

Impacto orçamentário da incorporação do rituximabe para o tratamento de leucemia linfocítica crônica no SUS

Budget impact of the incorporation of rituximab for the treatment of chronic lymphocytic leukemia in Brazil

DOI: 10.21115/JBES.v14.Suppl2.p124-34

Rafael de Souza Matos^{1,2}, Juliana Alvares-Teodoro²

Palavras-chave:

análise de impacto orçamentário, rituximabe, leucemia linfocítica crônica, avaliação de tecnologia em saúde

Keywords:

Budget impact analysis, rituximab, chronic lymphocytic leukemia, health technology assessment

RESUMO

Objetivo: O presente estudo objetiva desenvolver um modelo de análise de impacto orçamentário (AIO) relacionada à incorporação do rituximabe no tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica (LLC) no Sistema Único de Saúde (SUS). **Métodos:** A elaboração da AIO foi realizada de acordo com as recomendações metodológicas das diretrizes brasileiras, considerando a perspectiva do SUS, horizonte temporal de cinco anos, população a ser tratada, diferentes cenários de *market share* do rituximabe e custos diretos envolvidos no tratamento atual e no tratamento proposto, e também foi executada uma análise de sensibilidade para avaliar possíveis incertezas futuras. **Resultados:** A cada ano e ao final do horizonte temporal de cinco anos, a incorporação do rituximabe promoverá aumento dos custos, quando comparado com o valor de ressarcimento do SUS para o tratamento de primeira linha da LLC. No cenário de maior participação de mercado do rituximabe, os custos totais foram menores em relação ao cenário de menor *market share*. Dado que a estimativa da AIO é para gastos futuros, incertezas relacionadas como a possível elevação do custo do medicamento foi o fator que promoveu o cenário de maiores gastos. **Conclusões:** A projeção de custos estimados pela AIO demonstrou menores gastos financeiros no cenário de maior difusão do medicamento, o que pode ter correlação com o atraso da progressão da doença ao utilizar o rituximabe, e consequentemente menos pacientes irão requerer segunda linha de tratamento, que tem custo mais elevado.

ABSTRACT

Objective: This study aims to develop a budget impact analysis (BIA) model related to the incorporation of rituximab in the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the Unified Health System (SUS). **Methods:** The preparation of the BIA was carried out in accordance with the methodological recommendations of the Brazilian guidelines, considering the perspective of the SUS, a time horizon of five years, population to be treated, different market share scenarios for rituximab and direct costs involved in the current treatment and treatment proposed, a sensitivity analysis was also performed to assess possible future uncertainties. **Results:** Each year and at the end of the five-year time horizon, the incorporation of rituximab will increase costs, when compared to the SUS reimbursement value for the first-line treatment of CLL. In the scenario of higher market share for rituximab, total costs were lower compared to the scenario of lower market share. Given that the BIA estimate is for future expenses, uncertainties related to the possible increase in the cost of the drug were the factor that promoted the scenario of higher expenses. **Conclusions:** The projection of costs estimated by the BIA showed lower financial expenses in the scenario of greater diffusion of the drug, which may be correlated with the delay in the progression of the disease when using rituximab and, consequently, fewer patients will require second-line treatment, which has a higher cost.

Recebido em: 13/02/2022. Aprovado para publicação em: 15/06/2022.

1. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais – Filial Ebsersh, Belo Horizonte, MG, Brasil.

2. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Local onde o estudo foi realizado: Universidade Federal de Minas Gerais.

Financiamento: Não houve financiamento para a realização da pesquisa. Nenhuma empresa farmacêutica contribuiu de forma alguma com esta pesquisa. Os autores declaram não haver conflitos de interesse que possam influenciar esses resultados.

Autor correspondente: Rafael de Souza Matos. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Alfredo Balena, 110, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP 30130-100. Telefone: +55 (31) 97157-8617. E-mail: rafaeldsmatos@yahoo.com.br

Introdução

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia maligna linfóide caracterizada pela proliferação clonal e acúmulo de linfócitos B neoplásicos no sangue, medula óssea, linfonodos e baço (Rozman & Montserrat, 1995; Delgado *et al.*, 2020). É o tipo de leucemia adulta mais comum no mundo ocidental, com incidência de 4,2/100.000 por ano e idade média de diagnóstico aos 72 anos (Hallek, 2019). O curso clínico após o diagnóstico é variável; alguns pacientes permanecem assintomáticos por muitos anos, enquanto outros se tornam sintomáticos ou desenvolverão a doença de alto risco. Os sintomas que os pacientes normalmente apresentam são perda de peso não intencional de 10% ou mais em seis meses, febre acima de 38 °C por duas ou mais semanas e suores noturnos por mais de um mês sem evidência de infecção (Rodrigues *et al.*, 2016; Kipps *et al.*, 2017). À medida que a doença progride, podem ocorrer complicações associadas a anemia e trombocitopenia, devido às respostas autoimunes, e aumento de susceptibilidade a infecções, por causa da deficiência do sistema imunológico celular e humoral (Hallek *et al.*, 2008; Hallek, 2019).

Até a introdução de novos medicamentos, como anticorpos monoclonais, agentes direcionados a receptores de células B e inibidores BCL-2, durante décadas, o tratamento da LLC era baseado em quimioterapia composta por agentes alquilantes (clorambucil, ciclofosfamida e bendamustina), análogos de nucleosídeos (fludarabina, pentostatina e cladribina) e glicocorticoides (Hallek, 2019; Burger, 2020). Por muito tempo, o clorambucil foi considerado padrão-ouro no tratamento, por apresentar as vantagens de baixa toxicidade, baixo custo e conveniência por ser de uso oral. No entanto, as principais desvantagens estão associadas, principalmente, a baixa ou nenhuma existência de taxa de resposta completa e a alguns eventos adversos que podem ocorrer com o uso estendido, como citopenia prolongada, mielodisplasia e leucemia aguda secundária. Atualmente a monoterapia com clorambucil pode ser usada como uma opção mais econômica no tratamento paliativo de pacientes mais idosos ou fisicamente incapazes (Hallek, 2019).

O rituximabe é um anticorpo quimérico murino/humano direcionado ao antígeno CD20, que é expresso quase exclusivamente em células B (Jagłowski & Byrd, 2010). No tratamento da LLC, o rituximabe como agente único é menos ativo, mas sua combinação com quimioterapia demonstra ser mais eficaz em prolongar a sobrevida (Hallek, 2019; Burger, 2020). A associação com fludarabina e ciclofosfamida (FCR) foi o primeiro esquema que induziu remissão completa e possibilitou aumento da sobrevida global (mediana de 12,7 anos) e sobrevida livre de progressão (mediana de 56,8 meses). Em pacientes com baixo risco da doença, o esquema FCR proporcionou maior remissão após o tratamento (Burger, 2020). Diretrizes internacionais recomendam seu uso associado a

quimioterapia no tratamento de primeira linha da LLC, principalmente em pacientes mais ativos fisicamente (Wierda *et al.*, 2020; Eichhorst *et al.*, 2021). Apesar das recomendações em primeira linha de tratamento, o rituximabe ainda não está incorporado no SUS para a LLC, devido ao fato de seu custo no mercado ser superior ao valor de ressarcimento aos serviços de assistência oncológica.

A análise de impacto orçamentário (AIO) pode ser definida como a avaliação das consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia (intervenção) em saúde. Nas últimas duas décadas, o Brasil vem aprimorando e desenvolvendo métodos epidemiológicos e econômicos aplicados à avaliação de tecnologias da saúde; nesse contexto, os conceitos e fundamentos metodológicos para a elaboração de AIO também estão inseridos (Brasil, 2014).

Atualmente as análises de impacto orçamentário, juntamente com a avaliação de custo-efetividade, são cada vez mais exigidas pelas autoridades responsáveis por reembolso ou pagamento em um sistema de saúde (Sullivan *et al.*, 2014). Vários países, tais como Canadá, Austrália, Polônia, Estados Unidos da América (EUA), Inglaterra e Bélgica, com suas respectivas agências relacionadas à avaliação de tecnologias em saúde, desenvolveram diretrizes para a realização de análises de impacto orçamentário (Mauskopf & Earnshaw, 2016). Ainda no cenário internacional, a *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) possui também diretrizes de AIO e contribui com orientações de boas práticas para a condução desse tipo de análise (Sullivan *et al.*, 2014; Mauskopf & Earnshaw, 2016). Na elaboração do documento brasileiro denominado “Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil”, no ano de 2012, foram consideradas as recomendações da ISPOR e revisadas as diretrizes de outros países sobre a condução de AIO (Ferreira-da-Silva *et al.*, 2012). A proposta metodológica incluída na diretriz brasileira foi adaptada às necessidades do país e tem por objetivo realizar recomendações para o desenvolvimento de estudos de impacto orçamentário voltados ao SUS (Ferreira-da-Silva *et al.*, 2012; Brasil, 2014).

A AIO é parte essencial da avaliação econômica em uma avaliação de tecnologia em saúde e pode prever como a troca de insumos e serviços em um sistema de saúde influenciará os custos futuros (Mauskopf *et al.*, 2007; Silva *et al.*, 2017). Por meio da comparação dos custos antes e depois da mudança, a AIO permite estimar o quanto os recursos financeiros podem variar com a incorporação de uma determinada tecnologia em saúde (Silva *et al.*, 2017).

Objetivos

Avaliar o impacto orçamentário da incorporação do rituximabe ao rol de medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento de LLC.

Métodos

Perspectiva

Para a AIO, foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), detentor do orçamento.

Horizonte temporal

É recomendado para a análise o horizonte temporal de três a cinco anos, com as estimativas de impacto orçamentário relatadas ano a ano (Brasil, 2014). Na perspectiva definida, o horizonte temporal considerado foi de cinco anos.

População

O método epidemiológico foi utilizado para estimar a população de interesse, com base nos dados de incidência da doença avaliada (Tabela 1) (Brasil, 2014). De acordo com Eichhorts, a LLC é a leucemia mais comum no mundo ocidental, com incidência anual de 4,2 casos a cada 100.000 habitantes (Eichhorst *et al.*, 2021). O *National Cancer Institute* (NCI) informa que no ano de 2018 havia, nos EUA, 195.129 pessoas vivendo com LLC. Com base nesse dado e com a perspectiva populacional total dos EUA em 2018, fornecida pela Organização das Nações Unidas (ONU), a prevalência da LLC foi estimada em 60 casos a cada 100.000 habitantes (National Cancer Institute, 2021a).

Com base na projeção populacional do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para o Brasil, em cada um dos cinco anos do horizonte temporal, foi estimada a população elegível ao tratamento (IBGE, 2020b). Como na população prevalente podem ser encontrados indivíduos em diferentes estágios da doença e o tratamento com rituximabe e com a quimioterapia-padrão pode não ser contínuo, foram considerados no cálculo do impacto orçamentário apenas os casos novos a cada ano. Como cerca de 60% dos pacientes são assintomáticos e o tratamento é recomendado quando há sintomas, foi estimado que 40% dos casos novos necessitarão de tratamento (Rodrigues *et al.*, 2016; Hallek *et al.*, 2019).

Cenários

Para o cenário atual de referência, foi considerada a utilização do antineoplásico clorambucil. O esquema de tratamento estabelecido pelo estudo de Eichhorst *et al.* (Eichhorst *et al.*,

2009) definiu a dose de 0,5 mg/kg no primeiro e no décimo quinto dia, durante seis meses. No entanto, para essa avaliação, foi considerado apenas o tempo de tratamento, para incluir os custos diretamente envolvidos, pois, como custo dessa intervenção, foi considerado o valor de repasse do SUS para o tratamento de primeira linha da LLC. Além disso, não há dados em literatura ou outra fonte de informação a respeito da utilização desse medicamento no SUS para o tratamento da LLC.

Para a LLC, o rituximabe associado a medicamentos quimioterápicos é indicado para utilização em seis ciclos a cada 28 dias, na dose de 375 mg/m² no dia anterior ao início do primeiro ciclo e na dose de 500 mg/m² no primeiro dia dos ciclos 2 a 6 (Kutsch *et al.*, 2020). A dose de rituximabe para cada paciente é definida de acordo com a superfície corporal, utilizando o peso e a altura do indivíduo. Para a elaboração desta análise, foram utilizados o peso médio (68,8 kg) e a altura média (159,4 cm) da população brasileira maior de 60 anos, de acordo com as informações da pesquisa nacional de saúde de 2019 do IBGE e, em seguida, calculada a superfície corporal, que resultou em 1,74 m² (IBGE, 2020a). Inexistem referências que informem o padrão de consumo do rituximabe para o tratamento da LLC no SUS, pelo fato de o medicamento ainda não estar incorporado para essa patologia.

Foram projetados dois cenários alternativos de *market share* para incorporação progressiva do rituximabe ao longo do horizonte temporal. Para um cenário (cenário alternativo 1), foi considerado o início da utilização do medicamento em 15% da população no primeiro ano, até atingir 75% no último ano (Tabela 2). O outro cenário (cenário alternativo 2) foi projetado iniciando a utilização em 8% da população no ano de 2022 e chegando a 40% em 2026 (Tabela 3).

Em cada um dos cenários de tratamento, também foi estimado o número de pacientes que têm possibilidade de ter progressão da LLC. Foi subtraído de cem por cento o percentual de pacientes com possibilidade de SLP a cada ano e, dessa forma, obteve-se a estimativa de progressão anual. Para o cenário formado pela utilização do clorambucil, a referência foi o estudo Eichhorst *et al.* (Eichhorst *et al.*, 2009) e, para o cenário de uso do rituximabe, a referência para informações de SLP foi o estudo de Kutsch *et al.* (Kutsch *et al.*, 2020) (Tabela 4).

Tabela 1. Estimativa da população a ser tratada

| Ano | População | Casos novos | Necessidade de tratamento |
|------|-------------|-------------|---------------------------|
| 2022 | 214.828.540 | 9.023 | 3.609 |
| 2023 | 216.284.269 | 9.084 | 3.634 |
| 2024 | 217.684.462 | 9.143 | 3.657 |
| 2025 | 219.029.093 | 9.199 | 3.680 |
| 2026 | 220.316.530 | 9.253 | 3.701 |

Tabela 2. Projeção de *market share* do rituximabe no cenário alternativo 1

| Market share | | | | | |
|---------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Tratamento | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
| Clorambucil | 0,85 | 0,70 | 0,55 | 0,40 | 0,25 |
| Rituximabe | 0,15 | 0,30 | 0,45 | 0,60 | 0,75 |

Tabela 3. Projeção de *market share* do rituximabe no cenário alternativo 2

| Market share | | | | | |
|---------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Tratamento | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
| Clorambucil | 0,92 | 0,84 | 0,76 | 0,68 | 0,6 |
| Rituximabe | 0,08 | 0,16 | 0,24 | 0,32 | 0,4 |

Tabela 4. Taxa de progressão anual possível nos tratamentos comparados

| Progressão clorambucil | | | | | |
|-------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--|
| Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | |
| 0,44 | 0,69 | 0,79 | 0,89 | 0,96 | |
| Progressão rituximabe | | | | | |
| Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | |
| 0,13 | 0,22 | 0,37 | 0,55 | 0,76 | |

As diretrizes e as literaturas internacionais recomendam para o tratamento de segunda linha medicamentos que têm indicação de uso até a progressão da doença ou toxicidade (Eichhorst *et al.*, 2021). Devido ao tempo incerto de ocorrer um dos fatores, foi considerado o tratamento de segunda linha desde o primeiro ano de progressão até o final do horizonte temporal, com o acúmulo do quantitativo de pacientes para os anos posteriores. No cenário atual e nos dois cenários de *market share* propostos, foi aplicada a estimativa anual de pacientes com possibilidade de progressão da LLC (Tabela 5).

Custos

Em relação aos custos envolvidos em uma intervenção, é recomendado que somente os custos diretos sejam considerados na AIO, portanto custos não diretamente relacionados à intervenção avaliada e custos decorrentes de consequências indiretas ou tardias do tratamento não devem ser incluídos (Brasil, 2014).

A estimativa dos custos diretos envolvidos incluiu os custos da intervenção e os custos diretamente associados ao seu uso. Para compor os custos da intervenção, foram considerados os custos dos medicamentos nos cenários de referência e alternativo, e para a composição dos custos diretamente associados, considerou-se os do manejo de eventos adversos graves e dos exames laboratoriais. Os custos relacionados a consultas médicas e internações não foram possíveis de

calcular, pois, nas referências consultadas sobre os medicamentos dos cenários comparados, não havia informação a respeito de indivíduos nessas situações.

Os custos do rituximabe e dos medicamentos envolvidos no manejo dos eventos adversos nos cenários comparados foram obtidos por meio do painel de preços do Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, sendo apresentados os valores medianos de compras de 2020 e 2021. O custo do rituximabe foi apresentado em preço por miligramas, e o valor foi obtido por meio da média dos valores de compras de frascos de 100 mg e 500 mg nos anos de 2020 e 2021 (Tabela 6).

Para o cenário de referência, foi considerado como custo o valor da tabela SIGTAP referente ao tratamento de primeira linha da LLC. E para o cálculo do custo do tratamento de pacientes com possibilidade de progressão da doença nos cenários de referência e alternativo, foi considerado o valor da segunda linha de tratamento da LLC da tabela SIGTAP (Tabela 7).

O custo total dos eventos adversos graves foi calculado de acordo com a porcentagem de indivíduos que são acometidos nos tratamentos (Tabela 8).

Em relação aos custos dos exames laboratoriais relacionados às intervenções, utilizou-se como fonte de dados a tabela unificada do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (Tabelas 9 e 10).

Tabela 5. Estimativa de indivíduos com progressão acumulada ao longo do horizonte temporal

| Cenário de referência | | | | | |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Tratamento | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
| Clorambucil | 1.579 | 4.071 | 6.955 | 10.197 | 13.721 |
| Cenário alternativo 1 | | | | | |
| Tratamento | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
| Clorambucil | 1.342 | 3.222 | 5.058 | 6.757 | 8.201 |
| Rituximabe | 69 | 256 | 646 | 1.335 | 2.443 |
| Cenário alternativo 2 | | | | | |
| Tratamento | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
| Clorambucil | 1.453 | 3.618 | 5.942 | 8.634 | 11.599 |
| Rituximabe | 37 | 137 | 344 | 712 | 1.303 |

Tabela 6. Custo total do rituximabe por paciente

| Rituximabe EV | | | | |
|---------------------------|-----------------------------------|------------------|---------------------|--------------------|
| Custo/mg: R\$ 3,99 | | | | |
| Ciclo | Posologia mg/m² | Dose (mg) | Custo mensal | Custo total |
| 1 | 375 | 652,5 | R\$ 2.603,48 | R\$ 19.958,98 |
| 2 a 6 | 500 | 870 | R\$ 3.471,30 | |

Tabela 7. Custo de procedimentos por paciente

| Procedimentos APAC | | | |
|---------------------------|---------------|---------------------|--------------------|
| Tratamento | Código | Custo mensal | Custo total |
| 1ª linha | 0304030058 | R\$ 407,50 | R\$ 2.445,00 |
| 2ª linha | 0304030066 | R\$ 1.800,00 | R\$ 21.600,00 |

Tabela 8. Custos de tratamento e profilaxia de eventos adversos graves

| Clorambucil | | | | |
|--------------------------------|--------------------|----------------------------|--------------|--------------------------------|
| Evento adverso | Frequência* | Tratamento | Custo | Custo total[‡] |
| Neutropenia | 20% | Filgrastim 300 mcg/mL | R\$ 40,59 | R\$ 202,95 |
| Profilaxia infecção | 20% | Levofloxacino comp. 500 mg | R\$ 3,59 | R\$ 25,13 |
| Anemia | 4% | Transfusão de hemácias | R\$ 8,39 | - |
| Rituximabe | | | | |
| Evento adverso | Frequência* | Tratamento | Custo | Custo total[‡] |
| Reação infusional [†] | 100% | Paracetamol comp. 500 mg | R\$ 0,11 | R\$ 0,66 |
| | | Difenidramina amp. 50 mg | R\$ 16,13 | R\$ 96,78 |
| Hiperuricemia [†] | 100% | Alopurinol comp. 300 mg | R\$ 0,24 | R\$ 21,60 |
| Neutropenia | 34% | Filgrastim 300 mcg/mL | R\$ 40,59 | R\$ 243,54 |
| Profilaxia de infecção | 34% | Levofloxacino comp. 500 mg | R\$ 3,59 | R\$ 25,13 |
| Anemia | 3% | Transfusão de hemácias | R\$ 8,39 | - |

* Frequência de ocorrer na população tratada.

† Profilaxia.

‡ Custo total por ciclo e por paciente. Para neutropenia, foi considerado apenas um episódio por paciente.

Tabela 9. Custos de exames laboratoriais associados ao clorambucil

| Clorambucil | | |
|---|------------------------|--------------------|
| Exame | Custo por ciclo | Custo anual |
| Hemograma completo | R\$ 4,11 | R\$ 24,66 |
| Contagem de plaquetas | R\$ 2,73 | R\$ 16,38 |
| Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) | R\$ 2,01 | R\$ 12,06 |
| Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) | R\$ 2,01 | R\$ 12,06 |
| Dosagem de bilirrubina total e frações | R\$ 2,01 | R\$ 12,06 |
| Determinação de tempo e atividade de protrombina | R\$ 2,73 | R\$ 16,38 |
| RX de tórax PA* | R\$ 9,50 | R\$ 57,00 |
| TOTAL | R\$ 25,10 | R\$ 150,60 |

* Radiografia de tórax posteroanterior.

Tabela 10. Custos de exames laboratoriais associados ao rituximabe

| Rituximabe | | |
|---|------------------------|--------------------|
| Exame | Custo por ciclo | Custo anual |
| Hemograma completo | R\$ 4,11 | R\$ 24,66 |
| Contagem de plaquetas | R\$ 2,73 | R\$ 16,38 |
| Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) | R\$ 2,01 | R\$ 12,06 |
| Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) | R\$ 2,01 | R\$ 12,06 |
| Dosagem de bilirrubina total e frações | R\$ 2,01 | R\$ 12,06 |
| Determinação de tempo e atividade de protrombina | R\$ 2,73 | R\$ 16,38 |
| Dosagem de fosfatase alcalina | R\$ 2,01 | R\$ 12,06 |
| Dosagem de ureia | R\$ 1,85 | R\$ 11,10 |
| Dosagem de creatinina | R\$ 1,85 | R\$ 11,10 |
| Dosagem de ácido úrico (urina) | R\$ 1,85 | R\$ 11,10 |
| Dosagem de ácido úrico (sangue) | R\$ 1,85 | R\$ 11,10 |
| Dosagem de cálcio | R\$ 1,85 | R\$ 11,10 |
| Dosagem de potássio | R\$ 1,85 | R\$ 11,10 |
| Dosagem de fósforo | R\$ 1,85 | R\$ 11,10 |
| Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina | R\$ 3,70 | R\$ 22,20 |
| Clearance de creatinina | R\$ 3,51 | R\$ 21,06 |
| TOTAL | R\$ 37,77 | R\$ 226,62 |

Análise de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade determinística simples no Microsoft Excel® 2016 para avaliar a influência da incerteza e variabilidade nos parâmetros de incidência, superfície corpórea e custo do rituximabe (Tabela 11). Para as comparações dessa análise, foram utilizadas apenas as quotas de mercado estabelecidas no cenário alternativo 1, e o conjunto de parâmetros empregados foi denominado caso-base.

Para estimar a incidência mínima no país, foi aplicado sobre o número de casos novos de leucemias no Brasil, estimado pelo Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca) para o triênio 2020-2022, o percentual da LLC na incidência de leucemias nos EUA. A Sociedade Americana de

Câncer (*American Cancer Society*) estima que, para o ano de 2021, são esperados 61.090 novos casos de leucemia nos EUA, entre os quais, 21.250 serão de casos novos de LLC. Segundo estimativas do (Inca), para cada ano do triênio 2020-2022, o número de casos novos de leucemia esperados para o Brasil é de 10.810 casos (Inca, 2019).

Conforme os dados dos EUA, o número de novos casos de LLC corresponde a 34,8% do total de novos casos de leucemias. Com base nesse percentual e no número de casos novos de leucemias estimado pelo Inca para o triênio 2020-2022, a estimativa para LLC no Brasil seria em torno de 3.762 novos casos, e, de acordo com a estimativa populacional do IBGE, de 213.317.639 pessoas em 2021, a incidência da

doença seria em torno de 1,8 caso a cada 100.000 habitantes. Considerando que a incidência mínima calculada é de cerca de 43% do caso-base, esse percentual foi acrescentado ao valor de caso-base, sendo estimado um valor máximo de incidência.

Para definição das superfícies corporais máxima e mínima, foram considerados os maiores e menores valores de peso e altura da população acima de 60 anos de idade, informados pela pesquisa nacional de saúde de 2019 do IBGE (IBGE, 2020a).

Os dados de custos máximos e mínimos do rituximabe foram retirados do painel de preços das compras públicas. Considerou-se a média dos valores abaixo do custo do caso-base para o custo mínimo e a média dos custos acima do custo do caso-base para o custo máximo.

Resultados

Impacto orçamentário dos cenários propostos

No cenário alternativo 1, estima-se o total de 8.261 pacientes elegíveis ao tratamento com rituximabe ao longo dos cinco anos projetados (Tabela 12). Já no cenário alternativo 2, o total é de 4.406 pacientes (Tabela 13).

Considerando os pacientes elegíveis ao tratamento de primeira linha e o percentual de pacientes que migrarão para

a segunda linha de tratamento, no tratamento atual, o custo foi estimado em R\$ 44,32 milhões em 2022 e atingiu o total acumulado de R\$ 840,76 milhões no horizonte temporal.

No cenário-base, após a incorporação do rituximabe, a estimativa do custo será de R\$ 50,99 milhões em 2022, chegando ao acumulado de R\$ 868,55 em cinco anos (Tabela 14). No primeiro ano, o impacto orçamentário será de acréscimo de R\$ 6,66 milhões; já no último ano haverá a redução de R\$ 3,92 milhões.

No cenário alternativo, o custo estimado será de R\$ 47,51 milhões em 2022 e de R\$ 877,14 milhões acumulados ao final de cinco anos. Para o primeiro ano, o impacto orçamentário será de R\$ 3,19 milhões e no último ano será de R\$ 15,23 milhões (Tabela 15). A comparação do custo incremental anual dos dois cenários está na Figura 1.

Impacto orçamentário na análise de sensibilidade

Entre os parâmetros analisados na análise de sensibilidade, a variação no custo do rituximabe foi o que mais influenciou os resultados no quinto ano (Tabela 16). Redução de custos foi possível nos modelos de menores custo do rituximabe e superfície corporal. A diferença do impacto orçamentário incremental nos diferentes parâmetros analisados, em relação ao cenário-base, também foi mais expressiva no custo do medicamento (Figura 2).

Tabela 11. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade

| Parâmetro | Mínimo | Caso-base | Máximo |
|--------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Incidência | 1,8/100.000 | 4,2/100.000 | 6,0/100.000 |
| Superfície corpórea | 1,39 m ² | 1,74 m ² | 2,15 m ² |
| Custo do rituximabe (mg) | R\$ 3,54 | R\$ 3,99 | R\$ 7,72 |

Tabela 12. Estimativa da população elegível ao tratamento no cenário alternativo 1

| Cenário de referência | | | | | |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|
| Tratamento | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
| Clorambucil | 3.609 | 3.634 | 3.657 | 3.680 | 3.701 |
| Cenário pós-incorporação do rituximabe | | | | | |
| Tratamento | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
| Clorambucil | 3.068 | 2.544 | 2.011 | 1.472 | 925 |
| Rituximabe | 541 | 1.090 | 1.646 | 2.208 | 2.776 |

Tabela 13. Estimativa da população elegível ao tratamento no cenário alternativo 2

| Cenário de referência | | | | | |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|
| Tratamento | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
| Clorambucil | 3.609 | 3.634 | 3.657 | 3.680 | 3.701 |
| Cenário pós-incorporação do rituximabe | | | | | |
| Tratamento | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
| Clorambucil | 3.320 | 3.052 | 2.779 | 2.502 | 2.221 |
| Rituximabe | 289 | 581 | 878 | 1.178 | 1.481 |

Tabela 14. Estimativa do impacto orçamentário no cenário alternativo 1

| Cenário de referência | | | | | | |
|---------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Tratamento | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | Total |
| Clorambucil | R\$ 44,32 M | R\$ 98,27 M | R\$ 160,60 M | R\$ 230,67 M | R\$ 306,89 M | R\$ 840,76 M |
| Após incorporação do rituximabe | | | | | | |
| Tratamento | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | Total |
| Clorambucil | R\$ 37,04 M | R\$ 78,87 M | R\$ 118,49 M | R\$ 155,17 M | R\$ 186,34 M | R\$ 575,91 M |
| Rituximabe | R\$ 13,95 M | R\$ 30,61 M | R\$ 51,81 M | R\$ 79,64 M | R\$ 116,64 M | R\$ 292,64 M |
| Total | R\$ 50,99 M | R\$ 109,48 M | R\$ 170,30 M | R\$ 234,81 M | R\$ 302,98 M | R\$ 868,55 M |
| Diferença | R\$ 6,66 M | R\$ 11,21 M | R\$ 9,70 M | R\$ 4,14 M | -R\$ 3,92 M | R\$ 27,79 M |

Tabela 15. Estimativa do impacto orçamentário no cenário alternativo 2

| Cenário de referência | | | | | | |
|---|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Tratamento | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | Total |
| Clorambucil | R\$ 44,32 M | R\$ 98,27 M | R\$ 160,60 M | R\$ 230,67 M | R\$ 306,89 M | R\$ 840,76 M |
| Após incorporação do rituximabe (cenário 2) | | | | | | |
| Tratamento | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | Total |
| Clorambucil | R\$ 40,08 M | R\$ 87,49 M | R\$ 137,72 M | R\$ 195,87 M | R\$ 259,92 M | R\$ 721,06 M |
| Rituximabe | R\$ 7,44 M | R\$ 16,33 M | R\$ 27,63 M | R\$ 42,48 M | R\$ 62,21 M | R\$ 156,08 M |
| Total | R\$ 47,51 M | R\$ 103,81 M | R\$ 165,35 M | R\$ 238,34 M | R\$ 322,12 M | R\$ 877,14 M |
| Diferença | R\$ 3,19 M | R\$ 5,54 M | R\$ 4,75 M | R\$ 7,67 M | R\$ 15,23 M | R\$ 36,38 M |

Tabela 16. Variação do impacto orçamentário na análise de sensibilidade

| Parâmetro | Mínimo | Caso-base | Máximo |
|--------------------------|---------------|-------------|--------------|
| Incidência | R\$ 31,69 M | R\$ 27,79 M | R\$ 105,64 M |
| Superfície corpórea | - R\$ 5,38 M | | R\$ 66,64 M |
| Custo do rituximabe (mg) | - R\$ 13,12 M | | R\$ 415,42 M |

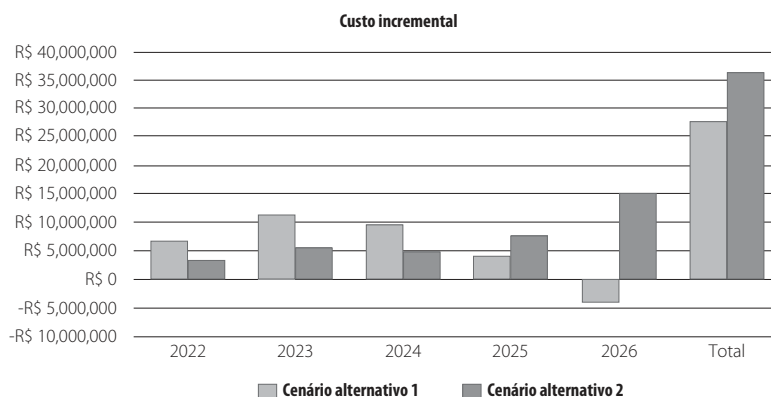


Figura 1. Custo incremental nos cenários propostos.

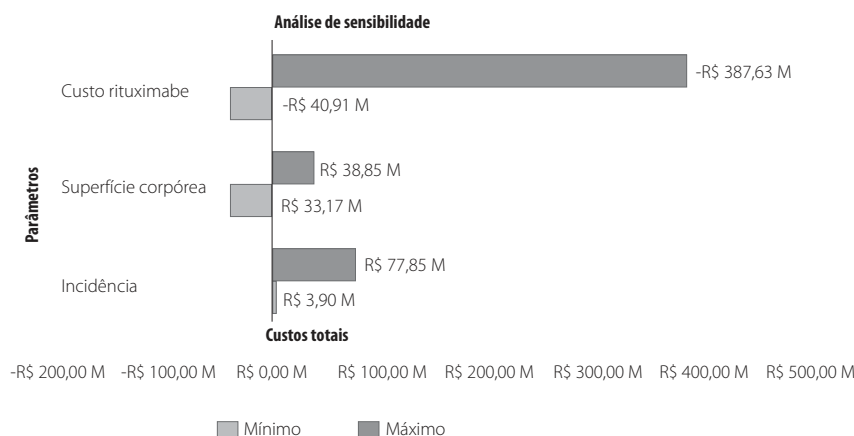


Figura 2. Análise de sensibilidade para os custos ao final do horizonte temporal.

Discussão

Os resultados obtidos na AIO demonstram que a incorporação progressiva do rituximabe, em substituição ao tratamento atual, promoverá aumento de custos financeiros no final do horizonte temporal estimado, em ambos os cenários propostos de *market share*. Dado que o custo mensal associado ao medicamento é superior ao valor de ressarcimento do SUS para primeira e segunda linha de tratamento da LLC, os acréscimos nos custos são esperados. Entretanto, ao considerar o percentual de pacientes que têm probabilidade de progressão da doença em cada ano, o tratamento de referência com clorambucil, que é menos efetivo, acarretará um quantitativo anual maior de indivíduos com necessidade de migrar para a segunda linha de tratamento, assim, os custos de tratamento após a incorporação do rituximabe serão reduzidos em relação à análise somente sob o ponto de vista da primeira linha de tratamento.

Entre os medicamentos indicados para o tratamento de segunda linha da LLC, o ibrutinibe é um dos fármacos de escolha; a recomendação de sua utilização para essa fase de tratamento está contemplada nas diretrizes do NCI e do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), ambos dos EUA, e nas diretrizes europeias da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (Wierda *et al.*, 2020; Eichhorst *et al.*, 2021; National Cancer Institute, 2021b). No Brasil, de acordo com parecer da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), o ibrutinibe está indicado para pacientes com LLC que receberam no mínimo um tratamento anterior (Brasil, 2015). O valor médio de compras públicas do ibrutinibe no Brasil, conforme o painel de preços do governo federal, nos anos de 2020 e 2021, foi em torno de R\$ 369,00 para cada comprimido de 140 mg. Ao considerar que a dose recomendada de ibrutinibe para LLC é de 420 mg por dia e que o tratamento é até a progressão ou toxicidade, conforme o parecer a Anvisa, o custo diário seria de R\$ 1.107,00, o mensal, em torno de R\$ 33.210,00 e o anual,

estimado em R\$ 398.520,00. O valor anual, considerando o custo do medicamento associado ao valor de ressarcimento do SUS para a segunda linha, seria muito elevado para o tratamento de pacientes que receberam como primeira linha o clorambucil, dado que esse medicamento em monoterapia apresenta menores taxas de sobrevida livre de progressão, quando comparado a terapias contendo o rituximabe.

Uma possibilidade de redução dos custos associados à incorporação do rituximabe é a aquisição de biossimilares desse anticorpo monoclonal ao longo do horizonte temporal. Em geral, os biossimilares são uma alternativa para a redução de custos, desde que mantenham os mesmos padrões de qualidade, eficácia e segurança de outro inovador já registrado (Rech & Castanheira, 2020). Por se tratarem de cópias dos medicamentos inovadores, os custos dos biossimilares são menores, pois os fabricantes evitam o despendimento de maiores gastos financeiros no processo de aprovação (Jang *et al.*, 2021). Uma AIO da incorporação de biossimilares intravenosos, desenvolvida para cinco países europeus (Reino Unido, França, Alemanha, Espanha e Itália), resultou em economia que variou de 4,05 a 303,86 milhões de euros no quinto ano, com a projeção de utilização do rituximabe biossimilar. Gulácsi *et al.* (Gulácsi *et al.*, 2017) também desenvolveram uma AIO sobre a incorporação do rituximabe biossimilar para reumatologia e tratamento de cânceres em 28 países da Europa; no horizonte temporal de três anos, e com a participação de mercado do biossimilar de 30%, 40% e 50%, a economia orçamentária estimada foi de 570 milhões de euros.

Para o tratamento de primeira linha da LLC, algumas agências internacionais de avaliação de tecnologias de saúde já recomendam o rituximabe há alguns anos. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido, após análises das evidências disponíveis, recomendou o rituximabe em associação apenas com fludarabina e ciclofosfamida para tratamento de LLC em indivíduos em que a combinação de ciclofosfamida e fludarabina é apropriada

(NICE, 2009). No documento da *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), consta que o rituximabe combinado com ciclofosfamida e fludarabina é o tratamento-padrão de primeira linha, entretanto pode ser inapropriado para pacientes mais idosos, menos aptos fisicamente ou para aqueles com fatores prognósticos de alto risco (CADTH, 2021).

Na listagem de medicamentos do *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) da Austrália, há a recomendação do rituximabe em combinação com quimioterapia para o tratamento da LLC. O documento da agência acrescenta a informação de que não subsidia o medicamento em uso como monoterapia (PBS, 2011). O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) também recomendou o rituximabe em associação com ciclofosfamida e fludarabina (Scottish Medicines Consortium, 2009).

Nesse modelo de AIO, foram consideradas suposições futuras de custos com base em dados e informações do presente ou de anos anteriores. A população estimada foi baseada em dados internacionais e pode não refletir a real população brasileira com LLC e nem aqueles indivíduos adequados ao tratamento com rituximabe, por falta de informações na literatura. A taxa de difusão do medicamento também é passiva de discordância com a realidade, podendo ser afetada pelo quantitativo de prescrições ao longo dos anos e as desigualdades no acesso ao rituximabe no país. Como os custos associados ao rituximabe foram baseados em aquisições já executadas, os preços futuros podem ser diferentes, devido à influência do quantitativo que será adquirido, à disponibilidade no mercado e à alteração de preços.

Faleiros *et al.* (Faleiros *et al.*, 2022) compararam os valores de uma AIO da incorporação do adalimumabe para o tratamento de artrite reumatoide com as evidências de mundo real, e os resultados do estudo demonstraram que os custos estimados para cinco anos foram 463,3% maiores do que os custos de mundo real. Esse estudo também considerou que dois fatores foram os principais causadores da divergência: a estimativa incorreta da população e a variação de preços do medicamento ao longo dos anos (Faleiros *et al.*, 2022). A AIO demonstra apenas a estimativa dos gastos para o detentor do orçamento em função da adoção de uma alternativa terapêutica, não sendo de sua abrangência verificar os benefícios para a saúde e para a economia. Tais avaliações são objeto de uma análise de custo-efetividade que, juntamente com a AIO, fornece informações importantes para a tomada de decisão em relação ao planejamento orçamentário e à alocação de recursos financeiros.

Conclusão

Os resultados da AIO realizada demonstraram que pode ocorrer aumento dos gastos do SUS com o tratamento da LLC, e, comparação com os gastos atuais. Entretanto, observa-se que, no cenário de maior difusão da tecnologia, os custos ao final de cinco anos foram menores que no cenário de

menor difusão anual, o que pode ser justificado pelo quantitativo anual menor de pacientes que migrarão para a segunda linha de tratamento, quando o rituximabe é adicionado aos esquemas terapêuticos na primeira linha.

Como se trata de uma análise que estima cenários futuros, a elaboração do modelo procura obter informações e fontes de dados os mais confiáveis possíveis para aproximar do que pode ocorrer na realidade. Após a incorporação, devido à imprevisibilidade no momento em que a AIO é realizada, alguns parâmetros estão passivos de variação no decorrer dos anos, o que no mundo real pode não corresponder ao que foi previsto. Estudos que analisam o comportamento de utilização de uma tecnologia considerada de alto custo financeiro são necessários para entendimento e melhor compreensão dos aspectos econômicos envolvidos em uma Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

Agradecimentos

Agradecemos a toda a equipe do Núcleo da Avaliação de Tecnologias de Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HCUFGM), pelo apoio na elaboração desta pesquisa.

Referências bibliográficas

- Brasil. Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o sistema de saúde do Brasil. 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Brasil. Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento novo APROVADO Imbruvica (ibrutinibe) cápsula dura. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
- Burger JA. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(5):460-73.
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Reimbursement Review Provisional Funding Algorithm Chronic Lymphocytic Leukemia. 2021. Available from: <https://www.cadth.ca/node/111059>. Accessed on: Aug 9, 2021.
- Delgado J, Nadeu F, Colomer D, Campo E. Chronic lymphocytic leukemia: From molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Haematologica*. 2020;105(9):2205-17.
- Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. 'First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009;114(16):3382-91.
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(1):23-33.
- Faleiros DR, Alves-Teodoro J, Nunes da Silva E, Godman BB, Gonçalves Pereira R, Gurgel Andrade EL, et al. Budget impact analysis of medicines: estimated values versus real-world evidence and the implications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2022;22(2):271-81.
- Ferreira-da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polaczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2012;28(7):1223-38.
- Gulácsi L, Brodsky V, Baji P, Rencz F, Péntek M. O Rituximabe Biossimilar CT-P10 em Reumatologia e Câncer: Uma Análise de Impacto Orçamentário em 28 Países Europeus. *Adv Ther*. 2017;34(5):1-15.

- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.
- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2019;94(11):1266-87.
- Hallek M, Eichhorst B, Catovsky D. *Chronic Lymphocytic Leukemia*. 1st ed. Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG; 2019.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2019: atenção primária à saúde e informações antropométricas. Rio de Janeiro: Ministério da Economia. 2020a. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101758.pdf>
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade simples: 2010-2060. 2020b. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?&t=resultados>. Accessed on: 2021, 22 May.
- Inca – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 – Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2019.
- Jagłowski SM, Byrd JC. Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Semin Hematol*. 2010;47(2):156-69.
- Jang M, Simoens S, Kwon T. Análise do impacto orçamentário da introdução de biossimilares intravenosos de rituximabe e trastuzumabe nos mercados da UE-5. *Biodrugs*. 2021;35(1):89-101.
- Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. 'Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17008.
- Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, Franklin J, Zhang C, Maurer C, et al. Long Term Follow-up Data and Health-Related Quality of Life in Frontline Therapy of Fit Patients Treated With FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG). *Hemasphere*. 2020;4(1):e336.
- Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. *Value Health*. 2007;10(5):336-47.
- Mauskopf J, Earnshaw S. A Methodological Review of US Budget-Impact Models for New Drugs. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(11):1111-31.
- National Cancer Institute (NCI). Cancer Stat Facts: Leukemia – Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). U.S. Department of Health and Human Services. 2021a. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>. Accessed on: 2021, 9 May.
- National Cancer Institute (NCI). Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. 2021b. Available from: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq>. Accessed on: 2021, 9 June.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence. Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia, NICE Guidelines. 2009. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta174>. Accessed on: Aug 9, 2021.
- PBS – The Pharmaceutical Benefits Scheme. Rituximab, solution for I.V infusion, 100 mg in 10 mL, 500 mg in 50 mL, Mabthera®. 2011. Available from: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-11/pbac-psd-rituximab-nov10>. Accessed on: Aug 9, 2021.
- Rech N, Castanheira LG. Medicamentos biossimilares: políticas públicas, regulação e a agenda não concluída no Brasil. *J Assist Farmac Farmacoecon*. 2020;1(2):4-8.
- Rodrigues CA, Gonçalves MV, Ikoma MR, Lorand-Metze I, Pereira AD, Farias DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016;38(4):346-57.
- Rozman C, Montserrat E. Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 1995;333(16):1052-7.
- Scottish Medicines Consortium. Rituximab, 100mg and 500mg concentrate for solution for infusion (MabThera®) No. (540/09) Roche, The National medical journal of India. 2009. Available from: <https://www.scottish-medicines.org.uk/medicines-advice/rituximab-mabthera-fullsubmis-sion-54009/>. Accessed on: Aug 9, 2021.
- Silva MT, Silva EN, Pereira MG. Análise de impacto orçamentário. *Epidemiol Serv Saúde*. 2017;26(2):421-4.
- Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, et al. Budget impact analysis - Principles of good practice: Report of the ISPOR 2012 budget impact analysis good practice II task force. *Value Health*. 2014;17(1):5-14.
- Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, Bilgrami SF, Bociek G, Brander D, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(2):185-217.