

## 1. ANÁLISE ECONÔMICA COMPLETA - MÉTODOS

### 1.1. PERGUNTA

O objetivo desta análise econômica completa foi determinar os custos e efeitos do Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe) para o Sistema de Saúde Suplementar no Brasil, no tratamento do linfoma de células do manto recidivado/refratário (LCM), quando comparado às alternativas atualmente utilizadas nesta indicação.

Pergunta de pesquisa: Da perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro e considerando custos e efeitos em saúde, Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe) é preferível à(s) alternativa(s) atualmente disponíveis para tratamento de pacientes adultos com diagnóstico de linfoma de células do manto recidivado/refratário?

Nesta análise econômica, os objetivos específicos são:

- Determinar os comparadores relevantes para o Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe) sob a perspectiva considerada;
- Determinar o tipo de análise econômica completa mais adequada;
- Calcular a diferença de custos ou custo-efetividade incremental do Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe) em relação ao(s) comparador(es).
- Determinar o impacto orçamentário da incorporação de Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe).

### 1.2. POPULAÇÃO-ALVO

A população considerada nesta análise é aquela indicada para o uso aprovado do Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe) na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (1), ou seja, pacientes adultos com LCM que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe (1).

### 1.3. DESENHO DE ESTUDO

O desenvolvimento da presente análise econômica seguiu a Diretriz para Elaboração de Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias do Ministério da Saúde no Brasil (2).

#### 1.4. PERSPECTIVA DA ANÁLISE

O modelo considera a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar no Brasil.

#### 1.5. COMPARADORES

Uma vez que a indicação do Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe) é o tratamento de Linfoma de células do Manto recidivado/refratário (LCM R/R) outros possíveis comparadores existentes nessa indicação e na perspectiva considerada foram levantados. Para isso, foram buscados estudos de padrão de tratamento de LCM R/R no sistema suplementar, diretrizes de tratamento nacionais e internacionais e indicações aprovadas em bula pela ANVISA.

Para o sistema de saúde suplementar, nenhuma publicação sobre o padrão de tratamento em LCM R/R foi encontrado.

A partir das diretrizes internacionais de tratamento para LCM R/R da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (3, 4) e do *National Comprehensive Cancer Network* (5), podem ser identificados os seguintes potenciais comparadores:

- Combinações de quimioimunoterapia incluindo Bendamustina, Rituximabe e Citarabina
- Lenalidomida
- Tensirolimus
- Bortezomibe
- Aclabrutinibe
- Venetoclax
- Fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR)
- Rituximab + ciclofosfamida + doxorrubicina + vincristina + prednisona (R-CHOP)

Entre as publicações nacionais foram identificados um Guia Prático para o Oncologista Clínico da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (6,7) em 2012 e um Guia de Protocolos e Medicamentos para o Tratamento em Oncologia e Hematologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein em 2013 (8). Adicionalmente, foram identificados um protocolo publicado pela Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (9) em 2015, um protocolo publicado pelo Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (10) no Rio de Janeiro em 2014 e uma síntese das evidências de ibrutinibe em LCM R/R desenvolvida pelo Centro Colaborador do SUS em Belo

Horizonte (CCATES) em 2016 (11), porém, estes visam o sistema público de saúde SUS e não foram, portanto, considerados na análise.

O SBOC indica as seguintes opções para tratamento de LCM (7):

- Rituximabe + Hyper CVAD (ciclofosfamida + MESNA + doxorubicina + vincristina + dexametasona + filgrastim)
- Rituximabe + CHOP (ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona + rituximabe)
- Rituximabe + FCM (fludarabina + ciclofosfosfamida + mitoxantrona)
- Bortezomibe

Já de acordo com o Guia de Protocolos e Medicamentos para o Tratamento em Oncologia e Hematologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein em 2013 (8):

- Bortezomibe + rituximabe
- Rituximabe + hyper CVAD
- R-CHOP
- R-FCM
- Protocolo Nordic Trial
- Lenalidomida + rituximabe

Assim, acalabrutinibe pode ser excluído como comparador, pois ainda não tem aprovação para comercialização no Brasil. Considerando as indicações aprovadas em bula, podem ser ainda excluídos os comparadores venetoclax, tensirolimus, everolimus, lenalidomida, bortezomibe e bendamustina. Já o rituximabe tem aprovação em bula para o tratamento de linfomas não Hodgkin de células B CD20 positivo, em combinação com quimioterapia, porém apenas para pacientes não tratados previamente. Ou seja, além do Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe), nenhuma alternativa de tratamento indicada em diretrizes internacionais ou nacionais tem aprovação em bula para a indicação de LCM R/R.

Identificamos que a SBOC e o Hospital Israelita Albert Einstein recomendam majoritariamente tratamentos contendo rituximabe. Portanto, considerou-se como comparadores R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) e R-DHAP (rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina). Uma vez que estas referências podem ser consideradas antigas (2012 e 2013 respectivamente) e como todas as opções não têm indicação LCM R/R aprovada em bula, esta seleção foi validada com a opinião de um hemato-oncologista nacional ativo no sistema suplementar.

As opções após a progressão do paciente para a terceira linha de tratamento foram: R-CHOP, bortezomibe e rituximabe (BR), FCR e R-hyper-CVAD.

#### 1.6. TAXA DE DESCONTO

A taxa de desconto de 5% foi atribuída aos custos e resultados de eficácia, de acordo com a diretriz brasileira de desenvolvimento de análises econômicas em saúde (2).

#### 1.7. HORIZONTE TEMPORAL

De forma a simular adequadamente o curso natural do linfoma de células do manto recidivado/refratário e o provável impacto do Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe) sobre o mesmo, foi avaliado o tempo do curso da doença (2), e o tempo horizonte utilizado em outras publicações. No estudo clínico, após 45 meses, aproximadamente 50% dos pacientes continuavam vivos (12). Em extrapolações publicadas, após 5 anos, aproximadamente 10% dos pacientes no grupo Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe) continuavam vivos e após 10 anos, esta proporção se reduzia até aproximadamente zero (13).

Dentre as avaliações econômicas em saúde publicadas, uma análise de custo-efetividade em LCM no Canadá utilizou tempo horizonte de 5 anos (14), enquanto Peng *et al.* ao avaliar resultados de eficácia (anos de vida ganho e anos de vida ajustados pela qualidade) utilizou um horizonte temporal base de 10 anos, com análise de cenário para 5 e 20 anos (13). Critchlow *et al.* 2016 utilizaram um tempo horizonte de 15 anos (15), assim como na submissão ao NICE (16).

Uma vez que as avaliações econômicas tiveram variação do horizonte temporal de 5 a 20 anos considerou-se como valor base no modelo econômico o tempo horizonte de 20 anos.

#### 1.8. TIPO DE ANÁLISE ECONÔMICA

Com base na revisão sistemática realizada sobre dados de eficácia e segurança do Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe) (17, 18, 19, 20, 21), assim como os dados de estudos observacionais encontrados, identificou-se que que Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe) se mostrou superior ao Tensirolimus no tratamento de pacientes com LCM refratários ou recidivados em termos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global e taxa de resposta. Adicionalmente, esse efeito foi observado em todos os subgrupos. Em estudos de comparação indireta de desfechos de eficácia, foram encontrados

dados significativos de benefício clínico em comparação com opções de regimes quimioterápicos contendo rituximabe. (13,15)

Desta forma, foi desenvolvida uma análise de custo-efetividade em que os resultados são representados sob a forma de custo incremental por ano de vida ajustado a sobrevida livre de progressão.

### 1.9. ESTRUTURA DO MODELO

Um modelo de decisão foi desenvolvido utilizando o software Microsoft Excel<sup>®</sup>. O curso da doença foi simulado utilizando um modelo de particionado de sobrevida (PSM). Esse tipo de modelagem considera coortes, pois não é necessária a simulação da interação entre covariáveis ou o impacto de fatores de risco individuais sob os desfechos. Além disso, na indicação simulada, a interação entre os indivíduos não é relevante para o curso da doença (como por exemplo em doenças infecciosas). Por esse motivo, um modelo estático foi preferido em relação ao dinâmico (22).

Esse tipo de modelo é comum em oncologia e difere dos modelos de Markov, pois a progressão é simulada de acordo com a diferença das áreas sob as curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão (23, 24). O modelo tipo PSM é um tipo de modelo intuitivo, geralmente adequado para desfechos obtidos a partir de um estudo. (25).

Esse tipo de modelagem também foi utilizado pelo CADTH na avaliação do imbruvica para LCM (26, 27).

Assim, o curso da doença foi simulado utilizando um modelo de PSM e considera três estados de saúde:

- Sem progressão, em tratamento de 2L;
- Progressão após o tratamento; e
- Morte.

Esses estados de saúde são modelados ao longo do tempo a partir das curvas de SG e de SLP obtidas a partir dos estudos das alternativas estudadas.

O esquema de administração de cada comparador e Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe) varia de 21 a 28 dias por ciclo, portanto, foi selecionado o ciclo como um período de sete dias. A Figura 1 representa visualmente esse tipo de modelo (22, 24).

**Azul – intervenção a ser avaliada; vermelho - comparador**

A: Proporção pacientes que já morreram.

B: Proporção dos pacientes que progrediram, mas ainda estão vivos

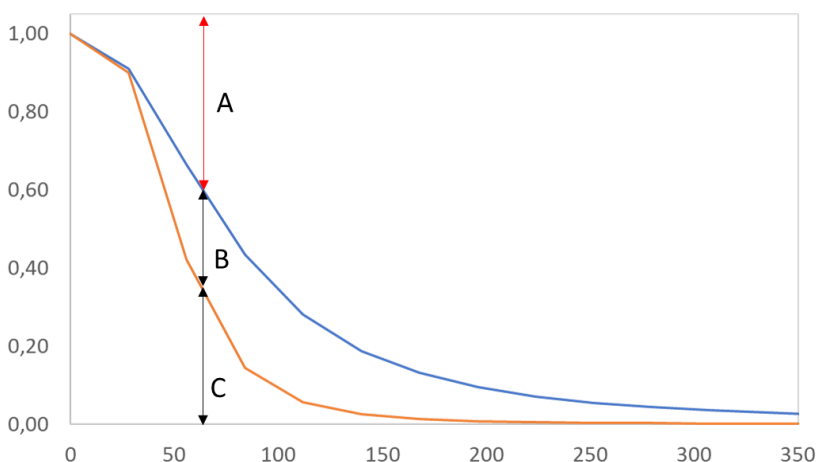
C: Proporção dos pacientes que ainda não progrediram

**Figura 1. Modelo PSM - Representação gráfica.**

Assume-se que os pacientes que ainda não tenham progredido estejam todos em tratamento. A proporção dos pacientes em cada ponto no tempo que estejam vivos e já progrediram é calculada a partir da subtração dos pacientes ainda vivos (SG) e dos pacientes que ainda não progrediram (SLP). Assim, assume-se que a curva de SG representa tanto a mortalidade dos pacientes ainda não progredidos quanto a dos pacientes progredidos.

### 1.9.1. MENSURAÇÃO DE PARÂMETROS - EFICÁCIA

Com base na revisão sistemática e revisões de literatura realizadas, e de forma a simular o curso da doença e o uso dos tratamentos comparadores, foram buscados dados de sobrevida livre de progressão, sobrevida global e ainda de segurança para cada opção de tratamento. Onde possível, foram selecionados estudos comparativos *head-to-head*. Quando não disponíveis, foram buscados estudos comparativos com dados de mundo real, ou mesmo análises de comparação indireta ou meta-análise de rede.

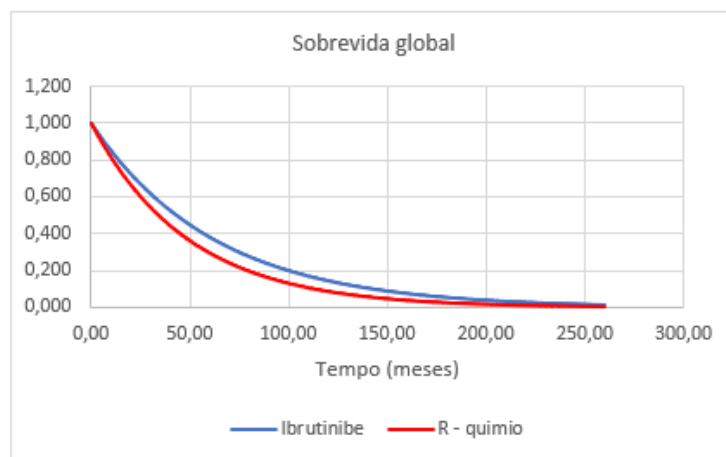


Os dados de eficácia, efetividade, uso de recursos e custos foram obtidos a partir da revisão sistemática de literatura descrita anteriormente, assim como adicionais pesquisas na literatura.

Na literatura, foram identificados estudos que avaliam dados de eficácia do Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe) em comparação com outras opções de tratamento e realizam extrapolações ao longo do tempo.

Um estudo comparou a efetividade de Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe) no estudo RAY versus dados de mundo real da base de dados do Hospital Universitário de Lyon – Sud na França de paciente com LCM na 2L de tratamento (28). A SLP de Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe) versus R – quimioterapia foi de HR 0,56 (IC 95%, p = 0,0003). A SG apresentou resultado de HR 0,79 (IC 95% p = 0,269). O estudo avaliou os dados de 82 pacientes com LCM refratários.

Portanto, no modelo econômico foram utilizados os dados de HR baseado nesse estudo. Assumiu-se o mesmo HR para a extrapolação de curva para os comparadores R-DHAP e R- CHOP. As figuras 2 e 3 mostram as curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão de Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe) versus R – quimioterapia. A curva exponencial foi utilizada para a extrapolação da curva.



**Figura 2. Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe) vs R – quimioterapia curva de sobrevida global.**



**Figura 3. Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe) vs R – quimioterapia curva de sobrevida livre de progressão.**

### 1.9.2. EVENTOS ADVERSOS

Para o imbruvica os dados mais atualizados do estudo RAY foram utilizados, obtidos a partir da publicação de Rule *et al.* 2018 (29). Eventos adversos grau 3 e 4 ocorrendo em pelo menos 5% dos pacientes foram considerados. Os eventos adversos considerados no estudo estão apresentados na tabela 1.

**Tabela 1. Frequência de eventos adversos grau 3 e 4.**

Eventos Adversos	Ibrutinibe
<b>Trombocitopenia</b>	9,4%
<b>Anemia</b>	8,6%
<b>Neutropenia</b>	12,9%
<b>Fadiga</b>	5,0%

Fonte: Rule *et al.* 2018 (29)

Uma vez que inexistem dados de comparação de eventos adversos do Ibutinibe com R-CHOP ou R-DHAP, tanto *head-to-head* como de comparação indireta ou mesmo meta-análise de rede. Para esses comparadores os dados de eventos adversos foram obtidos da publicação de Hermine *et al.* 2016 (30). Eventos adversos grau 3 e 4, ocorrendo em pelo menos 5% dos pacientes foram considerados. Os eventos adversos considerados no estudo estão apresentados na tabela 2.



**Tabela 2. Frequência de eventos adversos grau 3 e 4– R-CHOP e R-DHAP**

Evento Adverso	R-CHOP	R-DHAP
Anemia	8,0%	29,0%
Leucocitopenia	50,0%	75,0%
Granulocitopenia	57,0%	74,0%
Trombocitopenia	9,0%	73,0%
Linfocitopenia	63,0%	73,0%
Neutropenia febril	8,0%	17,0%
Infeção	6,0%	9,0%
Alopecia	27,0%	29,0%

Fonte: Hermine *et al.* 2016 (30).

### Probabilidade eventos adversos – por ciclo

A probabilidade dos eventos adversos na duração total de cada estudo foi convertida em taxa momentânea e esta foi então convertida em probabilidade de ocorrência de cada evento adverso nos ciclos de 07 dias. A equação 1 foi utilizada para o cálculo.

#### Equação 1. Conversão de probabilidades no tempo

$$r = \frac{-[\ln(1 - P)]}{T}$$

$$p = 1 - \exp(-rt)$$

*r*: taxa; *P*: probabilidade, obtida a partir dos estudos; *T*: período de tempo obtido a partir dos estudos, em que *T*: anos de coleta dados do estudo; *p*: nova probabilidade; *t*: período de tempo onde *t*: ¼ de mês

**Tabela 3. Eventos adversos grau 3 e 4 - probabilidade de ocorrência por ciclo para cada comparador.**

Evento adverso	Ibrutinibe	R-CHOP	R-DHAP
Anemia	0,05%	0,09%	0,38%
Neutropenia	0,07%	0,00%	0,00%
Trombocitopenia	0,05%	0,10%	1,44%
Fadiga	0,03%	0,00%	0,00%
Leucocitopenia	0,00%	0,76%	1,52%
Granulocitopenia	0,00%	0,93%	1,48%
Linfocitopenia	0,00%	1,09%	1,44%

<b>Neutropenia Febril</b>	0,00%	0,09%	0,20%
<b>Infecção</b>	0,00%	0,07%	0,10%
<b>Alopécia</b>	0,00%	0,35%	0,38%

### 1.9.3. MENSURAÇÃO DE PARÂMETROS – CUSTO

Para calcular os custos relacionados ao tratamento com os comparadores R – CHOP e R-DHAP, foram incluídos os custos diretos para os estados de saúde livre de progressão e progredido.

Os custos diretos referem-se ao tratamento com Imbruvica® (ibrutinibe) ou R-CHOP ou R-DHAP, manejo da doença e custo dos eventos adversos. Os itens considerados para o custeio foram:

- Aquisição das drogas;
- Procedimentos;
- Exames;
- Materiais;
- Honorários médicos;
- Taxas aplicáveis.

Um especialista médico em oncologia ativo em clínica no sistema suplementar estimou os recursos utilizado para o tratamento, procedimentos e exames aplicáveis. Quando não disponíveis, foi realizado microcusteio e o especialista e uma enfermeira auditora especialista em saúde suplementar estimaram os recursos utilizados. O custo de cada recurso foi determinado a partir de preços lista publicados.

A fonte utilizada para materiais foi a SIMPRO, consultada em agosto de 2018, para os materiais e para os códigos dos procedimentos foi a CBHPM, portes de 2016. Os preços dos medicamentos foram obtidos a partir da lista CMED, com ICMS 18%, consultados em agosto 2018. No caso de existirem várias apresentações disponíveis, foi calculada a média do custo por unidade.

#### *Uso de recursos – custo do tratamento*

No custo de aquisição das drogas, os cálculos de dose e posologia foram obtidas a partir das respectivas bulas, quando aprovados, ou a partir de diretrizes ou recomendações nacionais. Para o R-CHOP e R-DHAP, foram obtidas as posologias indicadas pelo guia oncológico do Einstein (8) ou SBOC (7).

Todas as doses foram estimadas a partir de cálculo de dose média através da determinação da altura e massa corpórea média do brasileiro, utilizando como fonte os dados do IBGE, sendo peso de 66,5 Kg e 1,74 m<sup>2</sup> de superfície corpórea (31).

Para os medicamentos com administração por via endovenosa, foram incluídos os custos de aquisição dos fármacos, acrescidos dos custos relativos à infusão, punção e taxas de atendimento médico para administração das drogas. Assumiu-se que o acesso para administração de medicamentos seria via *port-a-cath* em 50% e os 50% restantes via acesso venoso periférico.

Os materiais para infusão e punção foram estimados a partir das recomendações nas bulas e utilizando os preços a partir da Tabela SIMPRO, atualização em agosto de 2018. As taxas médicas para o planejamento do 1º dia de tratamento e dias subsequentes, assim como taxa ambulatorial, foram obtidas a partir da tabela CBHPM, Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos.

Custos de tratamento para Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe) e cada comparador estão resumidos nas tabelas 4 e 5.

**Tabela 4. Custo de tratamento no estado de saúde livre de progressão**

Tratamento livre de progressão	Custos por ciclo de tratamento	Duração de ciclos de tratamento	Custos por ciclo de 7 dias
<b>Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe)</b>	R\$ 8.637,93	Contínuo	R\$ 8.637,93
<b>R-CHOP ciclo 1</b>	R\$ 11.583,29	21 dias, até 6 ciclos	R\$ 3.861,10
<b>R-CHOP ciclos seguintes</b>	R\$ 11.583,29		R\$ 3.861,10
<b>R-DHAP ciclo 1</b>	R\$ 32.152,85	Ciclo de 28 dias, up to 4 ciclos	R\$ 8.038,21
<b>R-DHAP ciclos seguintes</b>	R\$ 22.273,37		R\$ 5.568,34

**Tabela 5. Custo de tratamento no estado de saúde progredido.**

Tratamentos pós-progressão	Custos por ciclo	Duração de ciclos de tratamento
<b>Bortezomibe + rituximabe</b>	R\$ 29.104,71	Ciclo de 21 dias
<b>FCR - ciclo 1</b>	R\$ 14.622,58	Ciclos de 21 dias, repetidos a cada 28 dias
<b>FCR - ciclo 2 e demais</b>	R\$ 17.245,65	-
<b>R hyper-CVAD - Ciclo 1, 3, 5 e 7</b>	R\$ 18.945,10	Ciclo de 21 dias
<b>R hyper-CVAD - Ciclo 2, 4, 6 e 8</b>	R\$ 16.763,40	-

### Custo tratamento pós-progressão

O custo de tratamento com cada opção pós-progressão está apresentado nas tabelas 6, 7 e 8.

**Tabela 6. Custo do tratamento - bortezomibe + rituximabe**

Ciclo	Custo das drogas	Materiais	Taxas	Total
<b>Todos</b>	R\$ 22.116,74	R\$ 5.310,89	R\$ 1.677,08	R\$ 29.104,71

**Tabela 7. Custo do tratamento – FCR.**

Ciclo	Custo das drogas	Materiais	Taxas	Total
<b>1</b>	R\$ 9.754,89	R\$ 3.807,12	R\$ 1.060,57	R\$ 14.622,58
<b>2 e demais</b>	R\$ 12.377,96	R\$ 3.807,12	R\$ 1.060,57	R\$ 17,245.65

**Tabela 8. Custo do tratamento - R-hyper CVAD.**

Ciclo	Custo das drogas	Materiais	Taxas	Total
<b>1</b>	R\$ 14,634.59	R\$ 1,820.56	R\$ 2,489.95	R\$ 18,945.10
<b>2 e demais</b>	R\$ 12,328.85	R\$ 3,215.16	R\$ 1,219.39	R\$ 16,763.40

O custo de tratamento pós-progressão foi calculado utilizando o tempo médio pós-progressão mais longo de 90,28 semanas (abordagem conservadora). Foi realizada uma média ponderada entre as opções de tratamento pós progressão (R – CHOP, BR, FCR, R- hyper – CVAD) baseado na opinião de um especialista na área de oncologia e que atua ativamente na prática clínica, uma vez que não foram encontrados dados na literatura da proporção de uso de cada tratamento, tabela 9.

**Tabela 9. Custo de tratamento pós-progressão**

Tempo médio pós-progressão	Distribuição pós-progressão*	Tempo pós-progressão (semanas)	Custo médio pós-progressão por ciclo
R-CHOP	40%	R\$79.494	R\$880,56
BR	20%	R\$875.830	R\$9.701,57
FCR	10%	R\$503.918	R\$5.581,90
R-hyper-CVAD	30%	R\$141.775	R\$1.570,44
<b>Total</b>	<b>100%</b>		<b>R\$3.321,86</b>

O custo pós-progressão médio calculado foi de R\$3.321,86 por ciclo (7 dias). Este parâmetro foi incluído na análise de sensibilidade determinística e probabilística.

### Custo de manejo da doença

O uso de recursos pós-progressão relacionado ao manejo da doença foi estimado por um onco-hematologista e enfermeira especialista. A tabela 10 apresenta os custos de manejo da doença pré-progressão e pós-progressão.

**Tabela 10. Custo manejo da doença**

Recurso	Custo total por ciclo
Unidade Aberta	R\$329,01
UTI	R\$173,04
Pronto - Socorro	R\$206,16
Ambulatorial	R\$73,87
<b>Total</b>	<b>R\$782,08</b>

### Custo dos Eventos Adversos

Para cada evento adverso, um médico especialista estimou o uso de recursos para tratar o evento durante um ciclo. As tabelas 11 e 12 apresentam o custo de cada evento adverso e custo total com eventos adversos por comparador.

**Tabela 11. Eventos adversos – custo por ambiente.**

Evento Grau 3 ou 4	Custo por tipo de hospitalização			
	Unidade Aberta	Hospitalização UTI	Pronto-Socorro	Ambulatorial
Anemia	R\$1.524,32	R\$3.284,10	R\$708,82	R\$70,99
Neutropenia	R\$2.155,94	R\$2.638,03	R\$659,73	R\$78,59
Trombocitopenia	R\$2.484,25	R\$3.859,44	R\$735,35	R\$74,30
Fadiga	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Leucopenia	R\$1.333,72	R\$3.590,25	R\$1.211,06	R\$863,38
Granulocitopenia	R\$2.155,94	R\$3.517,37	R\$214,93	R\$63,90
Linfocitopenia	R\$1.333,72	R\$3.590,25	R\$1.211,06	R\$863,38
Neutropenia Febril	R\$2.361,99	R\$5.092,14	R\$667,01	R\$63,90
Infecção	R\$638,63	R\$4.821,41	R\$112,34	R\$27,42
Alopecia	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -

**Tabela 12. Eventos adversos - custo por comparador**

Evento Grau 3 ou 4	Ibrutinbe	R-CHOP	R-DHAP
Anemia	R\$2,62	R\$5,12	R\$21,03

Neutropenia	R\$3,98	R\$ -	R\$ -
Trombocitopenia	R\$3,68	R\$7,41	R\$102,92
Fadiga	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Leucocitopenia	R\$ -	R\$53,31	R\$106,61
Granulocitopenia	R\$ -	R\$55,20	R\$88,11
Linfocitopenia	R\$ -	R\$76,46	R\$100,70
Neutropenia Febril	R\$ -	R\$7,50	R\$16,76
Infecção	R\$ -	R\$3,81	R\$5,80
Alopécia	R\$ -	R\$ -	R\$ -
<b>TOTAL</b>	<b>R\$10,27</b>	<b>R\$208,81</b>	<b>R\$441,94</b>

Tendo em conta a probabilidade de ocorrência de eventos adversos em cada ciclo, o custo com eventos adversos foi estimado em R\$ 10,27 no grupo tratado com Imbruvica® (ibrutinibe), R\$208,81 no grupo tratado com R-CHOP e R\$441,94 no grupo tratado com R-DHAP.

#### 1.9.4. CÁLCULO DOS RESULTADOS

Os resultados de custo foram calculados por estado de saúde (progressão e pós-progressão), para Imbruvica® (ibrutinibe) e para cada um dos comparadores R – CHOP e R-DHAP.

Os benefícios em saúde são medidos em termos de diferença de anos de vida ajustados a sobrevida livre de progressão. O resultado determinístico final é apresentado sob a forma de taxa de custo-efetividade incremental (ICER).

#### Equação 2. Cálculo de ICER

$$ICER = \frac{\text{Custo total de ibrutinibe} - \text{custo total de R – quimio}}{\text{Benefício clínico (SLP) de ibrutinibe} - \text{Benefício clínico (SLP) de R – quimio}}$$

#### 1.9.5. ROBUSTEZ DO MODELO

##### *Análise de sensibilidade determinística*

Para os parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística, foram consideradas variações de 10% como valores máximos e mínimos a serem testados ou dados da literatura. Os resultados foram apresentados sob a forma de gráfico de tornado. A tabela 13 apresenta os valores mínimos e máximos considerados na análise.

**Tabela 13. Análise de sensibilidade determinística - parâmetros**

Parâmetro	Mínimo	Máximo
<b>Custo - tratamento - Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe)</b>	R\$7.774	R\$8.638
<b>Custo - tratamento - R-CHOP cycle 1</b>	R\$3.475	R\$4.247
<b>Custo - tratamento - R-CHOP ciclos seguintes</b>	R\$3.475	R\$4.247
<b>Custo - tratamento - R-DHAP ciclo 1</b>	R\$7.234	R\$8.842
<b>Custo - tratamento - R-DHAP ciclos seguintes</b>	R\$5.012	R\$6.125
<b>Custo - eventos adversos R- DHAP</b>	397,7	486,1
<b>Custo médio pós-progressão</b>	2989,7	3654,0
<b>Custo - eventos adversos - Ibrutinibe</b>	R\$9	R\$11
<b>Custo - eventos adversos - R-CHOP</b>	R\$188	R\$230
<b>SLP - intercept - ibrutinibe</b>	3,6	3,7
<b>SG - intercept - ibrutinibe</b>	4,1	4,2

#### Análise de sensibilidade probabilística

De forma a testar a robustez da análise econômica completa desenvolvida, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística. Este tipo de análise tem como objetivo investigar a probabilidade do Imbruvica<sup>®</sup> (ibrutinibe) ser custo-efetivo quando considerada a incerteza dos parâmetros incluídos. Como tal, para cada parâmetro do modelo considerados mais sensíveis foram definidas as distribuições mais aplicáveis. No total, realizaram-se mil simulações utilizando números aleatórios gerados pelo método Monte Carlo a partir das distribuições definidas, e calcularam-se os resultados repetidos da análise de custo-utilidade. A incerteza dos pontos determinísticos de eficácia e utilidade é modelada utilizando distribuições beta a partir de intervalos de confiança de 95%. A incerteza do uso de recursos para tratamentos é definida através de distribuições gamma, normal e beta-moments. Assume-se constância do custo de tratamento e visitas realizadas.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística são apresentados sob forma de plano de custo-utilidade, cujo objetivo é mostrar a distribuição do custo e benefício incremental sob cenário de incerteza. O resultado também é apresentado sob forma de uma curva de aceitabilidade (disponibilidade a pagar), a qual mostra a probabilidade de custo-efetividade perante um determinado limiar de disposição a pagar.

#### Premissas e limitações

- Dados de comparação – a literatura disponível com dados de eficácia e segurança comparativos entre ibrutinibe e os comparadores selecionados é bastante escassa.

Assim, comparações indiretas e meta-análises de rede com estes estudos apresentam limitações (13,15) metodológicas consideráveis.

- Opções de tratamento pós-progressão – devida a escassez de dados sobre o padrão de tratamento nesta indicação, assim com aprovações em bula limitadas, este parâmetro foi estimado e, portanto, pode ser considerado uma fonte de incerteza da análise. O mesmo acontece com a distribuição pelas opções pós-progressão. Este parâmetro pode afetar os resultados de custo da análise e foi, portanto, variado na análise de sensibilidade.
- Comparador da análise econômica – a aprovação em bula de opções de tratamento para LCM é escassa no Brasil. Além disso, também são escassas as publicações de estudos sobre padrão de tratamento utilizado na prática clínica com estes pacientes. Assim, a seleção do comparador apresenta sua limitação. A submissão se deparou com a mesma dificuldade de seleção de comparador, dado o padrão de tratamento (“*standard of care*”) na prática clínica ser pouco claro (16). Como as diretrizes de tratamento, em geral, recomendam alguma quimioterapia em combinação com rituximabe elegeu-se como comparador dois regimes o R – CHOP e R – DHAP.
- O risco de eventos adversos ao longo do tempo é considerado constante. De forma a detalhar este parâmetro independentemente do tempo, serão necessários dados adicionais para o **Imbruvica® (ibrutinibe)** e sua comparação a outras alternativas terapêuticas

#### 1.10. RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO – EFETIVIDADE

O ICER foi calculado considerando um horizonte temporal de 20 anos baseado no curso natural de evolução da doença. A tabela 20 mostra o ICER, custo por anos de vida ajustados a sobrevida livre de progressão. A taxa de desconto de 5% foi aplicada.

**Tabela 14. Resultado da análise de custo – efetividade incremental.**

Regime	Custos	Benefícios	Incremento de Custos	Incremento de Benefícios	ICER (Custo/ SLP)
<b>Ibrutinibe vs</b>	R\$1.436.666,40	2,61	-	-	-
<b>R – CHOP</b>	R\$652.346,03	1,56	R\$784.320,37	1,06	R\$740.594,02
<b>R – DHAP</b>	R\$811.778,19	1,56	R\$624.888,21	1,06	R\$590.050,31



Portanto o ICER é de R\$ 740.594,02 versus R – CHOP e de ICER R\$ 590.050,31 em comparação com R DHAP. A US National Department of Health & Human Services, Lymphoma Research Foundation entre outros classifica o LCM como um câncer raro. Em casos de doenças raras o valor de custo – efetividade incremental tende a apresentar valores mais elevados.

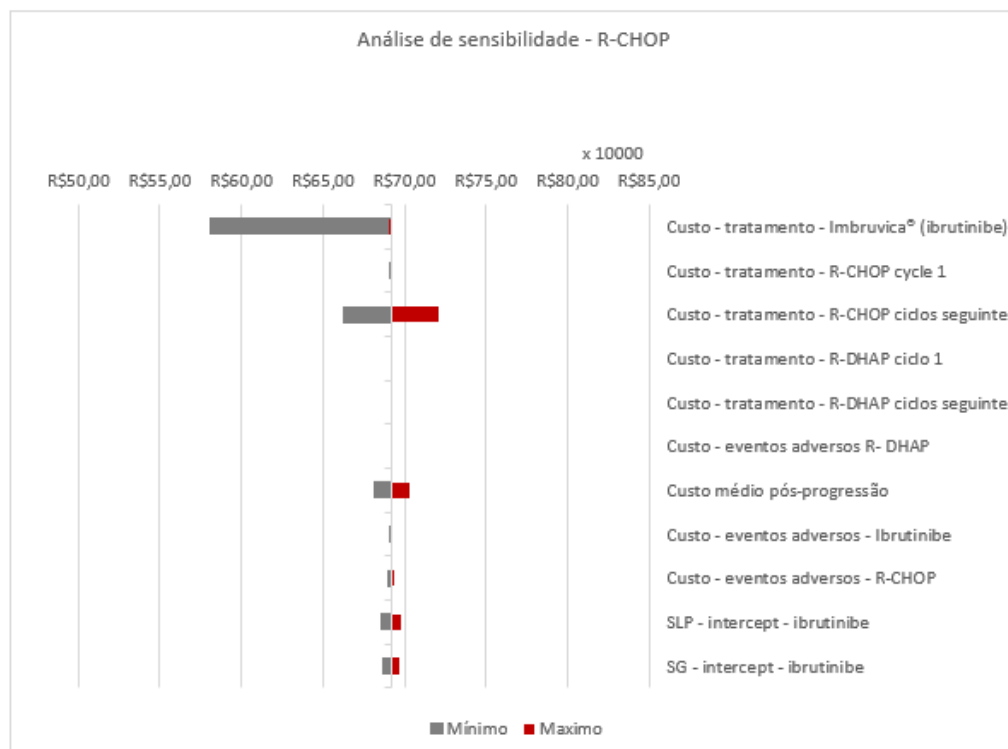
#### 1.10.1. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA

A análise de sensibilidade determinística de Imbruvica® (ibrutinibe) versus R - CHOP avaliou que os parâmetros mais sensíveis da análise de custo – efetividade foram o custo de tratamento com R – CHOP, o custo médio pós progressão e o custo de tratamento com Imbruvica® (ibrutinibe). O valor mínimo da análise foi de ICER R\$ 581.193,78 caso o custo de tratamento com Imbruvica® (ibrutinibe) seja de R\$ 7.7774,00 por ciclo e o valor máximo foi de ICER 721.217,67 se o custo de tratamento com R – CHOP for de R\$ 4.247,00 por ciclo. A tabela 21 mostra o resultado da análise para cada parâmetro variado.

**Tabela 15. Resultado da análise de sensibilidade determinística de custo – efetividade incremental. Ibrutinibe versus R- CHOP.**

Parâmetro	Mínimo	Máximo
<b>Custo - tratamento - Imbruvica® (ibrutinibe)</b>	R\$ 581.193,78	R\$ 692.089,88
<b>Custo - tratamento - R-CHOP ciclo 1</b>	R\$ 691.725,59	R\$ 692.454,76
<b>Custo - tratamento - R-CHOP ciclos seguintes</b>	R\$ 662.962,23	R\$ 721.217,67
<b>Custo - tratamento - R-DHAP ciclo 1</b>	R\$ 692.090,18	R\$ 692.090,18
<b>Custo - tratamento - R-DHAP ciclos seguintes</b>	R\$ 692.090,18	R\$ 692.090,18
<b>Custo - eventos adversos R- DHAP</b>	R\$ 692.090,18	R\$ 692.090,18
<b>Custo médio pós-progressão</b>	R\$ 681.358,05	R\$ 702.822,31
<b>Custo - eventos adversos - Ibrutinibe</b>	R\$ 691.958,62	R\$ 692.221,80
<b>Custo - eventos adversos - R-CHOP</b>	R\$ 690.494,86	R\$ 693.685,38
<b>SLP - intercept - ibrutinibe</b>	R\$ 686.281,75	R\$ 698.128,78
<b>SG - intercept - ibrutinibe</b>	R\$ 686.666,51	R\$ 697.180,28

A figura 6 mostra o resultado da análise de sensibilidade determinística na forma do gráfico de tornado.



**Figura 4. Análise de sensibilidade determinística de Imbruvica® (ibrutinibe) versus R – CHOP.**

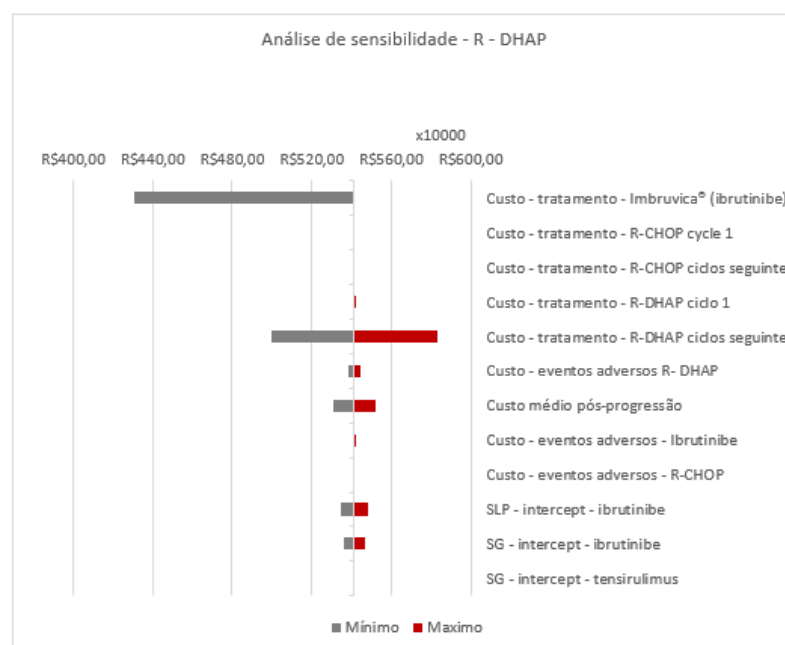
A análise de sensibilidade determinística de Imbruvica® (ibrutinibe) versus R - DHAP avaliou que os parâmetros mais sensíveis da análise de custo – efetividade foram o custo de tratamento com R – CHOP, o custo médio pós progressão e o custo de tratamento com Imbruvica® (ibrutinibe). O valor mínimo da análise foi de ICER R\$ 430.650,07 caso o custo de tratamento com Imbruvica® (ibrutinibe) seja de R\$ 7.7774,00 por ciclo e o valor máximo foi de ICER 583.553,32 se o custo de tratamento com R – DHAP for de R\$ 6.125,00 por ciclo. A tabela 22 mostra o resultado da análise para cada parâmetro variado.

**Tabela 16. Resultado da análise de sensibilidade determinística de custo – efetividade incremental. Imbruvica® (ibrutinibe) versus R- DHAP.**

Parâmetro	Mínimo	Máximo
<b>Custo - tratamento - Imbruvica® (ibrutinibe)</b>	R\$ 430.650,07	R\$ 541.546,17
<b>Custo - tratamento - R-CHOP cycle 1</b>	R\$ 541.546,46	R\$ 541.546,46
<b>Custo - tratamento - R-CHOP ciclos seguintes</b>	R\$ 541.546,46	R\$ 541.546,46
<b>Custo - tratamento - R-DHAP ciclo 1</b>	R\$ 540.787,46	R\$ 542.305,47
<b>Custo - tratamento - R-DHAP ciclos seguintes</b>	R\$ 499.539,26	R\$ 583.553,32

<b>Custo - eventos adversos R- DHAP</b>	R\$ 538.170,81	R\$ 544.922,12
<b>Custo médio pós-progressão</b>	R\$ 530.814,33	R\$ 552.278,60
<b>Custo - eventos adversos - Ibrutinibe</b>	R\$ 541.414,90	R\$ 541.678,09
<b>Custo - eventos adversos - R-CHOP</b>	R\$ 541.546,46	R\$ 541.546,46
<b>SLP - intercept - ibrutinibe</b>	R\$ 534.834,81	R\$ 548.412,91
<b>SG - intercept - ibrutinibe</b>	R\$ 536.122,79	R\$ 546.636,57

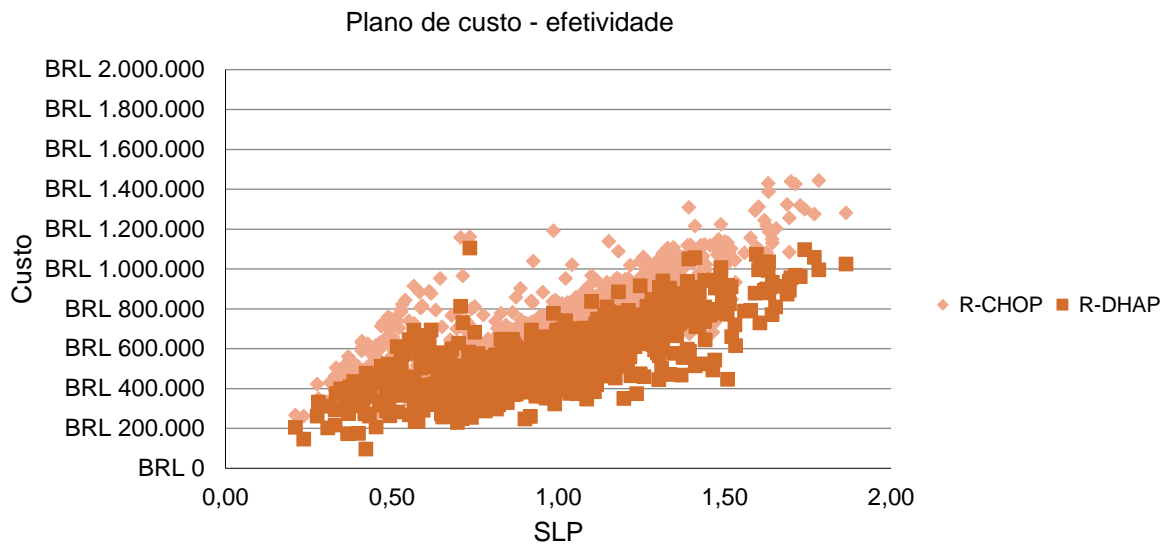
A figura 7 mostra o resultado da análise de sensibilidade determinística na forma do gráfico de tornado.



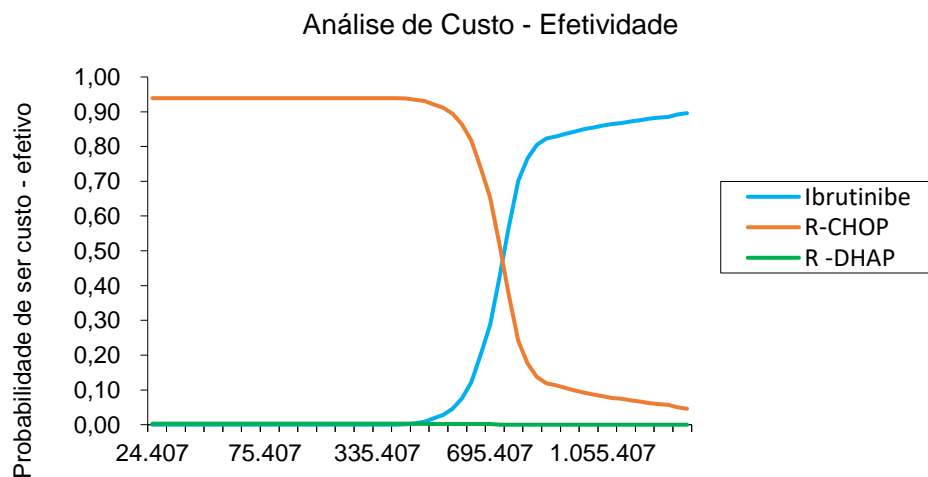
**Figura 5. Análise de sensibilidade determinística de Imbruvica® (ibrutinibe) versus R – DHAP.**

### 1.10.2. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA

Uma análise de sensibilidade probabilística foi desenvolvida a fim de avaliar a robustez do modelo e probabilidade de custo – efetividade. A análise foi realizada considerando os resultados de ICER no horizonte temporal de 20 anos. Os resultados da análise são mostrados nas figuras 8 e 9. Um limiar de disposição a pagar de R\$ 300.000,00 foi utilizado.



**Figura 6. Resultados da análise de custo – efetividade incremental.**



**Figura 7. Resultados da análise de custo – efetividade incremental.**

A análise mostrou que com 1000 iterações na simulação o Imbruvica (ibrutinibe) apresenta maior custo e também maior benefício clínico se comparado a R – CHOP e R – DHAP.

### 1.10.3. REFERÊNCIAS

1. ANVISA. Bula do profissional de saúde. Imbruvica(r) (ibrutinib). Bulário eletrônico: ANVISA; 2018.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.
3. Dreyling M, Aurer I, Cortelazzo S, Hermine O, Hess G, Jerkeman M, et al. Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations. *Leukemia & lymphoma*. 2018;59(8):1814-28.
4. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans H, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2014;25(suppl\_3):iii83-iii92.
5. National Comprehensive Cancer Network N. Non-Hodgkin Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2016;3.2016.
6. Fenelon A. Manual de condutas 2011. Gramado: SBOC. 2011:465-86.
7. SBOC. Guia prático para o Oncologista Clínico. Leucemia Linfocítica crônica: SBOC; 2012.
8. Neto M, Hamerschlag N, Ribeiro A, Guendelmann R, Santos V. Guia de Protocolos e Medicamentos para Tratamento em Oncologia e Hematologia 2013. Miguel Cendoroglo Neto, Nelson Hamerschlag, Andreza Alice Feitosa Ribeiro, Rafael Aliosha Kaliks Guendelmann, Valéria Armentano dos Santos (editores) São Paulo, Hospital Albert Einstein. 2013.
9. HEMOPE. Protocolos de tratamento de doenças hematológicas. Linfoma Não-Hodgkin: Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco; 2015.
10. HEMORIO. Protocolos de Tratamento: hematologia e hemoterapia. Linfoma do Manto. Rio de Janeiro: Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti; 2014.
11. CCATES/UFMG. Síntese de Evidências 12/2016 - Ibrutinibe para o tratamento do linfoma de células do manto. 2016. Disponível em: [http://www.ccates.org.br/wp-content/\\_pdf/PUB\\_1492434762.pdf](http://www.ccates.org.br/wp-content/_pdf/PUB_1492434762.pdf)
12. Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, Verner E, Louny D, Chang B, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(29):13075-80.
13. Ponader S, Chen SS, Buggy JJ, Balakrishnan K, Gandhi V, Wierda WG, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood*. 2012;119(5):1182-9.
12. McKay P, Leach M, Jackson B, Robinson S, Rule S. Guideline for the management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2018;182(1):46-62.
13. Peng S, Sorensen S, Pan F, Dorman E, Sun S, Van Sanden S, et al. Simulation Model of Ibrutinib in Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). *Value in Health*. 2014;17(7):A620.

14. Yoong K, Attard C, Jivraj F, Sehn L. PCN85 Cost-effectiveness analysis of bortezomib in relapsed mantle cell lymphoma patients in Canada. *Value in Health*. 2009;12(7):A273.
15. Critchlow S, Lee D, Latour A, Wildgust M, Goldberg J, Rule S, et al. Modelling the Effectiveness of Ibrutinib Versus Rituximab-Based Chemotherapy Regimens in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Value in Health*. 2016;19(7):A733.
16. Tappenden P, Simpson E, Hamilton J, Pollard D, Clowes M, Kaltenthaler E, et al. Ibrutinib for Treating Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2018:1-11.
17. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507-16.
18. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10020):770-8.
19. Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, Rusconi C, Trneny M, Offner F, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia*. 2018;32(8):1799-803.
20. Rule S, Diels J, Healy N, Iraqi W, Aschan J, Wildgust M. Real-world experience of ibrutinib in >700 patients with mantle-cell lymphoma: data from a global named patient program. *European Hematology Association* 2016.
21. Wang M, Goy A, Martin P, et al. Efficacy and safety of single-agent ibrutinib in patients with mantle cell lymphoma who progressed after bortezomib therapy. *Blood* 2014; 124: 4471.
22. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health economics*. 2006;15(12):1295-310.
23. Minacori R, Bonastre J, Lueza B, Marguet S, Levy P. How to model survival in cost-effectiveness analysis? Differences between Markov and partitioned survival analysis models. *Value in Health*. 2015;18(7):A704.
24. Williams C, Lewsey JD, Mackay DF, Briggs AH. Estimation of survival probabilities for use in cost-effectiveness analyses: a comparison of a multi-state modeling survival analysis approach with partitioned survival and Markov decision-analytic modeling. *Medical Decision Making*. 2017;37(4):427-39.
25. Woods B, Sideriis E, Palmer S, Latimer N, Soares M. Nice DSU technical support document 19: partitioned survival analysis for decision modelling in health care. A critical review Decision Support Unit, SchARR, University of Sheffield. 2017.
26. pCODR. Final Economic Guidance Report - Ibrutinib (Imbruvica) for Mantle Cell Lymphoma. In: CADTH, editor. 2016.
27. pCODR. Final Recommendation for ibrutinib for Mantle Cell Lymphoma. In: CADTH, editor. 2016.
28. Sarkozy, C., Traverse-Glehen, A., Bachy, E., et al. Comparative Effectiveness of Single-Agent Ibrutinib in the Ray Trial Versus Real-World Treatment in the Lyon-Sud Database in Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood*, 2017;130(Suppl 1): 2770.
29. Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, Rusconi C, Trneny M, Offner F, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia*. 2018;32(8):1799-803.



30. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *The Lancet*. 2016;388(10044):565-75.

31. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2010 2010 [Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm>].