

BLOCO VII – DADOS ECONÔMICOS:

AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE (AES)

Tecnologia Proposta: Imbruvica® (Ibrutinibe)

SUMÁRIO

1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE.....	3
1.1 Objetivo.....	3
1.2 Método.....	3
1.3 População em estudo.....	3
1.4 Horizonte temporal	3
1.5 Perspectiva	4
1.6 Tipo de análise econômica.....	4
1.7 Intervenção ou Tecnologia sob estudo	4
1.8 Intervenções ou comparadores médicos de referência	4
1.9 Taxa de desconto	6
1.10 Desenho do estudo	6
1.11 Estrutura do modelo	7
1.11.1 Parâmetros do modelo	8
1.12 Caracterização e mensuração dos custos	9
1.12.1 Custos com aquisição de medicamentos.....	9
1.12.2 Custos com administração do medicamento (infusão)	11
1.12.3 Custos com pré-medicação.....	13
1.13 Limitações.....	14
1.14 Resultados da Análise de Custo-Efetividade	14
1.15 Resultados da Análise de Sensibilidade Univariada	15
1.16 Resultados da análise de sensibilidade probabilística	20
2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE

1.1 Objetivo

O objetivo deste estudo é desenvolver uma análise de custo-efetividade de Imbruvica® (ibrutinibe) para pacientes diagnosticados com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) sem tratamento prévio, em comparação aos tratamentos atualmente disponíveis na perspectiva da saúde suplementar.

1.2 Método

Este estudo trata-se de uma avaliação econômica em saúde completa do tipo análise de custo-efetividade, que foi conduzida segundo as diretrizes metodológicas para avaliação econômica de tecnologias em saúde, elaborada pelo Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (1).

1.3 População em estudo

Na presente análise, foi considerada como alvo a população de pacientes adultos com LLC sem tratamento prévio (2). Essa foi a população do estudo RESONATE-2, cuja idade média dos pacientes do estudo foi de 73 anos e 65% eram do sexo masculino. Mais de 90% dos os pacientes incluídos no estudo apresentavam performance status ECOG 0 ou 1 e a média de tempo desde o diagnóstico foi de 31 meses (2). Ainda, 58% da população incluída no estudo era IGVH não mutado, característica relacionada a um pior prognóstico. Definida a população de interesse desta pesquisa, os parâmetros utilizados na análise foram coletados da literatura, incluindo estudos de metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos fase II e III, e estudos observacionais, que apresentaram os desfechos de interesse, sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

1.4 Horizonte temporal

O horizonte analítico (ou temporal) diz respeito ao período de tempo para o qual os custos e as consequências serão contabilizados.(3) Considerando que aproximadamente 70% dos pacientes

diagnosticados com LLC estão acima de 65 anos no momento do diagnóstico (4) e expectativa média de vida do brasileiro em torno de 76 anos (5), o horizonte temporal utilizado nesta análise foi o período de 10 anos, coerente também com a sobrevida mediana da doença descrita na literatura (6).

1.5 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Suplementar de Saúde Brasileiro e o padrão de tratamento e custos foram selecionados de forma a refletir esta perspectiva.

1.6 Tipo de análise econômica

Este estudo compreende uma avaliação econômica em saúde do tipo análise de custo-efetividade, a qual relaciona os custos e os resultados em saúde para cada um dos tratamentos, Imbruvica® (ibrutinibe), BR, GCIb, RCIb.

1.7 Intervenção ou Tecnologia sob estudo

Imbruvica® (Ibrutinibe)

1.8 Intervenções ou comparadores médicos de referência

As intervenções a serem comparadas são: BR (bendamustina + rituximabe), GGIb (obinutuzumabe + clorambucila) e RCIb (clorambucila + rituximabe). O critério para seleção dos comparadores foram inicialmente as diretrizes clínicas citadas no Pacer Técnico Científico, a disponibilidade de estudos comparativos com Imbruvica e a presença da indicação de LLC na bula aprovada pela ANVISA. As informações descritas abaixo para cada intervenção são provenientes das indicações descritas em bula aprovadas na Anvisa.

- Bendamustina tem atividade alquilante e produz mais danos de DNA em linhagem celular tumoral humana, sendo associada com reparação mais lenta de rupturas de dupla fita de DNA do que ciclofosfamida. É indicado para o tratamento de pacientes com leucemia

linfocítica crônica (estágio B ou C de Binet) que não receberam terapia anterior e não são elegíveis para terapia à base de fludarabina.(7)

- Obtunuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante Tipo II anti-CD20 do isotipo IgG1 e produzido por glicoengenharia. É especificamente direcionado à alça extracelular do antígeno transmembrana CD20 na superfície de linfócitos pré-B e B maduros não malignos e malignos, mas não sobre células-tronco hematopoiéticas, células pro-B, plasmócitos normais ou outros tecidos normais. A glicoengenharia da porção Fc de Obtunuzumabe resulta em maior afinidade por receptores FcγRIII sobre células imunoefetoras, como células NK (Natural Killer) e macrófagos e monócitos em comparação com anticorpos não produzidos por glicoengenharia.(8)
- Clorambucila: derivado aromático da mostarda nitrogenada, que atua como um agente alquilante bifuncional. Além da interferência na replicação do DNA, a clorambucila induz a apoptose celular através do acúmulo de p53 citosólico e a subsequente ativação de um promotor de apoptose (Bax), sendo indicada para o tratamento das seguintes condições: Doença de Hodgkin; certas formas de Linfoma não Hodgkin; Leucemia linfocítica crônica; Macroglobulinemia de Waldenström.(9)
- Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico (camundongo / humano) que se liga especificamente ao antígeno transmembrana CD20, que se expressa desde os linfócitos pré-B até os linfócitos B maduros, mas não em células progenitoras, células pró-B, plasmócitos ou em outros tecidos. Este, em combinação com quimioterapia, é indicado para o tratamento de pacientes com leucemia linfóide crônica (LLC) não tratados previamente e com recaída / refratária ao tratamento.(10)

Tabela 1. Esquemas de tratamento de primeira linhada de LLC em estudo

Droga	Via	Dose
Ibrutinibe (11)	Oral	420 mg, uma vez ao dia, até a progressão ou não mais tolerado pelo paciente
BR	Endovenosa	Bendamustina: 90mg/m ² iv, dias 1 e 2 a

		cada 4 semanas, ciclos de 1-6 Rituximabe: 375mg/m ² iv, dias 1 do ciclo 1, seguido por 500mg/m ² iv a cada 4 semanas, ciclos 2-6
Clorambucil + Obitunuzumabe	Oral	Obintuzumabe: 1000mg iv, dias 1 e 2 (100 + 900 mg), 8 e 15 do ciclo 1, seguido por 1000mg dia 1 para cada ciclo subsequente, ciclos 2-6 Clorambucil: 0,5mg/kg vo, dia 1 e 15 de cada ciclo
Clorambucil + Rituximabe	Endovenosa	Chlorambucila: 10mg/m ² vo, dias 1-7 a cada 4 semanas por 12 ciclos Rituximabe: 375mg/m ² iv, dias 1 do ciclo 1, seguido por 500mg/m ² iv a cada 4 semanas, ciclos 2-6

1.9 Taxa de desconto

A taxa de desconto adotada nesta avaliação econômica considera uma taxa de desconto social, sendo assim, segundo as orientações do Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, para aumentar a comparabilidade dos estudos, foi utilizada taxas de desconto para custos e resultados em saúde em 5% ao ano.(1)

1.10 Desenho do estudo

Para determinar as conseqüências esperadas dos tratamentos estudados foi desenvolvido um modelo de decisão analítica para projetar a resposta ao tratamento obtida na literatura e prever os resultados, em termos de efetividade e custo, de longo prazo baseado no conhecimento atual da história natural da doença. O resultado em saúde ou o desfecho clínico de interesse desta avaliação foram Anos de Vida Livre de Progressão, a sobrevida livre de progressão foi definida nos estudos como o tempo desde a randomização dos pacientes até a progressão da doença,

ou óbito. No modelo os resultados dos estudos clínicos foram projetados até o horizonte de tempo da análise (10 anos), como será descrito a seguir.

1.11 Estrutura do modelo

O modelo resultante da análise da decisão tem de corresponder, o máximo possível, às situações da vida real em relação a doença e deve refletir os reais padrões de tratamento.

Uma abordagem estabelecida para a modelagem econômica em oncologia é o modelo de sobrevida particionado em três estados (PSM), que classifica os pacientes nos estados de “sobrevida livre de progressão”, “em progressão” e “morte”. A abordagem espelha os dados sobre sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS) relatados nos ensaios clínicos, e é projetada para avaliar terapias nas quais o curso da doença é relativamente facilmente capturado por um número limitado de estados de saúde. Os modelos de sobrevida particionado ou área sob a curva são conceitualmente semelhantes aos modelos de transição de estado, no entanto, eles diferem da maneira que a proporção de pacientes em cada estado de saúde em cada ponto de tempo é determinada, sendo no PSM estimada a partir das curvas de Kaplan-Meier dos estudos clínicos (12).

O modelo nessa análise considera três estados de saúde, pacientes livres de progressão, pacientes em progressão e pacientes que foram a óbito. Os pacientes podem transitar do estado “livre de progressão” para o estado “em progressão” e para o estado absoritivo “morte”, ou manterem-se no estado “livre de progressão”. Os pacientes no estado “em progressão” podem manterem-se no estado “em progressão” ou transitarem para estado absoritivo “morte”. A Figura 1 descreve os estados de saúde do modelo.



Figura 1 – Estados de saúde do modelo

1.11.1 Parâmetros do modelo

As transições entre os estados de saúde foram calculadas segundo os resultados do estudo de Robak et al., 2017 (13), o estudo compara o tratamento com ibrutinibe vs. regimes de quimioimunoterapia para pacientes com LLC sem tratamento prévio. Na Figura 2 são apresentados os resultados das curvas de Kaplan Meier, que compara os tratamentos de LLC para os desfechos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Com base nos resultados apresentados em Robak et al 2017, as curvas foram parametrizadas segundo a distribuição de Weibull. Com isso, a proporção mês a mês de pacientes em cada estado (“livre de progressão”, “em progressão” e “morte”), foi utilizada para calcular o consumo de recursos em saúde e desfechos ao final de cada ano, para uma coorte hipotética de 1.000 pacientes. A Figura 3 mostra os resultados após parametrização com distribuição de Weibull compara os tratamentos para os desfechos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

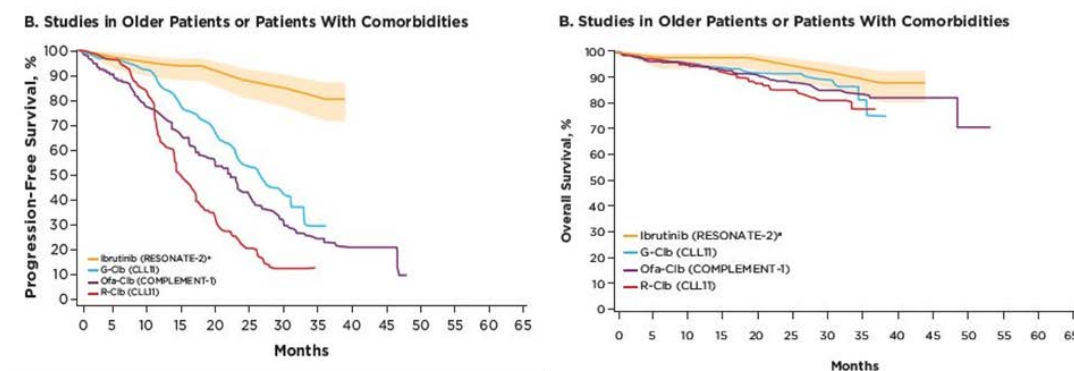


Figura 2 – Comparação entre tratamentos de LCC para resultados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global

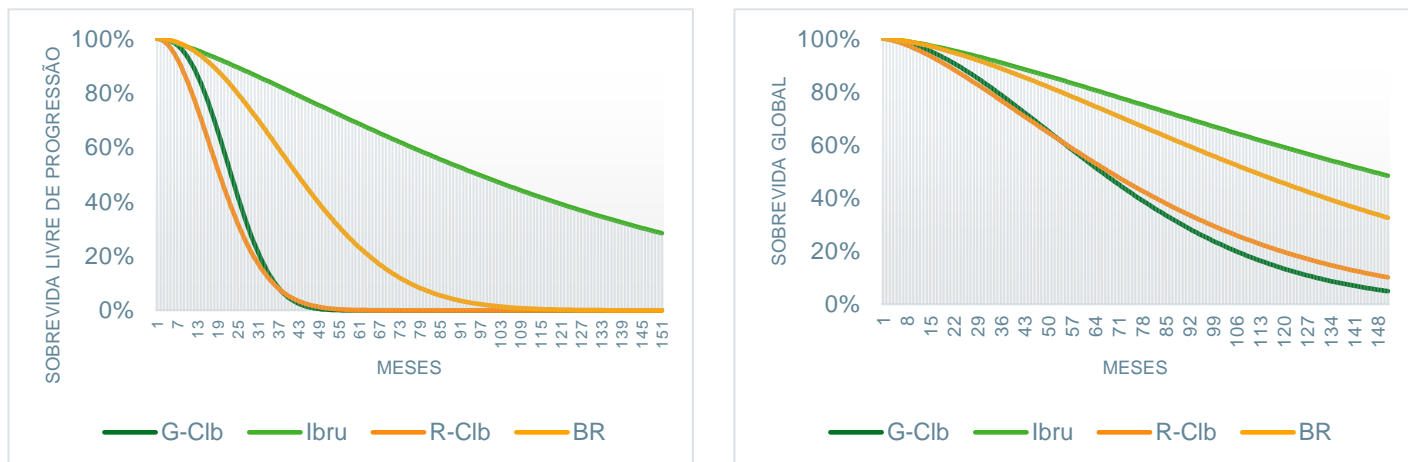


Figura 3 – Curvas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global – distribuição de Weibull

1.12 Caracterização e mensuração dos custos

Para a perspectiva da Agência Nacional de Saúde Suplementar, foram incluídos os custos diretos médicos, que nesse estudo, correspondem aos custos envolvidos no tratamento medicamentoso da doença para cada uma das intervenções em análise. Assim, a análise contempla os custos com: aquisição de medicamentos; administração (infusão); e pré-medicação.

1.12.1 Custos com aquisição de medicamentos

O valor para aquisição de medicamentos foi obtido com base na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) – Anvisa, acessada em Março de 2019. A tabela 2 apresenta o Preço Fábrica considerando a alíquota de ICMS de 18% (PF18%) para cada medicamento.

Tabela 2 – Preço Fábrica por apresentação de cada medicamento.

Droga	Apresentação	Valor PF 18%
Ibrutinibe	140 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 90	R\$ 37.019,71
Bendamustina	100 MG PO LIOF SOL INJ INFUS CT FA VD AMB	R\$ 2.387,70
Clorambucila	2 MG COM REV CT FR VD AMB X 25	R\$ 32,09
Obinutuzumabe	1000 MG SOL DIL INFS IV CT FA VD TRANS X 40 ML	R\$ 19.820,64
Rituximabe	1400 MG SOL INJ SC CT 1 FA VD TRANS X 11,7 ML	R\$ 8.553,05

Os custos de tratamento de cada medicamento foi calculado com base no custo de aquisição (PF18%) e as posologias descritas em bula para cada tratamento. A Tabela 3 apresenta a posologia consideradas por tratamento.

Tabela 3 – Posologia por tratamento

Tratamento	Descrição	Posologia
Ibrutinibe	Ibrutinibe	Ibrutinibe: 420 mg, via oral, uma vez ao dia, até a progressão ou não mais tolerado pelo paciente
BR	Bendamustina + Rituximabe	Bendamustina: 90mg/m ² iv, dias 1 e 2 a cada 4 semanas, ciclos de 1-6 Rituximabe: 375mg/m ² iv, dias 1 do ciclo 1, seguido por 500mg/m ² iv a cada 4 semanas, ciclos 2-6
GC1b	Clorambucila + Obitunuzumabe	Obinutuzumabe: 1000mg iv, dias 1 e 2 (100 + 900 mg), 8 e 15 do ciclo 1, seguido por 1000mg dia 1 para cada ciclo subsequente, ciclos 2-6 Clorambucil: 0,5mg/kg vo, dia 1 e 15 de cada ciclo
RC1b	Clorambucila + Rituximabe	Chlorambucila: 10mg/m ² vo, dias 1-7 a cada 4 semanas por 12 ciclos

		Rituximabe: 375mg/m ² iv, dias 1 do ciclo 1, seguido por 500mg/m ² iv a cada 4 semanas, ciclos 2-6
--	--	--

Fonte das posologias por regime terapêutico: ibrutinibe – bula do medicamento (11); BR - Eichhorst et al. Lancet Oncol. 2016 (14); GClb e RClb- Goede et al. N Engl J Med. 2014. (15)

Para cálculo das doses médias utilizadas pelos pacientes foi considerada uma superfície corporal média de 1,79 m². Este valor foi calculado com base nos dados antropométricos da população Brasileira, de acordo com o IBGE e detalhados na tabela abaixo (16).

Tabela 4. Cálculo da superfície corporal média do brasileiro

Variáveis	Valor	Referência
Altura média população brasileira (cm)	165	IBGE (Disponível em: https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645#resultado)
Peso médio população brasileira (kg)	70	IBGE (Disponível em: https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645#resultado)
Área de superfície corpórea	1,79	Calculado pela fórmula de Mosteller: BSA = raiz quadrada de (altura*peso)/3600

1.12.2 Custos com administração do medicamento (infusão)

Para o cálculo dos custos com administração de medicamentos foi considerado os valores de diária hospitalar, materiais para infusão, e taxa de sala, segundo Julian et al. 2017(17). A Tabela 5 descreve os valores para cada item considerado no custo de administração dos medicamentos (infusão).

Tabela 5 – Valores para administração do medicamento (infusão)

Descrição do item	Valor infusão	Referência
Taxa de diária hospitalar	R\$ 250,00	Julian GS, Martins RE. 2017
Materiais para infusão	R\$ 72,36	Julian GS, Martins RE. 2017
Taxa de sala	R\$ 134,60	Julian GS, Martins RE. 2017
Terapia oncológica com aplicação intra-arterial ou intravenosa de medicamentos em infusão de duração mínima de 6 horas – planejamento e 1º dia de tratamento	R\$ 287,21	CBHPM 2.01.04.27-8
Terapia oncológica com aplicação intra-arterial ou intravenosa de medicamentos, com infusão mínima de 6 horas – por dia subsequente de tratamento (até o início do próximo ciclo)	R\$ 70,66	CBHPM 2.01.05.01-0

O cálculo para administração de medicamentos considera o consumo de cada item por tratamento dependendo da via de administração e posologia. Ibrutinibe possui via de administração oral, portanto, não apresenta custos de administração. Os demais tratamentos incorrem custos de administração, sendo que para dia 1 de infusão foi considerado o valor de 287,21 reais, e para os dias subsequentes o valor de 70,66 reais. As taxas de sala e diária hospitalar apresentam valor de R\$134,60 e R\$250,00, respectivamente, por dia de internação. O gasto com material para infusão considerado foi de R\$ 72,36 a cada administração do medicamento.

1.12.3 Custos com pré-medicação

Para os custos com pré-medicação foram consideradas as indicações de pré-medicação disponíveis em bula para cada um dos medicamentos, para cada um dos tratamentos. Os valores de cada medicamento da pré-medicação foi obtido da lista da CMED, considerando os Preços Fábrica com ICMS de 18% e estão descritos na Tabela 6 – Custos por medicamento para pré-medicação.

Tabela 6 – Custos por medicamento para pré-medicação

Pré-medicação	Descrição	Valor PF 18%	Valor (mg)
Prednisona (Corticoide)	20 MG COM CT BL AL PLAS INC X 600 (EMB HOSP)	R\$ 329,21	R\$ 0,03
Paracetamol (Analgésico)	500 MG COM REV CT BL AL PLAS LEIT X 200 (EMB HOSP)	R\$ 89,37	R\$ 0,001
Loratadina (Anti-histamínico)	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 480 (EMB HOSP)	R\$ 1.011,90	R\$ 0,21

As indicações de pré-medicação disponíveis em bula para cada um dos medicamentos, para cada um dos tratamentos estão descritas na tabela abaixo.

Tabela 7 – Indicações de pré medicação por tratamento

Droga	Pré-medicação
Ibrutinibe	1. Não há pré-medicação descrita em bula
BR	1. Analgésico / antipirético (por exemplo, paracetamol) e anti-histamínico (por exemplo, difenidramina). 2. Glicocorticoide
GCIb	1. 100 mg de prednisona/prednisolona ou 20 mg de dexametasona ou 80 mg de metilprednisolona. 2. 1000 mg de acetaminofeno/paracetamol

	3. 10 mg de loratadina ou 50 mg de difenidramina
RCIb	1. Analgésico / antipirético (por exemplo, paracetamol) e anti-histamínico (por exemplo, difenidramina). 2. Caso rituximab não for administrado em associação com quimioterapia que contenha esteroide, pré-medicação com glicocorticoide.

Com isso, foram calculados os custos de pre-medicação considerando o valor em miligramas multiplicado pela dose indicada em bula para cada um dos tratamentos listados na tabela 6.

1.13 Limitações

Este estudo está limitado às informações de desfechos em saúde disponíveis na literatura, bem como as estimativas para custos, por considerar tabelas de preços para reembolso.

1.14 Resultados da Análise de Custo-Efetividade

Os resultados de custo-efetividade no horizonte de tempo de 10 anos estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Resultados de custo-efetividade no horizonte temporal de 10 anos

Regimes	PFS	Custo	Δ PFS	Δ Cost	ICER SLP
Ibrutinibe	7,33	R\$ 2.607.582,01	-	-	-
BR	3,44	R\$ 515.277,95	5,56	R\$2.092.304,06	R\$537.375,74
GCIb	1,77	R\$ 550.131,98	5,76	R\$2.057.450,03	R\$370.039,54
RCIb	1,57	R\$ 598.809,77	3,89	R\$2.008.772,24	R\$348.641,50

O resultados do desfecho, sobrevida livre de progressão, mostram que o tratamento com Ibrutinibe apresenta maiores resultados quando comparado com os demais tratamentos, assim como ocorre com os custos de tratamento. Vale ressaltar que o custo adicional foi acompanhado

por um ganho de sobrevida livre de progressão de cerca de 4 a 6 anos, comparado a BR, GC1b e RC1b. Este ganho representou um aumento relativo de 113% (BR), 314% (GC1b) e 364% (RC1b) da sobrevida livre de progressão média dos pacientes tratados, levando a uma razão de custo-efetividade incremental de R\$537.375, R\$370.039 e R\$348.641 por ano de vida livre de progressão.

O resultado de custo-efetividade encontrado é compatível com aquele obtido para outras tecnologias indicadas para doenças consideradas raras, no qual limites tradicionais de custo-efetividade são comumente ultrapassados. Neste caso, as avaliações de incorporação costumam ser baseadas no ganho clínico proporcionado aos pacientes e na estimativa de impacto orçamentário, considerando o baixo número de pacientes elegíveis ao tratamento.

1.15 Resultados da Análise de Sensibilidade Univariada

Os resultados previamente apresentados consideram o valor médio dos parâmetros incluídos na análise. Entretanto, existem incertezas relacionadas ao real valor assumido por estes parâmetros. O impacto da incerteza sobre os principais parâmetros da análise foi testado através da realização de análises de sensibilidade univariadas. Neste tipo de análise, cada parâmetro é variado isoladamente, mantendo o valor dos demais parâmetros iguais aos do cenário base. Desta forma, observa-se o impacto isolado de cada variável sobre os resultados da análise.

Os parâmetros variados em análise de sensibilidade e os intervalos mínimo e máximo de variação estão apresentados na Tabela 9. Variou-se 20% o dado do cenário base para preços dos medicamentos, com exceção dos limites superiores dos medicamentos orais (ibrutinibe e clorambucil) e 5% para os parâmetros das curvas. O impacto da variação destes parâmetros foi avaliado sobre o desfecho de custo-efetividade (Anos de vida livre de progressão).

Tabela 9. Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada e respectivos intervalos

Parâmetro	Mínimo	Base case	Máximo
PF18% Ibrutinibe	R\$39.487,70	R\$49.359,62	R\$49.359,62
PF18% Bendamustina	R\$1.910,16	R\$2.387,70	R\$2.865,24
PF18% Clorambucil	R\$25,67	R\$32,09	R\$32,09
PF18% Obitunuzumabe	R\$15.856,51	R\$19.820,64	R\$23.784,77
PF18% Rituximabe	R\$6.842,44	R\$8.553,05	R\$10.263,66
Taxa Hospitalar	R\$200,00	R\$250,00	R\$300,00
Preço do material para infusão	R\$57,89	R\$72,36	R\$86,83
Taxa de Sala	R\$107,68	R\$134,60	R\$161,52
Preço da infusão - dia 1	R\$229,77	R\$287,21	R\$344,65
Preço infusão dias subsequentes	R\$56,53	R\$70,66	R\$84,79
PF18%/mg corticoide	R\$0,02	R\$0,03	R\$0,03
PF18%/mg analgesico	R\$0,0007	R\$0,0009	R\$0,0011
PF18%/mg antihistaminico	R\$0,17	R\$0,21	R\$0,25
Altura média	132	165	198
Peso médio	56	70	84
BSA	1,4	1,8	2,1
Intercept SLP BR	3,7	3,9	4,1
Scale SLP BR	0,5	0,5	0,5
Intercept SLP GC1b	3,1	3,2	3,4
Scale SLP GC1b	0,4	0,4	0,4
Intercept SLP ibrutinibe	4,6	4,8	5,1
Scale SLP ibrutinibe	0,7	0,8	0,8
Intercept SLP RC1b	3,0	3,1	3,3
Scale SLP RC1b	0,5	0,5	0,5

Os resultados das análises de sensibilidade univariadas estão apresentados nos Diagramas de Tornado das Figuras 4, 5 e 6.

Comparação Ibrutinibe vs BR

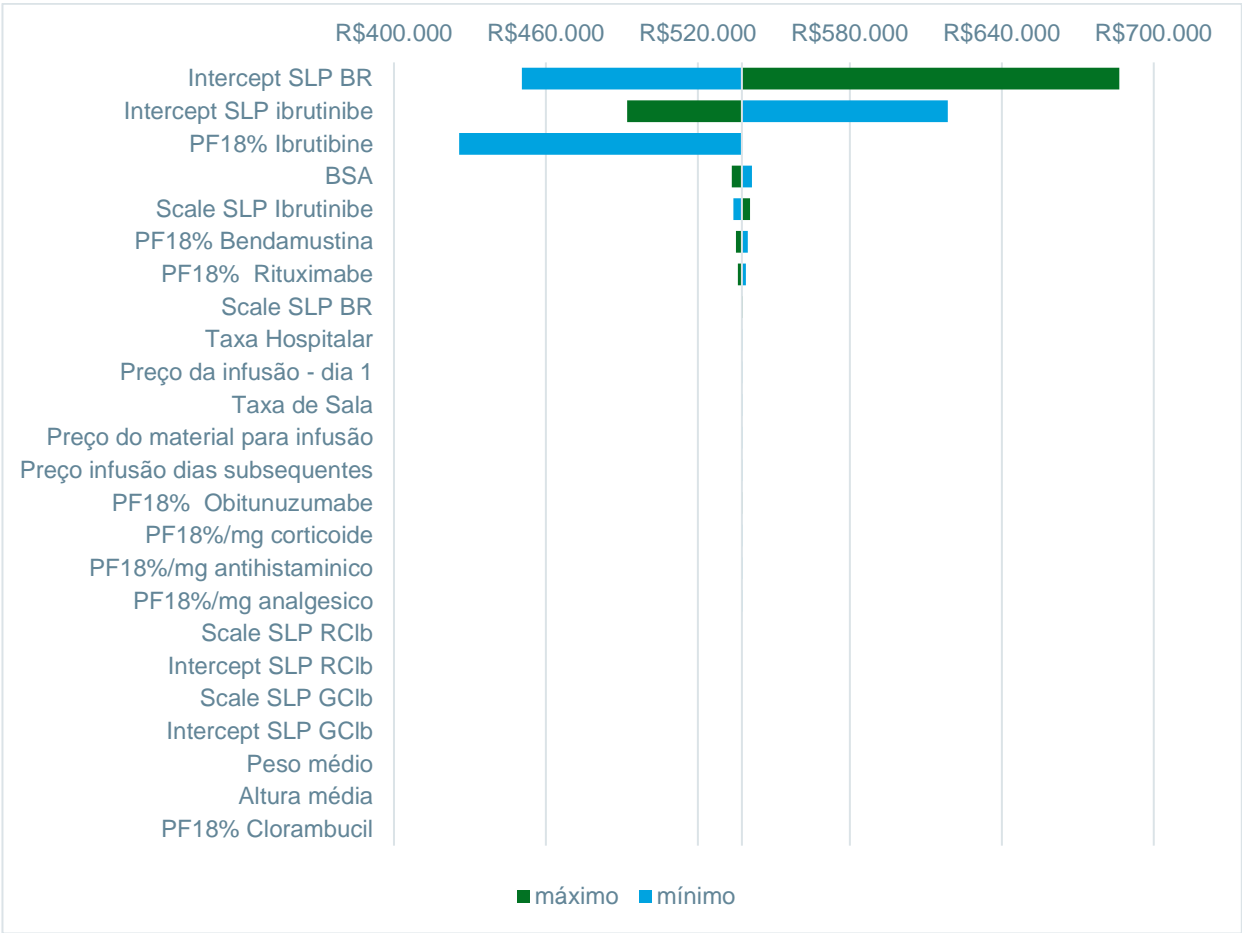


Figura 4. Diagrama de Tornado – Ibrutinibe vs BR (em milhares)

Os parâmetros com maior influência sobre os resultados da análise de custo-efetividade foram:

- **Intercept de BR:** após variações de 5%, ao considerar o limite inferior de 3,71, a RCEI seria reduzida para R\$ 450.548,27. Considerando o limite superior de 4,10, a RCEI aumentaria para R\$ 686.371,19.
- **Intercept de ibrutinibe:** após variações de 5%, ao considerar o limite inferior de 4,59, a RCEI aumentaria para R\$ 618.672,23. Considerando-se o limite superior de 5,08, a RCEI seria reduzida para R\$ 492.076,97.

- **Preço de ibrutinibe:** Nesse caso a variação foi considerada somente para menores preços, considerando que o preço fábrica seria o limite superior de preço a ser reembolsado pelas operadoras de saúde. Considerando uma variação de 20% (recomendação das diretrizes) sobre o preço fábrica com 18% de ICMS de ibrutinibe, a RCEI seria reduzida para R\$ 537.375,74.

Comparação Ibrutinibe vs GC1b

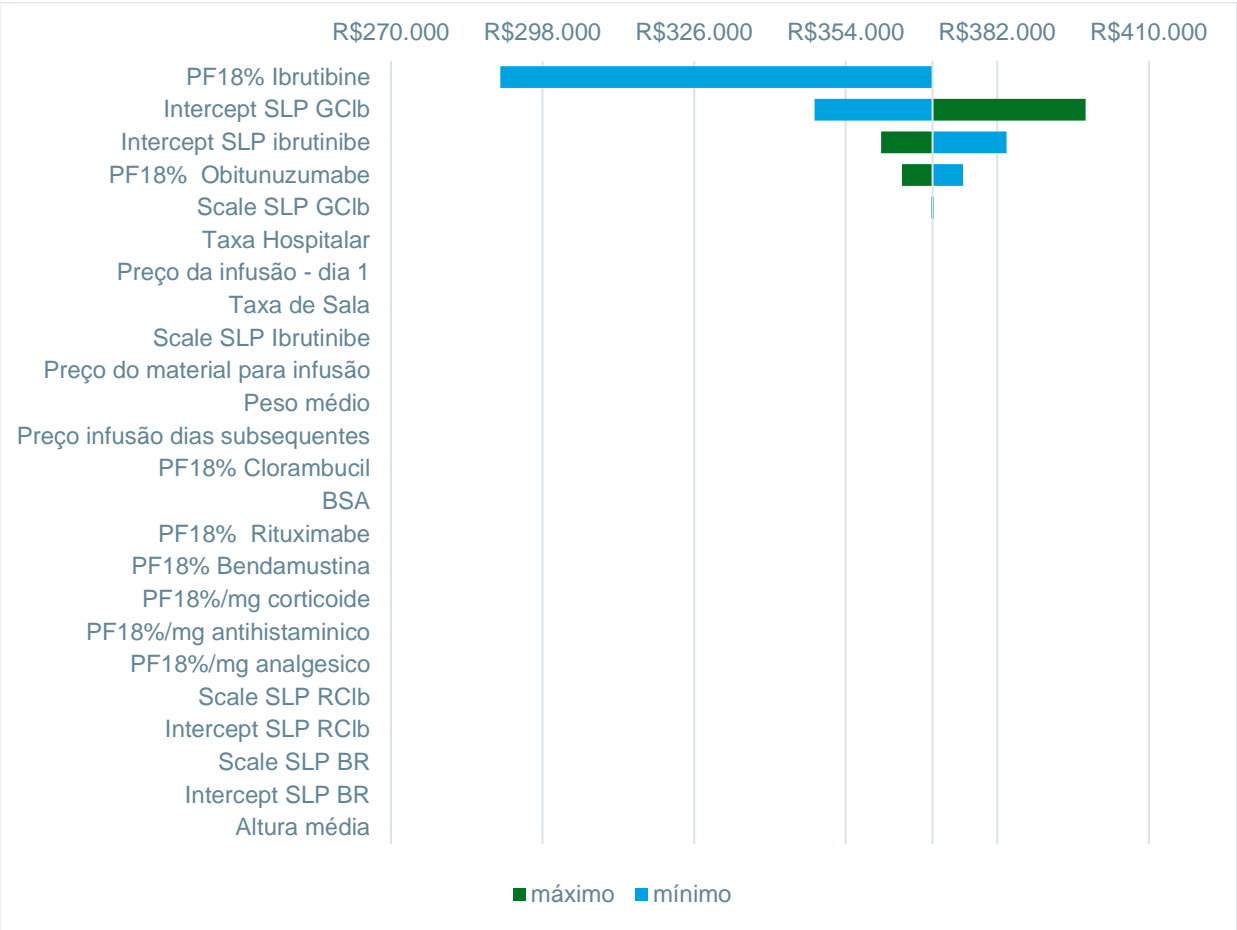


Figura 5. Diagrama de Tornado – Ibrutinibe vs GC1b (em milhares)

Os parâmetros com maior influência sobre os resultados da análise de custo-efetividade foram:

- **Preço de ibrutinibe:** Nesse caso a variação foi considerada somente para menores preços, considerando que o preço fábrica seria o limite superior de preço a ser reembolsado pelas operadoras de saúde. Considerando uma variação de 20%

(recomendação das diretrizes) sobre o preço fábrica com 18% de ICMS de ibrutinibe, a RCEI seria reduzida para R\$ 290.178,77.

- Intercept de RC Ib:** após variações de 5%, ao considerar o limite inferior de 2,95, a RCEI seria reduzida para R\$ 348.215,63. Considerando-se o limite superior de 3,26, a RCEI aumentaria para R\$ 398.331,55.
- Intercept de ibrutinibe:** após variações de 5%, ao considerar o limite inferior de 4,59, a RCEI seria aumentada para R\$ 383.717,59. Considerando-se o limite superior de 5,08, a RCEI reduzida para R\$ 360.543,69.

Comparação Ibrutinibe vs RC Ib

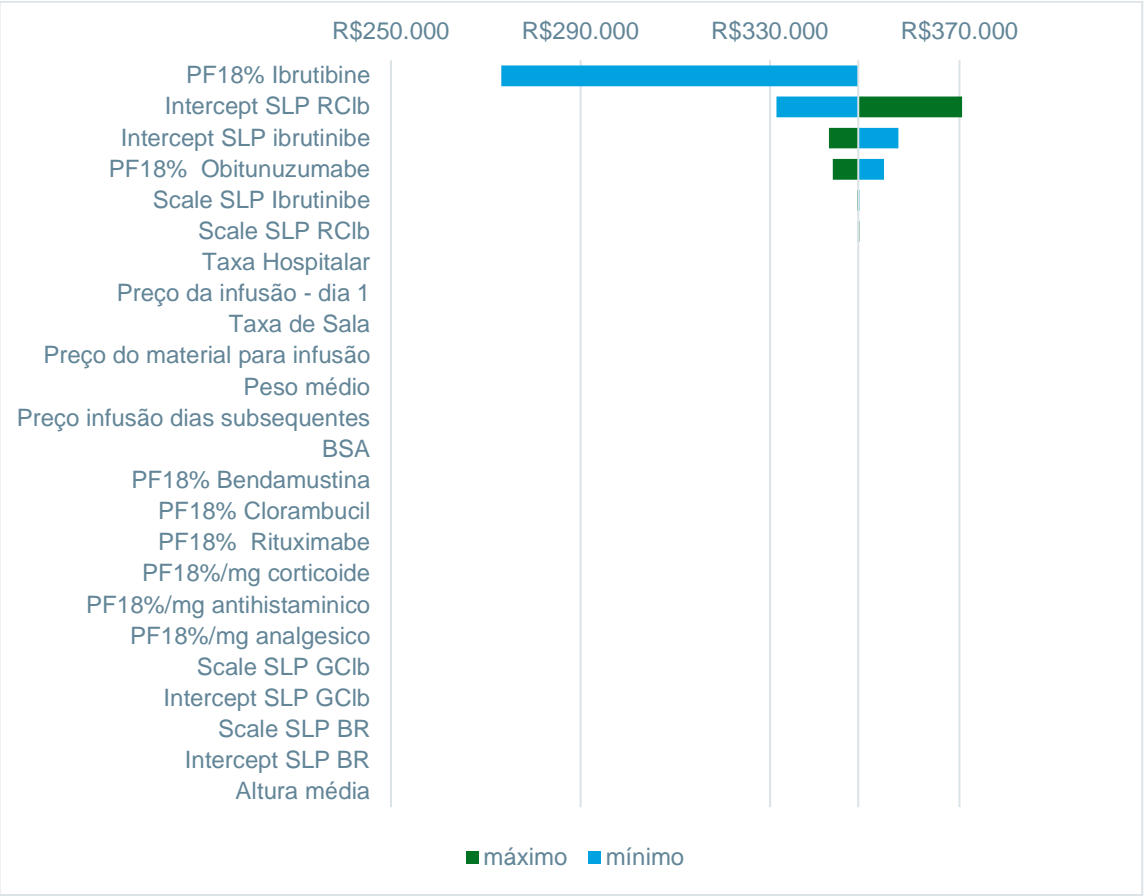


Figura 6. Diagrama de Tornado – Ibrutinibe vs RC Ib (em milhares)

Os parâmetros com maior influência sobre os resultados da análise de custo-efetividade foram:

- **Preço de ibrutinibe:** Nesse caso a variação foi considerada somente para menores preços, considerando que o preço fábrica seria o limite superior de preço a ser reembolsado pelas operadoras de saúde. Considerando uma variação de 20% (recomendação das diretrizes) sobre o preço fábrica com 18% de ICMS de ibrutinibe, a RCEI seria reduzida para R\$ 273.290,90.
- **Intercept de RClb:** após variações de 5%, ao considerar o limite inferior de 2,95, a RCEI seria reduzida para R\$ 331.350,27. Considerando-se o limite superior de 3,27, a RCEI aumentaria para R\$ 370.530,26.
- **Intercept de ibrutinibe:** após variações de 5%, ao considerar o limite inferior de 4,59, a RCEI seria aumentada para R\$ 357.115,16. Considerando-se o limite superior de 5,08, a RCEI reduzida para R\$ 342.431,34.

1.16 Resultados da análise de sensibilidade probabilística

Adicionalmente, a incerteza sobre os principais parâmetros da análise foi avaliada em uma análise de sensibilidade probabilística. Neste tipo de análise, atribui-se uma distribuição de probabilidade a cada parâmetro, de forma a refletir a incerteza existente sobre o seu real valor.

Em cada iteração, um possível valor é obtido das distribuições de todos os parâmetros considerados na análise e os resultados são calculados. Foram rodadas 1.000 iterações deste processo e os resultados de cada iteração serão apresentados em um diagrama de dispersão.

Das 1.000 iterações, nas três comparações (BR, GC1b e RC1b), 100% apresentaram aumento em anos livres de progressão, assim como incremento no custo de tratamento, se mantendo no quadrante II do plano da custo-efetividade, contribuindo para validar a robustez do modelo.

Os resultados das 1.000 iterações da análise de sensibilidade probabilística estão apresentados no diagramas de dispersão das Figuras 7, 8 e 9.

Comparação Ibrutinibe vs BR

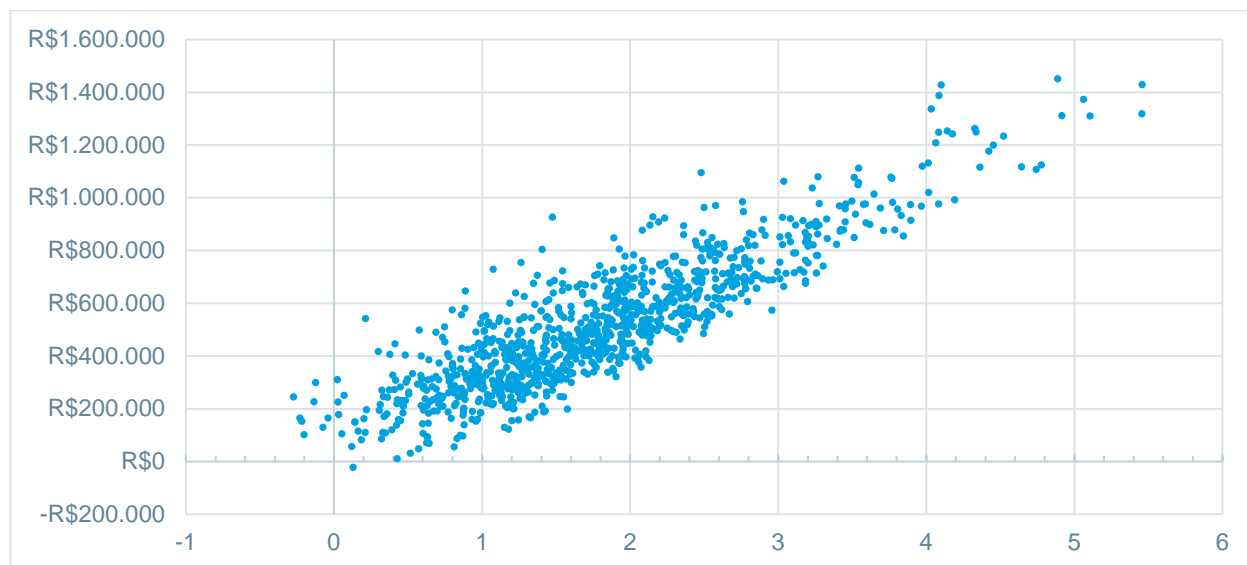


Figura 7. Diagrama de dispersão com os resultados da análise de sensibilidade probabilística – Ibrutinibe vs BR

Comparação Ibrutinibe vs RC1b

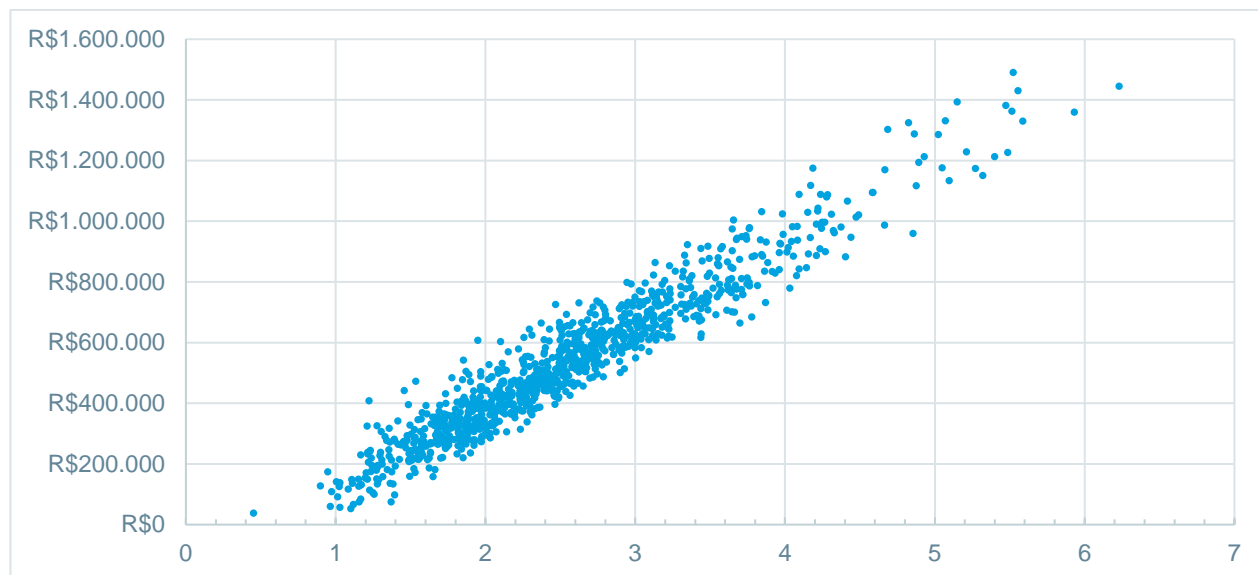


Figura 8. Diagrama de dispersão com os resultados da análise de sensibilidade probabilística – Ibrutinibe vs RC1b

Comparação Ibrutinibe vs GClb

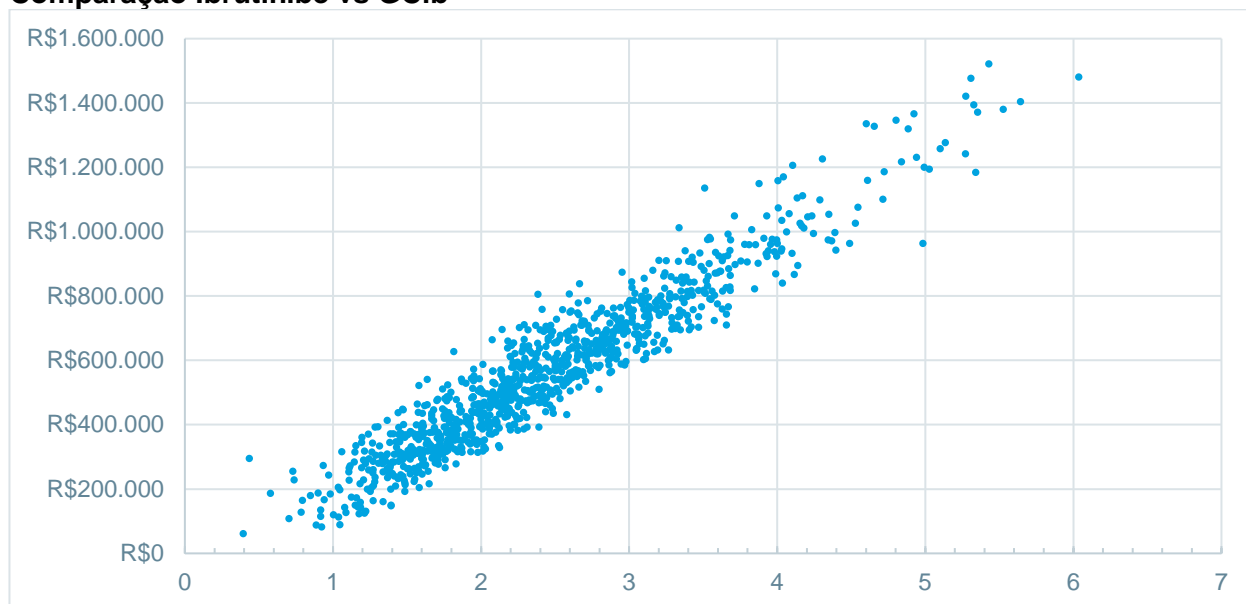


Figura 9. Diagrama de dispersão com os resultados da análise de sensibilidade probabilística – Ibrutinibe vs GClb

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- 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.
- 2- Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2015 Dec 17;373(25):2425-37.
- 3- Vanni T, Luz PM, Ribeiro RA et al. Avaliação econômica em saúde: aplicações em doenças infecciosas. Cad. Saúde Pública [Internet]. 2009 Dec [cited 2019 Apr 23] ; 25(12): 2543-2552.
- 4- Gonçalves RP, Maia DP, Custódio RKA et al. Avaliação do perfil hematológico de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC-B) em um hemocentro estadual. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [Internet]. 2009;31(4):228-234.
- 5- IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade – 2017. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=resultados>
- 6- Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. Eur J Cancer Care (Engl). 2004 Jul;13(3):279-87.
- 7- Bendamustina. Marcos R. Pereira. São Paulo. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Bula do medicamento.
- 8- Gazyva®. Tatiana Tsiomis Díaz. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. 2018. Bula do medicamento.
- 9- Leukeran®. Viviane L. Santiago Ferreira. Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda. Bula do medicamento.
- 10- Mabthera®. Tatiana Tsiomis Díaz. São Paulo. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. 2019. Bula do medicamento.
- 11- Imbruvica®. Marcos R. Pereira. São Paulo. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Bula do medicamento.

- 12- Gibson EJ, Begum N, Koblbauer I et al. Modeling the economic outcomes of immuno-oncology drugs: alternative model frameworks to capture clinical outcomes. Clinicoecon Outcomes Res. 2018 Mar 8;10:139-154.
- 13- Robak, T., Burger, J. A., Tedeschi, et al. Single-Agent Ibrutinib Vs Chemoimmunotherapy Regimens for Treatment-Naïve Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Cross-Trial Comparison. Blood. 2017;130(Suppl 1), 1750.
- 14- Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):928-942.
- 15- Goede V, Fischer K, Busch R, et al . Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 2014 Mar 20;370(12):1101-10.
- 16- IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF). Estimativas populacionais das medianas das alturas e pesos. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645#resultado>
- 17- Julian GS, Martins RE. What is the cost of a breast cancer therapy infusion? Real World Data on Brazilian private healthcare perspective. Value in Health. 2018;(21):Supplement 1 S125.