

**Lenalidomida (Revlimid®) no tratamento de mieloma múltiplo  
recidivado refratário**

**– Análise de Custo-efetividade e Impacto Orçamentário –**

---

## Sumário

<b>Lista de Siglas .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Introdução .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Metodologia .....</b>	<b>5</b>
2.1. Racional e desenho geral .....	5
2.2. Seleção de estudos .....	9
2.3. Obtenção e extrapolação de curvas de sobrevida .....	13
2.4. Premissas e funcionamento do simulador .....	14
2.5. Horizonte temporal e fração de pacientes em tratamento .....	16
2.6. Market shares e cenários avaliados .....	17
2.7. Custos .....	22
2.8. Cálculo da relação incremental de custo-efetividade .....	25
2.9. Tamanho da população alvo e cálculo do impacto orçamentário .....	26
<b>3. Resultados: custo-efetividade.....</b>	<b>28</b>
<b>4. Resultados: impacto orçamentário .....</b>	<b>32</b>
<b>5. Discussão: análises econômicas .....</b>	<b>35</b>
<b>6. Bibliografia .....</b>	<b>41</b>
<b>APÊNDICE 1 .....</b>	<b>44</b>

## Lista de Siglas

C: Ciclofosfamida

D: Daratumumabe

d: Dexametasona

E: Elotuzumabe

ECR: Ensaio clínico randomizado

HR: Hazard ratio

K: Carfilzomibe

MM-RR: Mieloma múltiplo recidivado refratário

OS: *Overall survival* – sobrevida global

PFS: *Progression free survival* – sobrevida livre de progressão

R: Lenalidomida

RR: Risco relativo

T: Talidomida

V: Bortezomibe

## 1. Introdução

A incorporação de lenalidomida possui particularidades importantes, que distingue a presente análise de estudos de custo-efetividade habituais. Esta tecnologia já está no mercado há muitos anos globalmente sendo muito utilizada em associação com a dexametasona (Rd). Além disso, a lenalidomida é atualmente a terapia de base para outros esquemas terapêuticos, como por exemplo DRd, KRd e ERd. Desta forma, ao incorporar a lenalidomida, o esquema terapêutico que entrará no sistema será o Rd (a combinação testada no estudo pivotal da droga, há cerca de 10 anos), bem como, as seguintes combinações terapêuticas: DRd, KRd, ERd (e as demais que venham a surgir futuramente tendo como base o regime Rd). Ainda que inicialmente cogitado, a combinação IRd (também opção terapêutica possível, após a incorporação de lenalidomida) foi posteriormente excluída do simulador, uma vez que ixazomibe não está presente no Rol da ANS.

O segundo ponto é que, em um modelo usual de custo-efetividade, temos a comparação dos dados de custo e efetividade entre diferentes estratégias terapêuticas, considerando-se como alternativas sempre 100% do uso de cada uma das opções terapêuticas em avaliação. Se a presente incorporação estivesse sendo discutida há 10 anos, possivelmente a relação de custo-efetividade incremental seria oriunda da comparação de uma coorte de 100% de pacientes usando Rd vs 100% utilizando Vd, com dados de efetividade entre as mesmas oriundos de metanálise de comparações indiretas. Porém, esse não é o caso aqui: a incorporação, conforme dito acima, levará ao uso de vários esquemas terapêuticos, que terão diferentes parcelas do mercado. Deste modo, o que faz mais sentido é a comparação de custos e desfechos de um cenário pré-incorporação de lenalidomida, com os vários esquemas terapêuticos disponíveis sem essa droga, versus um cenário pós-incorporação, onde uma proporção de pacientes (certamente não todos) irão usar algum dos esquemas com a presença de lenalidomida – dentre Rd, ERd, KRd e DRd. Um complicador adicional é o fato de que já existe hoje uma quantidade não negligenciável de pacientes usando algum esquema com lenalidomida. Deste modo, é necessário contemplar, ao menos em análise de

sensibilidade, alguma quantidade de lenalidomida nas opções em uso já no cenário pré-incorporação.

Deste modo, a presente análise de custo-efetividade foi baseada em um simulador que compara não diretamente uma intervenção versus outra, mas sim cenários, pré- e pós-incorporação de lenalidomida. O impacto orçamentário também foi estimado utilizando-se esse mesmo simulador. Tanto a custo-efetividade como impacto orçamentário são calculados comparando-se os cenários pré- e pós-incorporação. O racional teórico do modelo empregado para a simulação de cenários é apresentado nas seções a seguir de forma resumida; o detalhamento mais pormenorizado é feito no APÊNDICE 1 (“Simulador de Impacto Orçamentário de Lenalidomida para Tratamento de Mieloma Múltiplo Refratário ou Recidivante”).

## **2. Metodologia**

### **2.1. Racional e desenho geral**

O primeiro passo necessário para a construção do simulador de custo-efetividade e impacto orçamentário da incorporação da lenalidomida foi o desenvolvimento de um modelo conceitual clínico do tratamento do mieloma múltiplo refratário ou recidivante (MM-RR), considerando os tratamentos de 2ª linha, assim como a 3ª linha após progressão. O modelo também inclui tratamentos até a 6ª linha, porém os mesmos são fixos – as proporções de uso (*market shares*) passíveis de alteração no modelo são os de 2ª e 3ª linha. Para o modelo econômico, foram consideradas inicialmente como potenciais alternativas terapêuticas em 2ª e 3ª linha todas as disponíveis no Rol da ANS para o tratamento do MM-RR, assim como as que estariam disponíveis após a incorporação de lenalidomida.

Conforme comentado acima na seção de revisão sistemática, utilizamos como ponto de partida para busca de evidências a revisão sistemática de van Beurden-Tan e col. (2017)<sup>1</sup>, onde havia ensaios clínicos referentes às seguintes terapias: Vd, Rd, Kd, VTd, KRd, ERd, DRd e DVd. A terapia VTd, analisada apenas no estudo de Garderet<sup>2</sup>, foi

excluída, pois a população deste ensaio clínico era de 100% dos pacientes com histórico de transplante de medula prévio, o que não era o perfil de pacientes de nenhum dos outros estudos incluídos.

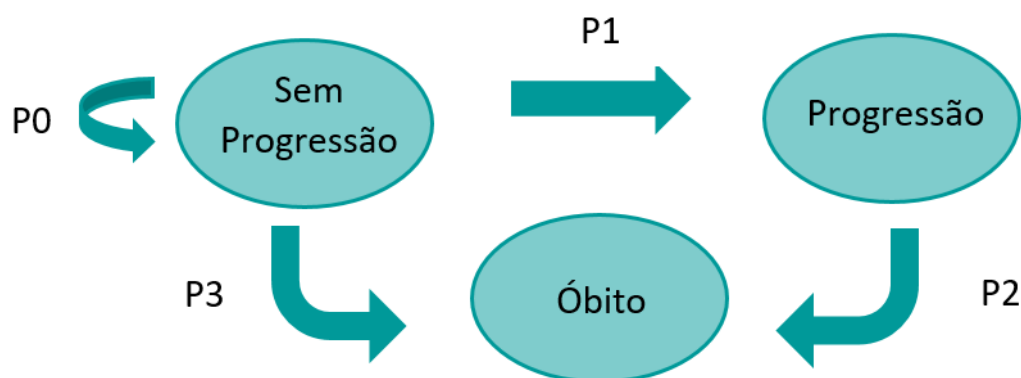
Na busca adicional por outras terapias de interesse, também foi localizado um ensaio clínico randomizado para o tratamento VCd. Esse estudo, porém, é bastante problemático, tendo sido interrompido após a inclusão de pouco mais de 1/3 da amostra planejada<sup>3</sup>. Nesse estudo, não foi identificada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre VCd e Vd. Deste modo, VCd é incorporado no modelo, porém os dados de efetividade são assumidos como sendo idênticos a Vd.

Não foram encontrados dados para os tratamentos baseados em melfalano em 2ª linha de tratamento, o que levou à não inclusão de terapias baseadas nesse fármaco no modelo. Além disso, o único estudo identificado para VRd (que também era considerado potencialmente elegível para o estudo de custo-efetividade) era pequeno e sem grupo controle<sup>4</sup>. Deste modo, as terapias incluídas no presente modelo, as quais representam tratamentos efetivamente baseados em evidência científica robusta (ensaio clínico randomizado em populações com MM-RR), foram:

- |       |       |
|-------|-------|
| • Vd  | • Rd  |
| • Kd  | • KRd |
| • DVd | • ERd |
| • VCd | • DRd |

O funcionamento da simulação segue a lógica de um modelo de Markov (também chamado de modelo de estados transicionais), onde, em cada ciclo de 1 mês, em um horizonte de 60 meses, os pacientes podem estar livres de progressão, progredirem e irem a óbito. A simulação inicia o acompanhamento na 2ª linha de tratamento, porém o modelo captura progressões até a 6ª linha inclusive. Para popular o modelo mês a mês, foi feita digitalização de curvas de sobrevida global (*overall survival* – OS) e sobrevida livre de progressão (*progression free survival* – PFS), conforme descrição mais abaixo; quando não havia informações suficientes até 60 meses, foram

usados modelos preditivos para extrapolação das curvas. Os estados transicionais do modelo, os quais repetem-se desde a 2ª até a 6ª linha, são mostrados na Figura 1. Quando um paciente progride em 2ª linha, ele é automaticamente remetido para a 3ª linha, e assim por diante, até a 6ª linha, que é a última linha de tratamento considerada no presente modelo.



*Figura 1. Diagrama de estados transicionais*

O modelo econômico e de impacto orçamentário, que foi desenvolvido para este projeto de submissão da lenalidomida para a indicação de MM-RR para o Rol da ANS, gerou um simulador de custo-efetividade e impacto orçamentário bastante robusto. A metodologia que suporta este a realização das análises pelo simulador foi submetida na forma de *abstract* para o congresso ISPOR New Orleans o qual foi aprovado para apresentação do pôster no dia 20 de maio de 2019. Este *abstract* é apresentado a seguir.

Como há um limite de 3 MB para upload de arquivos e, tendo o modelo econômico em MS Excel aproximadamente 10 MB, o mesmo não foi submetido única e exclusivamente por esta limitação. Porém, o proponente desde já coloca-se à disposição para compartilhamento do modelo econômico, bem como, para a apresentação do mesmo à ANS.

# Abstract ISPOR

**Title:** Methodological challenges of evaluating the cost-effectiveness of therapies included in multiple therapeutic schemes: the case of lenalidomide for refractory/relapsed multiple myeloma in Brazil.

**Authors:** Frederico Jose Bighetti Magro<sup>1</sup>, Gabriela Zatti Cora<sup>2</sup>, Rodrigo Antonini Ribeiro<sup>3</sup>

1. Celgene Produtos Farmaceuticos Ltda, Sao Paulo, Brazil

2. Nova University Lisbon, National School of Public Health, Lisbon, Portugal

3. HTAnalyze Consulting, Porto Alegre, Brazil

**Background:** Lenalidomide+dexamethasone (Rd) is a gold standard therapy for management of refractory/relapsed multiple myeloma worldwide and has been approved in Brazil since 2017. Further Rd-based regimens are now being introduced into clinical practice. It is therefore relevant to assess the cost-effectiveness of such Rd-based triple-agent regimens and the corresponding bortezomib+dexamethasone (Vd) regimens compared with Rd. Such regimens are being used in the second line as well as in the third and later lines setting. Therefore, consideration of differences in market shares (MS) of the available treatments in the different treatment settings needs to be taken into account in cost-effectiveness assessments. Furthermore, in Brazil, oral oncology drugs, such as lenalidomide, have no mandatory coverage by private health insurances (PHI), unlike injectable oncology therapies; this also needs to be considered in cost-effectiveness analysis.

**Methods:** We created an Excel-based Markov model to compare Rd, daratumumab (D) +Rd, elotuzumab +Rd, carfilzomib (K) +Rd, DVd, Kd56 and Vd. Unlike conventional analyses, the ICER is calculated by comparing scenarios with and without Rd, where different MS are used for second- and third-line treatments. Different values for MS can be applied to the two scenarios. Costs of the different second-line treatments and their changes over time are modelled.

**Results:** Preliminary analyses of scenarios including only a small number of therapies in the with and without Rd scenarios yielded variable results. Some comparisons showed dominance, while others showed positive ICERs for the addition of Rd. Furthermore, even when used in novel combinations, the incremental cost impact of lenalidomide was within threshold.

**Conclusions:** When evaluating the cost-effectiveness of technologies used in multiple settings in the treatment pathway, the distribution of treatments in different settings (e.g. second- and third-line) and differences in reimbursement status should be considered in order to gain an accurate understanding of factors that impact payer budgets.



## 2.2. Seleção de estudos

Algumas das opções terapêuticas supracitadas foram avaliadas em mais de um ensaio clínico, e, como os dados extraídos foram pontos em curva de sobrevida (vide seção 1.1.3), não seria possível realizar uma metanálise quando houvesse mais de um estudo provendo dados. Foi necessário, então, selecionar apenas um ensaio clínico por tratamento. Os critérios para escolha, avaliados criticamente e em conjunto, foram os seguintes:

- Maior número de participantes;
- Maior tempo de seguimento (*follow-up*);
- Estudo mais recente;
- Estudo que apresentasse mais de um tratamento de interesse para extração de dados.

Com base nos critérios acima, os ensaios clínicos selecionados para prover os dados de OS e PFS foram: ENDEAVOR<sup>5</sup>, ASPIRE<sup>6</sup>, ELOQUENT-2<sup>7</sup>, POLLUX<sup>8</sup>, e CASTOR<sup>9</sup>. Nem todos os estudos apresentavam as curvas de sobrevida na publicação original, sendo necessária a condução de uma busca ampliada em outras fontes de dados. Através de tal busca, foram localizadas mais algumas curvas: 2 curvas de PFS do seguimento de 31 e 40 meses do estudo POLLUX<sup>10,11</sup> (daratumumabe, lenalidomida e dexametasona); 2 curvas, uma de OS e outra de PFS, do seguimento de 30 meses do estudo CASTOR<sup>12,13</sup> (daratumumabe, bortezomibe e dexametasona) e uma segunda análise de PFS do mesmo estudo, com seguimento de 34 meses<sup>14</sup>, e duas curvas, de PFS e OS e duas curvas, de PFS e OS do seguimento de 47 e 50 meses, respectivamente, do estudo ELOQUENT-2<sup>15</sup>.

A Tabela 1 mostra a seleção final dos estudos que serviram como fonte de dados para cada um dos tratamentos do modelo, incluindo os estudos que foram selecionadas na revisão sistemática de van Beurden-Tan e col. (2017)<sup>1</sup> e os identificados na busca adicional conduzida para o presente modelo.

Ainda que os modelos principais tenham usado os estudos ASPIRE para Rd e ENDEAVOR para Vd, foram criadas versões adicionais do modelo (para análise de

sensibilidade) onde as curvas de OS e PFS foram derivadas dos estudos pivotais destes tratamentos. Os estudos em questão são a publicação conjunta dos estudos MM 009 e MM 010 para Rd<sup>16</sup> e o estudo APEX para bortezomibe<sup>17</sup>. Importante salientar que, no estudo APEX, o bortezomibe não foi acompanhado de dexametasona<sup>17</sup>.

Tabela 1. Estudos selecionados como fonte de dados para cada tratamento dos modelos

Combinações	Código	Estudos com este tratamento	Escolhido (justificativa)	Ano do estudo*	N	Follow up (PFS)	Follow up (OS)
<b>Bortezomibe + dexametasona</b>	Vd	ENDEAVOR, CASTOR, Panorama-1, APEX,	ENDEAVOR <sup>5,18</sup> (recente, maior N, longo tempo de follow-up)	2014	465	25	48
<b>Lenalidomida + dexametasona</b>	Rd	MM09, MM10, ASPIRE, POLLUX, ELOQUENT-2, Tourmaline-MM1	ASPIRE <sup>6</sup> (recente, maior N, longo tempo de follow-up)	2014	396	48	48
<b>Carfilzomibe + dexametasona</b>	Kd	ENDEAVOR	ENDEAVOR <sup>5,18</sup> (recente, maior N, longo tempo de follow-up)	2014	464	26	48
<b>Bortezomibe + ciclofosfamida + dexametasona</b>	VCd	Kropff e col. (2017)	Utilizado o estudo ENDEAVOR <sup>5,18</sup> , com a suposição que a	2014	465	25	48

			efetividade de VCd fosse idêntica à de Vd.				
<b>Carfilzomibe + lenalidomida + dexametasona</b>	KRd	ASPIRE	ASPIRE <sup>6</sup> (único estudo)	2014	396	42	45
<b>Elotuzumabe + lenalidomida + dexametasona</b>	ERd	ELOQUENT-2	ELOQUENT- 2 <sup>7,15</sup> (único estudo)	2014	321	47	50
<b>Daratumumabe + lenalidomida + dexametasona</b>	DRd	POLLUX	POLLUX <sup>8,11</sup> (único estudo)	2016	286	40	21
<b>Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona</b>	DVd	CASTOR	CASTOR <sup>9,12</sup> (único estudo)	2016	251	26	33

**Nota:** N: número de participantes no estudo; OS: overall survival - sobrevida global; PFS: progression-free survival - sobrevida livre de progressão. \*Ano de finalização do seguimento dos dados dos participantes para o estudo.<sup>4</sup>

### 2.3. Obtenção e extrapolação de curvas de sobrevida

O modelo é baseado em dados oriundos das curvas de OS e PFS de cada estudo. A extração dos dados das curvas de OS e PFS das publicações foi realizada através do *software Engauge Digitizer 9.8*, para cada um dos tratamentos selecionados, e os dados exportados para tabela Excel. A duração do ciclo escolhido foi de um mês, o qual é o mais frequentemente utilizado para doenças com rápida evolução. Na Figura 2 apresentamos um exemplo de extração dos pontos referente as curvas de PFS do estudo ENDEAVOR (Dimopoulos e col. (2016)<sup>5</sup>).

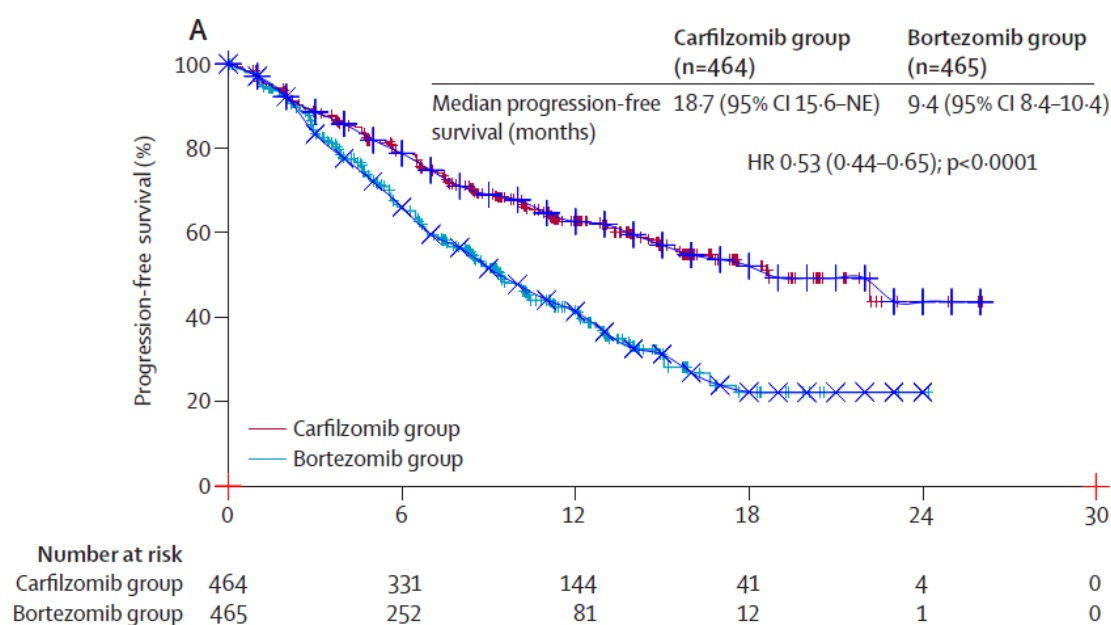


Figura 2. Exemplo de extração dos pontos de PFS do estudo ENDEAVOR<sup>5</sup>

**Nota:** PFS: progression-free survival - sobrevida livre de progressão.

O horizonte temporal definido para o simulador foi de 60 meses, o que é padrão para estudos de impacto orçamentário. Ainda que estudos de custo-efetividade costumem ter horizontes de tempo mais longos, optou-se por manter o mesmo horizonte de tempo, uma vez que o tempo de seguimento médio de todos os ensaios

clínicos era inferior a isto, e projeções em horizontes temporais muito mais longos teria pouca robustez.

Como os estudos, na sua grande maioria, não possuíam informações até o horizonte temporal de 60 meses, foi necessário lançar mão de modelos preditivos, de forma a projetá-las até os 60 meses. Existem diferentes métodos estatísticos para estimação de Curvas de Sobrevida. Aqui utilizamos o método de Hoyle e Henley (2011)<sup>19</sup>, por ser considerado um dos mais acurados<sup>20</sup>.

O método realiza estimativa dos dados dos pacientes (isto é, tenta-se recriar o banco de dados que gerou as curvas) a partir das informações do número de pacientes em risco e da curva Kaplan-Meier, e posteriormente são aplicados métodos paramétricos para extrapolação em um horizonte de tempo maior. As equações utilizadas, assim como a explicação do passo a passo desse método, estão descritas na seção “Extrapolação de curvas de sobrevida” do APÊNDICE 1, o qual dá um detalhamento mais completo de todo o funcionamento do simulador de custo-efetividade e impacto orçamentário.

## **2.4. Premissas e funcionamento do simulador**

O modelo foi elaborado no software Excel 2016. O modelo possui uma aba geral de comando, denominada “Simulação”, a qual busca diversas informações processadas nas demais abas, como periodicidade e dosagem das medicações, sobrevida e tempo livre de progressão em cada um dos tratamentos. Na aba “Simulação”, estão colocados os *market shares* e custos de tratamento e infusões, cujo racional adotado é descrito mais adiante. É importante salientar que, ainda que o modelo comporte a utilização, com *market shares*, de tratamentos de 3ª linha, o foco principal de análise é a 2ª linha. O indicado, inclusive, é que os *market shares* de 3ª linha sejam mantidos constantes nos cenários pré e pós, devendo ser alterados entre os cenários apenas os *market shares* de 2ª linha. Porém, considerando que é esperado que haja variação também no padrão de

uso de tratamentos em 3ª linha, em alguns cenários apresentados abaixo nos resultados, realizamos variação simultânea de 2ª e 3ª linha.

Conforme comentado acima, o modelo é baseado em curvas de OS e PFS. A cada ciclo, é calculado a fração de pacientes que foram a óbito (algo deduzido a partir da curva de OS), a fração de pacientes que não progrediram (derivado da curva de PFS), e os pacientes que progrediram, calculado a partir das informações anteriores. Porém, os estudos clínicos justamente proveem apenas as curvas de OS e PFS, não sendo possível determinar diretamente as probabilidades de transição em cada ciclo (as quais são ilustradas por P0, P1, P2 e P3 na Figura 1). Por exemplo, se de um ciclo X para o ciclo X+1, 1% da coorte progrediu para óbito, não é possível determinar, apenas baseado nas curvas de OS e PFS, se esse 1% veio dos pacientes que já haviam progredido (o que em termos clínicos é mais provável), ou se houve pacientes que migraram diretamente do estado sem progressão para óbito. Em especial, é indispensável que saiba a exata fração de novas progressões ciclo a ciclo, pois é esta cifra que ditará os pacientes que migrarão para a próxima linha de tratamento. A explicação detalhada, incluindo todas as equações utilizadas, de como foram calculadas as transições de 2ª e 3ª linha de tratamento é apresentada no APÊNDICE 1, seções **Error! Reference source not found.** e **Error! Reference source not found..**

A 4ª, 5ª e 6ª linha de tratamento foram criadas como uma solução para contabilizar os custos futuros, ainda que não fosse interesse do modelo avaliar essas linhas em específico. Como, todo mês, pacientes que estão em 3ª linha progridem, é preciso criar uma forma de calcular parte dos gastos futuros, para não subestimar o valor de tratamentos destes pacientes ao longo do tempo. Da 4ª até 6ª linha, as curvas de progressão, óbito e sobrevida livre de progressão são calculadas a partir da média entre as curvas dos tratamentos carfilzomibe em monoterapia (K) e daratumumabe em monoterapia (D), os quais foram definidos como as terapias a serem utilizadas nessa linha de tratamento.

## **2.5. *Horizonte temporal e fração de pacientes em tratamento***

Além das informações do número de pacientes em cada um dos estados e dos custos em cada um dos meses de utilização, outra variável que irá nortear custos é o horizonte temporal de tratamento, ou seja, até quando os pacientes utilizarão as medicações. Essas informações foram extraídas das bulas dos medicamentos e dos estudos utilizados.

Para não superestimar custos, também foi utilizada a mediana do tempo de tratamento dos pacientes. Esta informação foi igualmente retirada dos estudos. A extração da mediana do tempo de tratamento foi feita porque frequentemente esta difere-se da mediana do horizonte temporal. Por exemplo, se o horizonte temporal de um tratamento for até a progressão do paciente e a mediana de pacientes livre de progressão for 8 meses, o esperado seria que a mediana do tempo de tratamento fosse também de 8 meses. O que ocorre, contudo, é que muitos pacientes deixam de utilizar a droga antes da progressão (por toxicidade, por exemplo), e a mediana do tempo de tratamento é substancialmente menor que a mediana de PFS (por exemplo, 6 meses). Se utilizássemos apenas a variável de custo de tratamento mensalmente até a progressão, ocorreria uma superestimação de custos, pois seria assumido que todos os pacientes utilizaram a droga até a progressão, o que se mostrou falso nos estudos.

Para contornar este problema, utilizou-se as informações de mediana de PFS e mediana de tempo de tratamento, retiradas dos estudos, para criar uma nova curva – de pacientes efetivamente recebendo tratamento. Essa estimativa está na aba “Ativos em Tratamento” do simulador em Excel. A ideia é de multiplicar os pacientes sem progressão (ou seja, PFS) vezes um coeficiente de utilização de tratamento, para que a mediana de PFS vezes esse coeficiente resultasse na mediana de tempo efetivamente recebendo tratamento, conforme informada nos estudos. Para se chegar a tal número em cada tratamento, alguns cálculos e suposições tiveram que ser realizados. A descrição detalhada da linha de raciocínio é feita na seção “Abas relativas a custos” do APÊNDICE 1.



## 2.6. *Market shares e cenários avaliados*

Tendo em vista a incerteza em torno das fatias de mercado (*market shares*) que cada um dos tratamentos irá ocupar (tanto no tocante ao cenário pré-incorporação como no pós-incorporação), foram criados diversos cenários para comparação. Esses cenários foram utilizados tanto na análise de custo-efetividade como na de impacto orçamentário.

O caso base do cenário pré-incorporação teve como origem uma pesquisa de mercado encomendada pela Celgene, que envolveu 51 médicos hematologistas ou oncologistas, geograficamente distribuídos no estado de SP (35%), na região sul (22%), na região sudeste excluindo São Paulo Capital (29%) e na região norte, nordeste e centro-oeste (14%). Todos estes médicos haviam tratado pelo menos 5 pacientes com MM no mês anterior a pesquisa e o número total de pacientes que estavam sendo atendidos pelos médicos no momento da pesquisa era 433. Entre várias questões abordadas na pesquisa, também foi perguntado quais eram os tratamentos que os mesmos vinham usando em seus pacientes, em 2ª e 3ª linha.. Tendo em vista que, conforme já comentado, alguns pacientes já têm acesso a lenalidomida, a mesma estava presente no cenário pré-incorporação. Tratamentos que foram listados por estes médicos e não estão entre as 8 opções avaliadas no presente estudo foram excluídas, e os *market shares* foram calculados de forma proporcional dentro apenas destas 8 opções.

Para a situação pós-incorporação, foi decidido pela criação de dois cenários, ambos baseados em uma série de premissas, conforme explicado na sequência. O primeiro deles incorre em uma taxa de incorporação menor de lenalidomida (denominado “caso base com cenário pós moderado”), enquanto que o segundo, em uma utilização maior (denominado “caso base com cenário pós agressivo”).

Para o cenário moderado, foram usadas as seguintes premissas:

- Redução, em 2ª linha, da somatória de Vd e VCd de 28% no cenário pré para 17% no cenário pós, assumindo que estes 11% de pacientes possuem um perfil de baixo risco e que seriam candidatos a usar predominantemente Rd.

- Redução, em 3ª linha, de DVd de 44% no cenário pré para 21% no cenário pós, sendo essa migração especialmente para os *triplets* que surgirão com a possibilidade de combinações com lenalidomida;
- Redução no uso de Kd, em 2ª linha, de 27% no cenário pré para 4% no cenário pós. Kd é uma combinação terapêutica com certa toxicidade e custosa; sendo assim, há uma tendência que KRd seja mais usado em relação a Kd (menor preço, pois a dose total de K é menor, e maior efetividade). A migração desses pacientes seria especialmente para KRd e para Rd, e alguns para DRd.
- Há tendência de redução de combinações a base de bortezomibe em 3ª linha uma vez que este já fora utilizado em larga escala em 1ª e 2ª linhas. Desse modo, diminuímos a utilização de todas as combinações com bortezomibe em 3ª linha, aumentando as combinações com lenalidomida.

Os quadros Quadro 1 e Quadro 2 mostram as migrações de tratamento do cenário pré para o cenário pós moderado.

*Quadro 1. Distribuição de market shares no caso base com cenário pós moderado, 2ª linha de tratamento*

2a LINHA											
PRÉ		DE - PARA: Racional de movimentação de pacientes								PÓS	
		Rd	KRd	ERd	DRd	VCd	DVd	Kd	Vd		
Rd	5%	5%	-	-	-	-	-	-	-	Rd	20%
KRd	4%	-	4%	-	-	-	-	-	-	KRd	14%
ERd	3%	-	-	3%	-	-	-	-	-	ERd	3%
DRd	11%	-	-	-	11%	-	-	-	-	DRd	23%
VCd	22%	10%	-	-	-	12%	-	-	-	VCd	12%
DVd	23%	-	-	-	4%	-	21%	-	-	DVd	21%
Kd	27%	5%	10%	-	8%	-	-	4%	-	Kd	4%
Vd	5%	-	-	-	-	-	-	-	4%	Vd	4%
Total	100%	20%	14%	3%	23%	12%	21%	4%	4%	Total	100%

*Nota: A matriz em cinza mostra a origem e o destino dos pacientes do cenário pré para o cenário pós.*

Quadro 2. Distribuição de market shares no caso base com cenário pós moderado, 3ª linha de tratamento

3a LINHA											
PRÉ		DE - PARA: Racional de movimentação de pacientes								PÓS	
		Rd	KRd	ERd	DRd	VCd	DVd	Kd	Vd		
Rd	17%	17%	-		-	-	-	-	-	Rd	23%
KRd	3%	-	3%	-	-	-	-	-	-	KRd	16%
ERd	0%	-	-	0%	-	-	-	-	-	ERd	3%
DRd	11%	-	-	-	11%	-	-	-	-	DRd	20%
VCd	5%	-	-	-	-	6%	-	-	-	VCd	6%
DVd	44%	6%	4%	3%	9%	-	21%	-	-	DVd	21%
Kd	17%	-	9%	0%	-	-	-	8%	-	Kd	8%
Vd	3%	-	-	-	-	-	-	-	3%	Vd	3%
Total	100%	23%	16%	3%	20%	6%	21%	8%	3%	Total	100%

*Nota:* A matriz em cinza mostra a origem e o destino dos pacientes do cenário pré para o cenário pós. Por questões de arredondamentos, o VCd aparece como 5% no pré e 6% no pós, porém, não foi considerado na prática migração de algum tratamento de ou para o VCd.

Já para o cenário pós agressivo, foram usadas as seguintes premissas:

- Há uma migração maior de pacientes de Vd ou VCd para terapias com lenalidomida (Rd e DRd), em 2ª linha .
- Fração maior de migração, em relação ao cenário moderado, de DVd para DRd na 3ª linha.
- Fração maior de migração, em relação ao cenário moderado, de Kd para KRd, em 2ª e 3ª linhas.
- Maior migração em geral para DRd, a partir de diversas terapias, tanto em 2ª como 3ª linha.

Os quadros Quadro 3 e Quadro 4 mostram as migrações de tratamento do cenário pré para o cenário pós agressivo.

Quadro 3. Distribuição de market shares no caso base com cenário pós agressivo, 2ª linha de tratamento

2a LINHA											
PRÉ		DE - PARA: Racional de movimentação de pacientes								PÓS	
		Rd	KRd	ERd	DRd	VCd	DVd	Kd	Vd		
Rd	5%	5%	-	-	-	-	-	-	-	Rd	16%
KRd	4%	-	4%	-	-	-	-	-	-	KRd	17%
ERd	3%	-	-	1%	2%	-	-	-	-	ERd	1%
DRd	11%	-	-	-	11%	-	-	-	-	DRd	32%
VCd	22%	10%	-	-	6%	6%	-	-	-	VCd	7%
DVd	23%	-	-	-	2%	-	21%	-	-	DVd	21%
Kd	27%	1%	13%	-	9%	-	-	4%	-	Kd	4%
Vd	5%	-	-	-	2%	-	-	-	2%	Vd	2%
Total	100%	16%	17%	1%	32%	7%	21%	4%	2%	Total	100%

**Nota:** A matriz em cinza mostra a origem e o destino dos pacientes do cenário pré para o cenário pós. Por questões de arredondamentos, há uma pequena diferença entre as parcelas e o total de VCd porém o somatório de tratamentos no pré e pós totalizam 100%.

Quadro 4. Distribuição de market shares no caso base com cenário pós agressivo, 3ª linha de tratamento

3a LINHA											
PRÉ		DE - PARA: Racional de movimentação de pacientes								PÓS	
		Rd	KRd	ERd	DRd	VCd	DVd	Kd	Vd		
Rd	17%	15%	-	-	2%	-	-	-	-	Rd	15%
KRd	3%	-	3%	-	-	-	-	-	-	KRd	19%
ERd	0%	-	-	0%	-	-	-	-	-	ERd	4%
DRd	11%	-	-	-	11%	-	-	-	-	DRd	31%
VCd	5%	-	-	-	1%	2%	2%	-	-	VCd	3%
DVd	44%	-	6%	4%	17%	-	17%	-	-	DVd	19%
Kd	17%	-	10%	-	-	-	-	7%	-	Kd	7%
Vd	3%	-	-	-	-	-	-	-	2%	Vd	2%
Total	100%	15%	19%	4%	31%	3%	19%	7%	2%	Total	100%

**Nota:** A matriz em cinza mostra a origem e o destino dos pacientes do cenário pré para o cenário pós. Por questões de arredondamentos, há uma pequena diferença entre as parcelas e o total de VCd porém o somatório de tratamentos no pré e pós totalizam 100%.

Também foram analisados cenários com os *market shares* do caso base, porém alterando-se a fonte de dados para os tratamentos Rd e Vd, utilizando os estudos MM 009 e MM 010 para Rd e APEX para Vd, ao invés da fonte de dados do caso base, que valeu-se dos estudos ASPIRE e ENDEAVOR para Rd e Vd, respectivamente.

Além destes cenários, foram testados alguns cenários empíricos extremos, para a comparação *head to head* de algumas opções terapêuticas de interesse. Nestes cenários, um pressuposto importante é que está sendo considerado que o perfil clínico dos pacientes em cada um destes cenários era de indivíduos elegíveis tanto para o(s) tratamento(s) propostos para o período pré- como para o pós-incorporação. Em praticamente todos eles, a comparação foi feita entre diferentes alternativas em 2ª linha, mantendo a 3ª linha idêntica tanto no pré como pós-incorporação, de fato a comparar apenas a opção em 2ª linha:

- 100% de Kd no cenário pré versus 100% de Rd no cenário pós, em 2ª linha (100% de DVd tanto no pré como pós em 3ª linha) – “Cenário Rd vs Kd + DVd”.
- 100% de Vd no cenário pré versus 100% de Rd no cenário pós, em 2ª linha (100% de Kd tanto no pré como pós em 3ª linha) – “Cenário Rd vs Vd + Kd”.
- 100% de Kd no cenário pré versus 100% de KRd no cenário pós, em 2ª linha (100% de DVd tanto no pré como pós em 3ª linha) – “Cenário KRd vs Kd + DVd”.
- 100% de DVd no cenário pré versus 100% de DRd no cenário pós, em 2ª linha (100% de Kd tanto no pré como pós em 3ª linha) – “Cenário DRd vs DVd + Kd”.

Para estes cenários, também foi rodada uma análise alternativa, utilizando-se as curvas dos estudos MM 009 e MM 010 para Rd e APEX para Vd. Especialmente nos cenários envolvendo Rd versus DVd e Kd, esta análise é conservadora, uma vez que as curvas são menos favoráveis a Rd nestes estudos do que na fonte de dados para as análises principais (estudo ASPIRE).

## 2.7. Custos

Os custos computados no modelo incluem os valores diretos de cada medicação, oriundos da CMED (preço fábrica com 18% de ICMS, revisado em 10/09/2018) bem como os custos com infusão endovenosa (taxa de sala, honorários médicos e materiais, descritos mais abaixo). Os valores de medicações e custo de infusão são alimentados inicialmente na aba “Simulação”, e são posteriormente processados “Custos Mensais” e “Infusões”.

Para calcular o custo das infusões, foi necessário primeiramente estimar o valor unitário de uma infusão. Para tal, coletou-se informações das tabelas de honorários de distintas operadoras, incluindo seguradoras, autogestão, medicina de grupo e cooperativas. O procedimento cujo preço foi coletado foi o de “Terapia oncológica com aplicação intra-arterial ou intravenosa de medicamentos em infusão de duração mínima de 6 horas - planejamento e 1º dia de tratamento”, cujo código TUSS é 20104278. Como nem sempre foi possível coletar o preço atual, utilizou-se de valores entre o período de 2016 a 2018, corrigindo pelo Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) aqueles que não eram referentes ao ano atual. Após a extração dos valores e a correção dos mesmos para o valor real atual, fez-se a média de todos os preços para chegar ao custo unitário de uma infusão. A

Tabela 2 traz os valores encontrados do procedimento e o valor ajustado pela inflação dos mesmos.

Além do custo com honorários, também foi inserido um valor para taxa de sala, que foi obtido calculando-se a média de 9 valores levantados por publicação focada dados da saúde suplementar<sup>21</sup>. Naquele estudo, foram levantados dados de 6 operadores e 3 clínicas. A média calculada para este valor foi de R\$ 49,55. Tanto os custos de honorários como os de taxa de sala são customizáveis, podendo ser alterados para refletir eventuais fontes alternativas de informações para tais custos. Há ainda outros 2 campos para valores adicionais (que possuem valor 0 no modelo padrão, mas também podem ser alterados): custos de materiais e procedimentos.

Tabela 2. Custo da infusão por operadora

Operadora	Valor	Ano	IPCA	Valor ajustado	Link informação
UNIMED NOVA FRIBURGO	R\$ 307,51	2016	1,0974	R\$ 337,46	<a href="https://www.unimed.coop.br/document/s/970175/979381/TABELA_TUSS_CBHPM_PLENA_2016_FORMATADA_%28SITE%29.pdf/3691b865-b862-4c87-acb6-5f22a0a47aec">https://www.unimed.coop.br/document/s/970175/979381/TABELA_TUSS_CBHPM_PLENA_2016_FORMATADA_%28SITE%29.pdf/3691b865-b862-4c87-acb6-5f22a0a47aec</a>
FUNDAFFEMG	R\$ 199,08	2017	1,0325	R\$ 205,54	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_fundaffemg_honorario.pdf">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_fundaffemg_honorario.pdf</a>
UNIMED LONDRINA	R\$ 203,28	2017	1,0325	R\$ 209,88	<a href="http://www.unimedlondrina.com.br/files/tabela-referencia-2017.pdf">http://www.unimedlondrina.com.br/files/tabela-referencia-2017.pdf</a>
BRADESCO	R\$ 178,17	2016	1,0974	R\$ 195,52	<a href="http://www.amaionline.com.br/arquivos/BRADESCO01.09.2016.pdf">http://www.amaionline.com.br/arquivos/BRADESCO01.09.2016.pdf</a>
FUNDAÇÃO LIBERTAS	R\$ 199,08	2017	1,0325	R\$ 205,54	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_fundlibertas_honorarios.pdf">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_fundlibertas_honorarios.pdf</a>
CEMIG	R\$ 197,20	2017	1,0325	R\$ 203,60	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_cemig_honorarios.PDF">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_cemig_honorarios.PDF</a>
COPASS	R\$ 202,00	2017	1,0325	R\$ 208,56	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_copassaude_honorario.PDF">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_copassaude_honorario.PDF</a>
GEAP	R\$ 202,30	2018	1,0000	R\$ 202,30	<a href="http://www.sancoop.com.br/convenios_tab.asp">http://www.sancoop.com.br/convenios_tab.asp</a>
AMAGIS	R\$ 199,48	2017	1,0325	R\$ 205,95	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_amagis_honorarios.pdf">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_amagis_honorarios.pdf</a>
IPSEMG	R\$ 136,48	2018	1,0000	R\$ 136,48	<a href="http://www.ipsemg.mg.gov.br/ipsemg/ecp/files.do?evento=download&amp;urlArgPlc=tabela%20de%20honorarios%20e%20serv%20area%20saude%20de%20ipsemg%20-%20maio%202018%2011-07-2018.pdf">http://www.ipsemg.mg.gov.br/ipsemg/ecp/files.do?evento=download&amp;urlArgPlc=tabela de honorarios e serv area sau de ipsemg - maio 2018 11-07-2018.pdf</a>
UNIMED PARANAVAI	R\$ 258,92	2016	1,0974	R\$ 284,13	<a href="https://www.unimed.coop.br/web/paranavai/noticias-unimed/rol-de-procedimentos-e-eventos-em-saude-2016">https://www.unimed.coop.br/web/paranavai/noticias-unimed/rol-de-procedimentos-e-eventos-em-saude-2016</a>
UNIMED NORDESTE - RS	R\$ 234,05	2018	1,0000	R\$ 234,05	Informação obtida diretamente com a operadora via e-mail

<b>Média</b>	<b>R\$</b> <b>219,08</b>
--------------	-----------------------------

O cálculo do custo total de infusões mensais (mês a mês) por tratamento é feito da seguinte forma: primeiramente, calcula-se as infusões necessárias por indivíduo em cada um dos medicamentos cuja via de administração é intravenosa. As doses e, portanto, o número de infusões, estão especificadas na aba “Custos Mensais”, do mês 1 ao 12. Para os meses futuros utilizou-se da extrapolação do mês 12.

A aba “Custos mensais” possui as informações, de acordo com a bula dos medicamentos e dos artigos utilizados, dos valores mensais (1º ao 12º mês) de cada um dos medicamentos e o valor total de cada uma das combinações utilizadas como tratamento. Para tal, foram utilizados os custos dos medicamentos (disponíveis na aba “Simulações”), a dosagem e a frequência de uso, especificadas em cada um dos tratamentos. Medicamentos com dosagens especificadas por massa corpórea (mg/Kg) ou área de superfície corpórea (mg/m<sup>2</sup>), utilizaram da média de 70 Kg e 1,84 m<sup>2</sup>.

Um detalhe importante para a projeção de custos é o fato de que os tratamentos usualmente seguem ciclos de 3 ou 4 semanas, enquanto que cada mês tem cerca de 30 dias. Foi decidido então que cada mês teria 4 semanas, e a apropriação dos custos de tratamentos com ciclos de 3 semanas seriam feitas também em 4 semanas. Por exemplo, para o bortezomibe, cuja periodicidade é aplicação na semana 1 e 2, com folga na semana 3, o primeiro mês computaria também a primeira aplicação do ciclo 2 de tratamento, que ocorreria na semana 4. Porém, mesmo ajustando os custos para ciclos de 4 semanas, o custo total segue sendo subestimado, pois, por exemplo, tratamentos de uso contínuo teriam 13 períodos de 4 semanas ao longo do ano (para totalizar 52 semanas), enquanto que, considerando cada mês como 4 semanas, o total seria 48 semanas. Para fazer o ajuste, foi feito um rateio da 13ª quadrissemana nos demais meses. Ou seja, nesse mesmo exemplo de tratamentos com doses contínuas, cada mês teria custo de  $1 + (1/12 = 0,083) = 1,083$  ciclos. Deste modo, ao final de 1 ano, o custo acumulado seria de 13 ciclos.



A aba “Custos dos Tratamentos” traz uma planilha com os valores resumidos, mês a mês, de cada uma das combinações de tratamento (custos totais para um paciente sem progressão). A partir do 13º mês, foram utilizados os custos do 12º mês. A exceção foi Vd, cujos ciclos são de 3 semanas, pois essa duração de ciclo implica em custos distintos todos os meses, mas com um padrão que se repete a cada três meses. Dessa forma, os custos a partir do 13º mês repetem o padrão observado no 10º, 11º e 12º mês. Importante ressaltar que, no tratamento VCd, foram realizados apenas 8 ciclos de tratamento de 3 semanas no estudo clínico (ou seja, aproximadamente 6 meses), de forma que, após esse período, o custo era de R\$ 0 até o final do horizonte temporal. Para todos os demais tratamentos, os estudos clínicos traziam a informação que o tratamento era mantido até o paciente progredir (ou haver eventos adversos intoleráveis), o que nos fez manter os custos de tratamento dos pacientes até o final do horizonte temporal, nos que seguiram recebendo as medicações.

A combinação final dos valores de medicação mais os valores de infusão são dispostos nas abas “Custos cenário pré” e “Custos cenário pós”.

## **2.8. Cálculo da relação incremental de custo-efetividade**

O modelo de custo-efetividade calcula a relação de custo-efetividade incremental de R\$ por ano de vida ganho, em um horizonte temporal de 5 anos. Este desfecho foi escolhido tendo em vista a ausência de dados brasileiros para estimativas de utilidade, que seriam necessários para um adequado cálculo de custo por ano de vida ajustado para qualidade (*quality adjusted life years* - QALY). O cálculo é feito de forma independente do tamanho da população alvo, a qual é descrita abaixo e utilizada apenas na estimativa de impacto orçamentário. Para o cálculo, são somados os custos dos pacientes em todas as linhas de tratamento contempladas na simulação (isto é, da 2ª até a 6ª linha), sendo o desfecho de anos de vida calculado de acordo com a sobrevida média da coorte, a qual é ditada pelas curvas de OS dos estudos incluídos e pelos *market shares* de cada uma das opções terapêuticas em 2ª e 3ª linha. Para o cálculo, foi

considerada uma taxa de desconto anual de 5%, tanto para custo como efetividade, transformada para taxa mensal, de 0,407%.

## **2.9. *Tamanho da população alvo e cálculo do impacto orçamentário***

Para a estimativa de impacto orçamentário, foram buscados os seguintes parâmetros:

- Tamanho da população coberta pela saúde suplementar no Brasil;
- Incidência e prevalência de mieloma múltiplo no Brasil;
- Proporção dos pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo que evoluem para 2ª linha de tratamento.

O tamanho da população da saúde suplementar foi buscado no TABNET da ANS<sup>22</sup>, onde, em 10/09/2018, era apontado que a população atendida pela saúde suplementar no Brasil era de 47.281.079 beneficiários. Não consideramos crescimento orgânico do tamanho da população coberto pela ANS, uma vez que o mesmo está estável há pelo menos 15 meses, estando inclusive abaixo do patamar registrado em 2016.

Para a incidência e prevalência de mieloma múltiplo no Brasil, foram realizadas pesquisas no MEDLINE [com os termos: *(Brazil OR Brazilian) AND (myeloma) AND (incidence OR prevalence OR epidemiology)*], no LILACS e SCIELO [com os termos: *(incidência OR incidence OR prevalência OR prevalence OR epidemiologia OR epidemiology) AND (mieloma OR myeloma) AND (Brasil OR Brazil OR brasileiro OR Brazilian)*], e nos sites do IARC e INCA. A referência mais atual encontrada foi do Globocan, de setembro de 2018, onde a prevalência aferida era de 6 casos para cada 100.000 habitantes, e a incidência, 2,67 casos<sup>23</sup>.

Para estimativa da proporção de pacientes diagnosticados que chega em 2ª linha de tratamento, foram localizadas três referências. A primeira delas, baseada em uma coorte de 350 pacientes austríacos, verificou que 58% destes chegaram até a 2ª linha<sup>24</sup>. O tempo de seguimento médio, porém, foi curto (24 meses), o que pode ter subestimado esta proporção. Outro estudo importante foi baseado em dados de cerca

de 5.000 pacientes de 7 países europeus<sup>25</sup>. O percentual de pacientes que chegava até 2ª linha era de 61%. O último estudo potencialmente útil localizado analisou uma grande base de dados americana, contando também com um processo de modelagem de dados<sup>26</sup>. O número de casos observados em 1ª linha foi de cerca de 23 mil, ao passo que em 2ª linha, foram 15 mil. Considerando que não estivesse havendo aumento da incidência, e, portanto, o crescimento de casos tivesse um ritmo estável, consideramos+ aceitável supor que a proporcionalidade entre estes dois números é uma boa estimativa da proporção de pacientes que chega em 2ª linha, que seria então de 65%. Considerando que este número foi o mais alto encontrado, utilizamos este dado no caso base, por ser mais conservador e, portanto, gerar um impacto orçamentário maior da incorporação de lenalidomida.

Também realizamos, no caso base, uma análise de cenário extremo, onde 100% dos pacientes diagnosticados chegaria em 2ª linha. Esse cenário é muito improvável, pois, no mínimo, a mortalidade de pacientes antes de chegar em 2ª linha deveria ser levada em conta. A Tabela 3 resume os dados utilizados para impacto orçamentário, já calculando a população que inicia o tratamento no 1º ano e nos anos subsequentes.

*Tabela 3. Parâmetros usados para a análise de impacto orçamentário*

Parâmetro	Valor
Tamanho da população saúde suplementar	47.281.079
Prevalência de MM	6 / 100.000
Incidência anual de MM	2,67 / 100.000
Proporção de pacientes que chega para 2ª linha de tratamento	65%
Tamanho da população alvo – ano 1	1.843
Novos casos na população alvo – anos 2 a 5	819

A aba “Simulação” mostra o impacto orçamentário apenas para uma população prevalente. Para visualizar o impacto orçamentário que inclui a população incidente, a aba a ser utilizada é a de nome “AIO 5 anos”.

Importante comentar que o impacto orçamentário leva em consideração a mortalidade decorrente dos tratamentos empregados. Ou seja, a cada ano, há uma combinação de fatores: prevalência e incidência, baseados na literatura (vide tabela acima), mas também a mortalidade, a qual não é fixa e depende diretamente dos tratamentos escolhidos. Por esse motivo, o número de pessoas para impacto orçamentário ano a ano não é fixo (exceto no primeiro ano), pois depende do preenchimento dos *market shares* de tratamento<sup>a</sup>.

### 3. Resultados: custo-efetividade

Os resultados de custo-efetividade no horizonte temporal de 5 anos dos dois cenários do caso base (moderado e agressivo) são apresentados na Tabela 4. Apresentamos, apenas para os dois cenários do caso base, tanto os resultados com como sem a taxa de desconto anual de 5%. Todos os valores são por paciente, em média. No resultado principal, que utiliza a taxa de desconto de 5%, o cenário pós-incorporação de lenalidomida mostra, no cenário moderado, ganho em expectativa de vida de 0,07 anos, com uma redução de custo por paciente de R\$ 80.385, resultando portanto em uma situação de dominância, ou seja, a incorporação de lenalidomida nesse cenário levaria a ganhos em saúde com menor custo total. No cenário que considera uma incorporação mais agressiva de lenalidomida, a efetividade é maior, com ganho em expectativa de vida de 0,15 anos (também já considerando taxa de desconto de 5%), porém com custo médio maior, com incremento de R\$ 55.864 – resultado em uma RCEI de R\$360.690. Na análise destes mesmos cenários utilizando-se as curvas de sobrevida dos estudos MM 009 e 010 para Rd e APEX para bortezomibe, ao invés dos estudos ASPIRE e ENDEAVOR, usadas nos cenários do caso base, as RCEIs dos cenários moderado

---

<sup>a</sup> Importante comentar que, no preenchimento do Form Rol, era obrigatória a colocação do número de pacientes elegíveis dos anos 1 ao 5. Como eram campos obrigatórios; fizemos o preenchimento, e lá nos baseamos na mortalidade de mieloma da população em geral. Porém, aqueles números preenchidos não correspondem exatamente à população alvo usada no modelo, justamente porque aqui ela é variável conforme os *market shares*, e não fixa. O único número que é fixo é a população do primeiro ano, pois ela utiliza apenas a prevalência; mortalidade e incidência afetam os cálculos apenas a partir do 2º ano.

e agressivo, igualmente com 5% de desconto, são de dominância e R\$310.900 por AVG, respectivamente.

*Tabela 4. Resultados da análise de custo-efetividade dos dois cenários do caso base: moderado e agressivo*

Parâmetro	Caso base – cenário moderado	Caso base – cenário agressivo
Expectativa de vida média - pré (sem desconto)	3,33	3,33
Expectativa de vida média - pós (sem desconto)	3,42	3,52
Incremento na expectativa de vida (sem desconto)	0,09	0,19
Custo médio por paciente - pré (sem desconto)	R\$ 1.851.346	R\$ 1.851.346
Custo médio por paciente - pós (sem desconto)	R\$ 1.768.967	R\$ 1.922.754
Custo incremental (sem desconto)	- R\$ 82.379	R\$ 71.408
RCEI (R\$/AVG, sem desconto)	Dominante	R\$ 381.584
Expectativa de vida média - pré (com desconto)	2,98	2,98
Expectativa de vida média - pós (com desconto)	3,05	3,13
Incremento na expectativa de vida (com desconto)	0,07	0,15
Custo médio por paciente - pré (com desconto)	R\$ 1.659,821	R\$ 1.659,821
Custo médio por paciente - pós (com desconto)	R\$ 1.579.436	R\$ 1.715.686
Custo incremental (com desconto)	- R\$ 80.385	R\$ 55.864
RCEI (R\$/AVG, com desconto)	Dominante	R\$ 360.690

*Nota:* Os resultados de efetividade são apresentados arredondados; porém, no cálculo das RCEI, foram usados os valores exatos. AVG = ano de vida ganho, RCEI = relação de custo-efetividade incremental.

Além dos cenários do caso base, foram testados outros cenários como análise de sensibilidade, conforme comentado anteriormente na seção de metodologia. Os cenários testam comparações “one to one” entre diferentes esquemas, sendo, portanto, representações de alguns subgrupos de pacientes, uma vez que a população de MM-RR como um todo certamente não seria prescrita de forma uniforme. Os resultados dos cenários são apresentados na

Tabela 5. Apresentamos apenas os resultados utilizando-se o padrão de 5% de desconto nos custos e efetividade; a magnitude das RCEIs sem a utilização da taxa de desconto foi bastante semelhante.

No cenário Rd versus Kd em 2ª linha (com DVd fixo em 3ª linha), a efetividade foi menor no momento pós-incorporação, com uma expectativa de vida média em 5 anos 0,19 anos menor. A diferença entre Rd e Kd, porém, não atingiu significância estatística nas duas revisões sistemáticas com metanálise que fizeram a estimativa, de forma que em termos práticos pode não haver tal diferença<sup>1,27</sup>. A redução de custos, por outro lado, é marcante, com uma economia de quase 1 milhão de reais em 5 anos por paciente.

O cenário de Rd versus Vd em 2ª linha (com Kd como 3ª linha em ambos) mostrou dominância de Rd, ou seja, maior efetividade e menor custo na comparação com Vd. A comparação entre KRd e Kd (com DVd em 3ª linha) também mostrou dominância da opção com lenalidomida; isso foi devido ao menor custo de K que é obtido com uso concomitante de lenalidomida, com redução importante na dose daquele fármaco.

Finalmente, o cenário onde houve maior ganho de sobrevida foi o de DRd versus DVd em 2ª linha (com Kd em 3ª linha para ambos), com aumento de 0,44 anos de vida, porém com RCEI de R\$ 834.293 por AVG.

Tabela 5. Resultados das análises de custo-efetividade dos cenários "one to one"

Parâmetro	Cenário Rd vs Kd; + DVd	Cenário Rd vs Vd; + Kd	Cenário KRd vs Kd; + DVd	Cenário DRd vs DVd; + Kd
Expectativa de vida média - pré	3,00	2,67	3,00	3,07
Expectativa de vida média - pós	2,81	2,81	3,08	3,51
Incremento na expectativa de vida	-0,19	0,14	0,08	0,44
Custo médio por paciente - pré	R\$ 2.143.777	R\$ 1.750.669	R\$ 2.143.777	R\$ 1.938.678
Custo médio por paciente - pós	R\$ 1.103.719	R\$ 1.560.408	R\$ 1.569.135	R\$ 2.306.291
Custo incremental	- R\$ 1.040.058	-R\$ 1.350.283	-R\$ 574.642	R\$ 367.613
RCEI (R\$/AVG, com desconto)	Mais barato e menos efetivo †	Dominante	Dominante	R\$ 834.293
RCEI com fonte alternativa dos dados (R\$/AVG, com desconto)¥	Mais barato e menos efetivo †	Dominante	Dominante	R\$ 834.293

**Nota:** Os resultados de efetividade são apresentados arredondados; porém, no cálculo das RCEI, foram usados os valores exatos. AVG = ano de vida ganho, RCEI = relação de custo-efetividade incremental. Os cenários comparam opções diferentes em 2ª linha terapêutica, fixando na 3ª linha o mesmo tratamento (indicado após o sinal de + em cada título de cenário). † Cenários com custo incremental menor, mas também menor efetividade, geral RCEIs positivas, porém de interpretação pouco prática, e certamente não semelhante às RCEIs positivas. Desta forma, apenas fizemos o registro textual que as RCEIs dos três primeiros cenários geraram efetividade menor, com custo também menor. ¥ As fontes alternativas de curvas de sobrevida foram os estudos MM 009 e MM 010 para Rd (ao invés do estudo ASPIRE, usado no caso base) e APEX para Vd (ao invés do ENDEAVOR, usado no caso base).

#### **4. Resultados: impacto orçamentário**

As análises de impacto orçamentário são mostradas na Tabela 6 (cenário moderado) e Tabela 7 (cenário agressivo). No cenário moderado, há uma substancial economia já no 1º ano (-R\$ 73 milhões), totalizando uma economia no período de 5 anos de cerca de R\$ 400 milhões. No cenário agressivo, já há maior gasto no 1º ano, com uma certa oscilação ao longo do período de 5 anos; o custo incremental total no horizonte temporal utilizado foi de cerca de R\$ 156 milhões.

Não foram realizadas análises de impacto orçamentário nos cenários *one to one*, uma vez que não se sabe o real tamanho de cada subpopulação que teria a indicação dos tratamentos em consideração. Para tal cálculo, porém, bastaria fazer a multiplicação pela diferença de custos apresentados na



Tabela 5 pelo tamanho da população projetada para aquele cenário. Deste modo, podemos ver desde cenários com grande economia por paciente tratado, como na comparação de Rd versus Kd (cerca de R\$ 1 milhão em 5 anos), ao passo que outros geram dispêndio importante, como na comparação de DRd vs DVd (R\$ 367 mil em 5 anos). Digno de nota, o custo principal no cenário de DRd vs DVd não é a substituição da lenalidomida, e sim o fato que pacientes em DRd ficam mais tempo vivos e sem progressão, gerando maior consumo de daratumumabe, que é a droga com maior impacto econômico. Dos R\$ 367 mil gastos a mais em 5 anos, R\$ 229 mil são relacionados ao daratumumabe, ou seja, o mesmo responde por mais de 60% do custo incremental na comparação destes 2 cenários.

Tabela 6. Análise de impacto orçamentário do cenário moderado

Momento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
<b>Pré-incorporação</b>	R\$ 1.045.372.867	R\$ 1.253.375.540	R\$ 1.476.720.721	R\$ 1.631.498.173	R\$ 1.735.058.572	R\$ 7.142.025.873
<b>Pós incorporação</b>	R\$ 972.347.924	R\$ 1.145.069.643	R\$ 1.374.105.778	R\$ 1.552.551.310	R\$ 1.684.313.523	R\$ 6.728.388.178
<b>Impacto orçamentário</b>	-R\$ 73.024.943	-R\$ 108.305.898	-R\$ 102.614.943	-R\$ 78.946.863	-R\$ 50.745.049	-R\$ 413.637.695

Tabela 7. Análise de impacto orçamentário do cenário agressivo

Momento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
<b>Pré-incorporação</b>	R\$ 1.045.372.867	R\$ 1.253.375.540	R\$ 1.476.720.721	R\$ 1.631.498.173	R\$ 1.735.058.572	R\$ 7.142.025.873
<b>Pós incorporação</b>	R\$ 1.066.447.033	R\$ 1.231.669.379	R\$ 1.478.543.387	R\$ 1.682.136.510	R\$ 1.839.680.775	R\$ 7.298.477.084
<b>Impacto orçamentário</b>	R\$ 21.074.166	-R\$ 21.706.162	R\$ 1.822.667	R\$ 50.638.337	R\$ 104.622.203	R\$ 156.451.211

## 5. Discussão: análises econômicas

A modelagem econômica realizada para o presente relatório teve caráter desafiador, uma vez que a situação da lenalidomida no Brasil é um tanto anômala: apesar de já ter sido incorporada em diversos países do mundo, em muitos deles há cerca de 10 anos, a aprovação para comercialização no Brasil ocorreu apenas em 2017. No momento que isto ocorreu no Brasil, a lenalidomida já é terapia de base para diversos esquemas, e comparações mais convencionais de estudos econômicos, de uma terapia contra a outra, não seria possível – até porque, justamente, além de haver uma multiplicidade de esquemas para tratamento de MM-RR, a lenalidomida é parte integrante de vários deles. Desta forma, realizamos uma abordagem um tanto inovadora, de comparar cenários pré- e pós-incorporação, com *market shares* dos diversos tratamentos, ao invés de uma tradicional comparação *head to head* (as quais foram realizadas apenas como análises de cenários específicos).

O desafio adicional foi, portanto, de tentar desenhar o mapa de tratamentos utilizados hoje, com suas frações (cenário pré-incorporação), e como se comportariam os tratamentos após a incorporação de lenalidomida (cenário pós-incorporação). Como seria muito difícil trabalhar apenas com uma previsão de cenário pós, criamos dois cenários base, um com uma taxa de incorporação moderada da lenalidomida, e outra, mais agressiva. Os resultados tiveram diferenças importantes, com um impacto orçamentário negativo no cenário moderado (ou seja, economia de recursos), aliado a uma relação de custo-efetividade de dominância (ou seja, mais efetividade e menor curso total), porém com um custo incremental em 5 anos de cerca de R\$ 160 milhões para a saúde suplementar e relação de custo-efetividade de cerca de R\$ 360 mil por ano de vida, no cenário de incorporação mais agressiva.

Também é interessante notar as análises de cenários, que em última instância denotariam subpopulações onde ambas as opções em comparação seriam terapias possíveis. Podemos ver algumas situações com economia expressiva de recursos, como por exemplo:

- Rd versus Vd, análise que de certa forma representa o momento do surgimento da lenalidomida, onde podemos ver ganho interessante na expectativa de vida, com economia de recursos;
- Rd versus Kd, onde a economia média por paciente pode chegar a cerca de R\$ 1 milhão em 5 anos. Ainda que a terapia com Rd, no simulador, tenha se mostrado menos efetiva que Kd, podemos ver na Figura 3, a seguir, os resultados da metanálise em rede (*network meta-analysis*) de van Beurden-Tan e col. (2017)<sup>1</sup> que os intervalos de credibilidade das terapias são totalmente sobreponíveis. No estudo que calculou diretamente o hazard ratio (HR) de PFS entre as terapias (Schmitz e col., 2018<sup>27</sup>), não foi observada diferença significativa entre as terapias (HR 0,79, IC 95%: 0,55 – 1,13). Deste modo, este cenário simboliza economia de recursos, com provável equivalência terapêutica.

Na outra ponta do espectro destes cenários de comparações *one to one*, temos casos onde são observados gastos substanciais (como no cenário de DRd versus DVd), porém com aumento expressivo na expectativa de vida.

Digno de nota, conforme já mencionado anteriormente, as medicações bortezomibe (V), daratumumabe (D), carfilzomibe (K) e elotuzumabe (E) são medicações oncológicas injetáveis de uso hospitalar/ambulatorial e, portanto, automaticamente cobertas pelos planos de saúde atualmente regulamentados pela ANS. Além disso, a dexametasona (d) é uma medicações que consta na Relação Nacional de Medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica e, desta forma, ela é disponibilizada gratuitamente pelo SUS.

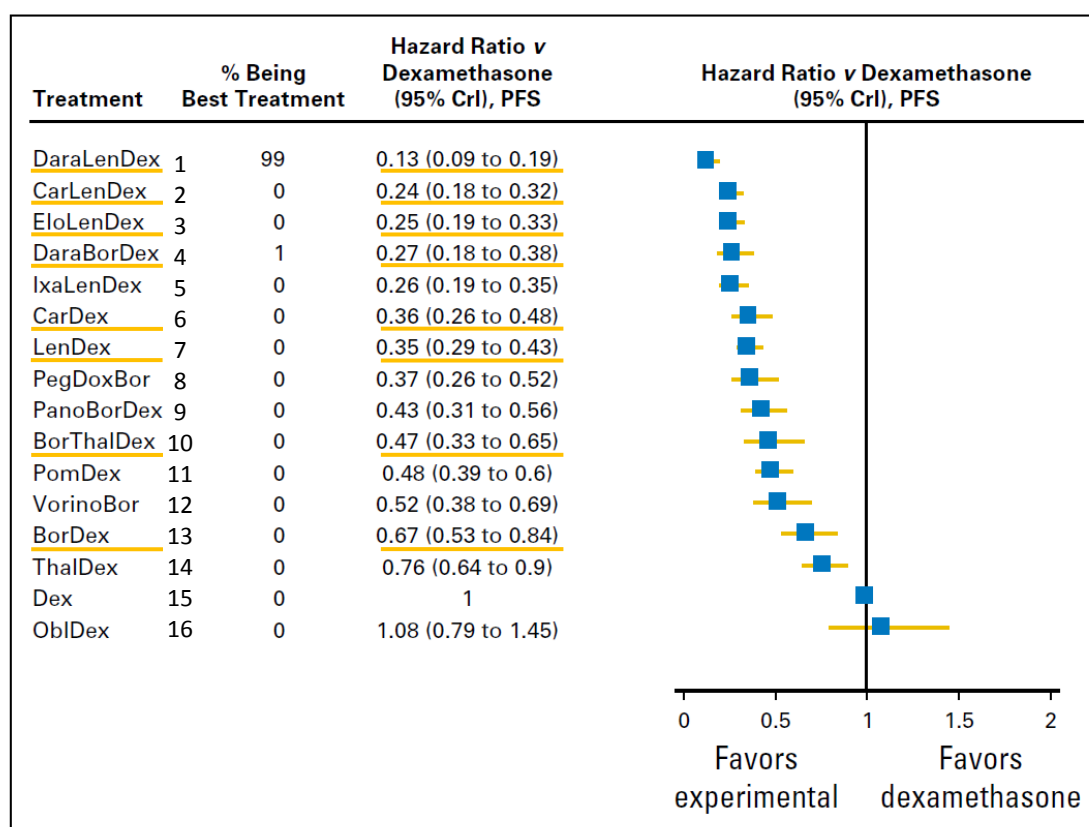


Figura 3. Ranqueamento das intervenções do estudo de van Beurden-Tan e col. (2017)

**Nota:** Linhas amarelas indicam tratamentos de interesse para o relatório. Foram adicionados números ao lado das intervenções para identificar a posição de ranqueamento. 95% CrI: intervalo de credibilidade de 95%; PFS: progression free survival – sobrevida livre de progressão.

### Limitações

A principal limitação do presente simulador de custo-efetividade e impacto orçamentário reside no fato de que as curvas de OS e PFS de cada tratamento vieram de diversos estudos, o que pode comprometer a comparabilidade. O cenário ideal seria um grande ensaio clínico que tivesse comparado os 8 tratamentos incluídos, mas isto obviamente não é factível. A segunda possibilidade interessante teria sido a utilização de dados oriundos de uma metanálise em rede, que provesse dados comparativos entre os tratamentos – mais especificamente, HR de OS e PFS. Porém, dado a maneira de construção do modelo, o funcionamento teria que ser baseado em curvas de OS e PFS de um grupo controle (por exemplo, dexametasona), e os HR de OS e PFS de cada

tratamento teriam que ser aplicados para geração das novas curvas. Isto, porém, só teria uma validade maior do que a metodologia que foi empregada caso os *hazards* fossem constantes ao longo do tempo (isto é, a distância entre as curvas de intervenção e controle fosse constante), o que usualmente não é o caso. Ademais, a rede de evidência não tem conexão entre todos os tratamentos, exceto se for considerado que os regimes V e Vd são totalmente equivalentes. Por outro lado, vide as duas figuras abaixo, com as curvas de OS e PFS de Rd extraídas dos estudos ASPIRE, Eloquent, MM009/010 e POLLUX, há uma grande sobreposição das mesmas (especialmente OS), sugerindo que os pacientes dos diversos estudos – ao menos dos envolvendo lenalidomida – tinham características prognósticas semelhantes, o que diminui o peso dessa potencial limitação.

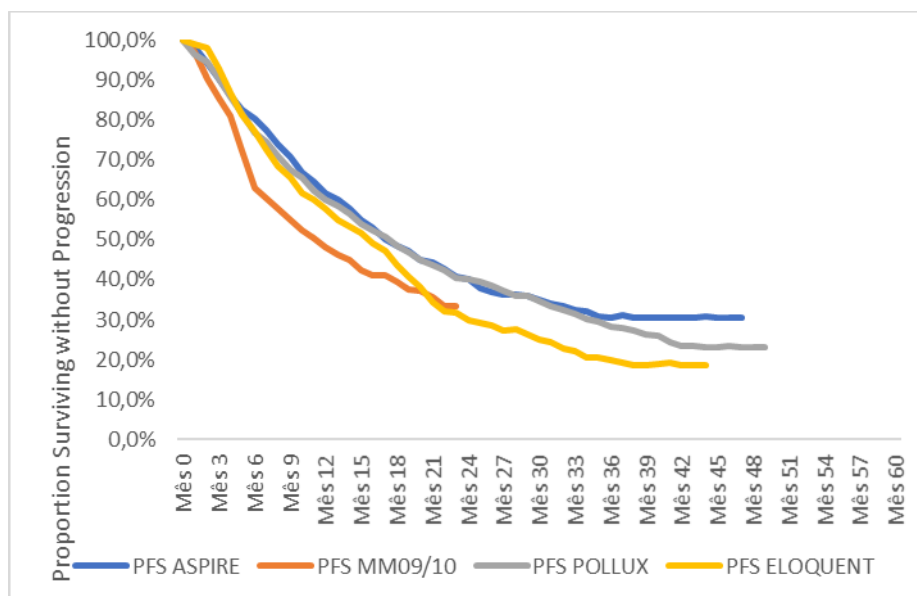
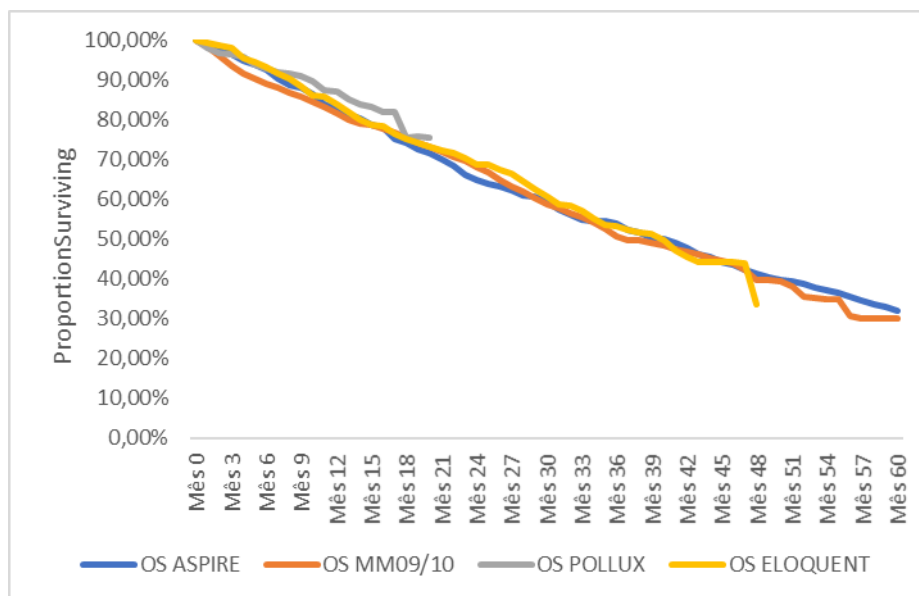


Figura 4. Curvas de PFS de Rd, dos quatro ensaios clínicos que forneceram os dados para tratamentos relacionados à lenalidomida no simulador de custo-efetividade e impacto orçamentário.



*Figura 5. Curvas de OS de Rd, dos quatro ensaios clínicos que forneceram os dados para tratamentos relacionados à lenalidomida no simulador de custo-efetividade e impacto orçamentário.*

Outras potenciais limitações são as seguintes:

- Os valores de honorários e taxa de sala são provenientes de uma pequena amostra, e podem não refletir os preços praticados por operadoras. Custos de materiais para infusão não foram incluídos, tendo vista a ausência de dados para subsidiar essa informação. Ademais, os custos de medicações são oriundos da CMED, e igualmente podem não refletir a realidade de operadoras. Porém, tendo em vista que o simulador é customizável, estes potenciais problemas podem ser contornados com o preenchimento de valores alternativos.
- Não foram considerados no modelo potenciais ajustes de dose ao longo do tratamento.
- Alguns tratamentos potencialmente utilizáveis na prática clínica, como VTd, VRd e os baseados em melfalano não foram incluídos no modelo. Porém, não foram encontrados ensaios clínicos randomizados para subsidiar tais tratamentos em MM-RR.

- O estudo não teve como desfecho anos de vida ajustados para qualidade (QALY), que é o padrão-ouro em análises econômicas. Porém, a ausência de dados de utilidade (*utility*) no Brasil para MM-RR limita utilizar esse tipo de metodologia.
- Não foram considerados custos de eventos adversos – os quais, porém, não são maiores na lenalidomida do que nas outras opções terapêuticas consideradas no presente simulador, de forma que sua inclusão provavelmente não teria grande interferência nos resultados.
- Não foram consideradas internações hospitalares evitadas, o que, provavelmente, iria diminuir o impacto orçamentário e relação de custo-efetividade do cenário pós-incorporação.
- Não foram computados exames de monitoramento da doença.



## 6. Bibliografia

1. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(12):1312-9.
2. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I, Niederwieser D, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(20):2475-82.
3. Kropff M, Vogel M, Bisping G, Schlag R, Weide R, Knauf W, et al. Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: a randomized phase III study. *Annals of hematology*. 2017;96(11):1857-66.
4. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, Jakubowiak A, Lonial S, Raje NS, et al. A phase II trial of lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood*. 2014;blood-2013-07-517276.
5. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(1):27-38.
6. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(2):142-52.
7. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(7):621-31.
8. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2016;375(14):1319-31.
9. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2016;375(8):754-66.
10. Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Morton J, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Analysis of Pollux. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):739.
11. Bahlis N, Dimopoulos MA, White D. Three-Year Follow up of the Phase 3 Pollux Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *ASH; San Diego 2018*.

12. Lentzsch S, Quach H, Chanan-Khan AA, Horvath N, Capra M, Ovilla R, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients: An Update of Overall Survival in Castor. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):1852.
13. Spencer A, Hungria VT, Mateos M, Nooka A, Estell J, Barreto WG, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVD) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Analysis of Castor. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):3145.
14. Spencer A, Hungria VT, Mateos M-V, Nooka A, Estell J, Barreto WG, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Updated efficacy and safety analysis of Castor. Atlanta: American Society Of Hematology, 2017; 2017.
15. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Palumbo A, San-Miguel J, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *British journal of haematology*. 2017;178(6):896-905.
16. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23(11):2147-52.
17. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(24):2487-98.
18. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(10):1327-37.
19. Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC medical research methodology*. 2011;11(1):139.
20. Wan X, Peng L, Li Y. A review and comparison of methods for recreating individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves for economic evaluations: a simulation study. *PloS one*. 2015;10(3):e0121353.
21. Clark O, Lemmer T, Piedade A, Sales L, Kashiura D, Bueno C, et al. Revisão sistemática e análise de custo-minimização de lipegfilgrastim na profilaxia da neutropenia e da neutropenia febril relacionadas à quimioterapia citotóxica. *JBES*. 2016;8(3):242-50.
22. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Tabnet. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/anstabnet/>. Acesso em: 10 set 2018.
23. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2018. Brazil. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheets.pdf>. Acesso em: 10 set 2018.

24. Willenbacher E, Weger R, Rochau U, Siebert U, Willenbacher W, Austrian Myeloma R. Real-World Use of 3rd Line Therapy for Multiple Myeloma in Austria: An Austrian Myeloma Registry (AMR) Analysis of the Therapeutic Landscape and Clinical Outcomes prior to the Use of Next Generation Myeloma Therapeutics. *PloS one*. 2016;11(3):e0147381.
25. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *British journal of haematology*. 2016;175(2):252-64.
26. Cid Ruzafa J, Merinopoulou E, Baggaley RF, Leighton P, Werther W, Felici D, et al. Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2016;25(8):871-9.
27. Schmitz S, Maguire A, Morris J, Ruggeri K, Haller E, Kuhn I, et al. The use of single armed observational data to closing the gap in otherwise disconnected evidence networks: a network meta-analysis in multiple myeloma. *BMC medical research methodology*. 2018;18(1):66.

## APÊNDICE 1

### Simulador de Impacto Orçamentário de Lenalidomida para Tratamento de Mieloma Múltiplo Refratário ou Recidivante

#### Apêndice 1 - Sumário

<b>1. Objetivo .....</b>	<b>45</b>
<b>2. Metodologia .....</b>	<b>45</b>
2.1. Racional e desenho geral .....	45
2.2. Seleção da evidência para o simulador de impacto orçamentário.....	48
2.2.1. Revisão sistemática .....	49
2.2.2. Extrapolação de curvas de sobrevida .....	53
<b>3. Resultados .....</b>	<b>60</b>
3.1. Seleção dos estudos na revisão sistemática .....	60
3.2. Seleção final dos estudos.....	62
3.3. Extrapolações das curvas de sobrevida .....	65
3.4. Simulador de impacto orçamentário .....	65
3.4.1. Aba “Simulação” .....	65
3.4.2. Aba “Pacientes entrando em 3ª Linha” .....	72
3.4.3. Desconto da curva OS.....	81
3.4.4. Aba “4ª Linha” .....	84
3.4.5. Abas relativas a custos.....	86
3.4.6. Horizonte temporal e fração de pacientes em tratamento .....	87
3.4.7. Cálculo custo mensal .....	91
3.4.8. Aba “Infusões” .....	93
3.4.9. Comparação entre os cenários com e sem lenalidomida.....	96
3.4.10. Disposição dos resultados do modelo .....	96
3.5. Limitações .....	98
<b>4. Anexos .....</b>	<b>100</b>
<b>Anexo 1 – Extrapolações das curvas de sobrevida .....</b>	<b>100</b>
<b>5. Bibliografia.....</b>	<b>110</b>

## 1. Objetivo

---

Recentemente, o Revlimid® (lenalidomida) foi introduzido no Brasil, após liberação pela ANVISA. Inicialmente, a indicação prevista no Brasil em mieloma múltiplo (MM) é no tratamento de 2ª linha em diante, ou seja, apenas em pacientes previamente tratados. Tendo em vista que quimioterápicos orais – que é o caso da lenalidomida – não são cobertos de forma automática no rol da ANS, e que o novo rol só entrará em vigência em 2021, a Celgene tem como objetivo debater diretamente com operadoras de saúde a cobertura da lenalidomida. Para tal, fazia-se necessário um simulador de impacto orçamentário, o qual foi alvo de consultoria com a HTAnalyze, sendo descrito nesse relatório.

## 2. Metodologia

---

### 2.1. Racional e desenho geral

O primeiro passo necessário para a construção do simulador de impacto orçamentário da incorporação da lenalidomida foi o desenvolvimento de um modelo conceitual clínico do tratamento do mieloma múltiplo refratário ou recidivante (MM-RR), considerando os tratamentos de 2ª linha, assim como a 3ª linha após progressão. Inicialmente, seriam comparados dois cenários: um com ausência total de lenalidomida, e outro com a presença de lenalidomida (daqui em diante referido como modelo A). Considerando ser possível que algumas operadoras já liberem a lenalidomida em alguns casos especiais, foi produzido um segundo modelo (daqui em diante referido como modelo B), onde a comparação foi de um cenário pré, com uso bem diminuto de lenalidomida, com um cenário pós, com incorporação maior deste fármaco.

Para os modelos, foram consideradas as alternativas terapêuticas disponíveis no Rol da ANS para o tratamento do MM-RR. Conforme acordado com a Celgene, foram consideradas inicialmente as seguintes possibilidades de tratamento em 2ª e 3ª linha (Tabela 8):

Tabela 8. Alternativas terapêuticas inicialmente definidas para construção dos modelos

Combinações	Código
1. Bortezomib + dexamethasone	Vd
2. Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona	DVd
3. Carfilzomibe + dexametasona	Kd56
4. Bortezomibe + ciclofosfamida + dexametasona	VCd
5. Lenalidomida + dexametasona	Rd
6. Carfilzomibe + lenalidomida + dexametasona	KRd
7. Elotuzumabe + lenalidomida + dexametasona	ERd
8. Daratumumabe + lenalidomida + dexametasona	DRd
9. Bortezomibe + talidomida + dexametasona	VTd
10. Melfalano + prednisona + talidomida	MPT
11. Melfalano + prednisona + bortezomibe	VMP
12. Doxorubicina lipossomal + bortezomib	VDox
13. Ixazomibe + lenalidomide + dexametasona	IRd
14. Bortezomibe + lenalidomida + dexametasona	VRd

As seguintes combinações estavam presentes em revisão sistemática conduzida por van Beurden-Tan e col. (2017)<sup>1</sup>, a qual avaliou justamente o tratamento de pacientes com MM-RR e foi escolhida em conjunto pela HTAnalyze e Celgene como ponto de partida do presente estudo: Vd, Rd, Kd56, VTd, KRd, ERd, IRd, DRd e DVd. Ainda que inicialmente cogitado, a combinação IRd foi posteriormente excluída do simulador, uma vez que ixazomibe não está presente no Rol da ANS e também porque a curva de OS de IRd ainda não foi publicada pelo estudo Tourmaline. Para as demais combinações (VCd, MPT, VMP, VRd e VDoX), foi empreendida revisão da literatura, conforme descrito em seção mais abaixo.

Para o modelo A, foi inicialmente planejado a inclusão das opções identificadas com fundo verde na Tabela 8 acima no cenário sem lenalidomida; já no cenário com lenalidomida (e em ambos os cenários do modelo B), seriam considerados todos os tratamentos listados acima, incluindo os sem cor de preenchimento. Porém, conforme

comentado em seções mais abaixo, não foram encontrados dados para os tratamentos baseados em melfalano em 2ª linha de tratamento, e o estudo encontrado com doxorrubicina lipossomal não apresentou superioridade ao controle com bortezomibe. Além disso, o único estudo identificado para VRd era pequeno e sem grupo controle<sup>2</sup>. Deste modo, os tratamentos que foram efetivamente incluídos nos modelos foram os listados de 1 a 8 na Tabela 8 acima.

O simulador possui 2 cenários em comparação, um antes e outro após a incorporação de lenalidomida. Em cada um destes cenários, devem ser preenchidas as fatias de mercado (*market shares*) de cada um dos tratamentos disponíveis. Na versão padrão do simulador, os *market shares* pré-incorporação são oriundas de uma pesquisa de mercado da Celgene com 51 médicos hematologistas ou oncologistas, geograficamente distribuídos no estado de SP (35%), na região sul (22%), na região sudeste excluindo São Paulo Capital (29%) e na região norte, nordeste e centro-oeste (14%). Todos estes médicos haviam tratado pelo menos 5 pacientes com MM no mês anterior a pesquisa e o número total de pacientes que estavam sendo atendidos pelos médicos no momento da pesquisa era 433. Entre várias questões abordadas na pesquisa, também foi perguntado quais eram os tratamentos que os mesmos vinham usando em seus pacientes, em 2ª e 3ª linha. Já os valores do cenário pós foram inferidos e validados por um painel de especialistas. O impacto orçamentário é calculado comparando-se os 2 cenários avaliados, em cada um dos modelos. Estes *market shares* são apenas sugestões iniciais, devendo ser alterados conforme a realidade e expectativa de cada operadora.

Os custos computados no modelo incluem os valores diretos de cada medicação, oriundos da CMED (preço fábrica com 18% de ICMS, consultado em 10/08/2018) bem como os custos com infusão endovenosa (taxa de sala, honorários médicos e materiais, descritos mais abaixo). Estes valores também são sugestões iniciais, podendo ser customizados de acordo com a realidade de cada operadora. No caso base são simulados 1.000 pacientes, porém esse número pode ser variado conforme a demanda de cada operadora. O detalhamento do modelo está descrito na seção 3.44 deste relatório.

## **2.2. Seleção da evidência para o simulador de impacto orçamentário**

Considerando as terapias definidas para construção do modelo de tratamento para MM-RR, descritas acima, foi conduzida uma seleção de evidências para cada tratamento incluído no modelo. As principais informações buscadas foram as curvas de sobrevida global (*overall survival*, OS) e sobrevida livre de progressão (*progression free survival*, PFS). Foi a partir dessas curvas, com seus percentuais mês a mês de sobrevida livre de eventos, que o modelo foi montado, conforme descrição da metodologia do simulador presente na seção 3.44 deste relatório.

O ponto de partida para a seleção das evidências foi o estudo conduzido por van Beurden-Tan e col. (2017)<sup>1</sup>, o qual revisou sistematicamente a literatura buscando diversos tratamentos para MM-RR. Conforme mencionado anteriormente, dentre os tratamentos considerados naquela revisão, oito foram selecionados em conjunto pela equipe da HTAnalyze e Celgene para potencial inclusão no modelo de impacto orçamentário:

- Lenalidomida + dexametasona (Rd)
- Carfilzomibe + lenalidomida + dexametasona (KRd)
- Elotuzumabe + lenalidomida + dexametasona (ERd)
- Daratumumabe + lenalidomida + dexametasona (DRd)
- Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona (DVd)
- Carfilzomibe + dexametasona (Kd56)
- Bortezomibe + dexametasona (Vd)
- Bortezomibe + talidomida + dexametasona (VTd)

Além destes tratamentos, era desejo da Celgene verificar na literatura se haviam estudos que pudessem prover dados para outros 5 tratamentos considerados como potencialmente utilizáveis na prática clínica atual:

- Bortezomibe + ciclofosfamida + dexametasona (VCd)
- Bortezomibe + lenalidomida + dexametasona (VRd)
- Melfalano + prednisona + talidomida (MPT)
- Melfalano + prednisona + bortezomibe (VMP)



- Doxorubicina lipossomal + bortezomibe (VDox)

Desta forma, descrevemos a seguir o processo empregado para verificar a existência de evidências acerca destas 5 terapias supracitadas. O objetivo da busca era de, assim como nos estudos já providos por van Beurden-Tan e col. (2017)<sup>1</sup>, extrair os dados das curvas de OS e PFS dos tratamentos de interesse.

Importante salientar que algumas das opções terapêuticas foram avaliadas em mais de um ensaio clínico, e, como os dados extraídos foram pontos em curva de sobrevida, não seria possível realizar uma metanálise. Foi necessário, então, selecionar apenas um ensaio clínico por tratamento, tanto para os tratamentos selecionados na revisão de van Beurden-Tan e col. (2017)<sup>1</sup>, como para os encontrados na busca descrita a seguir. Os critérios para escolha, avaliados criticamente e em conjunto, foram os seguintes:

- Maior número de participantes;
- Maior tempo de seguimento (*follow-up*);
- Estudo mais recente;
- Estudo que apresentasse mais de um tratamento de interesse para extração de dados.

### **2.2.1. Revisão sistemática**

#### **2.2.1.1. Critérios de Elegibilidade**

Inicialmente, foram definidos como elegíveis ensaios clínicos randomizados (ECRs) de fase II e III, nos quais houvesse um comparador ativo e mais de 50 pacientes, onde ao menos um dos braços do ECR incluísse um dos seguintes tratamentos: VCd, VRd, MPT, VMP e VDox. Os estudos deveriam ter incluído pacientes em tratamento para MM-RR; estudos com pacientes realizando primeira linha de tratamento foram excluídos. Estudos cujas curvas de OS e PFS não fossem apresentadas foram excluídos.

#### 2.2.1.2. Estratégias de busca

As buscas foram conduzidas nas bases de dados MEDLINE (acessado via PubMed) e ClinicalTrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov/>) em maio de 2018. Também foram realizadas buscas na lista de referências dos estudos selecionados. Não houve restrição por data de publicação. As buscas foram restritas ao idioma Inglês.

No *ClinicalTrials.gov*, foram utilizados dois conjuntos de termos para busca:

- *Relapse multiple myeloma AND lenalidomide*: 156 citações;
- *Relapse multiple myeloma AND bortezomib* (aqui com filtros para *completed, phase 3*): 14 citações.

A tabela 2 contém a estratégia de busca utilizada no Pubmed, a qual incluiu termos relacionados aos medicamentos, à doença e o filtro sensível de ensaios clínicos:

Tabela 9. Estratégia de busca para a base de dados MEDLINE, acessada via PubMed.

Identificador	Estratégia	N
#1	((("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields]) AND ("cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR "cyclophosphamide"[All Fields] OR "ciclofosfamida"[All Fields]) AND ("dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[All Fields])))	340
#2	((("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields]) AND ("lenalidomide"[Supplementary Concept] OR "lenalidomide"[All Fields]) AND ("dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[All Fields])))	574
#3	((("melphalan"[MeSH Terms] OR "melphalan"[All Fields]) AND ("thalidomide"[MeSH Terms] OR "thalidomide"[All Fields]) AND ("prednisone"[MeSH Terms] OR "prednisone"[All Fields])))	297
#4	((("melphalan"[MeSH Terms] OR "melphalan"[All Fields]) AND ("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields]) AND ("prednisone"[MeSH Terms] OR "prednisone"[All Fields])))	235
#5	("doxorubicin"[MeSH Terms] OR "doxorubicin"[All Fields]) AND ("liposomes"[Pharmacological Action] OR "liposomes"[MeSH Terms] OR "liposomes"[All Fields] OR "liposomal"[All Fields]) AND ("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields])	101
#6	("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields])	46935
#7	((((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms])))+	1670688
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1152
#9	(#6 AND #7) AND #8	424
#10	Filtros: citações com abstracts, idioma inglês	386

**Nota:** † Nessa busca foi utilizado o filtro sensível do clinical queries (PubMed), omitindo-se o termo "OR therapeutic use[MeSH Subheading]". N: número de registros obtidos.

#### 2.2.1.3. *Ampliação da busca*

Tendo em vista que, dentre os artigos que foram selecionados para extração de curvas de sobrevida (tanto os encontrados na revisão da HTAnalyze como de van Beurden-Tan e col. (2017)<sup>1</sup>), alguns não apresentavam ambas as curvas de OS e PFS dos tratamentos de interesse, a revisão foi ampliada utilizando-se outras fontes: bulas das medicações, anais dos congressos da American Society of Clinical Oncology (ASCO), e buscas semi-estruturadas no Embase, Google e endereço eletrônico do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*. Além disso, os critérios de elegibilidade foram flexibilizados, com a possibilidade de inclusão de estudos com menor número de participantes, a fim de termos disponível, pelo menos, uma curva para cada tratamento.

#### 2.2.1.4. *Etapas de seleção dos estudos, extração e análise de dados*

A fase de seleção de títulos e resumos foi realizada por um revisor, com auxílio de um segundo revisor em caso de dúvidas. O segundo revisor avaliou todas as referências selecionadas pelo primeiro revisor antes da obtenção dos textos completos. Em seguida, os revisores fizeram a leitura na íntegra dos artigos selecionados na etapa anterior, para verificação definitiva dos critérios de elegibilidade.

As principais variáveis extraídas para os artigos selecionados foram: período de realização, idade, número de regimes prévios de quimioterapia, ano do estudo, tempo de seguimento (meses), número de participantes de cada um dos grupos, PFS (meses) e OS (meses).

A extração dos dados das curvas de OS e PFS foi realizada através do *software Engauge Digitizer 9.8*, para cada um dos tratamentos selecionados, e os dados exportados para tabela Excel. A duração do ciclo escolhido foi de um mês, o qual é o mais frequentemente utilizado para doenças com rápida evolução. Na Figura 2 apresentamos um exemplo de extração dos pontos referente as curvas de PFS do estudo ENDEAVOR (Dimopoulos e col. (2016)<sup>3</sup>).

### 2.2.2. Extrapolação de curvas de sobrevida

O horizonte temporal definido para o simulador de impacto orçamentário foi de 60 meses. Como os estudos, na sua grande maioria, não possuíam informações até o horizonte temporal de 60 meses, foi necessário lançar mão de modelos preditivos, de forma a projetá-las até os 60 meses.

Existem diferentes métodos estatísticos para estimação de Curvas de Sobrevida. Aqui utilizamos o método de Hoyle e Henley (2011)<sup>4</sup>, por ser considerado um dos mais acurados<sup>5</sup>.

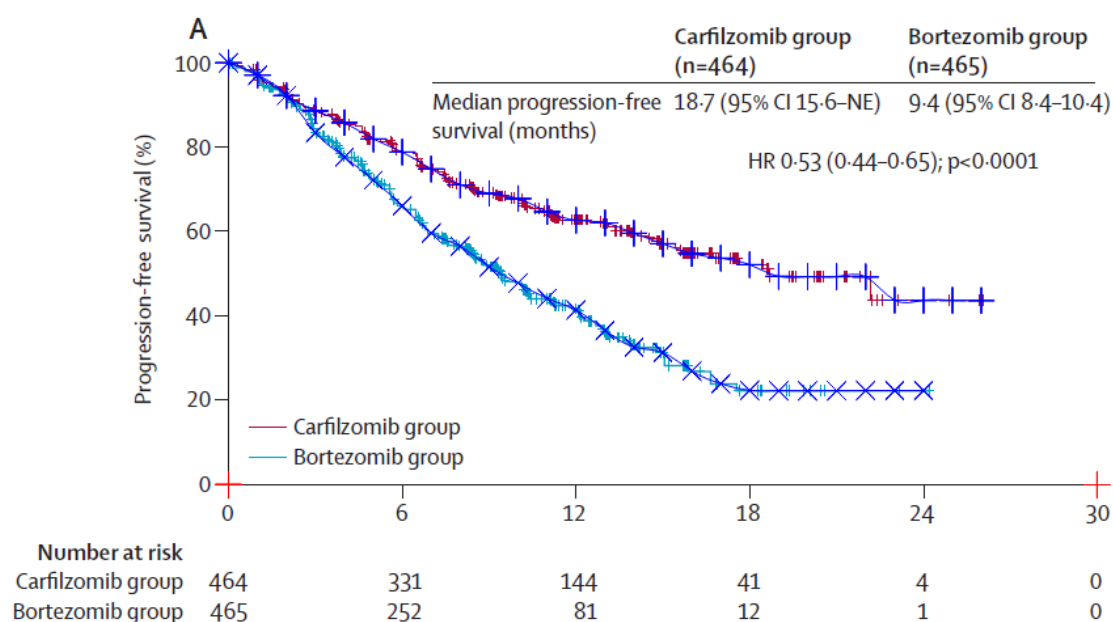


Figura 6. Exemplo de extração dos pontos de PFS do estudo ENDEAVOR<sup>3</sup>

**Nota:** PFS: progression-free survival - sobrevida livre de progressão.

O método consiste em duas etapas. Primeiramente, estima-se os dados dos pacientes (isto é, tenta-se recriar o banco de dados que gerou as curvas) a partir das informações do número de pacientes em risco e da curva Kaplan-Meier. Com base nos dados, inicia-se o método proposto por Hoyle e Henley (2011)<sup>4</sup>. Denota-se as probabilidades de sobrevida em cada ponto  $t$  da curva Kaplan-Meier como  $S(t)$ , e o número de pacientes em risco como  $R(t)$ . Assim,  $R(0)$  é o número de pacientes iniciais

em um único braço de tratamento no experimento. Define-se o número de eventos estimados (mortes para OS e progressões para PFS) em cada intervalo de tempo como  $D(t, t+1)$  e o número estimado de censuras como  $C(t, t+1)$ . Assumindo constante as censuras em cada intervalo de tempo, então:

*Equação 1*

$$S(t+1) = S(t) \left( \frac{(R(t) - \frac{C(t, t+1)}{2} - D(t, t+1))}{R(t) - \frac{C(t, t+1)}{2}} \right)$$

*Equação 2*

$$R(t+1) = R(t) - C(t, t+1) - D(t, t+1)$$

Resolvendo as equações Equação 1 e Equação 2 temos:

*Equação 3*

$$D(t, t+1) = \frac{(R(t) + R(t+1))(S(t) - S(t+1))}{S(t) + S(t+1)}$$

*Equação 4*

$$C(t, t+1) = \frac{2(S(t+1)R(t) - S(t)R(t+1))}{S(t) + S(t+1)}$$

Dado que, normalmente, o número de pacientes em risco é reportado em apenas alguns pontos da curva, utiliza-se o método proposto por Williamson e col. (2002)<sup>6</sup> para estender esses valores e poder estimar o número de eventos e de censuras em uma maior quantidade de pontos dentro do intervalo. Assim, o próximo passo é utilizar as probabilidades de sobrevida dos períodos intermediários de tempo  $S(t+1/2)$ .

Uma diferença entre o método de Williamson e col. (2002)<sup>6</sup> e o método utilizado aqui é que esse último utiliza probabilidades adicionais para melhorar as estimativas do número de eventos em cada intervalo de tempo. Utilizando as probabilidades de sobrevida em períodos intermediários, o ajustamento da curva melhora substancialmente. As Equação 5Equação 6Equação 7 descrevem os cálculos para a sobrevida no período intermediário:

*Equação 5*

$$S\left(t + \frac{1}{2}\right) = S(t) \left( \frac{R(t) - \frac{C(t, t+1)}{4 - D\left(t, t + \frac{1}{2}\right)}}{R(t) - \frac{C(t, t+1)}{4}} \right)$$

*Equação 6*

$$S(t+1) = S\left(t + \frac{1}{2}\right) \left( \frac{R(t) - \frac{3}{4}C(t, t+1) - D\left(t, t + \frac{1}{2}\right) - D\left(t + \frac{1}{2}, t+1\right)}{R(t) - \frac{3}{4}C(t, t+1) - D\left(t, t + \frac{1}{2}\right)} \right)$$

*Equação 7*

$$R(t+1) = R(t) - D\left(t, t + \frac{1}{2}\right) - D\left(t + \frac{1}{2}, t+1\right) - C(t, t+1)$$

Onde  $D(t, t+1/2)$  e  $D(t+1/2, t)$  são o número de eventos ocorridos no intervalo de tempo  $[t, t+1/2)$  e  $[t+1/2, t+1)$ . Para continuar com o cálculo é preciso estimar o número de censuras em cada intervalo  $[t, t+1/2)$  e  $[t+1/2, t)$ , porque existem 3 equações acima, mas quatro variáveis desconhecidas. Por simplicidade, portanto, o método assume que a taxa de censuras é constante ao longo do intervalo  $(t, t+1)$ . Assim, a solução para as três equações acima é dada por:

*Equação 8*

$$D\left(t + \frac{1}{2}, t + 1\right) = \left[S\left(t + \frac{1}{2}\right) - S(t + 1)\right] \left( \frac{S\left(t + \frac{1}{2}\right)R(t) + S\left(t + \frac{1}{2}\right)R(t+1) + 2S(t)R(t+1)}{S\left(t + \frac{1}{2}\right)S(t) + S\left(t + \frac{1}{2}\right)S(t+1) + 2S(t)S(t+1)} \right)$$

*Equação 9*

$$D\left(t, t + \frac{1}{2}\right) = R(t) + 3R(t + 1) - \left[3S(t + 1) + S\left(t + \frac{1}{2}\right)\right] \left( \frac{S\left(t + \frac{1}{2}\right)R(t) + S\left(t + \frac{1}{2}\right)R(t + 1) + 2S(t)R(t + 1)}{S\left(t + \frac{1}{2}\right)S(t) + S\left(t + \frac{1}{2}\right)S(t + 1) + 2S(t)S(t + 1)} \right)$$

*Equação 10*

$$C(t, t + 1) = \left[R(t) - R(t + 1) - D\left(t, t + \frac{1}{2}\right) - D\left(t + \frac{1}{2}, t + 1\right)\right]$$

O número de pacientes em risco é estimado por:

*Equação 11*

$$R\left(t + \frac{1}{2}\right) = R(t) - D\left(t, t + \frac{1}{2}\right) - \frac{C(t + 1)}{2}$$

O método ainda calcula o número de eventos e censuras para as probabilidades intermediárias para cada quarto de tempo,  $S(t+1/4)$  e  $S(t+3/4)$ . Dado pelas equações abaixo (analogamente às equações descritas para as probabilidades em  $S(t+1/2)$ ):

*Equação 12*

$$D\left(t + \frac{1}{4}, t + \frac{1}{2}\right) = \left[S\left(t + \frac{1}{4}\right) - S\left(t + \frac{1}{2}\right)\right] \left( \frac{S\left(t + \frac{1}{4}\right)R(t) + S\left(t + \frac{1}{4}\right)R\left(t + \frac{1}{2}\right) + 2S(t)R\left(t + \frac{1}{2}\right)}{S\left(t + \frac{1}{4}\right)S(t) + S\left(t + \frac{1}{4}\right)S\left(t + \frac{1}{2}\right) + 2S(t)S\left(t + \frac{1}{2}\right)} \right)$$



*Equação 13*

$$D\left(t + \frac{3}{4}, t + 1\right) = \left[ S\left(t + \frac{3}{4}\right) - S(t + 1) \right] \left( \frac{S\left(t + \frac{3}{4}\right)R\left(t + \frac{1}{2}\right) + S\left(t + \frac{3}{4}\right)R(t + 1) + 2S\left(t + \frac{1}{2}\right)R(t + 1)}{S\left(t + \frac{3}{4}\right)S\left(t + \frac{1}{2}\right) + S\left(t + \frac{3}{4}\right)S(t + 1) + 2S\left(t + \frac{1}{2}\right)S(t + 1)} \right)$$

Para simplificar, também é especificado:

*Equação 14*

$$D\left(t, t + \frac{1}{4}\right) = D\left(t, t + \frac{1}{2}\right) - D\left(t + \frac{1}{4}, t + \frac{1}{2}\right)$$

*Equação 15*

$$D\left(t + \frac{1}{2}, t + \frac{3}{4}\right) = D\left(t + \frac{1}{2}, t + 1\right) - D\left(t + \frac{3}{4}, t + 1\right)$$

*Equação 16*

$$C\left(t, t + \frac{1}{4}\right) = C\left(t + \frac{1}{4}, t + \frac{1}{2}\right) = C\left(t + \frac{1}{2}, t + \frac{3}{4}\right) = C\left(t + \frac{3}{4}, t + 1\right) = \frac{C(t, t + 1)}{4}$$

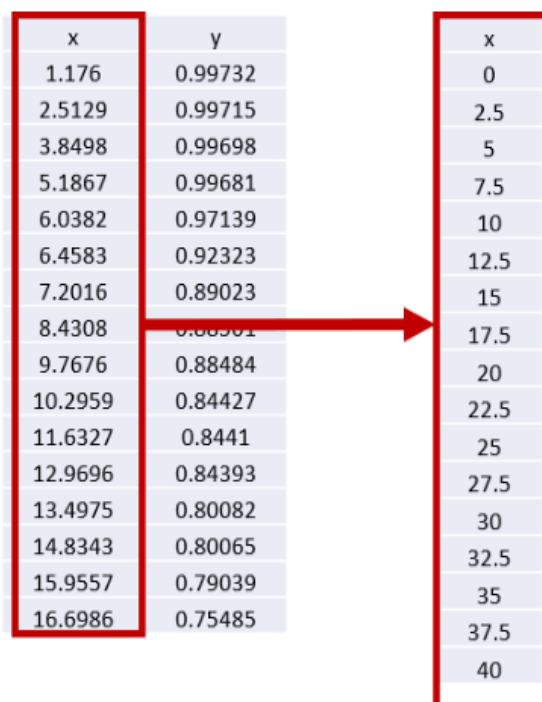
Em que  $C(t, t+1)$  refere-se às estimativas da Equação 10.

Como esse método exige conhecimento das probabilidades de eventos em determinados momentos do tempo, utilizou-se o método de interpolação linear para calcular as probabilidades no momento  $t$  do *template* de Excel. Esse método é utilizado por Bounthavong (2018)<sup>7</sup> e consiste em extrapolar para o tempo  $t$  desejado a partir dos tempos disponíveis da curva Kaplan Meier, pela equação abaixo:

### Equação 17

$$y = y_1 + (x - x_1) \left( \frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1} \right)$$

Onde  $y_1$  é a probabilidade associada ao tempo  $x_1$ ,  $y_2$  é a probabilidade associada ao tempo  $x_2$ , e  $y$  é a probabilidade desejada, associada ao tempo  $x$ . Nota-se que o tempo  $x$  deve estar entre o tempo  $x_1$  e  $x_2$ . Como mostra o exemplo abaixo:



x	y	x
1.176	0.99732	0
2.5129	0.99715	2.5
3.8498	0.99698	5
5.1867	0.99681	7.5
6.0382	0.97139	10
6.4583	0.92323	12.5
7.2016	0.89023	15
8.4308	0.88581	17.5
9.7676	0.88484	20
10.2959	0.84427	22.5
11.6327	0.8441	25
12.9696	0.84393	27.5
13.4975	0.80082	30
14.8343	0.80065	32.5
15.9557	0.79039	35
16.6986	0.75485	37.5
		40

Figura 7. Método de Interpolação Linear

Na Figura 7 possuímos, na primeira coluna “x”, os valores extraídos da curva Kaplan-Meier. Porém, para adaptar-se a planilha proposta por Hoyle e Henley (2011)<sup>4</sup> é preciso encontrar as probabilidades associadas à segunda coluna “x”. Para encontrar a probabilidade associada ao tempo 10, por exemplo, aplica-se a Equação 17:

$$y = 0,88484 + (10 - 9,7676) + \left( \frac{0,84427 - 0,88484}{10,2959 - 9,7676} \right)$$

$$y = 0,866993$$

O próximo passo da estimação consiste em ajustar uma curva aos dados individuais estimados do paciente (número de eventos e censurados em cada intervalo de tempo do passo anterior), pelo método de máxima verossimilhança. As curvas são parametrizadas usando um modelo de probabilidade apropriado para curvas de sobrevida. Todos os cálculos deste segundo passo podem ser feitos pelo código em R provido pelos autores. Ele consiste em estimar diferentes ajustamentos para as curvas de sobrevida (Weibull, exponencial, logística, log-normal e log-logística) e escolher qual melhor se ajusta ao modelo de acordo com o Critério de Informação de Akaike (AIC).

Após escolher a curva que melhor ajusta-se aos dados, é preciso apenas traçá-la para abranger os 60 meses desejados. Em todas as curvas aqui estimadas, o melhor AIC foi gerado pela distribuição Weibull. Na planilha disponibilizada pelos autores, é possível preencher com os valores de  $\gamma$  e  $\lambda$  para gerar a curva com distribuição Weibull.

### 3. Resultados

#### 3.1. Seleção dos estudos na revisão sistemática

Os resultados da busca e inclusão de artigos realizadas pela equipe da HTAnalyze são apresentados na

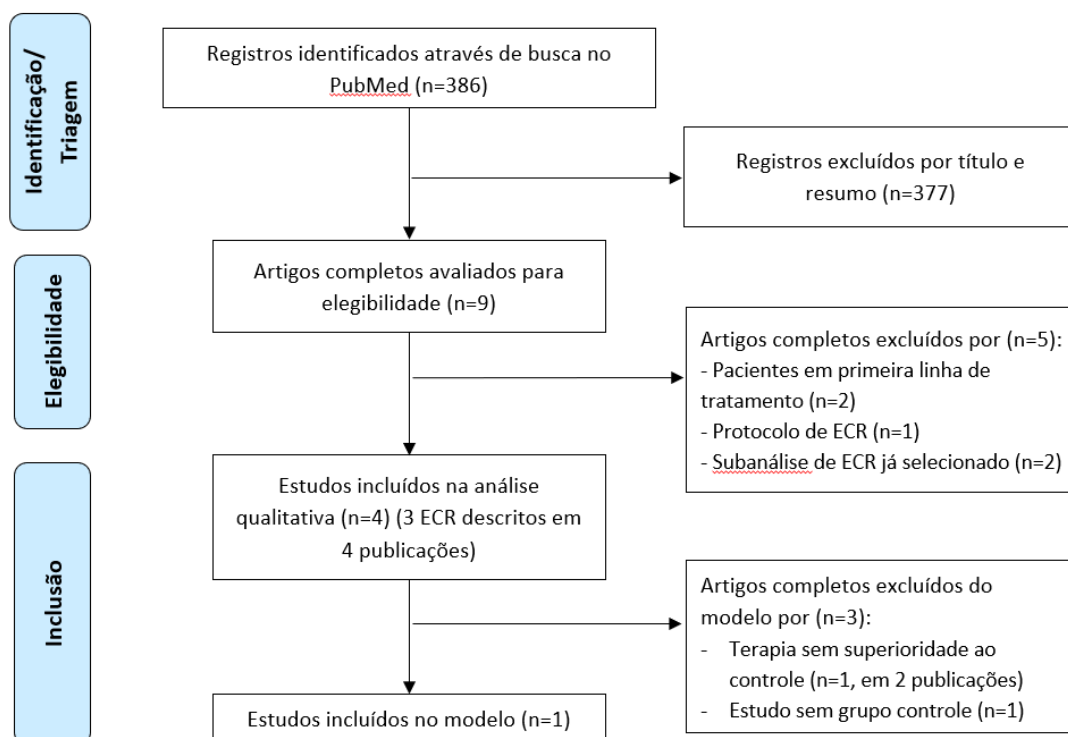


Figura 8. No ClinicalTrials.gov, foram identificadas apenas as referências dos artigos previamente incluídos na revisão sistemática. Considerando as 5 terapias de interesse desta revisão sistemática, foram encontrados estudos para apenas 3: VDoX, VRd e VCd. Nenhum estudo foi identificado com a utilização de melfalano como 2ª linha de tratamento de MM-RR, e portanto, as terapias MPT e VMP foram excluídas do modelo.

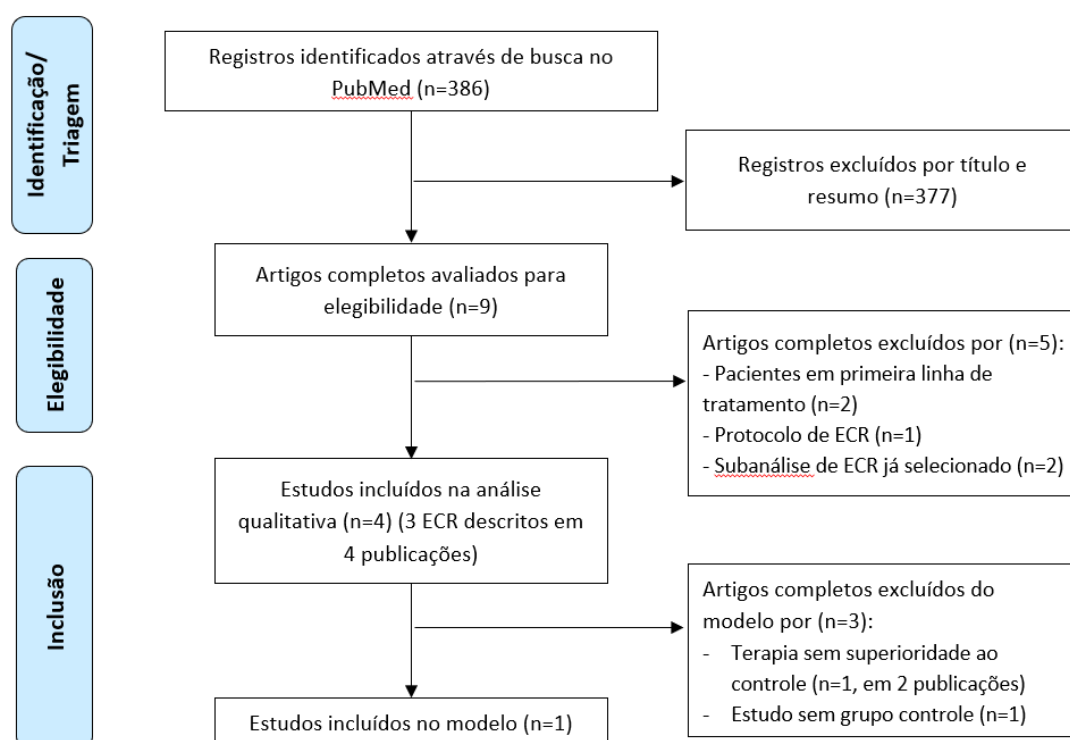


Figura 8. Processo de seleção dos estudos obtidos pela busca no PubMed

Dos três ensaios clínicos localizados na busca no PubMed, um deles avaliou a combinação VDox, descrito em duas publicações<sup>8,9</sup>. A mesma não se mostrou superior ao bortezomibe (que era o controle do estudo), e portanto, esse estudo não foi utilizado no simulador. O segundo estudo encontrado foi um estudo de VRd, sem grupo controle, com 64 pacientes<sup>2</sup>. Tendo em vista a baixa qualidade do estudo, assim como o fato de esta combinação não ter indicação para 2ª linha em bula, esse tratamento foi excluído. Deste modo, o terceiro estudo encontrado e que foi considerado para uso no modelo é o de Kropff e col. (2017)<sup>10</sup>, que comparou os esquemas VCd e Vd. Porém, este estudo é bastante problemático: a amostra planejada era de 270 pacientes; porém, o recrutamento foi interrompido após a inclusão de apenas 107 pacientes (pela dificuldade de recrutar pacientes). Dessa forma, o estudo não teve poder para detectar diferenças: de fato, as curvas de OS e PFS de VCd e Vd não tiveram diferenças significativas, ainda que isso possa se dever ao pequeno tamanho de amostra. Desse modo, optamos por manter VCd no modelo, porém utilizando as mesmas curvas de Vd,

sendo a única diferença entre esses tratamentos no simulador o custo de ciclofosfamida (o qual é muito baixo; de forma que na prática esses tratamentos são praticamente idênticos no simulador).

### **3.2. Seleção final dos estudos**

Para as terapias de interesse no estudo de Van Beurden-Tan e col. (2017), haviam 11 ECR disponíveis. Conforme mencionado na seção 2.2 deste relatório, para cada terapia incluída no modelo, foi selecionado apenas um ECR para extração dos dados de curvas de sobrevida, sendo incluídos 5 ECR provenientes desta revisão sistemática: ENDEAVOR<sup>3</sup>, ASPIRE<sup>11</sup>, ELOQUENT-2<sup>12</sup>, POLLUX<sup>13</sup> e CASTOR<sup>14</sup>. O estudo de Garderet<sup>15</sup> foi excluído pois a sua população era de 100% dos pacientes com histórico de transplante de medula prévio, o que não era o perfil de pacientes de todos os outros estudos incluídos.

Nem todos os estudos apresentavam as curvas de sobrevida na publicação original, sendo necessária a condução de uma busca ampliada em outras fontes de dados, descrita previamente neste relatório. Através da busca ampliada foram localizadas mais algumas curvas: 2 curvas de PFS do seguimento de 31<sup>16</sup> e 40<sup>17</sup> meses do estudo POLLUX (daratumumabe, lenalidomida e dexametasona); 2 curvas, uma de OS<sup>18</sup> e outra de PFS<sup>19</sup>, do seguimento de 30 meses do estudo CASTOR (daratumumabe, bortezomibe e dexametasona) e uma segunda análise de PFS do mesmo estudo, com seguimento de 34 meses<sup>20</sup> e duas curvas, de PFS e OS do seguimento de 47 e 50 meses, respectivamente, do estudo ELOQUENT-2<sup>21</sup>.

A Tabela 10 mostra a seleção final dos estudos que foram fontes de dados para cada um dos tratamentos do modelo, incluindo os estudos que foram selecionadas na MTC de van Beurden-Tan e col. (2017)<sup>1</sup> e os identificados na revisão sistemática conduzida pela equipe da HTAnalyze. Ainda que os modelos principais tenham usado os estudos ASPIRE para Rd e ENDEAVOR para Vd, foram criadas versões adicionais do modelo (ambos A e B) onde as curvas de OS e PFS foram derivadas dos estudos pivotais destes tratamentos, para análise de sensibilidade. Os estudos em questão são a publicação conjunta dos estudos MM 009 e MM 010 para Rd<sup>22</sup> e o estudo APEX para

bortezomibe<sup>23</sup>. Importante salientar que, no estudo APEX, o bortezomibe não foi acompanhado de dexametasona.

Tabela 10. Estudos selecionados como fonte de dados para cada tratamento dos modelos

Combinações	Código	Estudos com este tratamento	Escolhido (justificativa)	Ano do estudo*	N	Follow up (PFS)	Follow up (OS)
<b>Bortezomibe + dexametasona</b>	Vd	ENDEAVOR, CASTOR, Panorama-1, APEX,	ENDEAVOR <sup>3,24</sup> (recente, maior N, longo tempo de follow-up)	2014	465	25	48
Lenalidomida + dexametasona	Rd	MM09, MM10, ASPIRE, POLLUX, ELOQUENT-2, Tourmaline-MM1	ASPIRE <sup>11</sup> (recente, maior N, longo tempo de follow-up)	2014	396	48	48
<b>Carfilzomibe + dexametasona</b>	Kd56	ENDEAVOR	ENDEAVOR <sup>3,24</sup> (recente, maior N, longo tempo de follow-up)	2014	464	26	48
<b>Bortezomibe + ciclofosfamida + dexametasona</b>	VCd	Kropff e col. (2017)	Utilizado o estudo ENDEAVOR <sup>3,24</sup> , com a suposição que a efetividade de VCd fosse idêntica à de Vd.	2014	465	25	48
<b>Carfilzomibe + lenalidomida + dexametasona</b>	KRd	ASPIRE	ASPIRE <sup>11</sup> (único estudo)	2014	396	42	45
<b>Elotuzumabe + lenalidomida + dexametasona</b>	ERd	ELOQUENT-2	ELOQUENT-2 <sup>12,21</sup> (único estudo)	2014	321	47	50
<b>Daratumumabe + lenalidomida + dexametasona</b>	DRd	POLLUX	POLLUX <sup>13,17</sup> (único estudo)	2016	286	40	21
<b>Daratumumabe + bortezomibe + dexametasona</b>	DVd	CASTOR	CASTOR <sup>14,18</sup> (único estudo)	2016	251	26	33

**Nota:** N: número de participantes no estudo; OS: overall survival - sobrevida global; PFS: progression-free survival - sobrevida livre de progressão. \*Ano de finalização do seguimento dos dados dos participantes para o estudo.<sup>4</sup>



### **3.3. *Extrapolações das curvas de sobrevida***

O resultado das extrapolações das curvas de todos os tratamentos, e sua comparação com os dados originais dos estudos, são apresentados no Anexo 1 – Extrapolações das curvas de sobrevida.

### **3.4. *Simulador de impacto orçamentário***

O modelo foi elaborado com base no software Excel 2016. Esta seção visa explicar o funcionamento do modelo. A explicação seguirá a ordem das abas do arquivo.

#### **3.4.1. Aba “Simulação”**

Possui as variáveis a serem definidas pela operadora de saúde (inputs): número de pacientes, distribuição da utilização (*market shares*) dos tratamentos em 2ª e 3ª linhas, mês de interrupção dos tratamentos, custos das medicações e custos de infusão. Além disso, há uma seção de outputs que traz os principais resultados do impacto da lenalidomida nos custos e nas vidas salvas pelos tratamentos.

As abas seguintes da tabela correspondem às alternativas de tratamento. Em cada uma das alternativas, estão suas respectivas curvas de sobrevida livre de progressão, progressão e óbito. As curvas de OS e PFS foram retiradas dos estudos selecionados para cada terapia do modelo (vide Tabela 10). Após isso, foram derivadas as curvas de óbito e progressão. A curva de óbito foi calculada a partir da variação entre o total de pacientes e a curva de OS (Equação 18), enquanto que a curva de progressão foi calculada pela diferença entre a curva OS e a curva de PFS (Equação 19).

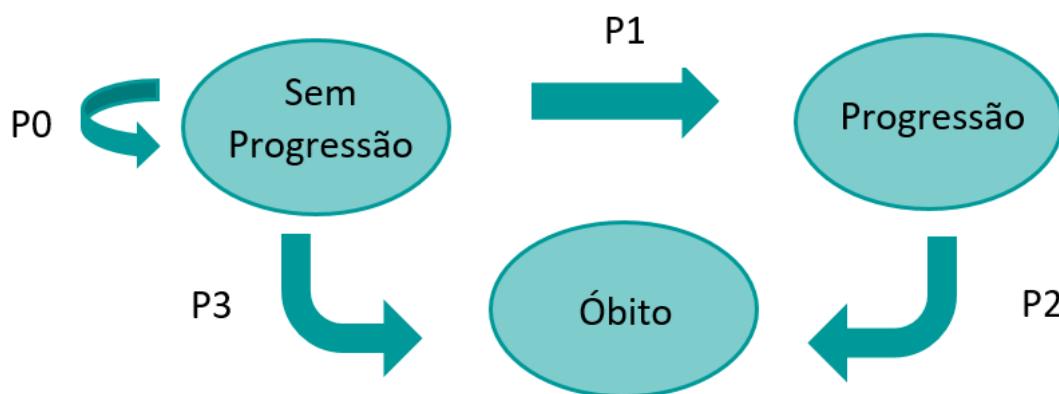
*Equação 18*

$$\text{Óbitos} = 1 - \text{Overall Survival}$$

### *Equação 19*

$$\text{Progressão} = \text{Overall Survival} - \text{Progression Free Survival}$$

Com as curvas, possuímos as informações sobre o estado de saúde (dentre as possibilidades: sem progressão, progressão e óbito) dos pacientes em cada um dos 60 meses, porém desconhecemos as probabilidades de transição, mês a mês. Este problema é ilustrado na figura abaixo:



*Figura 9. Diagrama de estados transicionais*

Como pode-se observar na Figura 9, os pacientes, conhecidamente, estão em um dos três estados: sem progressão, progressão ou óbito. Em cada momento do tempo, novos pacientes que estavam sem progressão irão progredir e morrer, como indicado nas curvas de sobrevida. As probabilidades **P0**, **P1**, **P2**, e **P3**, contudo, são desconhecidas. Para criarmos uma simulação dos pacientes entrando em 3ª linha, é preciso avaliar as movimentações entre estes estados, pois a 3ª linha é alimentada pelas novas progressões (**P1**), e não pela quantidade de pacientes no estado de progressão em qualquer momento do tempo. Portanto, não é possível criar uma simulação usando apenas as curvas de óbito, progressão e de sobrevida livre de progressão: é preciso criar

um modelo que indique os movimentos dos pacientes entre os três estados, indicados pelas setas da figura acima.

O principal problema com relação a esta movimentação é a transição para o óbito. Como é possível observar na Figura 9, o estado óbito pode vir tanto da seta P3 quanto da seta P2. Pela lógica clínica, o mais comum é que o paciente chegue ao óbito passando antes pela progressão. Ou seja, que ele transite entre o estado “progressão” antes de chegar ao estado “óbito”. Dessa forma, o modelo aqui descrito comportará uma lógica visando a maximização deste cenário. Assim, sempre que possível, o paciente progredirá antes de morrer – passando, portanto, pelas probabilidades de transição P1 e P2 em momentos do tempo prévios.

Para calcular tais movimentações e criar um modelo que comporte as possibilidades indicadas na Figura 9, é preciso identificar as variações marginais dos percentuais em relação ao total da coorte (isto é, novos casos que chegaram em um determinado estado de saúde, ao longo do tempo). Ou seja, é necessário calcular as variações tanto de morte como progressão, no tempo  $t-1$  e  $t$  (e assim sucessivamente para cada tempo  $t$  subsequente, no horizonte de tempo do modelo). A Equação 20 mostra o cálculo da morte marginal:

#### *Equação 20*

$$Morte\ Marginal_t = Morte_t - Morte_{t-1}$$

O termo morte marginal será empregado para denotar o percentual, em relação ao total da coorte, que está no tratamento X, que vai a óbito entre o momento  $t-1$  e  $t$ .

Para identificar P1, torna-se necessário calcular a variação marginal dos pacientes que progrediram entre dois meses, ou seja, o percentual, em relação ao total da coorte, que está no tratamento X e que progride entre o tempo  $t-1$  e  $t$ . Diferentemente da morte marginal, cuja lógica é bastante óbvia, a lógica de progressão é mais complexa, pois ela certamente não é dada pela diferença entre pacientes em

progressão em um momento  $t$  menos  $t-1$ . Isso porque alguns dos pacientes que estavam em progressão em  $t-1$  terão ido a óbito nesse intervalo de tempo. A equação para a progressão marginal é indicada na Equação 21:

*Equação 21*

$$SE: Progressão_t > Progressão_{t-1}$$

ENTÃO:

$$SE: Progressão_{t-1} \neq 0$$

$$ENTÃO: Progressão\ Marginal_t = Progressão_t - Progressão_{t-1} \\ + Morte\ Marginal_t$$

$$SE: Progressão_{t-1} = 0$$

$$ENTÃO: Progressão\ Marginal_t = Progressão_t - Progressão_{t-1}$$

$$SE: Progressão_t < Progressão_{t-1}$$

$$ENTÃO: Progressão\ Marginal_t \\ = Progressão\ Marginal_t - (Progressão\ Marginal_{t-1} \\ - Morte\ marginal_t)$$

Para calcular a progressão marginal utilizamos a suposição de que todos os óbitos possíveis do mês  $t$  adviessem dos pacientes que haviam progredido em meses anteriores, ou seja, maximizou-se o número de pacientes que morrem após a progressão (em detrimento dos óbitos vindos diretamente de pacientes sem progressão, como ocorre na Figura 9, na seta indicada por P1).

Dessa forma, se o percentual de pacientes em progressão de um determinado mês for maior que o do mês anterior, então admitiu-se que todas as mortes advieram das progressões prévias e que, portanto, a progressão marginal do mês é igual a variação entre a progressão do mês anterior e a progressão do mês atual com um acréscimo das mortes ocorridas. A exceção desta equação é o mês 1, quando a Progressão do mês  $t-1$  (mês zero) é igual a zero. Neste caso, a progressão marginal se dá pela simples diferença entre a Progressão em  $t$  e a progressão em  $t-1$ . Este caso específico se dá pela distinção

dos óbitos que advém diretamente dos pacientes que progridem ou não. Essa explicação será abordada mais adiante no texto. Por ora, é necessário apenas ter em mente que, em função da progressão total ser 0% no mês zero, os óbitos no mês 1 advirão diretamente dos pacientes que não progrediram, não sendo, portanto, adicionados na fórmula da progressão.

*Por outro lado, quando o percentual de pacientes que progridem no mês atual é menor que o do mês anterior, significa que ocorreram mais óbitos do que progressões entre o instante de tempo  $t$  e  $t-1$ . Dessa forma, para calcularmos o total de pacientes que progridem é preciso diminuir as mortes em  $t$  da progressão em  $t-1$ . A partir deste valor, saberemos qual a quantidade de pacientes restantes após óbitos e, então, calcular a diferença entre a progressão em  $t-1$  e a progressão em  $t$ . A*

Tabela 11 ilustra um exemplo para melhor entendimento da Equação 21 e da suposição feita acima:

*Tabela 11. Exemplo de cálculo de progressão marginal dos tratamentos*

Mês	Sem Progressão	Progressão	Morte	Morte Marginal	Progressão Marginal
0	100%	0%	0%	-	-
1	98%	1%	2%	2%	1%
2	95%	2%	3%	1%	2%
3	92%	4%	4%	1%	3%
4	90%	2%	8%	4%	2%

Na Tabela 11, podemos observar as colunas: mês, percentual de pacientes sem progressão, progressão, morte, progressão marginal e morte marginal. No mês 1, houve 2% de morte marginal. Como não houve nenhuma progressão em  $t-1$ , 2% da coorte transitou diretamente do estado sem progressão para o estado óbito e a progressão marginal foi igual a variação entre a progressão em  $t-1$  e em  $t$  (1%). No mês 2, a morte

marginal de 1% é oriunda diretamente de pacientes que progrediram. A progressão marginal, por sua vez, resultará da diferença dos pacientes que progrediram entre  $t$  e  $t-1$  ( $1\% - 0\% = 1\%$ ) somado ao número de óbitos que advieram de progressões prévias no mesmo período (1%). Logo, a progressão marginal é de 2% ( $1\% + 1\%$ ). No mês 3, novamente a progressão em  $t$  é maior que a progressão em  $t-1$ . Dessa forma, o resultado do total de progressões será igual a diferença entre as duas progressões somado aos óbitos do período ( $4\% - 2\% + 1\% = 3\%$ ).

No mês 4, por sua vez, a progressão em  $t$  é de 2%, enquanto a progressão em  $t-1$  é de 4%. Isso significa que, neste mês, houveram mais óbitos advindo de progressões prévias do que novos pacientes progredindo, o que faz reduzir o percentual total em progressão. No entanto, isso não quer dizer que não houve progressões neste período. Ao assumirmos a maximização das mortes em pacientes em progressão prévia, isso faz com que a morte marginal de 4% no mês 4 seja deduzido diretamente do valor total de progressões anteriores (4%). Assim, todos os pacientes que progrediram até o mês 4 ( $4\% - 4\% = 0\%$ ), vão ao óbito, enquanto 2% de progressões novas ocorrem ( $2\% - 0\%$ ).

Conforme explicado acima, os óbitos podem vir diretamente dos pacientes “Sem Progressão” caso não haja progressões suficientes no mês anterior. Nesse caso, é preciso mensurar a origem dos óbitos para poder contabilizar corretamente o número de pacientes em tratamento e os que passaram para 3ª linha. A Equação 22 mostra o número de óbitos que advieram diretamente dos pacientes sem progressão (passando do estado “Sem Progressão” para o estado “Óbito” a partir da seta P3 na Figura 9). Já a Equação 23 calcula o número de óbitos de pacientes que haviam progredido antes de morrer (passando pelas setas P1 e P2 na Figura 9).

#### *Equação 22*

$$SE: Progressão_{t-1} < Morte Marginal_t$$

$$ENTÃO: \text{Óbitos sem Progressão Prévias}_{t=}$$

$$(Morte Marginal_t - Progressão_{t-1}) \times N_{total_{inicial}}$$

$$SE: Progressão_{t-1} > Morte Marginal_t$$

$$ENT\tilde{A}O: \text{Óbitos sem Progressão Prév}ia_t = 0;$$

#### *Equação 23*

$$\begin{aligned} \text{Óbitos pós Progressão}_t &= SE: \text{Progressão}_{t-1} > \text{Morte Marginal}_t, \\ ENT\tilde{A}O: \text{Óbitos pós Progressão}_t &= \text{Morte Marginal}_t \times N \text{ total}_{inicial} \\ &= SE: \text{Progressão}_{t-1} < \text{Morte Marginal}_t \\ ENT\tilde{A}O: \text{Óbitos pós Progressão}_t \\ &= (\text{Morte Marginal}_t - \text{Progressão}_{t=1}) \times N \text{ total}_{inicial} \end{aligned}$$

Sendo  $N \text{ total}_{inicial}$  o número de pacientes total inicial da simulação.

Dessa forma, o número de óbitos totais do mês é dado pela Equação 24:

#### *Equação 24*

$$N \text{ óbitos}_t = \text{Óbitos pós Progressão}_t + \text{Óbitos Sem Progressão prév}ia_t$$

As equações basicamente expressam que, se a progressão no mês anterior for maior que a morte marginal do mês em questão, então todos os óbitos advieram dos pacientes que haviam progredido – e os mesmos passaram pelos três estágios da Figura 9. Pelo contrário, se a progressão no mês anterior for menor que a morte marginal do mês em questão, então uma parcela de óbitos ocorre diretamente dos pacientes sem progressão – ou seja, há pacientes passando do Estágio “Sem Progressão” para “Óbito” diretamente, representado pela seta P3 da Figura 9.

Importante destacar que os óbitos calculados a partir da curva de sobrevida de do tratamento não serão, necessariamente, contabilizados em 2ª linha. Isso porque cada tratamento em 2ª linha possui uma curva de sobrevida, no qual já estão computados todos os óbitos que ocorreram durante o ensaio clínico, independente do estágio/linha terapêutica no qual o paciente estava no momento do óbito.

Clinicamente, é mais provável que os pacientes venham a óbito em linhas terapêuticas subsequentes, ou seja, após passarem pelo estágio progressão. Isso pode ser observado, por exemplo, no estudo PANORAMA-1 em que apenas 11% das mortes da combinação bortezomibe associado à dexametasona (Vd) ocorreram em 2ª linha, e os 89% restantes ocorreram em estágios subsequentes do tratamento<sup>25</sup>.

Esta foi a lógica utilizada para gerar as equações de Óbitos pós Progressões e de Óbitos sem progressão prévia. Assumiu-se no modelo uma maximização dos óbitos após a progressão dos pacientes, ou seja, sempre que possível os óbitos ocorrerão após a progressão. Dessa forma, os Óbitos sem progressão prévia são computados na 2ª linha de tratamento, e o restante dos óbitos (Óbitos pós progressão) somente serão computados nas linhas subsequentes<sup>25</sup>.

Com estas equações, é possível montar o modelo para a 2ª linha. Assim, os pacientes iniciam no mês zero, na 2ª linha, de acordo com as distribuições de tratamentos previamente selecionada na aba Simulação. Após isso, o número de pacientes em tratamento é calculado descontando os pacientes que progrediram e os óbitos que ocorrem no período, de acordo com as equações explicadas acima.

### **3.4.2. Aba “Pacientes entrando em 3ª Linha”**

Para simular a 3ª linha do modelo, é preciso, primeiramente, ter informações acerca das progressões, mês a mês, de cada um dos tratamentos em 2ª linha. Ou seja, é preciso contabilizar a quantidade de pacientes que entraram para a 3ª linha de tratamento em cada um dos meses. Essa informação está contida na aba “Pacientes entrando em 3ª linha”, que contém, portanto, uma tabela com os pacientes que progrediram em cada um dos dez tratamentos, bem como a soma geral mês a mês.

A partir do número de progressões totais no mês, os pacientes são distribuídos para as novas alternativas de tratamento de acordo com a distribuição dos tratamentos (*market shares*) em 3ª linha previamente estipulada na aba Simulação. Todos os meses,





A exemplificação do modelo para a 3ª linha é feita pelas Tabelas 13 e 14 abaixo:

*Tabela 13. Pacientes entrando em 3ª linha – Todos os tratamentos*

Mês	Pacientes entrando em 3ª linha (total)
0	0
1	400
2	600
3	680
4	800
5	640
6	840

*Tabela 14. Curva de Sobrevida Livre de Progressão – Tratamento 1*

Mês	% Sem progressão
0	100%
1	98%
2	95%
3	92%
4	91%
5	90%

Todo o mês pacientes progridem em todos os oito tratamentos. O conjunto da totalidade de progressões, mês a mês, é indicada na aba “Pacientes entrando em 3ª linha” da simulação. Nesta tabela, exemplificada aqui pela

Tabela 13 são somados os pacientes que progrediram em todos os dez tratamentos. Eles serão, então, distribuídos para a 3ª linha de acordo com o *market shares* (e a matriz indicada pela Tabela 12) estipulado na aba “Simulação”. A Tabela 14

mostra a curva de PFS do tratamento 1. Dessa forma, sabe-se que, no mês 1, 98% dos pacientes continuam no tratamento, e assim por diante.

Supomos aqui que, na aba simulação, o tratamento 1, representado na Tabela 14 e Tabela 15, corresponda a 25% da alocação total dos tratamentos em 3ª linha. Ou seja, todo mês, 25% do total dos pacientes que progrediram em todos os tratamentos irão para o tratamento 1. De forma exemplificada, no mês 1, 400 pacientes progrediram em todos os tratamentos. Destes, um total de 100 ( $400 \times 25\%$ ) foi para a 3ª linha no Tratamento 1. No mês 2, 600 pacientes progridem em todos os tratamentos, então 150 irão para a 3ª linha no tratamento 1. A lógica repete-se para todos os 60 meses, e pode ser vista na coluna “Pacientes entrando em 3ª linha (mês 1)” da Tabela 15.

*Tabela 15. 3ª Linha Tratamento 1*

Mês	Pacientes entrando em 3ª linha (mês 1)	Pacientes entrando em 3ª linha (mês 2)	Pacientes entrando em 3ª linha (mês 3)	Pacientes entrando em 3ª linha (mês 4)
1	100			
2	150	$100 \times 98\%$		
3	170	$150 \times 98\%$	$100 \times 95\%$	
4	200	$170 \times 98\%$	$150 \times 95\%$	$100 \times 92\%$
6	160	$200 \times 98\%$	$170 \times 95\%$	$150 \times 92\%$
7	210	$160 \times 98\%$	$200 \times 95\%$	$170 \times 92\%$

As probabilidades de transição entre os três estados possíveis dos pacientes (sem progressão, progressão e óbito), representados na Figura 9, variam de acordo com o mês de utilização do tratamento e, neste modelo, são iguais para a 2ª e 3ª linha. Na 2ª linha todos os pacientes entram na simulação no mês calendário 0, e, portanto, as linhas da tabela (mês calendário) correspondem ao mês de utilização do respectivo tratamento. Na 3ª linha isso não ocorre, pois, a cada mês, novos pacientes entram nesta

linha, de forma que o mês calendário será diferente do mês que deve ser representado em termos de probabilidade para aquele paciente.

Dessa forma, é preciso associar os novos pacientes entrando em 3ª linha com as probabilidades de transição (para progressão e morte) do primeiro mês de utilização, independente do mês calendário ao qual ele entra para a 3ª linha. A cada momento do tempo, portanto, novos pacientes entram para a 3ª linha enquanto outros já estão em seu segundo, terceiro mês de utilização em 3ª linha (e assim por diante), mas todos se configuram em um mesmo mês calendário.

A matriz de colunas para cada mês de utilização da 3ª linha (como mostra a Tabela 15) foi criada para contornar este problema. Os meses representados pelas linhas da tabela mostram o mês calendário do momento, ou seja, vão de 0 a 60 para representar os 5 anos da simulação. Cada coluna da Tabela 15, por sua vez, representa o mês de utilização do tratamento em 3ª linha. Assim, torna-se possível representar diferentes probabilidades de transição (representadas pelas colunas) em um mesmo mês calendário (representado pelas linhas).

Unindo as tabelas Tabela 14 e Tabela 15 do Tratamento 1 com a

Tabela 13, que representa a soma de progressões de todos os tratamentos, pode-se montar a simulação para a 3ª linha. Todo o mês, o total de progressões em 2ª linha de todos os tratamentos é unido na

Tabela 13. Após isso, o percentual (aqui exemplificado como 25%) é distribuído para o Tratamento 1. Dessa forma, todo mês entram 25% do total de progressões para o tratamento 1 (representado pela coluna “Pacientes entrando em 3ª linha (mês 1)” da Tabela 5).

Conforme a curva de sobrevida livre de progressão exemplificadas na Tabela 14, 98% dos pacientes continuaram o tratamento entre o primeiro e o segundo mês de utilização. Assim, temos na coluna “Pacientes entrando em 3ª linha (mês dois)” todos os valores multiplicados por 98%. Isso porque, independente do mês calendário (linhas da tabela), o mês de utilização do medicamento é o mesmo para cada coluna. Assim, temos  $100 \times 98\%$  na segunda linha da tabela (mês calendário 2), pois os 100 pacientes que

entraram para o tratamento 1 estão no segundo mês de utilização, e no segundo mês do calendário (linhas da tabela). Ao passar para o terceiro mês de utilização, apenas 95% da amostra inicial (de acordo com a Tabela 14) permanecerá no tratamento. Dessa forma, a 3ª Linha da coluna “Pacientes entrando em 3ª Linha” (mês 3) será  $100 \times 95\%$ . A lógica se replica até o mês 60.

O cálculo de pacientes em progressão na 3ª Linha segue a mesma fórmula utilizada para a 2ª linha. Todo o mês calendário (linha da tabela), portanto, calcula-se o número de pacientes que progrediram na 3ª linha de tratamento. Importante atentar aqui que os números de progressão são calculados em mês calendário (objetivo da simulação). Como cada coluna da 3ª linha representa um mês de utilização distinto, as probabilidades de progressão estão associadas ao devido mês de utilização, somadas na coluna “Progressão 3ª Linha”. Dessa forma, a coluna “Progressão 3ª Linha” mostrará todos os pacientes que progrediram, conforme a Tabela 16 indica:

Tabela 16. Progressão 3ª Linha – Tratamento 1

Mês	Progressão 3ª Linha	3ª Linha (mês 1)	3ª Linha (mês 2)	3ª Linha (mês 3)
1	$(Progressão\ marginal_{mês\ 1}) \times 100$	100		
2	$(Progressão\ marginal_{mês\ 2}) \times 100$ $+ (Progressão\ marginal_{mês\ 1}) \times 150$	150	98	
3	$(Progressão\ marginal_{mês\ 3}) \times 100$ $+ (Progressão\ marginal_{mês\ 2}) \times 150$ $+ (Progressão\ marginal_{mês\ 1}) \times 170$	170	147	95

A informação contida nesta coluna (“Progressão 3ª Linha”) será utilizada para computar o total de pacientes que entraram para a 4ª linha de tratamento.

Após calcular o total de pacientes livres de progressão em cada momento do tempo (Tabela 8) e o total de pacientes que progrediram (Tabela 9) pode-se computar o total de pacientes que utilizam um determinado tratamento em 3ª linha em cada um

dos meses calendários da simulação. Para tal, é preciso levar em conta os Óbitos pós Progressões calculados na 2ª linha, que ainda não foram computados. Como os Óbitos pós Progressões da 2ª linha representam os óbitos que ocorrerão após os pacientes progredirem para outras linhas de tratamento, eles somente serão computados a partir da 3ª linha, como já explicado anteriormente. Para concretizar os óbitos advindos da 2ª linha, é preciso calcular qual o valor que deverá ser computado em cada tratamento em 3ª linha. Isso deve acontecer pois queremos concretizar os óbitos ocorridos em 2ª linha de uma terapia nas terapias subsequentes utilizadas, de acordo com a proporção de alocação dos pacientes.

Para fazer isto, segue-se a mesma lógica utilizada para distribuição de pacientes entrando em 3ª: parte-se dos *market shares* e da matriz indicada na Tabela 5 para alocar os óbitos. A exemplificação é feita abaixo.

Utilizando a Tabela 5 possuímos a informação de que 17% dos pacientes que utilizaram o Tratamento 2 em 2ª linha foram para o Tratamento 1 em 3ª linha, e assim por diante. Por consequência, sabemos que 17% dos Óbitos pós Progressão do Tratamento 2 em 2ª linha devem ser alocados no Tratamento 1 em 3ª linha. A partir da Tabela 5 podemos calcular o total de Óbitos pós Progressão serem computados no Tratamento 1, por exemplo, da seguinte forma:

#### *Equação 25*

$$\begin{aligned} \text{Óbitos a serem computados}_t &= (\text{Óbitos}_{tto2} \times 17\%) + (\text{Óbitos}_{tto3} \times 16\%) \\ &+ \dots (\text{Óbitos}_{tto8} \times 17\%) \end{aligned}$$

A partir disso, desconta-se do total de pacientes livres de progressão, os Óbitos pós Progressões advindos da 2ª linha, de acordo com a equação abaixo:

#### *Equação 26*

$$\begin{aligned}
 & \text{Total de Pacientes em 3ª linha}_t \\
 &= \sum_{0,59} \text{Pacientes livres de Progressão} \\
 &\quad - \text{Óbitos a serem computados}_t
 \end{aligned}$$

A Equação 26 expressa que, a cada mês calendário, o total de pacientes em 3ª linha será igual à soma dos pacientes livres de progressão em todos os meses de utilização (colunas da matriz da Tabela 8) reduzidos dos Óbitos Pós Progressões da 2ª linha do mesmo mês calendário.

Em determinados momentos do tempo, o total de óbitos a serem computados pode ser maior que o total de pacientes livres de progressão em 3ª linha. Sempre que isso ocorre, são computados apenas os óbitos que couberem dentro do total de pacientes, ou seja, diminui-se apenas até que o Total de Pacientes em 3ª linha deste mês seja igual a zero. O restante dos óbitos será computado nas linhas subsequentes (4ª, 5ª e 6ª linhas) seguindo a mesma lógica.

Para exemplificar, supomos que os Óbitos pós Progressão sejam dados pela Tabela 17:

*Tabela 17. Óbitos pós Progressões*

Mês	Tto 2	Tto 3	Tto 4	Tto 5	Tto 6	Tto 7
1	10	50	30	40	60	20
2	30	20	30	59	30	10

Os Óbitos pós Progressões a serem computados em 3ª linha do Tratamento 1, de acordo com a Tabela 5 e a Tabela 10, seriam:

*Equação 27*

*Óbitos a serem computados* <sub>mês 1</sub>

$$= (10 \times 17\%) + (50 \times 16\%) + (30 \times 18\%) + (50 \times 19\%) \\ + (60 \times 17\%) + (20 \times 19\%) = 38,6$$

Utilizando a mesma lógica para o mês 2, chegamos ao valor de 30,21. Supondo agora que a soma do total de pacientes livres de progressão em 3ª linha no Tratamento 1 seja de 40 pacientes no mês 1 e de 30 pacientes no mês 2. Pode-se montar a seguinte tabela:

*Tabela 18. Contabilização dos Óbitos pós Progressão.*

Mês	Óbitos a serem computados	Total de Pacientes em 3ª linha
<b>1</b>	38,6	= 40 - 38,6
<b>2</b>	30,21	= 30 - 30,21

A partir da Tabela 18 podemos observar que, de um total de 40 pacientes no mês 1, 38,6 foram a óbito no mesmo mês. Assim, o total de pacientes neste mês foi de 1,4. Já no mês 2, o total de mortes foi maior que o total de pacientes. Logo assumiu-se que o total de pacientes neste mês é zero, e os 0,21 óbitos faltantes ( $30 - 30,21 = -0,21$ ) serão computados na 4ª linha.

O último cálculo necessário para ser realizado na 3ª linha é o de Óbitos pós Progressão. Assim como na 2ª linha, os pacientes transitam entre os três estados (progressão, sem progressão e morte) expressos na Figura 4. Para calcular os óbitos pós Progressão da 3ª linha, é importante lembrar da distinção entre os meses calendários e os meses de utilização. Todo o mês calendário (linha da tabela), portanto, calcula-se o número de pacientes que vieram a óbito após a progressão na 3ª linha de tratamento. Como cada coluna da 3ª linha representa um mês de utilização distinto, as



probabilidades de óbito estão associadas ao devido mês de utilização, somadas na coluna “Óbitos Pós Progressão 3ª linha”. A fórmula dos Óbitos pós Progressão segue a mesma utilizada para a 2ª linha. A lógica, portanto, é idêntica a utilizada para calcular as Progressões em 3ª linha, e pode ser exemplificada na tabela abaixo (utilizando os mesmos dados da Tabela 9).

Tabela 19. Óbitos pós Progressão 3ª linha – Tratamento 1

Mês	Óbitos Pós Progressão 3ª Linha	3ª Linha (mês 1)	3ª Linha (mês 2)	3ª Linha (mês 3)
1	$(\text{Óbitos pós Progressão}_{\text{mês } 1}) \times 100$	100		
2	$(\text{Óbitos pós Progressão}_{\text{mês } 2}) \times 100$ + $\text{Óbitos pós Progressão}_{\text{mês } 1}) \times 150$	150	98	
3	$(\text{Óbitos pós Progressão}_{\text{mês } 3}) \times 100$ + $(\text{Óbitos pós Progressão}_{\text{mês } 2}) \times 150$ + $(\text{Óbitos pós Progressão}_{\text{mês } 1}) \times 170$	170	147	95

### 3.4.3. Desconto da curva OS

Embora o simulador possua diferentes linhas de tratamento incorporadas, a finalidade primordial do mesmo é a análise de diferentes alternativas para a 2ª linha de tratamento. As demais linhas servem para incorporar custos e entender os estados aos qual os pacientes encontram-se em cada momento do tempo.

Para garantir esse objetivo, foi preciso criar um mecanismo que garantisse que, independente das demais linhas de tratamento, a efetividade (em termos de sobrevida) dependeria apenas da 2ª linha de tratamento. Ou seja, criou-se uma forma de capturar a expectativa de vida média da 2ª linha e utilizá-la como resultado independente do tratamento utilizado em 3ª linha.

Outro motivo pelo qual não se pode computar a efetividade conjunta de todas as linhas (em termos de mortalidade) é que isso resultaria em uma superestimação de mortes no modelo. Isso porque cada tratamento em 2ª linha possuiu uma curva de sobrevida, no qual já são levados em conta todos os óbitos que ocorreram durante o ensaio clínico, independente da linha de tratamento no qual o paciente estava no momento do óbito – ou seja, ela já está, de certa forma, refletindo os óbitos na 3ª linha terapêutica, e nas linhas seguintes. Se fosse levado em conta no modelo, sem nenhum ajuste, o total de óbitos de uma curva de OS de um determinado tratamento de 2ª linha,

e, para os pacientes que progridem para 3ª linha, outra curva de OS (de 3ª linha), estaríamos provavelmente fazendo dupla contagem dos óbitos em 3ª linha.

Criou-se assim, um desconto ao longo da curva de *Overall Survival* em 2ª linha de cada um dos tratamentos. O desconto foi calculado para cada uma das combinações entre 2ª e 3ª linha, visando manter a expectativa de vida média traduzida pela curva de sobrevida do tratamento em 2ª linha. Para cenários em que 100% do *market share* é alocado em um tratamento em 2ª linha e 100% alocado em um tratamento em 3ª linha, o desconto da curva de Overall Survival na 2ª linha será exatamente o calculado para traduzir a expectativa média de vida da curva utilizada na 2ª linha. Por exemplo:

Os anos de vida médio ganhos expressos pela curva de sobrevida de um tratamento (Tratamento 1) são 3,126. Em um cenário em que 100% dos pacientes são alocados para o Tratamento 1 em 2ª linha e 100% alocados em um determinado Tratamento 2 em 3ª linha, os anos de vida médio ganhos são de 2,440 (sendo a diferença para 3,126 o efeito da curva de OS desse Tratamento 2 em 3ª linha). Para que essa combinação de 2ª e 3ª linha reflita a expectativa de vida apenas da 2ª linha, derivou-se manualmente um desconto, que nesse exemplo é de 37%, a ser aplicado sobre a curva de Overall Survival da 2ª linha. Aplicando tal desconto, os anos de vida médios da combinação igualam-se aos anos de vida médio ganhos a partir da curva da 2ª linha.

Como o valor utilizado para o desconto em cada um dos tratamentos foi feito de forma manual, não há uma fórmula para estimá-lo diretamente.

Para cenários que utilizem uma ponderação de diferentes tratamentos em 2ª e 3ª linha, utilizou-se ponderações para o desconto. Por exemplo:

Levando em consideração o exemplo anterior, supõe-se agora que 50% dos pacientes em 2ª linha são alocados no Tratamento 1 e os outros 50% no Tratamento 3. Na 3ª linha, 50% dos pacientes estão alocados no Tratamento 2 e outros 50% no Tratamento 4. Através da Matriz de utilização dos tratamentos, expressa na Tabela 5, sabemos que 50% do total de pacientes que utilizou o Tratamento 1 em 2ª linha utilizou o Tratamento 2 em 3ª linha, e os outros 50% o Tratamento 4. Para computar o desconto

na curva de sobrevida do Tratamento 1, portanto, utiliza-se uma ponderação baseada nestas porcentagens.

Como visto no exemplo anterior, o desconto necessário no cenário 100% no Tratamento 1 em 2ª linha e 100% do Tratamento 2 em 3ª linha foi de 37%. Suponhamos que para o cenário 100% no Tratamento 1 em 2ª linha e 100% do Tratamento 4 em 3ª linha, o desconto calculado seja de 24%. No cenário deste exemplo, portanto, o desconto da curva de Sobrevida do Tratamento 1 seria de 31% ( $(50\% \times 37\%) + (50\% \times 24\%) = 31\%$ ). A lógica segue a mesma para cada uma das combinações de tratamento utilizadas, lembrando que cada curva tem seu desconto calculado de forma independente das demais.

Uma outra solução possível para evitar uma superestimação dos óbitos na simulação seria não contabilizar a curva de Overall Survival da 3ª linha. Ou seja, os pacientes seriam guiados apenas pelas probabilidades de transição de óbito da curva de sobrevida da 2ª linha de tratamento. O restante das linhas apenas consistiria em dois possíveis estágios: progressão ou não progressão. Essa solução, contudo, teria desvantagens com relação ao mecanismo aqui criado. Em primeiro lugar, porque ao excluirmos a curva de Overall Survival do tratamento em 3ª linha, não é possível analisar os diferentes estágios que podem ocorrer para os pacientes que nela se encontram. Dessa forma, ao olharmos para o modelo não é possível perceber o real efeito de um tratamento. Em segundo lugar, contabilizar todas as mortes na 2ª linha pode trazer uma subestimação dos custos. Uma vez que mais pacientes morrem nesta linha, menos pacientes passaram para linhas subsequentes de tratamento, o que pode levar a um menor custo final. Por fim, ainda que o mecanismo de desconto de OS não seja a solução ótima para o modelo, ela permite distinguir combinações de tratamentos através dos descontos utilizados. Quando o desconto sobre uma curva de Overall Survival for muito alto, isso dá um sinal ao utilizador do simulador que esta pode não ser uma combinação ótima em termos de efetividade – uma vez que foi preciso um desconto muito alto para chegarmos ao valor da efetividade da 2ª linha de tratamento. Assim, de certa forma, pode-se dizer que ele permite distinguir, ainda que de forma precária, diferentes

tratamentos em 3ª linha em termos de efetividade, caso o utilizador do simulador esteja atento a isto.

#### **3.4.4. Aba “4ª Linha”**

A 4ª linha de tratamento foi criada como uma solução para contabilizar os custos futuros. Como, todo mês, pacientes que estão em 3ª linha progridem, é preciso criar uma forma de calcular parte dos gastos futuros, para não subestimar o valor de tratamentos destes pacientes ao longo do tempo. Na 4ª linha, as curvas de progressão, óbito e sobrevida livre de progressão são calculadas a partir da média entre as curvas dos tratamentos carfilzomibe em monoterapia (K) e daratumumabe em monoterapia (D), os quais foram definidos como as terapias a serem utilizadas nessa linha de tratamento pela equipe da Celgene.

A cada mês, pacientes que progrediram em 3ª linha, em todos os tratamentos, entram para a 4ª linha e, a partir disso, seguem o mesmo modelo utilizado para exemplificar a 3ª linha (colunas representando o mês de utilização, linhas o mês calendário). A única diferença com relação ao exemplo da 3ª linha reside nas agregações dos tratamentos feitos para 4ª linha. Assim, ao invés de todos os tratamentos possuírem sua 4ª linha própria, ela abriga todas as progressões em 3ª linha de todos os tratamentos. Tanto as curvas (como já mencionado acima), quanto os custos mensais constituem-se de médias dos tratamentos selecionados: carfilzomibe em monoterapia (K) e daratumumabe em monoterapia (D).

O modelo ainda possui uma aba para a 5ª e 6ª linha. Dessa forma, todos os pacientes que progridem em 4ª linha passam para 5ª linha e, todas as progressões em 5ª linha vão para a 6ª linha. Ambas seguem a mesma lógica da 4ª linha, e constituem-se das mesmas médias para curvas de sobrevida e custos mensais.

Com a finalidade de evitar uma superestimativa dos óbitos na simulação, assumiu-se que nenhum paciente irá a óbito a partir da 4ª linha. Neste caso a probabilidade de progressão será calculada de forma distinta da expressa na Equação 19. Uma vez que

não há probabilidade de óbito, a probabilidade de progressão é expressa da seguinte forma:

#### *Equação 28*

$$\text{Progressão} = 1 - \text{Progression Free Survival}$$

Apesar de não haver óbitos advindos da 4ª linha em diante, ainda é preciso computar os Óbitos pós Progressão das linhas anteriores. Da mesma forma que computamos os Óbitos pós Progressão da 2ª linha na 3ª linha, a lógica é válida para computar os óbitos da 3ª linha na 4ª linha. Como a 4ª linha constituiu-se de uma agregação de todas as linhas, a única diferença é que aqui não haverá *market Shares* para realizar a ponderação: o total de Óbitos pós Progressão da 3ª linha será computado em sua totalidade na 4ª linha.

Ainda, é preciso agregar a estes óbitos a serem efetivados o total de óbitos da 2ª linha que não couberam no total de pacientes em 3ª linha. No exemplo dado na Tabela 11, seria preciso somar 0,21 óbitos ao total de óbitos a serem computados no mês 2 da 4ª linha.

De forma resumida, o total de óbitos a serem computados na 4ª linha é a simples soma de todos os Óbitos pós Progressão da 3ª linha de todos os tratamentos em conjunto com todos os óbitos da 2ª linha que não couberam em 3ª linha. De forma que:

#### *Equação 29*

$$\begin{aligned} \text{Óbitos a serem computados}_{4^{\text{a}} \text{ linha}, t} &= \sum \text{Óbitos pós Progressão}_{3^{\text{a}} \text{ linha}, t} \\ &+ \sum \text{Óbitos restantes}_{2^{\text{a}} \text{ linha}, t} \end{aligned}$$

Caso os óbitos a serem computados na 4ª linha sejam maiores do que o total de pacientes livres de progressão no mesmo mês, então assume-se que o total de pacientes no mês em questão foi de zero, e o restante dos óbitos serão computados nas linhas subsequentes, da mesma forma que o exemplo realizado para a 3ª linha, na Tabela 11.

#### **3.4.5. Abas relativas a custos**

Todo o modelo descrito acima constitui a simulação de transição entre estados, representado pela Figura 9. Com as variáveis resposta de número de pacientes em cada um dos estados, mês a mês, é preciso agora contabilizar os custos dos tratamentos.

A aba “Custos mensais” possui as informações, de acordo com a bula dos medicamentos e dos artigos utilizados, dos valores mensais (1º ao 12º mês) de cada um dos medicamentos e o valor total de cada uma das combinações utilizadas como tratamento. Para tal, foram utilizados os custos dos medicamentos (disponíveis na aba “Simulações”), a dosagem e a frequência de uso, especificadas em cada um dos tratamentos. Medicamentos com dosagens especificadas por massa corpórea (mg/Kg) ou área de superfície corpórea (mg/m²), utilizaram da média de 70 Kg e 1,84 m².

Um detalhe importante para a projeção de custos é o fato de que os tratamentos usualmente seguem ciclos de 3 ou 4 semanas, enquanto que cada mês tem cerca de 30 dias. Foi decidido então que cada mês teria 4 semanas, e a apropriação dos custos de tratamentos com ciclos de 3 semanas seriam feitas também em 4 semanas. Por exemplo, para o bortezomibe, cuja periodicidade é aplicação na semana 1 e 2, com folga na semana 3, o primeiro mês computaria também a primeira aplicação do ciclo 2 de tratamento, que ocorreria na semana 4. Porém, mesmo ajustando os custos para ciclos de 4 semanas, o custo total segue sendo subestimado, pois, por exemplo, tratamentos de uso contínuo teriam 13 períodos de 4 semanas ao longo do ano (para totalizar 52 semanas), enquanto que, considerando cada mês como 4 semanas, o total seria 48 semanas. Para fazer o ajuste, foi feito um rateio da 13ª quadrissemana nos demais meses. Ou seja, nesse mesmo exemplo de tratamentos com doses contínuas, cada mês

teria custo de  $1 + (1/12 = 0,083) = 1,083$  ciclos. Deste modo, ao final de 1 ano, o custo acumulado seria de 13 ciclos.

A aba “Custos dos Tratamentos” traz uma planilha com os valores resumidos, mês a mês, de cada uma das combinações de tratamento (custos totais para um paciente sem progressão). A partir do 13º mês, foram utilizados os custos do 12º mês – que eventualmente pode ser R\$ 0, como no caso do VCd. A exceção foi Vd, cujos ciclos são de 3 semanas, pois essa duração de ciclo implica em custos distintos todos os meses, mas com um padrão que se repete a cada três meses. Dessa forma, os custos a partir do 13º mês repetem o padrão observado no 10º, 11º e 12º mês.

#### **3.4.6. Horizonte temporal e fração de pacientes em tratamento**

Além das informações do número de pacientes em cada um dos estados e dos custos em cada um dos meses de utilização, outra variável que irá nortear custos é o horizonte temporal de tratamento, ou seja, até quando os pacientes utilizarão as medicações. Essas informações foram extraídas das bulas dos medicamentos e dos estudos utilizados.

Para não superestimar custos, também foi utilizada a mediana do tempo de tratamento dos pacientes. Esta informação também foi retirada dos estudos. A extração da mediana do tempo de tratamento foi feita porque frequentemente esta difere-se da mediana do horizonte temporal. Por exemplo, se o horizonte temporal de um tratamento for até a progressão do paciente e a mediana de pacientes livre de progressão for 8 meses, o esperado seria que a mediana do tempo de tratamento fosse também de 8 meses. O que ocorre, contudo, é que muitos pacientes deixam de utilizar a droga antes da progressão (por toxicidade, por exemplo), e a mediana do tempo de tratamento é substancialmente menor que a mediana de PFS (por exemplo, 6 meses). Se utilizássemos apenas a variável de custo de tratamento mensalmente até a progressão, ocorreria uma superestimação de custos, pois seria assumido que todos os pacientes utilizaram a droga até a progressão, o que se mostrou falso nos estudos.



Para contornar este problema, utilizou-se as informações de mediana de PFS e mediana de tempo de tratamento, retiradas dos estudos, para criar uma nova curva – de pacientes efetivamente recebendo tratamento. Essa estimação está na aba “Ativos em Tratamento”. A ideia é de multiplicar os pacientes sem progressão (ou seja, PFS) vezes um coeficiente de utilização de tratamento, para que a mediana de PFS vezes esse coeficiente resultasse na mediana de tempo efetivamente recebendo tratamento, conforme informada nos estudos. Porém, utilizar um coeficiente fixo era problemático. É esperado que, nos primeiros meses, a imensa maioria dos pacientes em PFS esteja efetivamente tratando, e isto vá caindo ao longo do tempo. Desse modo, foram definidas duas variáveis para o coeficiente:

- Multiplicador inicial (mês 1) de utilização, ou seja, no 1º mês, quantos pacientes efetivamente estavam utilizando o tratamento.
- Decaimento linear de utilização: foi escolhido um decaimento linear, por simplicidade (é provável que esse decaimento siga alguma outra distribuição que não a linear, porém não há informações nos estudos para que se faça a inferência correta). Ou seja, a cada mês subsequente, o coeficiente de pacientes sem progressão efetivamente recebendo o tratamento vai diminuindo, para que haja coincidência de que PFS vezes coeficiente seja igual à fração de pacientes efetivamente recebendo tratamento no ponto mediano da curva.

Como são duas variáveis para uma única resposta, existem incontáveis combinações de soluções. Então, caso se aumente coeficiente inicial (multiplicador do mês 1), será necessário também aumentar o decaimento linear, para que haja a coincidência na mediana. Finalmente, dado que, se o decaimento seguisse por tempo indeterminado, em algum momento o coeficiente de uso se tornaria negativo, é necessária uma terceira variável, que é o momento que há a parada do decaimento do coeficiente, a partir de quando ele então se estabiliza.

A Tabela 20 e a Tabela 21 mostram um exemplo representando esse cálculo:

Tabela 20. Multiplicador de PFS para pacientes ativos em tratamento – Tratamento 2

Multiplicador de PFS	Valor
% Inicial	99%
Decaimento mensal	3%
Mês de parada	8

Tabela 21. Curva Pacientes ativos em tratamento – Tratamento 2

Mês	PFS	Ativos em Tratamento
0	100%	$100\% \times 99\% = 99\%$
1	98%	$98\% \times (99\% - 3\% \times 1) = 94,04\%$
2	90%	$90\% \times (99\% - 3\% \times 2) = 83,70\%$
3	80%	$80\% \times (99\% - 3\% \times 3) = 72,00\%$
4	75%	$75\% \times (99\% - 3\% \times 4) = 65,25\%$
5	70,00%	$70\% \times (99\% - 3\% \times 5) = 58,80\%$
6	61,75%	$61,75\% \times (99\% - 3\% \times 6) = 50,00\%$
7	58,4%	$58,4\% \times (99\% - 3\% \times 7) = 45,55\%$
8	50%	$50\% (99\% - 3\% \times 8) = 37,50\%$
9	42,5%	$42,5\% \times (99\% - 3\% \times 8) = 31,87\%$

Todo o mês, portanto, a curva de “Ativos em Tratamento” decai linearmente 3% com relação ao seu início (99%). Dessa forma, conseguimos chegar ao valor da mediana de tempo de tratamento (6 meses – identificado com cor de fundo amarela na Tabela 21) a partir da curva de sobrevida livre de progressão. O mês de parada do decaimento mensal indica que, a partir do mês 8 (identificado com cor de fundo laranja na Tabela 21), o percentual de pacientes ativos parará de decair linearmente 3% ao mês. Dessa forma, evita-se que o percentual de pacientes ativos se torne muito baixo e, eventualmente, negativo.

A curva de “Ativos em Tratamento” será então utilizada para computar o total de pacientes ativos em cada momento do tempo, de forma que:

### Equação 30

$$Ativos\ em\ Tratamento_t = N\ Total_{inicial} \times \% \text{ de } Ativos\ em\ Tratamento_t$$

Sendo  $N\ Total_{inicial}$  o número de pacientes que iniciam na simulação em determinado tratamento.

Em função das distinções que ocorrem entre os meses de utilização e calendário a partir da 3ª linha, criou-se uma matriz para reproduzir o total de pacientes ativos em cada momento do tempo, similar à Tabela 8. A única diferença com relação ao cálculo de pacientes livres de progressão é que aqui o objetivo será identificar os pacientes ativos em tratamento, utilizando a curva expressa na Tabela 14. Com os dados da Tabela 8 e da Tabela 14, pode-se criar um exemplo:

Tabela 22. Total de Pacientes Ativos em 3ª linha

Mês	Pacientes entrando em 3ª linha (mês 1)	Pacientes ativos em 3ª linha (mês 2)	Pacientes ativos em 3ª linha (mês 3)	Pacientes ativos em 3ª linha (mês 4)
1	100			
2	150	100 x 99%		
3	170	150 x 99%	100 x 94,4%	
4	200	170 x 99%	150 x 94,4%	100 x 83,70%
6	160	200 x 99%	170 x 94,4%	150 x 83,70%
7	210	160 x 99%	200 x 94,4%	170 x 83,70%

Todo o mês de utilização (colunas da matriz) está associado a um percentual de ativos em tratamento distinto, expresso na Tabela 14. Dessa forma, e seguindo a fórmula descrita na Equação 30, o número de pacientes ativos em um determinado mês de utilização será a quantidade de pacientes iniciais (primeira coluna da matriz) multiplicado pelo percentual de pacientes ativos do mesmo mês.

Um potencial problema na estimativa dos pacientes ativos em tratamento é decorrente da assimetria do tempo de follow-up dos estudos clínicos. Obviamente, quanto maior o tempo de seguimento, maior será o tempo médio de tratamento. Para a projeção de curvas de OS e PFS, é possível fazer uma projeção dos dados para um follow-up maior que o do estudo através de equações paramétricas; já para o tempo médio de tratamento, como não havia uma curva disponível para extrapolar, isso não é possível.

Alguns dos ensaios clínicos tiveram tempo de follow-up relativamente parecidos, como os estudos ASPIRE (fonte de dados de KRd e Rd, 42 meses), Eloquent (ERd, 45 meses), POLLUX (DRd, 42 meses) e CASTOR (33 meses). O estudo que realmente destoava é o ENDEAVOR (Kd56 e Vd), que teve apenas 24 meses de tempo médio de follow-up. Para o Vd, cuja utilização usualmente é mais curta, o problema não é tão grande; porém, para Kd56, há certamente uma subestimativa significativa.

A mediana de tempo de tratamento reportada para Kd56 foi de cerca de 10 meses. Foram consultados alguns médicos especialistas para ouvir suas opiniões, sendo unânime que esta informação subestima o tempo mediano real de tratamento. Foram consultados seis médicos hematologistas nas cidades de São Paulo e Salvador, e as durações médias de tratamento do Kd56 que eles reportaram variou entre 14 e 16 meses. Sendo assim, decidimos por utilizar 14,5 meses como a mediana de duração de tratamento para Kd56, na tentativa de melhor refletir os custos com este tratamento ao longo do tempo.

#### **3.4.7. Cálculo custo mensal**

O valor do percentual dos pacientes ativos em tratamentos, mês a mês, é então utilizado para multiplicar o número de pacientes vivos em cada um dos estados e o custo mensal do tratamento, de forma que:

### Equação 31

$$\begin{aligned}
 & \text{Custo}_{\text{mês } 30} \\
 &= \sum N \text{ pacientes ativos em tratamento}_{2^{\text{a}} \text{ linha, mês } 30} \times \text{Custo Mensal}_{\text{mês } 30} \\
 &+ \sum N \text{ pacientes ativos em tratamento}_{3^{\text{a}} \text{ linha, mês } 1(\text{linha } 30)} \times \text{Custo Mensal}_{\text{mês } 1} \\
 &+ \sum N \text{ pacientes ativos em tratamento}_{3^{\text{a}} \text{ linha, mês } 2(\text{linha } 30)} \times \text{Custo Mensal}_{\text{mês } 2} + \dots \\
 &+ \sum N \text{ pacientes ativos em tratamento}_{3^{\text{a}} \text{ linha, mês } 30(\text{linha } 30)} \times \text{Custo Mensal}_{\text{mês } 30} \\
 &+ N \text{ pacientes ativos em tratamento}_{4^{\text{a}} \text{ linha, mês } 1(\text{linha } 30)} \times \text{Custo Mensal}_{\text{mês } 1} + \dots \\
 &+ N \text{ pacientes ativos em tratamento}_{4^{\text{a}} \text{ linha, mês } 30(\text{linha } 30)} \times \text{Custo Mensal}_{\text{mês } 30} \\
 &+ N \text{ pacientes ativos em tratamento}_{5^{\text{a}} \text{ linha, mês } 1(\text{linha } 30)} \times \text{Custo Mensal}_{\text{mês } 1} + \dots \\
 &+ N \text{ pacientes ativos em tratamento}_{5^{\text{a}} \text{ linha, mês } 30(\text{linha } 30)} \times \text{Custo Mensal}_{\text{mês } 30} \\
 &+ N \text{ pacientes ativos em tratamento}_{6^{\text{a}} \text{ linha, mês } 1(\text{linha } 30)} \times \text{Custo Mensal}_{\text{mês } 1} + \dots \\
 &+ N \text{ pacientes ativos em tratamento}_{6^{\text{a}} \text{ linha, mês } 30(\text{linha } 30)} \times \text{Custo Mensal}_{\text{mês } 30}
 \end{aligned}$$

Equação 31 acima mostra o custo total no mês 30. Primeiramente, multiplica-se o número pacientes ativos em tratamento (Equação 30) pelo custo mensal de cada uma das combinações de medicações. O somatório no início da equação implica que esse processo é repetido para todos os tratamentos, e então somado. Após, multiplica-se os pacientes em 3ª linha no mês calendário 30 (3ª linha) pelas suas respectivas curvas de custo. No mês calendário 30, os pacientes em 3ª linha estão em distintos períodos de utilização do tratamento. Dessa forma, é preciso vincular os custos mensais de cada um dos tratamentos, e suas respectivas curvas de pacientes ativos, ao mês de utilização, independente do mês calendário no qual se encontram. Ou seja, pacientes que estão em seu primeiro mês de utilização do tratamento no mês calendário 30 (3ª Linha), terão os custos mensais do primeiro mês, e o percentual de pacientes ativos do primeiro mês, mas serão computados como custos do mês calendário 30. Após o cálculo dos custos em 3ª linha de cada um dos tratamentos, os mesmos são somados, como indica o somatório. Por fim, acrescenta-se a soma dos produtos em 4ª, 5ª e 6ª linhas. Como estas

linhas são utilizadas para todos os tratamentos, elas são somadas apenas ao fim. Da mesma forma que a 3ª linha, cada mês calendário (linha) possui distintos meses de utilização na 4ª, 5ª, 6ª linhas, de forma que o mesmo padrão utilizado para o cálculo em 3ª linha é também utilizado aqui.

#### **3.4.8. Aba “Infusões”**

Além dos custos mensais com cada uma das medicações, é preciso levar em conta o custo de infusão das medicações administradas por via intravenosa. Esses valores estão descritos na aba “Infusões”. Nesta, estão dispostas as tabelas que calculam a quantidade de infusões necessárias por combinação de medicamentos (mês a mês), a quantidade de infusões realizadas e o total do custo com infusões em cada mês.

Para calcular o custo das infusões foi necessário primeiramente estimar o valor unitário de uma infusão. Para tal, coletou-se informações das tabelas de honorários de distintas operadoras, incluindo seguradoras, autogestão, medicina de grupo e cooperativas. O procedimento cujo preço foi coletado foi o de “Terapia oncológica com aplicação intra-arterial ou intravenosa de medicamentos em infusão de duração mínima de 6 horas - planejamento e 1º dia de tratamento”, cujo código TUSS é 20104278. Como nem sempre foi possível coletar o preço atual, utilizou-se de valores entre o período de 2016 a 2018, corrigindo pelo Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) aqueles que não eram referentes ao ano atual. Após a extração dos valores e a correção dos mesmos para o valor real atual, fez-se a média de todos os preços para chegar ao custo unitário de uma infusão. A

Tabela 23. Custo da infusão por operador traz os valores encontrados do procedimento e o valor ajustado pela inflação dos mesmos.

*Tabela 23. Custo da infusão por operadora*

Operadora	Valor	Ano	IPCA	Valor ajustado	Link informação
<b>UNIMED NOVA FRIBURGO</b>	R\$ 307,51	2016	1,0974	R\$ 337,46	<a href="https://www.unimed.coop.br/document/s/970175/979381/TABELA_TUSS_CBHPM_PLENA_2016_FORMATADA_%28SITE%29.pdf/3691b865-b862-4c87-acb6-5f22a0a47aec">https://www.unimed.coop.br/document/s/970175/979381/TABELA_TUSS_CBHPM_PLENA_2016_FORMATADA_%28SITE%29.pdf/3691b865-b862-4c87-acb6-5f22a0a47aec</a>
<b>FUNDAFFEMG</b>	R\$ 199,08	2017	1,0325	R\$ 205,54	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_fundaffemg_honorario.pdf">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_fundaffemg_honorario.pdf</a>
<b>UNIMED LONDRINA</b>	R\$ 203,28	2017	1,0325	R\$ 209,88	<a href="http://www.unimedlondrina.com.br/files/tabela-referencia-2017.pdf">http://www.unimedlondrina.com.br/files/tabela-referencia-2017.pdf</a>
<b>BRADESCO</b>	R\$ 178,17	2016	1,0974	R\$ 195,52	<a href="http://www.amaionline.com.br/arquivos/BRADESCO01.09.2016.pdf">http://www.amaionline.com.br/arquivos/BRADESCO01.09.2016.pdf</a>
<b>FUNDAÇÃO LIBERTAS</b>	R\$ 199,08	2017	1,0325	R\$ 205,54	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_fundlibertas_honorarios.pdf">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_fundlibertas_honorarios.pdf</a>
<b>CEMIG</b>	R\$ 197,20	2017	1,0325	R\$ 203,60	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_cemig_honorarios.PDF">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_cemig_honorarios.PDF</a>
<b>COPASS</b>	R\$ 202,00	2017	1,0325	R\$ 208,56	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_copassaude_honorario.PDF">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_copassaude_honorario.PDF</a>
<b>GEAP</b>	R\$ 202,30	2018	1,0000	R\$ 202,30	<a href="http://www.sancoop.com.br/convenios/tab.asp">http://www.sancoop.com.br/convenios/tab.asp</a>

<b>AMAGIS</b>	R\$ 199,48	2017	1,0325	R\$ 205,95	<a href="http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_amagis_honorarios.pdf">http://www.sancoop.com.br/docs/tabela_amagis_honorarios.pdf</a>
<b>IPSEMG</b>	R\$ 136,48	2018	1,0000	R\$ 136,48	<a href="http://www.ipsemg.mg.gov.br/ipsemg/ep/files.do?evento=download&amp;urlArqPlc=tabela_de_honorarios_e_serv_area_sau_de_ipsemg_-_maio_2018_11-07-2018.pdf">http://www.ipsemg.mg.gov.br/ipsemg/ep/files.do?evento=download&amp;urlArqPlc=tabela_de_honorarios_e_serv_area_sau_de_ipsemg_-_maio_2018_11-07-2018.pdf</a>
<b>UNIMED PARANAÍ</b>	R\$ 258,92	2016	1,0974	R\$ 284,13	<a href="https://www.unimed.coop.br/web/paranaai/noticias-unimed/rol-de-procedimentos-e-eventos-em-saude-2016">https://www.unimed.coop.br/web/paranaai/noticias-unimed/rol-de-procedimentos-e-eventos-em-saude-2016</a>
<b>UNIMED NORDESTE - RS</b>	R\$ 234,05	2018	1,0000	R\$ 234,05	Informação obtida diretamente com a operadora via e-mail
<b>Média</b>				<b>R\$ 219,08</b>	

Além do custo com honorários, também foi inserido um valor para taxa de sala, que foi obtido calculando-se a média de 9 valores levantados por publicação focada dados da saúde suplementar<sup>26</sup>. Naquele estudo, foram levantados dados de 6 operadores e 3 clínicas. A média calculada para este valor foi de R\$ 49,55. Tanto os custos de honorários como os de taxa de sala são customizáveis, podendo ser alterados para refletir a realidade da operadora em questão que estiver utilizando o simulador. Há ainda outros 2 campos para valores adicionais (que possuem valor 0 no modelo padrão, mas também podem ser alterados): custos de materiais e procedimentos.

O cálculo do custo total de infusões mensais (mês a mês) por tratamento é feito da seguinte forma: primeiramente, calcula-se as infusões necessárias por indivíduo em cada um dos medicamentos cuja via de administração é intravenosa. As doses e, portanto, o número de infusões, estão especificadas na aba “Custos Mensais”, do mês 1 ao 12. Para os meses futuros utilizou-se da extrapolação do mês 12. Após, faz-se necessário multiplicar pelo número de pacientes utilizando aquele tratamento, mês a mês. Dessa forma, multiplicou-se o número de doses pelo número de pacientes ativos em tratamento em 2ª, 3ª, 4ª, 5ª e 6ª linhas. O resultado da multiplicação do número de doses pelo número de pacientes ativos produz o número total de infusões realizadas por mês, por tratamento. Esse número é então multiplicado pelo valor unitário das infusões



(R\$ 219,08), dando origem ao custo total de infusões mensais. A Equação 32 abaixo resume:

#### *Equação 32*

$$\text{Custo com infusões}_t = (\text{doses por paciente}_t \times N \text{ pacientes ativos}_t) \\ \times (219,08 + 49,55)$$

Por fim, adiciona-se esse valor mensal (custo total com infusões, por tratamento) com infusões ao valor mensal total gasto em cada uma das medicações, disposto nas abas “Custo com lenalidomida” e “Custo sem lenalidomida”.

#### **3.4.9. Comparação entre os cenários com e sem lenalidomida**

Toda a simulação descrita acima foi feita para dois cenários: com a introdução da lenalidomida e cenário atual (sem presença da mesma). Cada um dos cenários possui sua própria matriz de distribuição de tratamentos (*market shares*), que podem ser alterados na aba “Simulações”. É importante lembrar que modelo é projetado especialmente para comparação das terapias de 2ª linha, e o seu funcionamento ideal prevê que os *market shares* de terapias de 3ª linha sejam fixados. O cálculo da simulação segue a mesma forma para ambas as coortes (com ou sem lenalidomida), a principal diferença está nos tratamentos que serão analisados.

A simulação nos dois cenários possui o mesmo número de pacientes. Após adicionar os *market shares* que serão utilizados em cada um dos cenários, a simulação roda em conjunto. Importante atentar que, em cada uma das abas dos tratamentos, existem dois conjuntos de células, retratando a simulação para cada um dos dois cenários (pré e pós).

### 3.4.10. Disposição dos resultados do modelo

Por fim, os resultados estão dispostos na aba “Resultados”. Nesta, encontram-se os resultados de custo total mensal e custo total acumulado por mês em cada um dos cenários. A diferença do custo no mês (e o percentual desta diferença) e a diferença acumulada no mês (e o percentual desta diferença) estão igualmente dispostos para facilitar a tomada de decisão. O custo médio total, em cada um dos anos, também é calculado, assim como o valor acumulado no período de 5 anos. Também é calculado o custo médio por paciente vivo, de forma que:

*Equação 33*

$$\text{Custo médio por paciente}_{\text{mês } 1} = \frac{\text{Custo}_{\text{mês } 1}}{\text{Pacientes vivos}_{\text{mês } 1}}$$

*Equação 34*

$$\text{Custo médio por paciente}_{\text{ano } 1} = \text{Soma}(\text{Custo médio por paciente}_{\text{mês } 1}, \dots, \text{Custo médio por paciente}_{\text{mês } 12})$$

Ainda, são calculados os anos de vida ganhos em cada um dos cenários. Sendo que, cada mês, assume-se que os pacientes vivos ganham 1/12 anos de vida. Para facilitar a visualização, a diferença do número de pacientes vivos, dos anos de vida ganhos e do custo médio por paciente é disposta na aba “Resultados”.

O percentual de pacientes vivos em cada um dos anos, nos dois cenários, também está disposto na aba. Constituindo-se apenas da soma de pacientes vivos ao final de cada um dos anos, dividido pelo número inicial de pacientes.

Para facilitar a visualização, a aba “Resultados Gráficos” traz as principais informações com relação aos custos e pacientes vivos de forma visual.

Caso seja necessário detalhamento maior dos custos, por tratamento e por linha, é possível encontrá-lo nas abas “Custos cenário pré” e “Custos cenário pós”.

A Aba “Custo Efetividade” contém as informações necessárias para o cálculo de custo efetividade: anos de vida ganhos e custo médio por pacientes mês a mês; taxa de desconto a ser utilizada (esta pode ser alterada na aba “Simulação”); anos de vida médio acumulados anualmente e custo médio por paciente anual. A partir dessas informações, o simulador calcula o resultado da razão de custo-efetividade incremental (ICER) da comparação do cenário pós a introdução de lenalidomida com relação ao cenário pré.

Por fim, a aba “AIO 5 anos” traz os resultados de custos anuais agregados levando em conta a população prevalente e incidente. Nesta aba, é possível escolher o tamanho da população prevalente para qual se deseja calcular os custos anuais e qual a incidência a ser considerada. Importante atentar que a aba não permite alterar a incidência ano a ano, ou seja, a população incidente será igual entre os anos 2 e 5.

A partir do tamanho das populações indicados, a aba calcula os custos anuais para os cenários pré e pós, indicando o seu total, total acumulado e diferenças entre os dois cenários. O simulador, portanto, permite observar os impactos orçamentários totais levando em conta a prevalência e incidência na população. Contudo, essa aba encontra-se separada do restante da simulação, de forma que as alterações das populações feitas nesta não serão utilizadas em nenhuma das outras abas. Sendo assim, não é possível obter os custos detalhados da população incidente, apenas os agregados anuais.

### **3.5. Limitações**

A principal limitação do presente estudo é que as curvas de OS e PFS de cada tratamento vieram de diversos estudos, o que pode comprometer a comparabilidade. O cenário ideal seria um grande ensaio clínico que tivesse comparado os 8 tratamentos incluídos, mas isto obviamente não é factível. A segunda possibilidade interessante teria sido a utilização de dados oriundos de uma metanálise em rede (*network meta-analysis*),

que proveesse dados comparativos entre os tratamentos – mais especificamente, HR de OS e PFS. Porém, dado a maneira de construção do modelo, o funcionamento teria que ser baseado em curvas de OS e PFS de um grupo controle (por exemplo, dexametasona), e os HR de OS e PFS de cada tratamento teriam que ser aplicados para geração das novas curvas. Isto, porém, só teria uma validade maior do que a metodologia que foi empregada caso os *hazards* fossem constantes ao longo do tempo (isto é, a distância entre as curvas de intervenção e controle fosse constante), o que usualmente não é o caso. Ademais, a rede de evidência não tem conexão entre todos os tratamentos, exceto se for considerado que os regimes V e Vd são totalmente equivalentes.

Outras potenciais limitações são as seguintes:

- Os valores de honorários e taxa de sala são provenientes de uma pequena amostra, e podem não refletir os preços praticados por operadoras. Custos de materiais para infusão não foram incluídos, tendo vista a ausência de dados para subsidiar essa informação. Ademais, os custos de medicações são oriundos da CMED, e igualmente podem não refletir a realidade de operadoras. Porém, tendo em vista que o simulador é customizável, cada operadora de saúde pode colocar os valores que refletirem a sua realidade.
- Não foram considerados no modelo potenciais ajustes de dose ao longo do tratamento.
- Alguns tratamentos potencialmente utilizáveis na prática clínica, como VTd, VRd e os baseados em melfalano, não foram incluídos no modelo. Porém, não foram encontrados ensaios clínicos randomizados para subsidiar tais tratamentos em MM-RR.
- Em função da utilização do desconto na curva Overall Survival para refletir a efetividade da 2ª linha, o simulador não é ideal para comparar cenários distintos em 3ª linha entre pré e pós, uma vez que os tratamentos em 3ª linha impactam em custos e progressão, mas não em efetividade em termos de anos de vida ganhos.

- A estimação das curvas de ativos em tratamento pode conter consideráveis desvios com relação à realidade, uma vez que foram criadas a partir do único dado disponível: a mediana do tempo de tratamento. Ainda, uma vez que os tratamentos utilizados possuíam distintos follow-ups, a mediana do tempo de tratamento pode ter certas distorções. Isso porque tratamentos com um follow-up maior possuem uma mediana de tempo de tratamento superior a tratamentos cujo tempo de follow-up é reduzido. Dado que utilizamos a curva de ativos em tratamento para contabilizar os custos de um tratamento, esses desvios em função do tempo de follow-up podem provocar distorções nos custos. Em um cenário ideal, o modelo deveria ser construído com informações acerca da quantidade de óbitos que ocorrem na 2ª linha, e o total que ocorreram em linhas subsequentes. Isso permitiria montar o simulador com os descontos da curva Overall Survival de forma precisa, bem como contabilizar os Óbitos pós Progressão de maneira mais acurada. Tal dado, contudo, não é fornecido pelos autores em nenhum dos estudos utilizados.

#### 4. Anexos

---



##### **Anexo 1 – Extrapolações das curvas de sobrevida**

A planilha de Excel no qual os cálculos foram realizados encontra-se disponível no endereço:

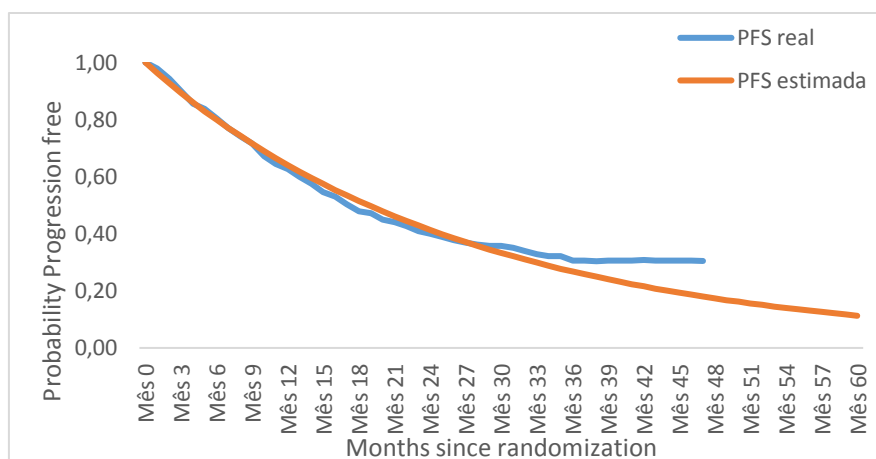
[http://medicine.exeter.ac.uk/media/universityofexeter/medicalschoo/profiles/HoyleHenleyVersion\\_1.2.xls](http://medicine.exeter.ac.uk/media/universityofexeter/medicalschoo/profiles/HoyleHenleyVersion_1.2.xls)

A planilha de Excel para realização do método de Tierney e col. (2007) encontra-se disponível no endereço:

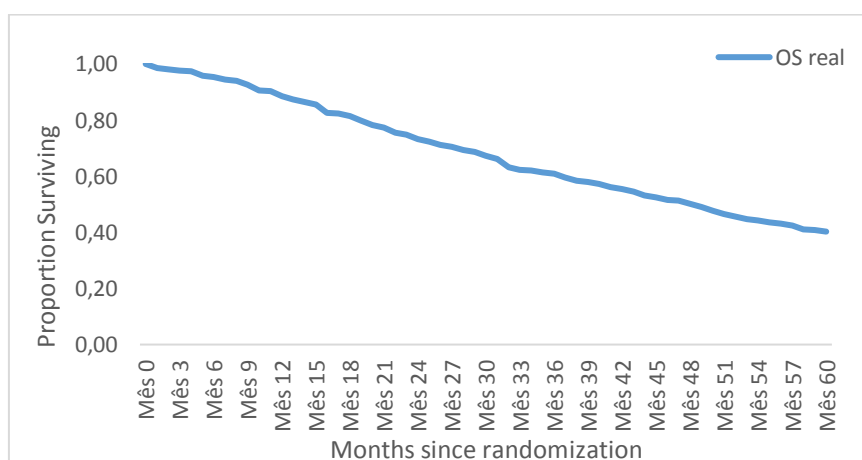
[https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1186%2F1745-6215-8-16/MediaObjects/13063\\_2006\\_188\\_MOESM1\\_ESM.xls](https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1186%2F1745-6215-8-16/MediaObjects/13063_2006_188_MOESM1_ESM.xls)

Para a produção das curvas de OS e PFS da combinação lenalidomida associada à dexametasona (Rd) e carfilzomibe associado à lenalidomida e à dexametasona (KRd),

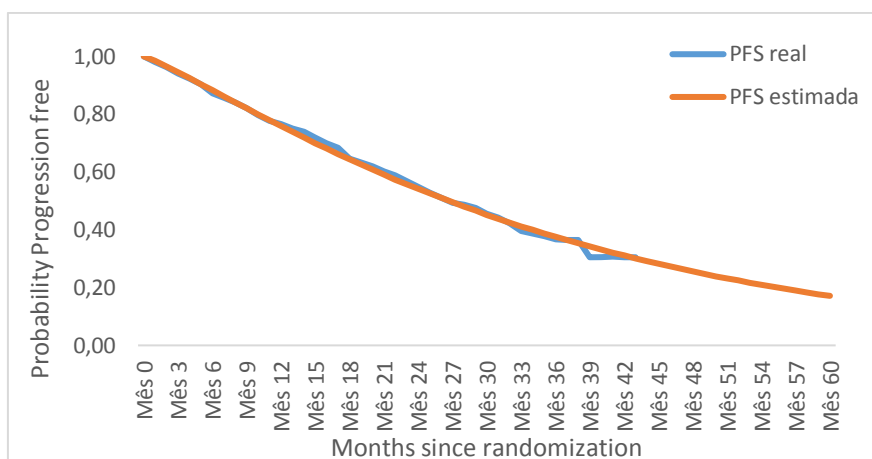
utilizou-se o estudo ASPIRE - Stewart e col. (2015)<sup>11</sup>. As curvas de OS e PFS reais e estimadas encontram-se abaixo. Nota-se que, as curvas de OS de ambas as combinações não necessitaram de estimação, uma vez que possuíam mais de 60 meses.



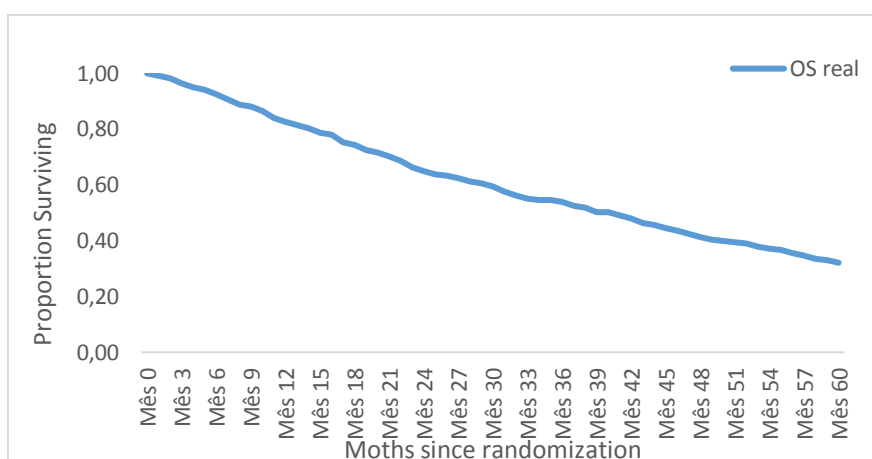
*Figura Suplementar 1. Curva PFS real e estimada Rd*



*Figura Suplementar 2. Curva OS real Rd*

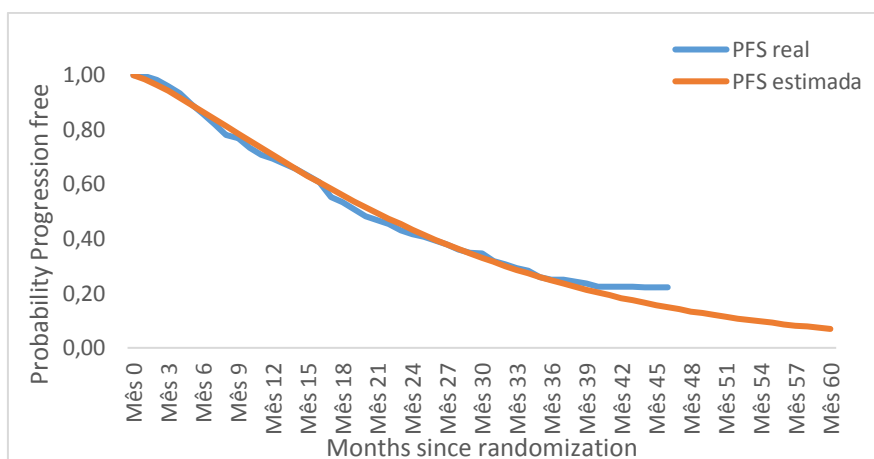


*Figura Suplementar 3. Curva PFS real e estimada KRd*

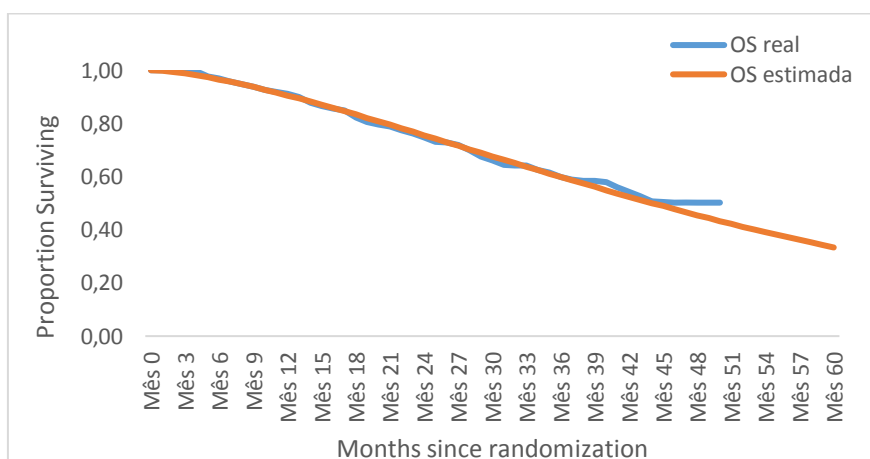


*Figura Suplementar 4. Curva OS real KRd*

Para a curva de OS e PFS da combinação de elotuzumabe associado à lenalidomida e à dexametasona (ERd) utilizou-se o estudo ELOQUENT-2 - em uma publicação de follow-up prolongado por Dimopoulos e col. (2017)<sup>21</sup>.



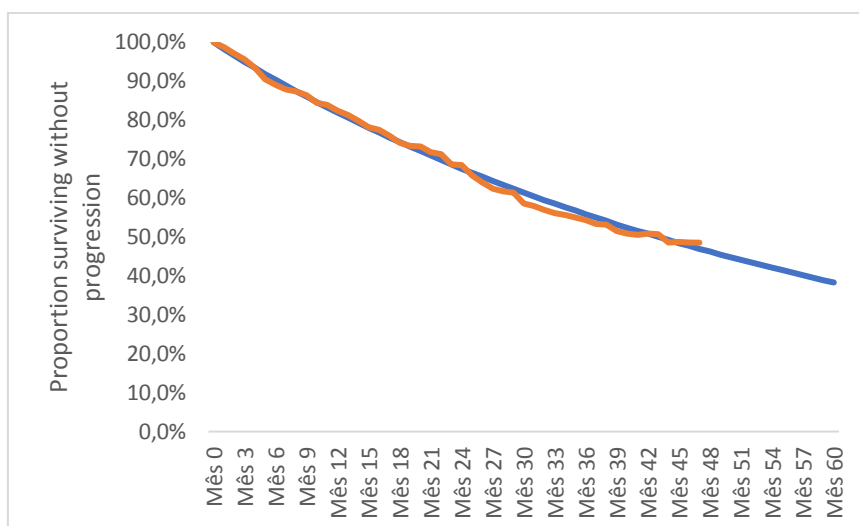
*Figura Suplementar 5. Curva PFS real e estimada ERd*



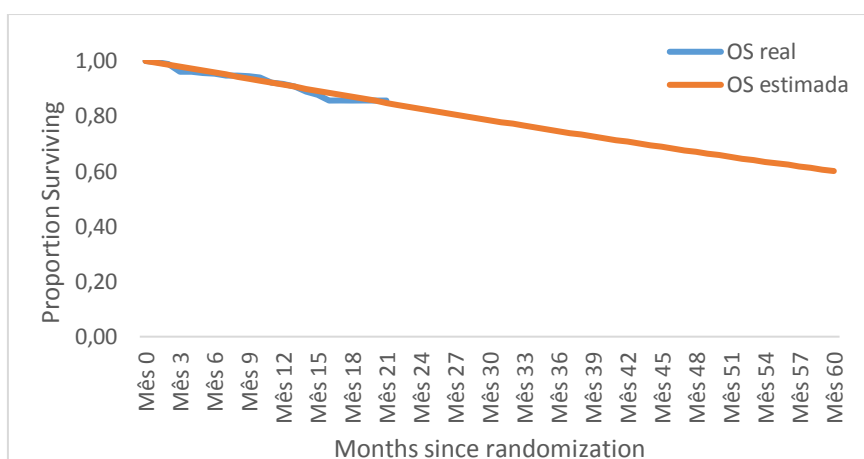
*Figura Suplementar 6. Curva OS real e estimada ERd*

Para a curva de PFS da combinação de daratumumabe associado à lenalidomida e à dexametasona (DRd) utilizou-se dados de uma apresentação de congresso com follow-up ampliado do estudo POLLUX - Bahlis (2018)<sup>27</sup> e para curva de OS utilizou-se a publicação principal do estudo POLLUX- Dimopoulos e col. (2016)<sup>13</sup>.



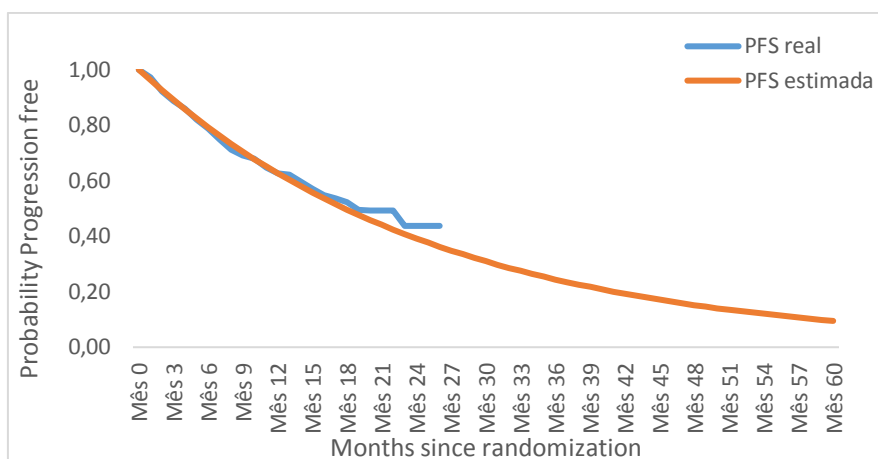


*Figura Suplementar 7. Curva PFS real e estimada DRd*

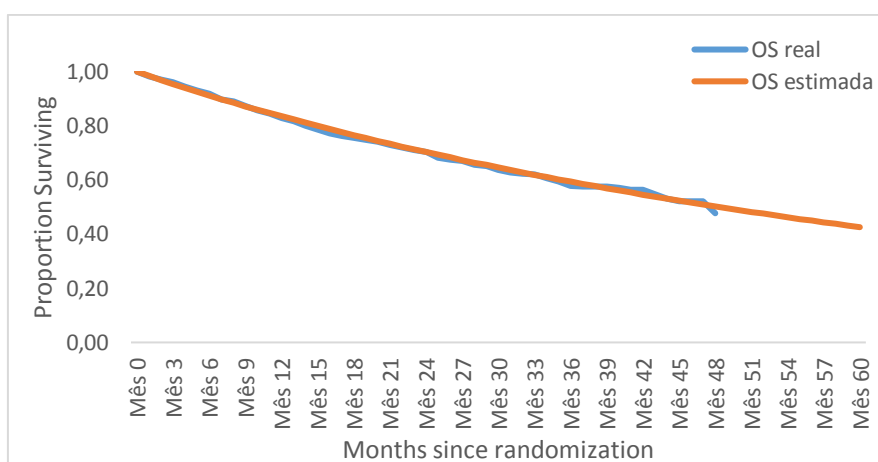


*Figura Suplementar 8. Curva OS real e estimada DRd*

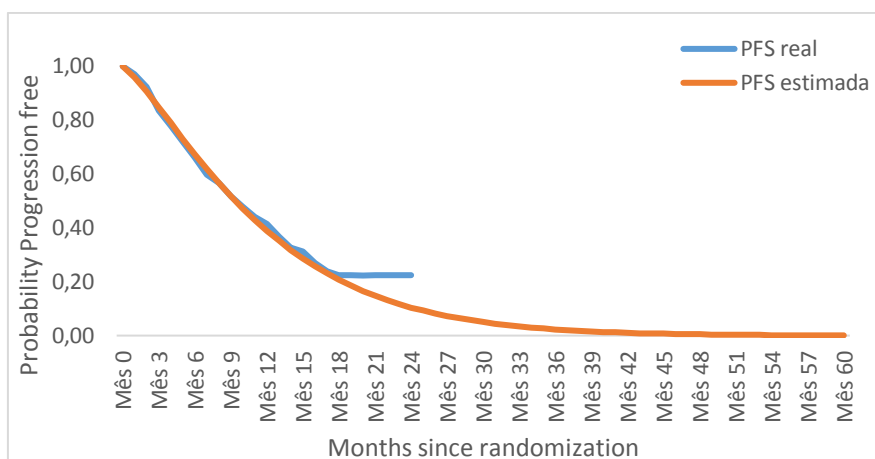
Para a curva de OS e PFS da combinação de carfilzomibe associado à dexametasona (Kd56) e de bortezomibe associado à dexametasona (Vd) utilizou-se os estudos ENDEAVOR- Dimopoulos e col. (2017a)<sup>24</sup> e ENDEAVOR- Dimopoulos e col. (2016)<sup>3</sup>, respectivamente.



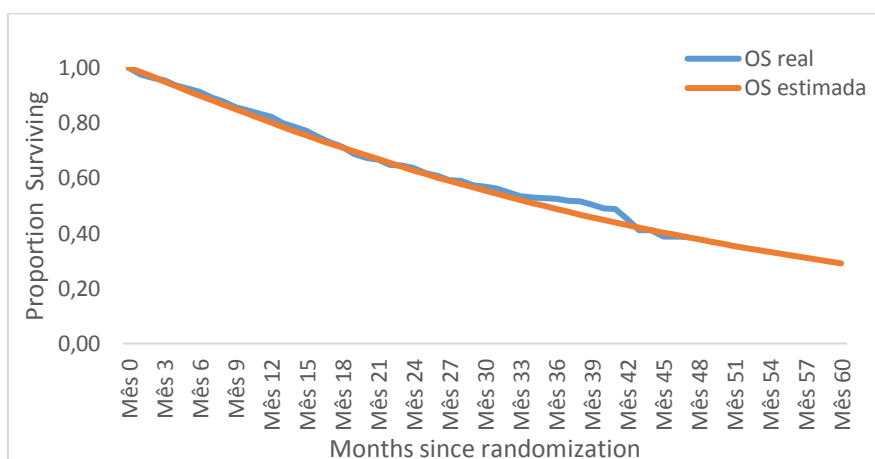
*Figura Suplementar 9. Curva PFS real e estimada Kd56*



*Figura Suplementar 10. Curva OS real e estimada Kd56*

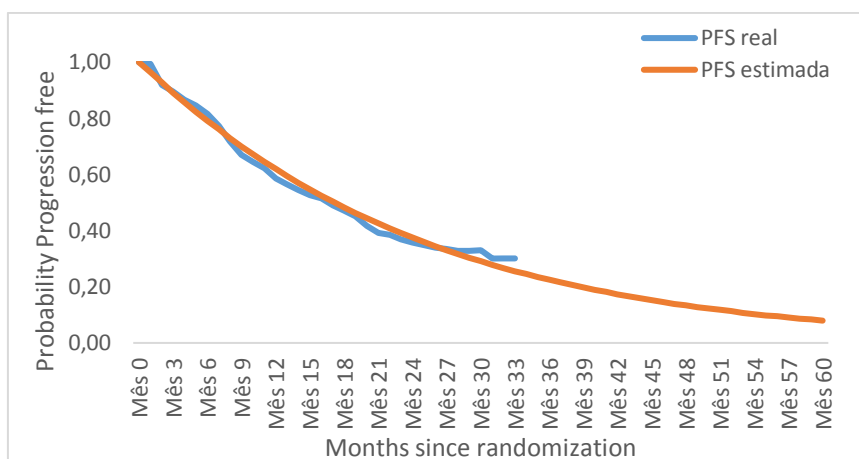


*Figura Suplementar 11. Curva PFS real e estimada Vd*

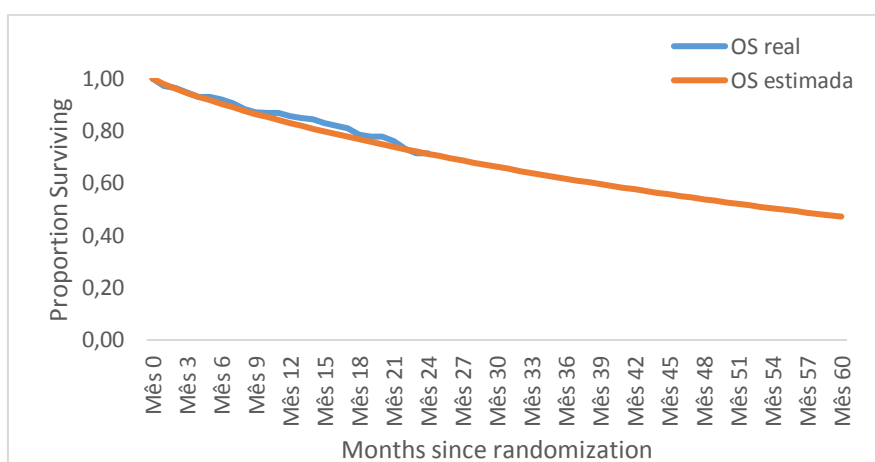


*Figura Suplementar 12. Curva OS real e estimada Vd*

Para a curva de OS da combinação de daratumumabe associado à bortezumide e à dexametasona (DVD) utilizou-se o estudo CASTOR – Lentzsch e col. (2017)<sup>18</sup> e para a curva de PFS o estudo CASTOR – Spencer e col. (2017)<sup>20</sup>.



*Figura Suplementar 13. Curva PFS real e estimada DVd*



*Figura Suplementar 14. Curva OS real e estimada DVd*

Para a curva de OS e PFS do medicamento carfilzomibe em monoterapia (K) utilizou-se o estudo FOCUS - Hájek e col. (2017)<sup>28</sup>.

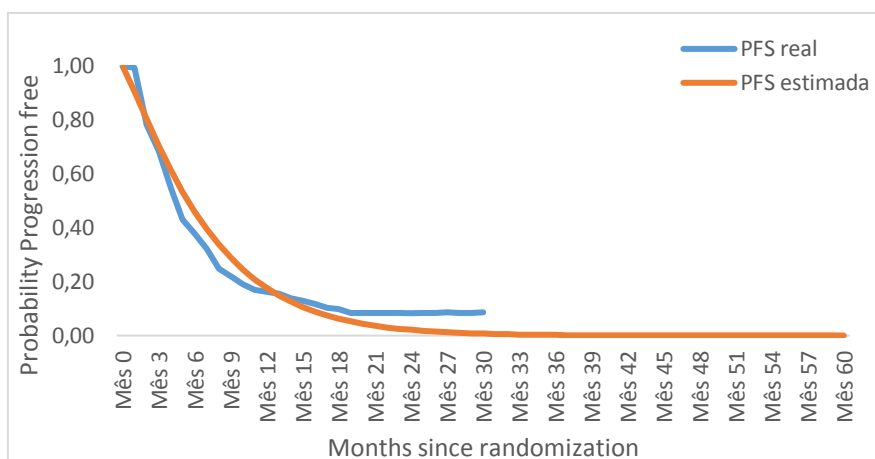


Figura Suplementar 15. Curva PFS real e estimada K

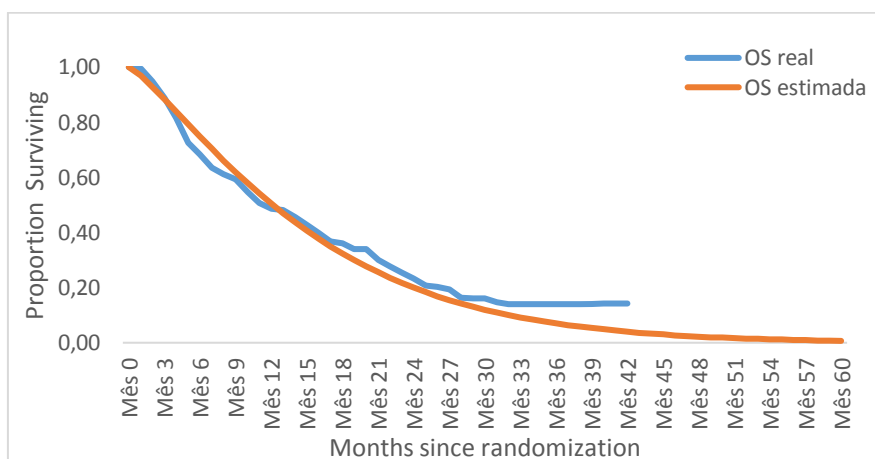


Figura Suplementar 16. Curva OS real e estimada K

Para a curva de OS e PFS do medicamento daraumomabe (D) utilizou-se do estudo de GEN 501 - Usmani e col. (2016)<sup>29</sup>.

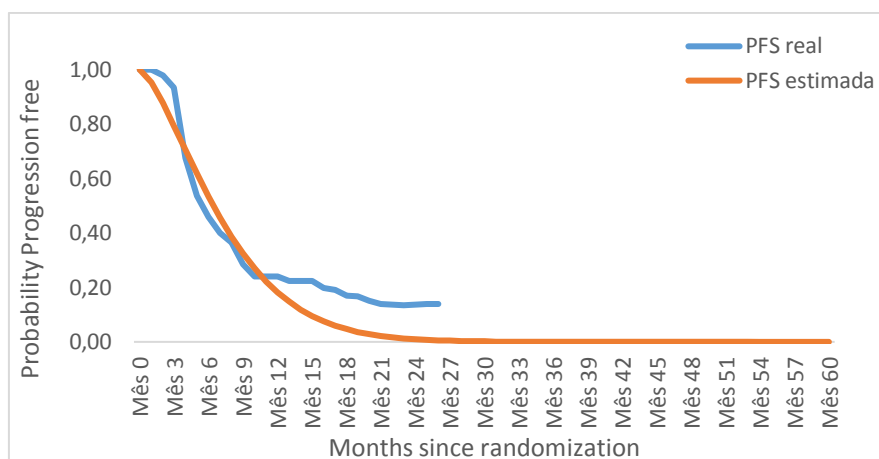


Figura Suplementar 17. Curva PFS real e estimada D

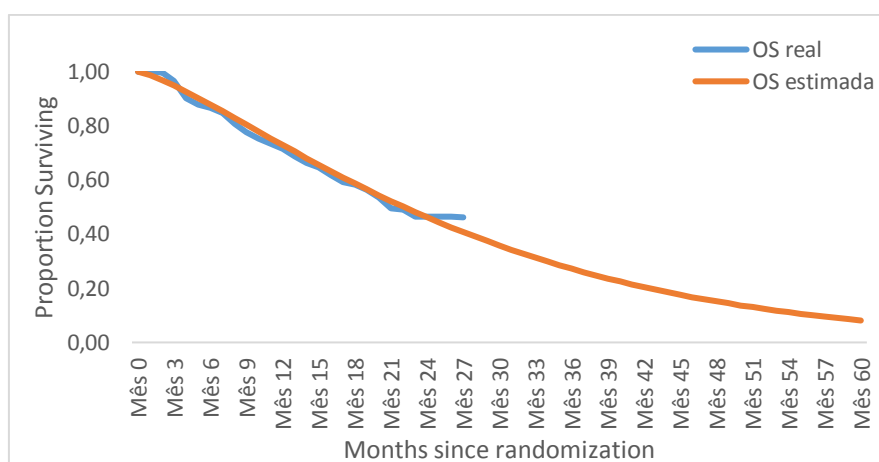


Figura Suplementar 18. Curva OS real e estimada D

## 5. Bibliografia

1. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(12):1312-9.
2. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, Jakubowiak A, Lonial S, Raje NS, et al. A phase II trial of lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood*. 2014;blood-2013-07-517276.
3. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(1):27-38.
4. Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC medical research methodology*. 2011;11(1):139.
5. Wan X, Peng L, Li Y. A review and comparison of methods for recreating individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves for economic evaluations: a simulation study. *PloS one*. 2015;10(3):e0121353.
6. Williamson PR, Smith CT, Hutton JL, Marson AG. Aggregate data meta-analysis with time-to-event outcomes. *Statistics in medicine*. 2002;21(22):3337-51.
7. Bounthavong M. Generating Survival Curves from Study Data: An Application for Markov Models (Part 1 of 2) — Mark Bounthavong. Disponível em: <<https://mbounthavong.com/blog/2018/3/15/generating-survival-curves-from-study-data-an-application-for-markov-models-part-1-of-2>> Acesso em: 4 jul. 2018 [4 jul. 2018].
8. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Blade J, Hájek R, Spencer A, et al. Final overall survival results of a randomized trial comparing bortezomib plus pegylated liposomal doxorubicin with bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer*. 2016;122(13):2050-6.
9. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Blade J, Hájek R, Spencer A, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(25):3892-901.
10. Kropff M, Vogel M, Bisping G, Schlag R, Weide R, Knauf W, et al. Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: a randomized phase III study. *Annals of hematology*. 2017;96(11):1857-66.
11. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(2):142-52.

12. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(7):621-31.
13. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2016;375(14):1319-31.
14. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2016;375(8):754-66.
15. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I, Niederwieser D, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(20):2475-82.
16. Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, Morton J, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone (DRd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Analysis of Pollux. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):739.
17. Bahlis N, Dimopoulos MA, White D. Three-Year Follow up of the Phase 3 Pollux Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *ASH; San Diego* 2018.
18. Lentzsch S, Quach H, Chanan-Khan AA, Horvath N, Capra M, Ovilla R, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients: An Update of Overall Survival in Castor. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):1852.
19. Spencer A, Hungria VT, Mateos M, Nooka A, Estell J, Barreto WG, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Efficacy and Safety Analysis of Castor. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):3145.
20. Spencer A, Hungria VT, Mateos M-V, Nooka A, Estell J, Barreto WG, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Updated efficacy and safety analysis of Castor. *Atlanta: American Society Of Hematology*, 2017; 2017.
21. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Palumbo A, San-Miguel J, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *British journal of haematology*. 2017;178(6):896-905.
22. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23(11):2147-52.



23. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(24):2487-98.
24. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(10):1327-37.
25. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(11):1195-206.
26. Clark O, Lemmer T, Piedade A, Sales L, Kashiura D, Bueno C, et al. Revisão sistemática e análise de custo-minimização de lipegfilgrastim na profilaxia da neutropenia e da neutropenia febril relacionadas à quimioterapia citotóxica. *JBES*. 2016;8(3):242-50.
27. Bahlis N. Three-Year Follow up of the Phase 3 Pollux Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *ASH 2018; San Diego 2018*.
28. Hájek R, Masszi T, Petrucci M, Palumbo A, Rosiñol L, Nagler A, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia*. 2017;31(1):107.
29. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(1):37-44.