMBRACE PFS por INV**

Os gráficos de risco cumulativo e log-log não indicam evidência de falha quebra da hipótese de riscos proporcionais, indicando que um modelo de riscos proporcionais pode ser apropriado para esses dados. Os modelos gama e Weibull forneceram o melhor ajuste com base nas estatísticas do critério de informação de Akaike (Akaike's criterion information) (AIC) e do critério de informação bayesiana (Bayesian Criterion Information) (BIC) e nos gráficos residuais de Cox-Snell. Dos

quais o modelo Weibull forneceu o melhor ajuste baseado no BIC. Os modelos exponencial, Weibull, Gompertz e gama parecem se adequar bem aos dados observados. Em contraste, os modelos log-normal e log-logístico parecem superestimar a PFS após aproximadamente sete meses. Em vista disso, uma distribuição de Weibull foi selecionada para modelar PFS para ERI no caso base. Uma distribuição gama foi usada em uma análise de cenário para explorar o impacto de empregar um modelo AFT na sobrevivência média.

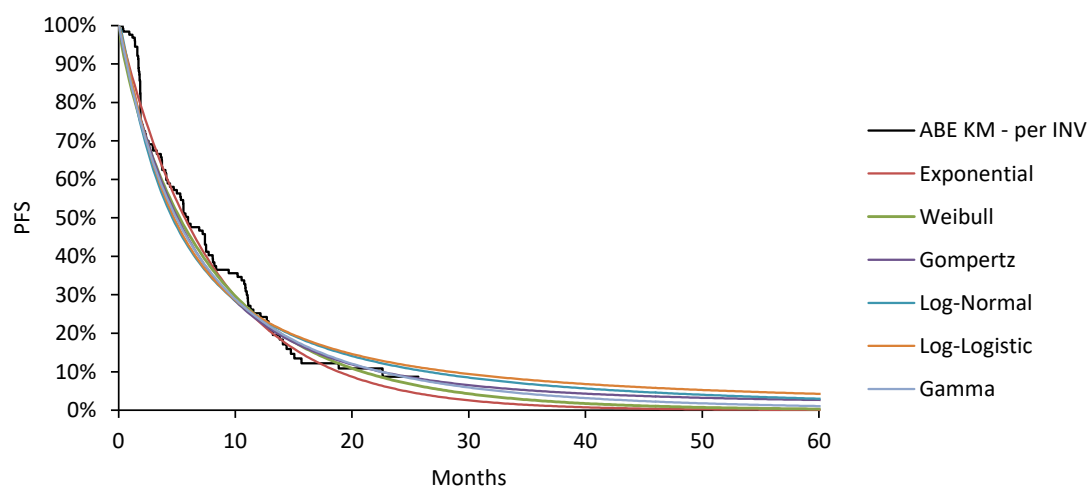
Os dados de KM observados para o MONARCH 1 com base na avaliação da INV são apresentados na Figura 4.



**Figura 4: Curvas KM para ABE PFS por INV**

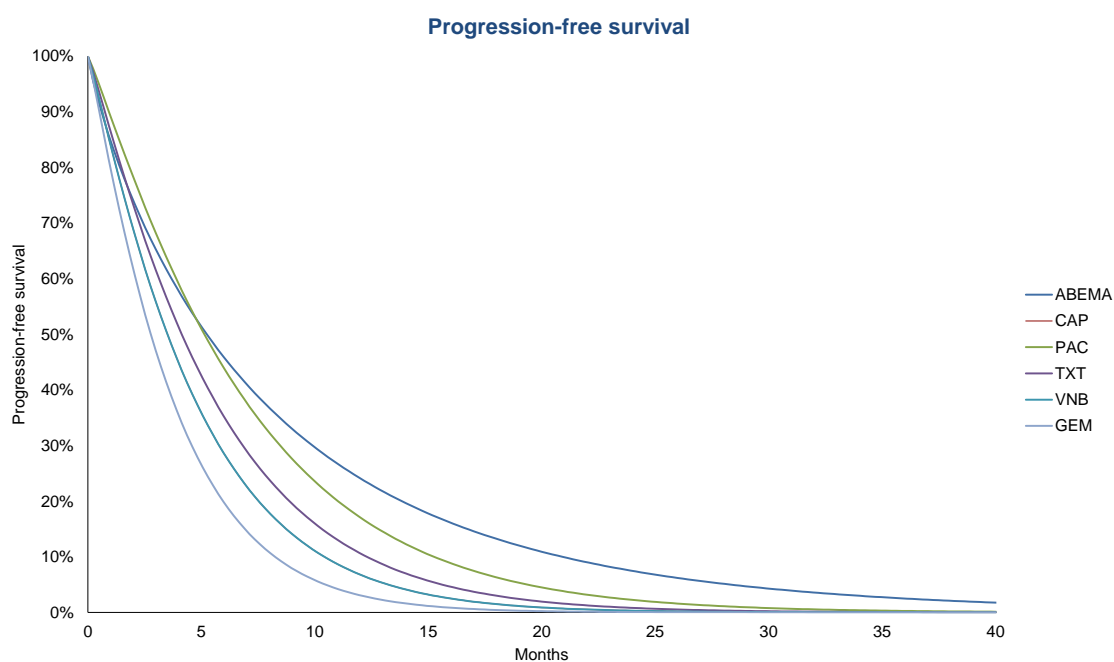
Dados de PFS foram coletados no estudo MONARCH 1 em intervalos específicos (a cada 8 semanas após o ciclo 3), que não reflete necessariamente o tempo subjacente à progressão para os pacientes. A modelagem direta dos dados de KM neste caso pode fornecer estimativas tendenciosas de PFS sem ajuste. Consequentemente, duas análises paramétricas foram realizadas: A) assumindo datas de progressão; B) incorporando o potencial para censura de intervalo (doravante referida como a análise de 'intervalo censurado ajustado').

Uma sobreposição da curva KM e as extrapolações paramétricas baseadas na análise ajustada censurada por intervalo para ABE são apresentadas na Figura 5.



**Figura 5: Extrapolações paramétricas ajustadas com censura de intervalo do ABE PFS por INV**

As extrapolações do caso base para todos os tratamentos são apresentadas na Figura 6.



**Figura 6: Caso base PFS por extrapolações de INV para todos os comparadores**

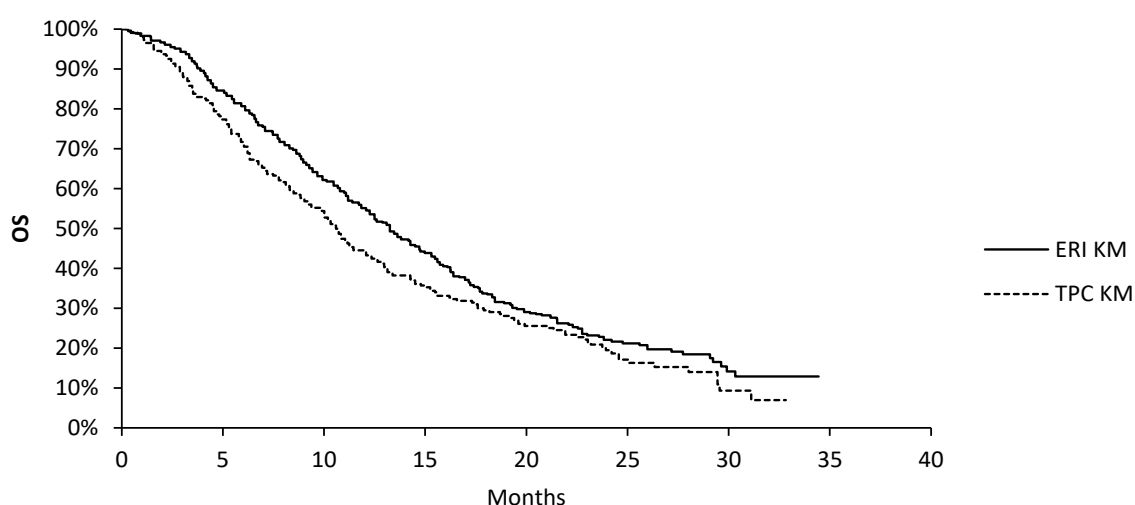
Observando a Figura 6, pode-se notar que o Abemaciclibe apresenta a maior porcentagem de sobrevida livre de progressão a partir de 5 meses de tratamento em relação a todos os comparadores. O PAC e TXT apresentaram maior porcentagem de sobrevida livre de progressão para um tempo de tratamento inferior a 5 meses,

seguidos pelo ABE. Para todas as escalas de tempo, O GEM e VNB apresentaram porcentagens de sobrevida livre de progressão inferiores ao ABE, PAC e TXT.

### 1.8.2. Sobrevida global

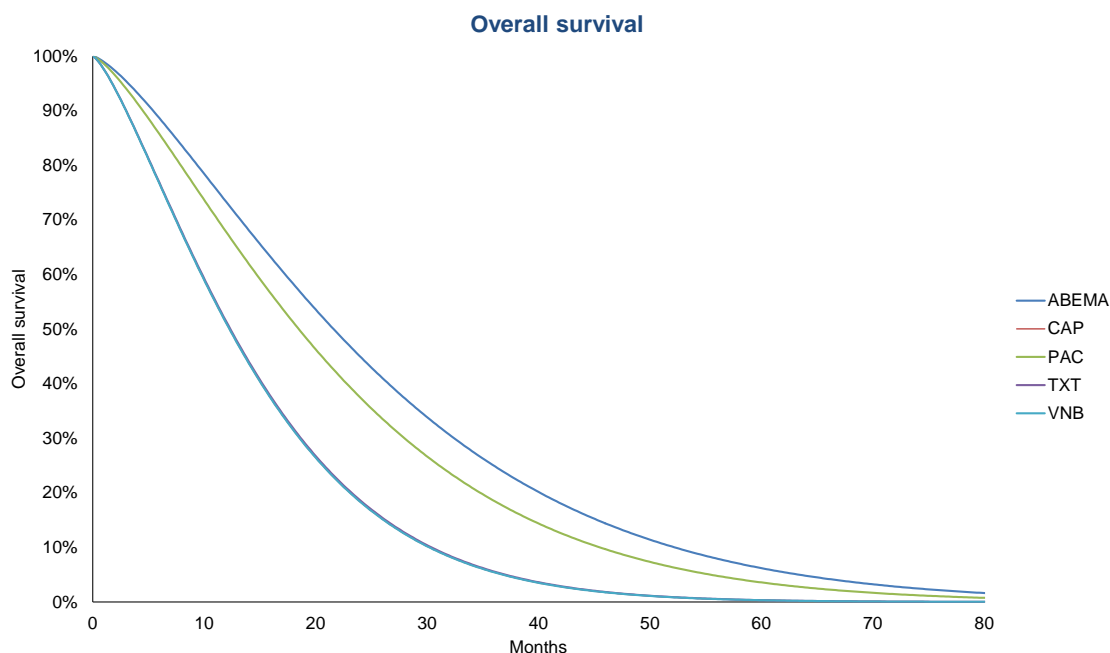
Sobrevida global para ABE foi estimado com base na população ITT do estudo MONARCH 1. Sobrevida global para ERI foi baseado no julgamento EMBRACE. A abordagem de modelagem e o processo para selecionar os modelos paramétricos mais apropriados replicaram o da PFS.

Os dados de KM observados para o EMBRACE são apresentados na Figura 7.



**Figura 7: Curvas KM para EMBRACE OS**

A abordagem de modelagem e o processo para selecionar o modelo paramétrico mais apropriado para extrapolações de sobrevida global replicaram o do PFS. Os gráficos de risco cumulativo e log-log não indicaram nenhuma evidência de quebra violação da hipótese de riscos proporcionais, indicando que um modelo de risco proporcional pode ser apropriado para esses dados. As extrapolações do caso base para todos os tratamentos são apresentadas na Figura 8.



**Figura 8: Extrapolações do caso base de OS para todos os comparadores**

### 1.9. Aquisição do medicamento

Os custos de aquisição de medicamentos para todos os comparadores foram calculados combinando regimes de dosagem, ajustes de intensidade de dose relativa (RDI) e dados médios da ASC do paciente.

Os regimes de tratamento e RDI foram baseados no regime ABE recebido no MONARCH 1 (200 mg duas vezes ao dia / 28 dias) e nas publicações primárias usadas por Metanálise em Rede (Network meta-analysis) (NMA) (5–7,9–11). Dados de O'Shaughnessy (2002) foram usados para parametrizar TXT, uma vez que este estudo teve o maior tamanho de amostra dos estudos disponíveis. Os dados de Perez (2007) (11) foram utilizados para parametrizar PAC, pois este estudo foi citado nas diretrizes da NCCN e o regime de dosagem descrito nele foi desenvolvido para se aproximar da prática clínica quando comparado com o estudo de Beuselinck (2010).(7)

Os custos unitários foram coletados a partir do site do Ministério da Saúde (Brasil), especificamente a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Esses dados são apresentados na Tabela 4.

**Tabela 4: Custos da aquisição de medicamento**

Tratamento	Medicamento	Unidade (mg/ml)	Tamanho do frasco (ml)	Custo	RDI
ABEMA	ABEMA	200	56	R\$ 15841,99	Relatório de preço Lilly (sob aprovação na ANVISA)
CAP	CAP	150	60	R\$ 394,22	CMED(12)
CAP	CAP	500	120	R\$ 2.513,11	CMED
TXT	TXT	20	1	R\$ 1.248,44	CMED
TXT	TXT	80	4	R\$ 4.501,84	CMED
PAC	PAC	100	16,7	R\$ 2.764,35	CMED
PAC	PAC	300	50	R\$ 8.293,27	CMED
PAC	PAC	30	5	R\$ 829,27	CMED
VNB	VNB	10	1	R\$ 244,93	CMED
VNB	VNB	50	5	R\$ 1.153,53	CMED
GEM	GEM	200	1	R\$ 7,74	CMED

### 1.10. Administração do medicamento

Os custos de administração foram obtidos do Ministério da Saúde (Brasil) e CMED (12). Um resumo dos custos de administração de medicamentos por ciclo para cada comparador é fornecido na Tabela 5 e na Tabela 6.

**Tabela 5: Custos de administração do medicamento**

Custo	Média	Fonte
Custo de administração oral	R\$ 0,00	Suposição
Custo de administração IV	R\$ 377,73	Calculado conforme tabela abaixo (5.1)*

**Tabela 5.1 Complementar:**

Recursos para infusão (intravenoso)	% us o	Quan tidade e	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
<b>Taxa de sala</b>	10 0%	1	R\$ 65,00	R\$ 65,00	Planserv	71.00.30 1-X
<b>Taxa de infusão/aplicação/ punção</b>	10 0%	1	R\$ 30,00	R\$ 30,00	Planserv	73.00.30 4-X
<b>Profissional farmacêutico (1 hora)</b>	10 0%	1	R\$ 28,05	R\$ 28,05	Piso salarial	-
<b>Profissional de enfermagem (1 hora)</b>	10 0%	1	R\$ 26,45	R\$ 26,45	Piso salarial	-
<b>Curativo 10 cm</b>	10 0%	1	R\$ 3,24	R\$ 3,24	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0128274
<b>luva cirúrgica 7,0 (par)</b>	10 0%	2	R\$ 1,85	R\$ 3,70	Revista SIMPRO HOSPITALAR	5195048
<b>Luva procedimento</b>	10 0%	3	R\$ 0,33	R\$ 0,98	Revista SIMPRO HOSPITALAR	0241470

<b>Compressa de gaze pacote com 10</b>	10		R\$		Revista SIMPRO	
	0%	1	1,80	R\$ 1,80	HOSPITALAR	0110506
<b>Polifix 2 vias</b>	10		R\$		Revista SIMPRO	
	0%	1	5,50	R\$ 5,50	HOSPITALAR	0150881
						5209121
<b>SF 0,9% 100 mL</b>	10		R\$		CMED, PF18%	0001360
	0%	1	5,61	R\$ 5,61	08/2018	3
						5201009
<b>SF 0,9% 500 mL</b>	10		R\$		CMED, PF18%	0315741
	0%	1	5,77	R\$ 5,77	08/2018	5
<b>Equipo bomba</b>	10		R\$	R\$	Revista SIMPRO	
	0%	1	195,56	195,56	HOSPITALAR	0000042
<b>Seringa desc 10 mL</b>	10		R\$		Revista SIMPRO	
	0%	2	1,40	R\$ 2,80	HOSPITALAR	0175036
<b>Seringa desc 20 mL</b>	10		R\$		Revista SIMPRO	
	0%	1	2,42	R\$ 2,42	HOSPITALAR	0074275
<b>Agulha desc 40x12</b>	10		R\$		Revista SIMPRO	
	0%	3	0,28	R\$ 0,84	HOSPITALAR	0120270
<b>R\$</b>						
Total				<b>377,73</b>		

**Tabela 6: Sumário de custos de administração do medicamento por comparador**

<b>Comparador</b>	<b>Adm. Por ciclo</b>	<b>Custo por ciclo</b>	<b>Custo por semana</b>
ABEMA	56	R\$ 0,00	R\$ 0,00
CAP	28	R\$ 0,00	R\$ 0,00



TXT	21	R\$ 7.932,33	R\$ 2.644,11
PAC	1	R\$ 377,73	R\$ 94,43
VNB	4	R\$ 1.510,92	R\$ 377,73
GEM	5	R\$ 1.888,65	R\$ 472,16

Os custos de administração foram calculados de acordo com os custos do medicamento comparador (12)

### 1.11. Melhores práticas dos cuidados de suporte

As melhores práticas (“BSC : best supportive care”) podem ser definidas como tratamentos administrados com a intenção de controlar os sintomas da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (“quality of life: QoL”) (13). Os componentes do BSC foram identificados a partir de diretrizes clínicas (14) (15) e do estudo MONARCH 1. Isso incluiu custos de opióides, antieméticos, fatores de crescimento e suporte a hemoderivados.

O uso de recursos foi informado por uma análise do banco de dados de padrões de tratamento e utilização de recursos em pacientes com câncer de mama metastático (mBC) e opinião de especialistas clínicos.

Os custos unitários foram baseados no Ministério da Saúde, CMED (12) (Tabela 7).

**Tabela 7: Custos do melhor cuidado de suporte (BSC)**

Componente	Custo	Fonte
Opióides	R\$ 84,99	CMED (12)
Antieméticos	R\$ 24,48	CMED
Fatores de crescimento	R\$ 479,84	CMED
Transfusão de glóbulos vermelhos	R\$ 4.024,53	Calculado1
Transfusão de plaquetas	R\$ 2.187,69	Calculado2

Os parâmetros para o cálculo do custo da transfusão de glóbulos vermelhos são apresentados na Tabela 8. Os parâmetros para o cálculo da transfusão de plaquetas são apresentados na Tabela 9.

**Tabela 8: Parâmetros de cálculo de transfusão de glóbulos vermelhos**

---

**Custo da transfusão de concentrado de hemácia**

---

<b>Doador</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidad e</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>
<b>Deleucotização de unidade de concentrado de hemácias por unidade</b>	100%	3	R\$ 334,15	R\$ 1.002,45	CBHPM (16)
<b>S. Hepatite B anti-HBC por componente hemoterápico</b>	100%	3	R\$ 28,07	R\$ 84,21	CBHPM
<b>S. Hepatite B (HBs-Ag) RIE ou EIE por componente hemoterápico</b>	100%	3	R\$ 26,13	R\$ 78,39	CBHPM
<b>S. Hepatite C anti-HCV por componente hemoterápico</b>	100%	3	R\$ 61,17	R\$ 183,51	CBHPM
<b>S. HIV - EIE por componente hemoterápico</b>	100%	3	R\$ 231,54	R\$ 694,62	CBHPM
<b>S. Chagas EIE por componente hemoterápico</b>	100%	3	R\$ 28,84	R\$ 86,52	CBHPM
<b>S. Sífilis EIE por componente hemoterápico</b>	100%	3	R\$ 29,04	R\$ 87,12	CBHPM
<b>S. Anti-HTLV I + HTLV II por componente hemoterápico</b>	100%	3	R\$ 60,01	R\$ 180,03	CBHPM
<b>Grupo sanguíneo ABO e RH</b>	100%	3	R\$ 19,74	R\$ 59,22	CBHPM

---

<b>Total doador</b>				<b>R\$ 2.456,07</b>	
<b>Receptor</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidad e</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>
<b>Grupo sanguíneo ABO e RH</b>	100%	1	R\$ 19,74	R\$ 19,74	CBHPM
<b>Teste de Coombs direto</b>	100%	1	R\$ 17,23	R\$ 17,23	CBHPM
<b>Teste de Coombs indireto monoespecífico - gel teste</b>	100%	1	R\$ 68,92	R\$ 68,92	CBHPM
<b>Prova de compatibilidade pré-transfusional completa</b>	100%	1	R\$ 20,52	R\$ 20,52	CBHPM
<b>Transfusão (ato médico hospitalar de responsabilidade)</b>	100%	3	R\$ 17,38	R\$ 52,14	CBHPM
<b>Transfusão (ato médico de acompanhamento)</b>	100%	3	R\$ 343,70	R\$ 1.031,10	CBHPM
<b>Unidade de concentrado de hemácias</b>	100%	3	R\$ 119,60	R\$ 358,80	CBHPM
<b>Total receptor</b>				<b>R\$ 1.568,45</b>	

---

**Transfusão de Concentrado de Hemácias Custo Total ( 3 bolsas)**

**R\$**  
**4.024,52**

---

**Tabela 9: Parâmetros de cálculo de transfusão de transfusão de plaquetas**

**Transfusão de Plaqueta**

<b>Doador</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>
Operação de processadora automática de sangue em aférese	100%	1	R\$ 343,70	R\$ 343,70	CBHPM (16)
S. Hepatite B anti-HBC por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 28,07	R\$ 28,07	CBHPM
S. Hepatite B (HBs-Ag) RIE ou EIE por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 26,13	R\$ 26,13	CBHPM
S. Hepatite C anti-HCV por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 61,17	R\$ 61,17	CBHPM
S. HIV - EIE por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 231,54	R\$ 231,54	CBHPM
S. Chagas EIE por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 28,84	R\$ 28,84	CBHPM
S. Sífilis EIE por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 29,04	R\$ 29,04	CBHPM
S. Anti-HTLV I + HTLV II por componente hemoterápico	100%	1	R\$ 60,01	R\$ 60,01	CBHPM

Grupo sangüíneo ABO e RH	100%	1	R\$ 19,74	R\$ 19,74	CBHPM
--------------------------	------	---	-----------	-----------	-------

<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>
Grupo sangüíneo ABO e RH	100%	1	R\$ 19,74	R\$ 19,74	CBHPM
Teste de Coombs direto	100%	1	R\$ 17,23	R\$ 17,23	CBHPM
Teste de Coombs indireto monoespecífico - gel teste	100%	1	R\$ 68,92	R\$ 68,92	CBHPM
Prova de compatibilidade pré-transfusional completa	100%	1	R\$ 20,52	R\$ 20,52	CBHPM
Transfusão (ato médico hospitalar de responsabilidade)	100%	1	R\$ 17,38	R\$ 17,38	CBHPM
Transfusão (ato médico de acompanhamento)	100%	3	R\$ 343,70	R\$ 1.031,10	CBHPM
Unidade de concentrado de plaquetas por aférese	100%	3	R\$ 61,52	R\$ 184,56	CBHPM

<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>	
---	--	--	--	---------------------	--

### 1.12. Cuidados de acompanhamento

Os cuidados que estão incluídos no monitoramento e avaliação dos pacientes foram acompanhados para monitorar a resposta ao tratamento e ou identificar a progressão da doença. Componentes do acompanhamento foram identificados a partir do estudo MONARCH 1 e das diretrizes clínicas do NICE. Os componentes incluídos são: exames, eletrocardiograma, hemograma completo, bioquímica sérica, consultas, visitas ao clínico geral, visitas de enfermeiros comunitários (enfermeiros que atendem os pacientes de uma determinada comunidade) e visitas de especialistas em enfermagem clínica (enfermeiros de práticas avançadas que podem fornecer consultoria especializada relacionada a condições específicas ou vias de tratamento). O uso de recursos foi informado pelo estudo clínico MONARCH 1 e pelas diretrizes clínicas do NICE. Os componentes de acompanhamento, proporções e frequências de cuidados estão listados na Tabela 10. Os custos unitários foram provenientes dos custos inflacionados até 2018, utilizando o índice de preços ao consumidor da FIPE. (17) (Tabela 10).

**Tabela 10: Uso dos recursos de cuidado de acompanhamento**

Estado de saúde	Componente	Proporção	Frequência	Fonte
Sobrevida livre de progressão (PFS)	Tomografia computadorizada	85,80%	1 por ciclo alternativo	MONARCH 1 CSR*
	Exame de ressonância magnética	8,9%	1 por ciclo alternativo	MONARCH 1 CSR*
	PET scan	5,3%	1 por ciclo alternativo	MONARCH 1 CSR*
	Eletrocardiograma	100%	1 por ciclo	MONARCH 1 CSR†

	Hemograma completo	100%	1 por ciclo	MONARCH 1 CSR†
	Química do soro Bioquímica	100%	1 por ciclo	MONARCH 1 CSR†
	Consulta oncologista	100%	1 por ciclo	MONARCH 1 CSR†
	Visita de clínico geral	100%	1 por mês	NICE clinical guideline 81
	Enfermeira comunitária	100%	1 por quinzena	NICE clinical guideline 81
	Especialista em enfermagem clínica	100%	1 por mês	NICE clinical guideline 81
Sobrevida pós progressão (PPS)	Consulta oncologista	100%	1 a cada 2 meses	NICE clinical guideline 81
	Visita de clínico geral	100%	1 a cada quinzena	NICE clinical guideline 81
	Enfermeira comunitária	100%	1 por semana	NICE clinical guideline 81
	Especialista em enfermagem clínica	100%	1 por semana	NICE clinical guideline 81

Proporções baseadas no IPD do MONARCH 1 para varreduras recebidas; † proporções com base no cronograma do estudo no estudo. CSR: Relatório do estudo clínico (clinical study report).

**Tabela 11: Custos com cuidado de acompanhamento**

Modalidade scan	Custo médio	Fonte
CT scan	R\$ 1.235,72	CBHPM 2016 (16)
MRI scan	R\$ 2.469,30	CBHPM 2016



PET scan	R\$ 1.235,72	CBHPM 2016
Eletrocardiograma	R\$ 49,27	CBHPM 2016
Hemograma completo	R\$ 17,02	CBHPM 2016
Química de soro Bioquímica	R\$ 95,66	CBHPM 2016
Consulta do oncologista	R\$ 91,65	CBHPM 2016
Visita de clínico geral	R\$ 91,65	CBHPM 2016

### 1.13. Eventos adversos

O impacto de custo e utilidade de eventos adversos (EAs) foi capturado na análise do modelo. As taxas de EAs para pacientes com ABE foram baseadas nos eventos adversos relacionados ao tratamento (TRAE) que ocorreram na população ITT do estudo MONARCH 1. As taxas de EA para os comparadores foram baseadas nas publicações primárias usadas no NMA. O'Shaughnessy (2002) foi utilizado para parametrizar as taxas de AE no TXT, pois o estudo apresentou o maior tamanho de amostra dos estudos disponíveis. O ensaio de TPC de Cortes (2011) foi usado para parametrizar as taxas de AE para o GEM. Os AEs foram selecionados para inclusão se fossem eventos de grau(1) (18) ocorrendo em mais de 5% dos pacientes para pelo menos um comparador.

Para os EAs incluídos, as contagens foram inseridas no modelo e convertidas em probabilidades. Quando as contagens não foram relatadas, estas foram calculadas com base na porcentagem de pacientes que passaram por cada evento e o número total de pacientes incluídos na análise de EA. As taxas de EA incluídas no modelo são fornecidas na Tabela 12.

Os custos unitários foram baseados nos custos de 2016 da Associação Médica Brasileira (AMB) e da CBHPM (16) inflacionados até 2018, usando o índice de preços ao consumidor do FIPE (17) (Tabela 13). Todos os custos de eventos adversos são atribuídos no primeiro ciclo do modelo.

Os custos detalhados de cada evento adverso estão apresentados no ANEXO 1 e no estudo de Fernandes et al. (2011), (19) e ajustados pela inflação.

**Tabela 12: Probabilidade de eventos adversos por comparador**

Evento adverso	ABE	CAP	PAC	VNB	GEM	TXT
Diarréia	18,94%	5,31%	6,06%	0,00%	0,00%	5,49%
Fadiga	10,61%	2,38%	6,06%	0,00%	10,12%	10,98%
Neutropenia	24,24%	4,95%	45,45%	46,77%	21,05%	14,90%
Leucopenia	6,06%	2,01%	0,00%	62,90%	5,67%	0,00%
Anemia	3,79%	1,10%	21,21%	0,01%	3,64%	0,00%
Neuropatia periférica	0,00%	0,92%	0,00%	0,00%	2,02%	0,00%
Síndrome Pé-mão	0,00%	14,47%	0,00%	0,00%	0,00%	1,18%
Infecção	0,00%	0,00%	15,15%	0,00%	0,00%	0,00%
Estomatite/mucosite	0,00%	0,00%	3,03%	0,00%	0,00%	5,10%
Neuropatia sensorial	0,00%	0,00%	9,09%	0,00%	0,00%	0,00%
Neutropenia febril	0,00%	0,92%	6,06%	0,00%	0,00%	21,18%
Mialgia/artralgia	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,21%	0,00%
Trombocitopenia	3,03%	0,00%	12,12%	0,01%	0,00%	0,00%
Elevação de AST	0,00%	0,00%	9,09%	0,01%	0,00%	0,00%
Elevação de ALT	0,00%	0,55%	9,09%	0,01%	0,00%	0,00%

Fonte: ABE, MONARCH 1; CAP, Kaufmann 2015; PAC, Beuselinck 2009; VNB, Meier 2008; GEM, Cortes 2011; TXT, O'Shaughnessy 2002

**Tabela 13: Custo médio de evento adverso (vide anexo para detalhe de custos)**

Evento adverso	Custo médio
Diarréia	R\$ 1.646,19
Fadiga	R\$ 388,73

Neutropenia	R\$ 1.188,83
Leucopenia	R\$ 1.188,83
Anemia	R\$ 3.849,07
Neuropatia periférica	R\$ 500,48
Síndrome Pé-mão	R\$ 689,58
Infecção	R\$ 4.031,76
Estomatite/mucosite	R\$ 973,16
Neuropatia sensorial	R\$ 500,48
Neutropenia febril	R\$ 15.089,45
Mialgia/artralgia	R\$ 1.196,99
Trombocitopenia	R\$ 2.294,30
Elevação de AST	R\$ 454,56
Elevação de ALT	R\$ 454,56

#### 1.14. Hospitalizações

Normalmente, os custos associados às hospitalizações seriam modelados como uma categoria de uso de recursos independente. No entanto, no estudo MONARCH 1, 22% dos pacientes que receberam ABE foram hospitalizados. Destes, 100% foram devidos a eventos adversos. Assim, modelar hospitalizações e eventos adversos de forma independente resultaria em dupla contagem de custos. Em vista disso, os seguintes cenários foram explorados:

- Modelagem apenas de eventos adversos: caso base;
- Modelagem de hospitalizações: análise de cenários.

O caso base foi escolhido devido à disponibilidade de dados AE para todos os comparadores. Quaisquer diferenças específicas de tratamento nesses custos seriam capturadas. Em contraste, os dados de hospitalização para os comparadores

não estavam disponíveis nas publicações primárias usadas no NMA, e pressupostos são necessários para parametrizar esses dados.

No estudo MONARCH 1, os dados de hospitalização foram coletados durante o estudo e durante o período de acompanhamento de 30 dias após a descontinuação do tratamento do estudo. Estes dados foram utilizados para informar os seguintes parâmetros:

- Duração da estadia;
- Taxa de hospitalizações.

O custo por hospitalização foi estimado combinando uma probabilidade de hospitalização (convertida de uma taxa), tempo médio de permanência e um custo unitário por dia de internação.

O tempo médio de internação foi estimado com base nos dados da população de estudo MONARCH 1 inscrita para os períodos pré e pós-progressão separadamente. Esses dados são apresentados na Tabela 14.

**Tabela 14: Tempo de permanência para pacientes em MONARCH 1 que tiveram internação**

Coorte	Hospitalizações	Desvio Padrão
Pré-progressão	33	3,66
Pós-progressão	8	4,78

A taxa de hospitalizações foi calculada com base no número total de dias de internação e de acompanhamento total e convertida em semanas. A taxa semanal de hospitalização foi baseada no número observado de hospitalizações e acompanhamento total em cada paciente no estudo MONARCH 1 (Equação 3).

$$Taxa\ por\ semana = \frac{número\ total\ de\ hospitalizações}{total\ de\ atendimentos\ na\ semana} \quad (3)$$

Os dados de acompanhamento das hospitalizações após a descontinuação foram limitados a 30 dias a partir do protocolo do estudo MONARCH 1. Portanto, dado ABE é um regime de tratamento para progressão, as estimativas de hospitalização em pós-progressão seriam limitadas com base nesses dados e potencialmente subestimam a probabilidade de hospitalizações. Dada essa limitação, vários cenários foram explorados usando os dados do MONARCH 1:

- Estimar uma taxa global semanal de hospitalizações e assumir que isso é o mesmo nos estados de saúde pré e pós-progressão;
- Estimar uma taxa semanal separada de hospitalizações para pré e pós-progressão e aplique ao respectivo estado de saúde;
- Estimar uma taxa semanal de pré-progressão das hospitalizações e aplicar uma estimativa de risco relativo (RR) para obter uma estimativa da taxa semanal em pós-progressão para aplicar aos respectivos estados de saúde.

Com base nos dados utilizados nos dois primeiros cenários, a taxa de hospitalizações foi aproximadamente duas vezes mais alta no período pós-progressão em comparação com o período pré-progressão (Tabela 15). Para o terceiro cenário, o RR foi assumido como sendo 2, pois havia uma falta de dados identificados na literatura para informar essa estimativa.

**Tabela 15: Taxa de hospitalização e dados de probabilidade de MONARCH 1**

<b>Coorte</b>	<b>Total de hospitalizações</b>	<b>Total de atendimento (dias)</b>	<b>Taxa de hospitalizações por semana</b>	<b>Probabilidade de hospitalizações por semana</b>
Pré-progressão	33	26322	0,009	0,009
Pós-progressão	8	2903	0,019	0,019
Global	41	29226	0,010	0,010

O custo unitário por episódio de internação foi obtido pela Unidas 2017 (16). Este custo foi de R\$ 3.910,8. O tempo médio de permanência assumido foi de 3,10 com base nos dados de câncer de mama metastático do Projeto de Custo e Utilização de Assistência Médica (Healthcare Cost and Utilization Project - HCUP). O custo unitário calculado por dia de internação foi de R\$ 1.261,55.

### 1.15. Terapia pós progressão

Terapias de pós-progressão foram incluídas na análise como um custo ponderado. Acreditava-se que isso fosse razoável, já que é improvável que as diferenças nos resultados de longo prazo dessas terapias difiram entre os comparadores o suficiente para causar impacto nas estimativas de custo-efetividade. Isto é razoável para o estudo uma vez que é improvável que as diferenças nos resultados de longo prazo dessas terapias difiram entre os comparadores o suficiente para causar impacto nas estimativas de custo-efetividade.

No estudo MONARCH 1, dos pacientes que progrediram (N = 90), 73% receberam terapia ativa após a interrupção da ABE (66 pacientes). As terapias foram selecionadas para inclusão no modelo caso fossem recebidas por  $\geq 5\%$  dos pacientes no estudo MONARCH 1 ou nas publicações usadas no NMA para os comparadores. Foram incluídas as seguintes terapias pós-progressão: PAC, doxorrubicina (DOX), PAC, VNB e ciclofosfamida (CYC). Distribuição das terapias pós progressão foram subsequentemente reescaladas para somar 100%. Esses dados podem ser observados na Tabela 16.

**Tabela 16: Distribuições de terapia pós progressão em sobrevida livre de progressão**

Terapia pós progressão	ABEMA	CAP	PAC	VNB	GEM	TXT
<b>CAP</b>	35.49%	0.00%	41.86%	43.39%	35.49%	35.49%
<b>DOX</b>	8.95%	17.34%	10.55%	10.94%	8.95%	8.95%
<b>PAC</b>	11.15%	21.60%	0.00%	13.63%	11.15%	11.15%
<b>VNB</b>	13.35%	25.87%	15.74%	0.00%	13.35%	13.35%
<b>CYC</b>	4.40%	8.53%	5.19%	5.38%	4.40%	4.40%

A distribuição de terapia subsequente reescalada foi então multiplicada pela

Terapia pós progressão	AB E	CA P	ERI	PA C	VN B	GE M	IXA	TX T	EVE+EX E	FUL+PA L
<b>CAP</b>	24 %	0%	33 %	27 %	27 %	24%	24 %	24 %	28%	28%
<b>DOX</b>	6%	9%	8%	7%	7%	6%	6%	6%	0%	0%
<b>PAC</b>	8%	11 %	10 %	0%	9%	8%	8%	8%	0%	0%
<b>VNB</b>	9%	13 %	12 %	10 %	0%	9%	9%	9%	8%	8%
<b>CYC</b>	3%	4%	4%	3%	3%	3%	3%	3%	10%	10%

proporção de pacientes que deveriam receber terapia ativa na progressão da doença (73%). As correspondentes distribuições de terapia pós-progressão são apresentadas na Tabela 17.

**Tabela 17: Distribuição da terapia pós-progressão por terapia de pré-progressão**

Os custos da terapia pós-progressão incluíram a aquisição e a administração de medicamentos. Estes foram atribuídos à proporção de pacientes com progressão da doença em cada ciclo. Isto foi baseado na curva PFS para cada comparador ajustada pela proporção de eventos da PFS que eram doença progressiva em vez de morte (Tabela 18). A proporção de eventos da PFS que eram doença progressiva para ABE foi estimada com base no estudo MONARCH 1. Os dados não estavam disponíveis nas publicações principais para os comparadores. Em vista disso, essa proporção foi considerada equivalente em todos os comparadores.

**Tabela 18: Eventos de PFS**

<b>Comparador</b>	<b>Número de eventos de PFS</b>	<b>Número de mortes</b>	<b>Proporção de eventos PFS que são a morte</b>
ABE	100	10	10%

#### **1.15.1. Aquisição de medicamento pós progressão**

Os custos de aquisição da terapia pós-progressão foram calculados de acordo com os custos de aquisição do medicamento comparador. Os regimes de tratamento e IDI foram considerados equivalentes à pré-progressão, quando disponíveis. Os custos de aquisição são apresentados na Tabela 19.

**Tabela 19: Custos da aquisição do medicamento em pós progressão**



Tratamento	Medicamento	Unidades (mg/ml)	Volume do frasco (ml)	Preço	Fonte
CAP	CAP	150	60	R\$ 394.22	CMED (12)
	CAP	500	120	R\$ 2,513.11	CMED
DOX	DOX	50	1	R\$ 213.31	CMED
PAC	PAC	100	16.7	R\$ 2,764.35	CMED
PAC	PAC	300	50	R\$ 8293.27	CMED
PAC	PAC	30	5	R\$ 829.27	CMED
VNB	VNB	10	1	R\$ 244.93	CMED
VNB	VNB	50	5	R\$ 1,153.53	CMED
CYC	CYC	1000	75	R\$ 50.70	CMED
CYC	EPI	10	1	R\$ 84.46	CMED
CYC	FLU	500	10	R\$ 5.47	CMED

### 1.15.2. Administração de medicamento pós progressão

Os custos de administração da terapia pós-progressão foram calculados de acordo com os custos de aquisição do medicamento comparador. Os tempos de infusão foram considerados equivalentes à pré-progressão, quando disponíveis. Caso contrário, os tempos de infusão foram baseados em publicações usadas para

informar os regimes de tratamento. Os custos associados à administração de medicamentos são apresentados na Tabela 20.

**Tabela 20: Resumo dos custos de administração de medicamentos para terapias pós progressão**

Comparador	Medicamento	Custo total de administração por ciclo
CAP	CAP	R\$ 0
DOX	DOX	R\$ 1,510.92
PAC	PAC	R\$ 377.73
VNB	VNB	R\$ 1,510.92
CYC	CYC	R\$ 7,932.33
CYC	EPI	R\$ 7,932.33
CYC	FLU	R\$ 7,932.33

Fonte: Ministério da Saúde (Brasil): Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (12)

CAP: Capacitabina; DOX: Doxorubicina; PAC: Paclitaxel; VNB: Vinorelbina; CYC: Cyclofosfamida; EPI: Epirrubicina; FLU: Fludarabina

## 1.16. Qualidade de vida relacionada a saúde

### 1.16.1. *Utilities* em estado de saúde

O modelo exigiu estimativas de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) tanto para os estados de saúde pré-progressão quanto para pós-progressão. Estes dados foram informados pelos dados do ensaio clínico MONARCH 1.

As *utilities* do estado de saúde estimadas por essas regressões são apresentadas na Tabela 21.

**Tabela 21: *Utilities* do estado de saúde**

$$QALY \text{ decremen} = \% \text{ patients experiencing AE} \times AE \text{ utility decrement} \times AE \text{ duration in years} \quad (4)$$

<b>Estado de saúde</b>	<b>Modelo 1 – caso base covariação Modelo 1 – com covariável do caso base</b>	<b>Modelo 2 – sem caso base covariação Modelo 2 – Sem covariável do caso base</b>
Pre-progressão	0.775	0.782
Post-progressão	0.726	0.732

#### 1.16.2. *Desutilities* de eventos adversos

O impacto de eventos adversos na qualidade de vida foi incorporado pela aplicação de um decréscimo de QALY para cada evento. O decréscimo esperado de QALY associado a cada EA é determinado pela combinação do decréscimo da utilidade para o evento, a duração do evento e a proporção de pacientes que experimentam o evento (Equação 4).

Uma revisão sistemática da literatura de *utilities* foi consultada para identificar dados de serviços públicos e durações de eventos para cada um dos eventos adversos identificados. Os decréscimos de utilidade foram relatados por Hudgens (2016) (20), quando disponíveis. Este estudo mapeou os dados do EORTC QLQ-C30 coletados em Kaufman (2015) no EQ-5D para estimar as *utilities* e os decréscimos do estado de saúde associados aos EAs. Os decréscimos de utilidade para EAs que não foram relatados em Hudgens (2016) foram baseados em estudos de *utilities* conduzidos em tumores sólidos. Esses dados são apresentados na Tabela 22.

**Tabela 22: *Desutilities* em eventos adversos**

<b>Evento Adverso</b>	<b>Decréscim o de utilidade</b>	<b>Fonte</b>
Diarréia	0.02	Hudgens 2016 (20)
Fadiga	0.03	Hudgens 2016 (20)
Neutropenia	0.03	Hudgens 2016 (20)
Leucopenia	0.01	Hudgens 2016 (20)
Anemia	0.25	ID414 MS (21); Swinburn 2010 (22)
Neuropatia periférica	0.01	Hudgens 2016 (20)
Síndrome Pé-mão	0.00	Hudgens 2016 (20)
Infecção	0.03	Hudgens 2016 (20) (assumption: same as neutropenia)
Estomatite/mucosite	0.00	Hudgens 2016 (20)
neuropatia sensorial	0.01	Hudgens 2016 (20) (assumption: same as peripheral neuropathy)
Neutropenia febril	0.03	Hudgens 2016 (20) (assumption: same as neutropenia)
Mialgia/artralgia	0.03	Hudgens 2016 (20) (assumption: same as fatigue)
Trombocitopenia	0.11	ID414 MS (21)
Elevação de AST	0.00	Assumido não impacto na <i>utility</i>

Elevação de ALT	0.00	Assumido não impacto na <i>utility</i>
-----------------	------	--

Durações de EA não foram relatadas em Hudgens (2016). As durações foram derivadas de duas fontes: 1) uma análise de temporização estática (Static Timing Analysis - STA) de pixantrona para o tratamento de adultos com R / R agressiva de células B não-HL, em que a submissão do fabricante resumiu dados de HRQoL de vários estudos de tumores sólidos (21) e 2) o HCUP base de dados. As estimativas da STA de pixantrona foram usadas no caso base. As estimativas da base de dados do HCUP são exploradas em uma análise de cenário e dependem da perspectiva adotada (Tabela 23).

**Tabela 23: Durações de eventos adversos**

Evento adverso	Duração em dias – caso base	Fonte	Privado HCUPnet (cenário)	Cuidados medicos - HCUPnet (cenário)
Diarréia	2.3	ID414 MS; assumed equivalent to vomiting	3.7	4.2
Fadiga	31.5	ID414 MS	3.0	3.8
Neutropenia	15.1	ID414 MS	4.8	5.4
Leucopenia	14.0	ID414 MS	3.3	4.3
Anemia	16.1	ID414 MS	2.8	3.2
Neuropatia periférica	3.0	ID414 MS; assumed equivalent to	4.2	4.5

Evento adverso	Duração em dias – caso base	Fonte	Privado HCUPnet (cenário)	Cuidados medicos - HCUPnet (cenário)
		pain in extremity		
Síndrome Pé-mão	7.1	ID414 MS; assumed equivalent to febrile neutropenia	2.0	0.0
Infecção	7.1	ID414 MS; assumed equivalent to febrile neutropenia	3.6	4.4
Estomatite/mucosite	4.0	ID414 MS; assumed equivalent to mucosal inflammation	5.4	6.7
Neuropatia sensorial	3.0	ID414 MS; assumed equivalent to pain in extremity	4.3	7.4
Neutropenia febril	15.1	ID414 MS; assumed equivalent to neutropenia	4.8	5.4

Evento adverso	Duração em dias – caso base	Fonte	Privado HCUPnet (cenário)	Cuidados medicos - HCUPnet (cenário)
Mialgia/artralgia	3.0	ID414 MS; assumed equivalent to pain in extremity	4.1	3.8
Trombocitopenia	23.2	ID414 MS	3.4	4.2
Elevação de AST	0.0	Assumido não impacto na <i>utility</i>	0.0	0.0
Elevação de ALT	0.0	Assumido não impacto na <i>utility</i>	0.0	0.0

## 1.17. Resultados

### 1.17.1. Custo-efetividade

Os resultados de custo-efetividade do caso base são apresentados na Tabela 24. Com base em uma análise totalmente incremental, o GEM é o comparador de "referência" menos oneroso. O VNB e o CAP são amplamente dominados pelo PAC (o RCEI é maior do que o do próximo tratamento mais eficaz). O PAC está associado a um RCEI de R\$ 159.585 comparado ao GEM. A ABE está associada a um RCEI de R\$ 686.268 por ganho de QALY comparado ao PAC. O TXT é dominado (maior custo e menores resultados) pela ABE.

**Tabela 24: Resultados da custo-efetividade incremental**



Comparador	Custos	LYs	QALYs	RCEI (por QALY) (ABE vs comparador)
ABE	R\$ 338.320	2.00	1.48	-
GEM	R\$ 131.278	1.12	0.83	R\$ 316.167
VNB	R\$ 140.163	1.18	0.88	R\$ 327.367
CAP	R\$ 150.277	1.18	0.88	R\$ 310.896
PAC	R\$ 204.714	1.74	1.29	R\$ 686.268
TXT	R\$ 411.680	1.19	0.88	<i>Cost-saving</i>

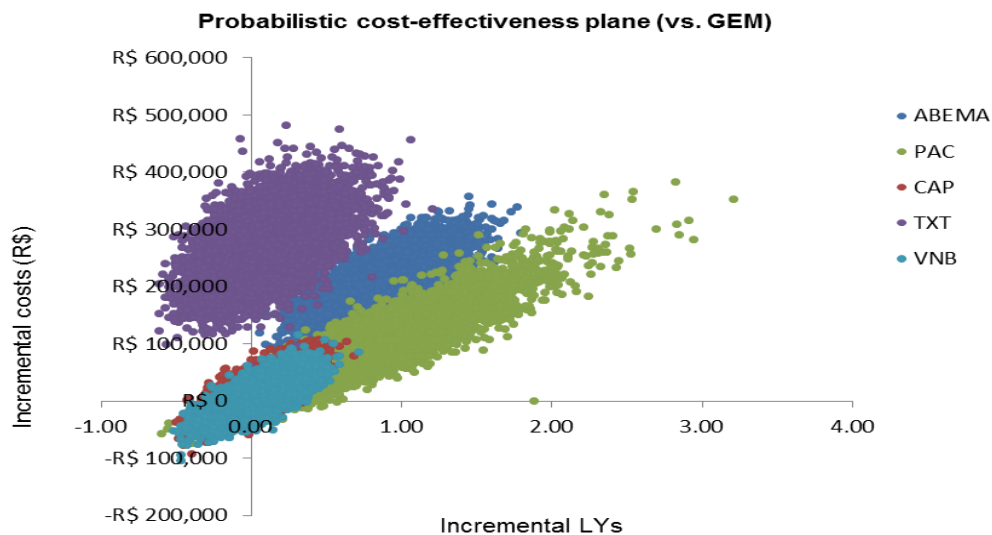
### 1.17.2. Análise de sensibilidade

A maioria dos cenários mostrou RCEIs semelhantes para ABE versus o próximo tratamento mais eficaz (PAC). O modelo foi mais sensível às escolhas feitas para modelagem de sobrevida livre de progressão e sobrevida global para ABE e os comparadores. Cenários que levaram às maiores mudanças no RCEI para ABE incluíram: i) uma distribuição gama para sobrevida global ao invés de uma distribuição Weibull e ii) usando os resultados da metodologia da comparação indireta com ajuste combinado (matched-adjusted indirect comparison – MAIC) para sobrevida livre de progressão e sobrevida global ao invés da comparação ingênua com outros tratamentos.

### 1.17.3. Análise de sensibilidade probabilística

A distribuição conjunta de custos incrementais e QALYs para cada comparador é apresentada na Figura 9. A incerteza no custo-benefício da ABE é impulsionada pela variação tanto dos custos quanto dos resultados. A variação nos custos e resultados

do ABE gera oscilação em sua relação custo-efetividade. A incerteza é maior para o PAC, refletindo os amplos intervalos confiáveis em torno dos efeitos relativos ao tratamento estimados a partir do AMN. Isto era esperado devido ao baixo número de pacientes randomizados no Beuselinck et al. (2010) (7) julgamento (N = 33 no braço PAC e N = 37 no braço TXT).



**Figura 9: Simulações probabilísticas em um plano de custo-efetividade (vs. GEM)**

As simulações probabilísticas apresentadas na Figura 9 representam uma parte importante da avaliação econômica. Nestas simulações todos os parâmetros do modelo são variados simultaneamente em que uma coorte simulada de pacientes é criada a cada iteração, refletindo a variação entre pacientes. Desta forma, cada paciente possui uma RCEI própria.

Assim, é possível avaliar a probabilidade média de cada procedimento ser custo-efetivo a partir de uma análise de quadrantes (Figura 9). A Figura 9 apresenta as simulações probabilísticas do custo-efetividade de cada procedimento comparado ao GEM. Conforme comentado acima, o PAC possui grande incerteza em relação a sua custo-efetividade, uma vez que apresenta resultados em diferentes quadrantes.

As probabilidades para um limite de decisão de R\$ 94.761.000 por QALY são apresentadas na Tabela 25. Este limite corresponde a três vezes o PIB per capita nacional do ano de 2017 (23) que representa a disposição para pagamento.

**Tabela 25: Probabilidades de custo-efetividade**

Probabilidade de custo-efetividade em um limite de R \$ 94.761 por QALY	
Comparador	
GEM	0%
VNB	61%
CAP	26%
PAC	13%
ABE	0%
TXT	0%

#### 1.17.4. CONCLUSÃO

Na análise aqui estabelecida, o ABE foi analisado acerca do aumento na média de sobrevida livre de progressão e sobrevida global em relação aos comparadores do caso base (média de PFS e OS de 8,70 e 26,02 meses, respectivamente), o que gerou ganhos de QALY e LY. Isso é impulsionado principalmente pela PFS e pela OS superior para ABE, em comparação com todos os outros comparadores do caso base na modelagem independente de ABE versus os comparadores. O PAC rendeu a segunda maior média das estimativas de PFS e OS dos comparadores de casos de base (7,02 e 22,48 meses, respectivamente). Este resultado para o PAC é impulsionado pelos efeitos relativos do tratamento estimados pelo NMA.

As estimativas superiores de PFS e OS para ABE em comparação com outros comparadores do caso base traduziram em estimativas superiores de LYs e QALYs (2,00 e 1,48, respectivamente). Os maiores custos totais associados ao ABE (R\$ 338.320) são predominantemente impulsionados pelos maiores custos de aquisição, acompanhamento e BSC, devido a sua melhor PFS e OS, uma vez que os pacientes incorrem em custos por períodos mais longos em comparação aos comparadores. A análise de caso base estima um RCEI para ABE de R\$ 686.268 por ganho de QALY comparado ao PAC e ABE foi *cost-saving* quando comparado a TXT. A probabilidade de que o ABE seja econômico em um limite de R\$ 94,7611 foi de 0% quando todos os comparadores de casos de base foram incluídos.

Análises de sensibilidade determinísticas foram conduzidas para explorar a incerteza relativa às suposições estruturais e de parâmetros feitas na modelagem.

O modelo foi mais sensível aos métodos usados para estimar PFS e OS e suposições subjacentes feitas com base nos dados disponíveis.

#### **1.18. Referências**

1. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 356 p.
2. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Carcinoma de mama: Adjuvância. SBOC; 2017. 66 p.
3. Manual de Oncologia Clínica do Brasil (MOC). Câncer de mama metastático RH positivo, HER-2 negativo: Primeira linha de tratamento. 2018.
4. Du Bois D, Du Bois E. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303–11.
5. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. Phase III Open-Label Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):594–601.
6. Meier CR, Illiger HJ, Steder M, Janssen J, Deertz H, Braun M, et al. Weekly vinorelbine versus docetaxel for metastatic breast cancer after failing anthracycline treatment. *Onkologie*. 2008;31(8–9):447–53.
7. Beuselinck B, Wildiers H, Wynendaele W, Dirix L, Kains JP, Paridaens R. Weekly paclitaxel versus weekly docetaxel in elderly or frail patients with metastatic breast carcinoma: A randomized phase-II study of the Belgian Society of Medical Oncology. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;75(1):70–7.
8. Glück S, Russell C, O'Shaughnessy J, McKenna EF, Hu S, Odom D, et al. Treatment effect of capecitabine and docetaxel or docetaxel alone by oestrogen receptor status in patients with metastatic breast cancer: Results of an exploratory analysis. *Breast*. 2013;22(6):1087–93.
9. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): A phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011;377(9769):914–23.

10. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub J, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol*. 2002;20(12):387–95.
11. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, Kirshner JJ, Patel R. Multicenter Phase II Trial of Weekly Paclitaxel in Women With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Nov 15;19(22):4216–23.
12. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) - [Internet]. 2017. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>
13. Hui D, La Cruz M, Mori M, Parsons HA, Know JH, Torres-Vigil I, et al. Concepts and definitions for “supportive care,” “best supportive care,” “palliative care,” and “hospice care” in the published literature, dictionaries, and textbooks. *Support Care Cancer*. 2013;21(3):659–85.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer. 2016;
15. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *The Breast*. 2014 Oct;23(5):489–502.
16. (AMB) AMB. CBHPM, 2016 [Internet]. Available from: <https://amb.org.br/cbhpm/>
17. Fundação Instituto de Pesquisas Econômicas (FIPE). Projetos e Pesquisas [Internet]. Available from: <https://www.fipe.org.br/pt-br/projetos-e-pesquisas>
18. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling good research practices-overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. *Med Decis Mak*. 2012;32(5):667–77.
19. Fernandes RA, Santos PML, Bines J, Takemoto MMS, Caldas A, Valentin J, 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.
20. Hudgens S. Method deriving estimates health state utilities patients metastatic breast cancer. *J Clin Pathways*. 2016;
21. Single technology appraisal ( STA ) Specification for manufacturer / sponsor

submission of evidence for pixantrone for the treatment of adults with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma [ ID414 ].  
2012;(November).

22. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(5):1091–6.
23. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Produto Interno Bruto 2017 [Internet]. 2018. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/20166-pib-avanca-1-0-em-2017-e-fecha-ano-em-r-6-6-trilhoes>

## ANEXO 1: CUSTOS 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>		
<b>Receptor</b>	<b>% uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
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>		

<b>Elevação ALT/AST</b>	<b>% em uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
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, ALT, AST E Gama-PGT)	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

<b>CUSTO TOTAL</b>				<b>R\$</b> <b>513,78</b>		
--------------------	--	--	--	-----------------------------	--	--

<b>Leu openia/Limfopenia/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>		

<b>Neuropatia</b>	<b>% em uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 91,65	R\$ 183,30	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
Eletroneuromiografia	50%	1	R\$ 715,41	R\$ 357,71	CBHPM 2016	4.01.03.33-1
<b>CUSTO TOTAL</b>				<b>R\$ 565,69</b>		

<b>Síndrome mão-pé</b>	<b>% em uso</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Custo unitário</b>	<b>Custo total</b>	<b>Fonte</b>	<b>Código</b>
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

VHS	100%	1	R\$ 7,67	R\$ 7,67	CBHPM 2016	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 22,83	R\$ 22,83	CBHPM 2016	4.03.07.64-6
ida à emergência	50%	2	R\$ 460,06	R\$ 460,06	Planserv	71.00.118-1
Creme de ureia	50%	1	R\$ 25,21	R\$ 12,61	CMED, PF18% 08/2018	522601501163411
Hidrocortisona creme	50%	2	R\$ 14,03	R\$ 14,03	CMED, PF18% 08/2018	520729803161115
Clinagel	50%	2	R\$ 38,50	R\$ 38,50	CMED, PF18% 08/2018	522600801163419
Doxiciclina	50%	2	R\$ 1,77	R\$ 1,77	CMED, PF18% 08/2018	511503402114110
Diclofenaco	50%	6	R\$ 1,54	R\$ 4,62	CMED, PF18% 08/2018	520714090092406
<b>CUSTO TOTAL</b>				<b>R\$ 779,42</b>		

### 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
Transusão 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>		

#### Transusão 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>Quantidad e</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 do Receptor</b>				<b>R\$ 1.359,45</b>		
<b>Transfusão de Plaqueta Custo Total ( 3 bolsas)</b>				<b>R\$ 2.187,69</b>		