

SUMÁRIO

Abreviaturas	2
1. Agências Regulatórias e de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)	3
1.1. NICE	3
1.2. CADTH	4
2. ANÁLISE ECONÔMICA COMPLETA – MÉTODOS	5
2.1. Pergunta	5
2.2. População-alvo	5
2.3. Desenho do estudo	5
2.4. Perspectiva da análise	5
2.5. Comparadores	6
2.6. Tipo de análise econômica	6
2.7. Horizonte temporal	6
2.8. Taxa de desconto	7
2.9. Estrutura do modelo	7
2.10. Mensuração de parâmetros	8
2.10.1. Parâmetros de eficácia – SLP e SG	9
2.10.2. Eventos adversos	10
2.10.3. Probabilidade eventos adversos – por ciclo	11
2.10.4. Mensuração de Parâmetros – Custo	11
2.11. Uso de recursos – custo do tratamento	12
2.11.1. Custo de tratamento pós-progressão	13
2.11.2. Custo de manejo da doença	14
2.11.3. Eventos adversos	14
2.12. Cálculo dos resultados	15
2.13. Robustez do modelo - análises de sensibilidade	16
2.13.1. Análise de sensibilidade determinística	16
2.13.2. Análise de sensibilidade probabilística	17
2.14. Premissas e limitações	17
2.15. Resultados da Análise de Custo – Efetividade	18
2.15.1. Análise de Sensibilidade Determinística	18
2.15.2. Análise de Sensibilidade Probabilística	21

ABREVIATURAS

1L: Primeira linha de tratamento
2L: Segunda linha de tratamento
ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar
ASH: *American Society of Hematology*
ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BR: bendamustina, rituximabe
BTK: tirosina quinase de Bruton
DLT: tempo de duplicação linfocitária
DR: dose reduzida
EA: eventos adversos
ECR: Estudo clínico randomizado
EHA: *Haematological Journal da European Hematology Association*
ESMO: *European Society for Medical Oncology*
FCR: fludarabina, ciclofosfamida, rituximabe
FDA: *Food and Drugs Administration*
FISH: hibridização por fluorescência in situ
HR: *hazard ratio*
IgVH: cadeia pesada da imunoglobulina
IWCLL: *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*
LLC: leucemia linfocítica crônica
LLPC: Linfoma linfocítico de pequenas células
NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*
NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence*
NIH: *National Institute of Health*
OMS: Organização Mundial da Saúde
PCR: reação em cadeia polimerase
PD: progressão de doença
PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*
PRO: *patient reported outcomes*
RC: resposta completa
R/R: refratário/ recidivado
RR: *risk ratio*
RWE: *real world evidence* (dados de mundo real)
SG: sobrevida global
SLP: sobrevida livre de progressão

1. Agências Regulatórias e de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

Imbruvica® (ibrutinibe) é um potente inibidor da tirosina quinase de Bruton (BTK), de uso oral (1). Este medicamento foi aprovado em 2013 pelo Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de pacientes adultos com LLC, em critério de aceleração da aprovação como breakthrough therapy. (2)

Agência Europeia de Medicamentos aprovou o registro e designou ibrutinibe (Imbruvica®) como “medicamento órfão” (medicamento indicado para doenças raras) para leucemia linfocítica crônica em 26 de abril de 2012 (3).

Em 27 de julho de 2015, a ANVISA aprovou ibrutinibe (Imbruvica®) para o tratamento de pacientes que apresentam Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) que receberam no mínimo um tratamento anterior. E em janeiro de 2018, a indicação de primeira linha de tratamento para LLC foi aprovada. (1)

1.1. NICE (4)

O NICE em Novembro de 2016 recomendou a incorporação de ibrutinibe (Imbruvica®) como uma opção para o tratamento de todos pacientes adultos diagnosticados com LLC R/R ou para pacientes que apresentam deleção do 17p ou mutação de TP53 e quando a quimio-imunoterapia não é apropriada.

No tratamento para a 1L com deleção 17p ou mutação TP53, o NICE considerou que na ausência de idelalisibe não existe opção de tratamento para estes pacientes, o que constitui uma necessidade não atendida. Assim, o comparador considerado foi idelalisibe em combinação com rituximabe ou tratamento suporte. Devido à limitação de dados, resultados de eficácia do tratamento com idelalisibe em combinação com ofatumumabe foram utilizados como *proxy* para a comparação com idelalisibe + rituximabe. Embora apresente alguma incerteza sobre a eficácia do comparador, o NICE considerou esta abordagem como adequada. Em relação à comparação com tratamento suporte, o NICE não aceitou assumir que o ofatumumabe seja equivalente ao tratamento suporte. Porém, concluiu que se pode assumir que ibrutinibe (Imbruvica®) seja mais eficaz que o tratamento suporte do que quando comparado com idelalisibe + rituximabe.

O tempo horizonte utilizado foi de 20 anos e considerou-se que o paciente seria tratado até progressão. A distribuição Weibull foi utilizada para extrapolação de resultados de sobrevida global, enquanto que a distribuição exponencial foi utilizada para extrapolação de resultados de sobrevida livre de progressão. O ICER resultou em torno de GBP 50.000/ QALY. Relatório disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429/chapter/2-the-technology>. Acessado em Abril de 2019.

1.2. CADTH (5)

Em Março de 2015, o CADTH recomendou a incorporação de ibrutinibe (Imbruvica®) como uma opção para o tratamento para pacientes diagnosticados com LLC na primeira linha de tratamento (1L) não elegíveis a fludarabina, porém com a condição de que a custo-efetividade alcançasse um nível aceitável. Os resultados clínicos do estudo RESONATE-2, que compara o ibrutinibe (Imbruvica®) com clorambucil como 1L de tratamento de LLC foram levados em consideração. A agência se mostrou satisfeita com o desfecho clínico de melhoria na SLP, SG, qualidade de vida e manejo do perfil de toxicidade. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ibrutinib_imbruvica_cll-sll_fn_rec.pdf. Acessado em Abril de 2019.(5)

2. ANÁLISE ECONÔMICA COMPLETA – MÉTODOS

2.1. PERGUNTA

O objetivo desta análise econômica completa foi determinar os custos e efeitos do ibrutinibe (Imbruvica®) para o Sistema de Saúde Suplementar no Brasil, no tratamento de LLC 1L em pacientes idosos, quando comparado às alternativas atualmente utilizadas nesta indicação. A seguinte pergunta de pesquisa orientou esta análise:

Pergunta de pesquisa: Da perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar no Brasil e considerando custos e efeitos em saúde, o ibrutinibe (Imbruvica®) é preferível à(s) alternativa(s) atualmente disponíveis para o tratamento LLC 1L?

Nesta análise econômica em saúde, os objetivos específicos são:

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

2.2. POPULAÇÃO-ALVO

A população considerada nesta análise é aquela indicada para o uso aprovado do ibrutinibe (Imbruvica®) na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou seja, pacientes com diagnóstico de leucemia linfocítica crônica sem tratamento prévio (1).

2.3. DESENHO DO 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 (6).

2.4. PERSPECTIVA DA ANÁLISE

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

2.5. COMPARADORES

Ibrutinibe (Imbruvica®) é indicado para o tratamento de LLC 1L e assim, outras drogas com a mesma indicação foram avaliadas como possíveis comparadores disponíveis considerando a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar.

Após revisão da literatura, observou-se que os estudos de padrão de tratamento para LLC 1L são escassos e ao considerar as diretrizes e suas recomendações publicadas, encontrou-se um conjunto de recomendações para o tratamento de LLC, publicado pelo grupo Brasileiro de Leucemia Linfocítica Crônica (LLC Brasil) em 2016 e no Guia de Protocolos e Medicamentos para Tratamento em Oncologia e Hematologia (7,8). Muitos dos tratamentos indicados nas diretrizes são em combinação com rituximabe (clorambucil + rituximabe; fludarabina + rituximabe; fludarabina + ciclofosfamida+ rituximabe; alemtuzumabe + rituximabe; bendamustina + rituximabe; rituximabe + corticoide em dose alta e outros). Dessa forma como o estudo Alliance é um estudo robusto de fase III recentemente publicado e apresenta dados de comparação direta de ibrutinibe em monoterapia vs bendamustina + rituximabe (BR) para pacientes idosos em 1ª linha de tratamento, optou-se por essa combinação como sendo um dos comparadores (9). Adicionalmente, foi encontrada uma análise retrospectiva de 1.903 casos do Registro Brasileiro de LLC, dos quais de 845 que receberam tratamento, 65% receberam clorambucil em algum momento, tanto monoterapia como em combinação. O estudo mostra ainda que o uso de clorambucil é significativamente mais comum em pacientes com idades mais avançadas (80% dos pacientes) do que em mais jovens (49% dos pacientes, diferença significativa com $p < 0,001$) por ser mais bem tolerado do que combinações com fludarabina que geralmente não são indicadas para população idosa mais frágil (10).

Assim, os comparadores selecionados para esta análise são bendamustina + rituximabe (BR) e clorambucil. Após a progressão as opções de tratamento consideradas foram clorambucil + rituximabe, bendamustina + rituximabe, obinutuzumabe + clorambucil ou ibrutinibe (Imbruvica®) para pacientes com del 17p.

2.6. TIPO DE ANÁLISE ECONÔMICA

Com base nos resultados da revisão sistemática de eficácia e segurança e da revisão de literatura de efetividade, foi selecionada uma análise econômica completa de custo-efetividade, que permitiu refletir a comparação dos resultados em saúde e da diferença de custo do ibrutinibe (Imbruvica®) em relação aos comparadores.

2.7. HORIZONTE TEMPORAL

De forma a simular adequadamente o curso natural de LLC e o provável impacto do ibrutinibe (Imbruvica®) sobre o mesmo, foi selecionado um tempo horizonte de 20 anos (6). O NICE entendeu que embora tenha certa incerteza quanto ao tempo horizonte apropriado para essa população, 20 anos seria adequado para a tomada de decisão (4). Assim, considerou-se o maior horizonte temporal de 20 anos no modelo econômico.

2.8. 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 Completas (6).

2.9. ESTRUTURA DO MODELO

Um modelo de decisão foi desenvolvido utilizando o software Microsoft Excel®. O modelo estático foi preferido em relação ao dinâmico, pois o tipo de modelagem considera coortes, não sendo necessária a simulação da interação entre covariáveis ou o impacto de fatores de risco individuais sob os desfechos (por exemplo, em diabetes), que aumentaria a complexidade do modelo ao ponto de ser necessária microssimulação. Além disso, na indicação simulada, a interação entre os indivíduos não é relevante para o curso da doença (como por exemplo em doenças infecciosas)(11).

Assim, o curso da doença foi simulado utilizando um modelo particionado de sobrevivência (PSM - *partitioned survival model*). 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 SG e de SLP (12, 13). O modelo tipo PSM é um tipo de modelo intuitivo, geralmente adequado para desfechos obtidos a partir de um estudo. Ele permite a replicação dos resultados dos estudos tanto a partir de dados sumarizados como de dados individuais de paciente. Por outro lado, esse tipo de modelo assume que os desfechos sejam independentes (14).

Esse tipo de modelagem também foi utilizado por outras análises econômicas publicadas em LLC na Holanda (15) e Inglaterra (16).

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

- Sem progressão na 1L de tratamento;
- 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. A **Erro! Fonte de referência não encontrada.** representa visualmente esse tipo de modelo (13, 14).

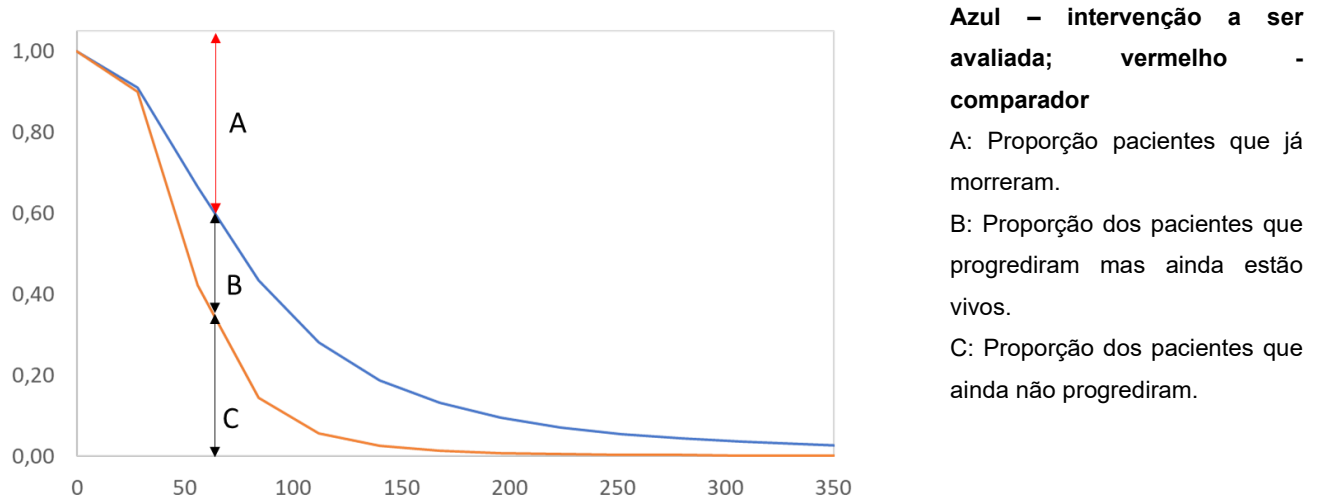


Figura 1. Representação gráfica de modelo PSM

Assume-se que os pacientes que ainda não tenham progredido estejam todos em tratamento. Assume-se também que os pacientes após progressão não estão mais em tratamento em 1L (4). 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 represente tanto a mortalidade dos pacientes ainda não progredidos quanto a dos pacientes progredidos.

2.10. MENSURAÇÃO DE PARÂMETROS

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

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 selecionados 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 selecionados estudos comparativos com dados de mundo real, ou mesmo análises de comparação indireta ou meta-análises.

2.10.1. Parâmetros de eficácia – SLP e SG

Na comparação de clorambucil vs ibrutinibe (Imbruvica®) foram utilizados dados de SLP e SG a partir do estudo RESONATE-2. O pôster publicado por Burger *et al.* 2018 é a publicação com dados de corte mais longos do estudo RESONATE-2 (seguimento mediano de 48 meses, máximo de 55 meses) (17). Porém, apenas dados de sobrevida livre de progressão estavam disponíveis nessa publicação, então os dados de SG foram obtidos a partir da publicação anterior do estudo RESONATE-2, com dados de seguimento mediano de 29 meses, e um máximo de 36 meses (18).

Os dados foram analisados através de distribuições de probabilidade mais comumente utilizadas (Exponencial, Weibull, Log-normal e Log-logística) (19) através do pacote survival do software R. A partir das curvas de Kaplan-Meier do estudo selecionado foram realizadas extrapolações utilizando as distribuições exponencial, log-normal, log-logística e Weibull, Para diagnóstico de ajuste foram utilizados os gráficos das funções de sobrevida linearizadas, cuja interpretação se dá pela aproximação de uma reta, ou seja, quanto mais os pontos se aproximarem de uma reta, melhor é o modelo ajustado. Os critérios de informação de Akaike (AIC) e o de informação Bayesiano (20) foram utilizados como forma de comparação entre modelos, e quanto menor o valor, melhor o modelo ajustado.(20)

Com base nos critérios de diagnóstico e análises gráficas foi selecionada a distribuição log normal para a extrapolação da curva de SLP de clorambucil e a distribuição exponencial para o dado de SG. Os parâmetros desta extrapolação estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Parâmetros utilizados para extrapolação da curva de SLP e SG de clorambucil.

Clorambucil – SLP	
Log-normal	Valor
Intercept	2,497
Scale	1,064
Clorambucil – SG	
Exponencial	Valor
Intercept	4,9776
Lambda	0,0069

Baseado nos dados do estudo RESONATE 2.

Para a comparação de ibrutinibe (Imbruvica®) com BR foram utilizados os dados do estudo Alliance que avaliou eficácia e segurança em pacientes acima de 65 anos sem tratamento prévio. A SLP foi de 0,39 (IC 95%; 0,26 – 0,58) (9). No momento da avaliação com 38 meses não havia diferença

significativa nos dados de sobrevida global, logo no modelo econômico também foi considerado sem diferença entre ibrutinibe (Imbruvica®) e BR. Com base nos critérios de diagnóstico e análises gráficas foi selecionada a distribuição Weibull para a SLP do ibrutinibe (Imbruvica®) e BR. Esta foi também a distribuição utilizada pelo NICE (4). Os parâmetros desta extrapolação estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros utilizados para extrapolação da curva de SLP de ibrutinibe(Imbruvica®) e BR.

Parâmetro	Extrapolação - Weibull	
	Ibrutinibe	BR
Intercept	5,233	4,838
Scale	0,988	0,988
Hazard Ratio (SLP)	-	0,39
Lambda	0,005	0,01284
Gamma	1,012	1,012

Baseado nos dados do estudo ALLIANCE (9).

2.10.2. Eventos adversos

Para o ibrutinibe (Imbruvica®) e clorambucil, os dados do estudo RESONATE-2 foram utilizados, obtidos a partir da publicação de Burger *et al.* 2015 (21). Eventos adversos grau 3 e 4 ocorrendo em pelo menos 5% dos pacientes foram considerados.

Já para comparação entre ibrutinibe (Imbruvica®) e bendamustina + rituximabe os dados utilizados são da recente publicação de Woyach *et al.* 2018. Eventos adversos grau 3 e 4 ocorrendo em pelo menos 5% dos pacientes foram considerados (9).

Para eventos adversos comuns em ambos os estudos no grupo do ibrutinibe (Imbruvica®), o maior valor foi utilizado. Os eventos adversos considerados no estudo estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3. Frequência de eventos adversos

Eventos Adversos	Ibrutinibe (Imbruvica®)	BR	Clorambucil
Anemia	11,7%	12,5%	8,3%
Neutropenia	15,0%	40,3%	18,2%
Trombocitopenia	6,7%	14,8%	6,1%
Infecção	20,6%	14,8%	0,0%
Neutropenia Febril	1,7%	7,4%	0,0%
Fibrilação Arterial	9,4%	2,8%	0,0%
Hipertensão	29,4%	14,2%	0,0%
Fadiga	0,7%	0,0%	5,3%

Fonte: Woyach et al. 2018 (Alliance); Burger et al. 2015. BR: bendamustina + rituximabe

2.10.3. 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 28 dias. As fórmulas para esse cálculo se apresentam em seguida.

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

A tabela 4 apresenta a probabilidade mensal de ocorrência de eventos adversos.

Tabela 4. Eventos adversos - probabilidade por ciclo para cada comparador.

Eventos Adversos	ibrutinibe(Imbruvica®)	BR	Clorambucil
Anemia	0,43%	0,46%	0,47%
Neutropenia	0,56%	1,78%	1,09%
Trombocitopenia	0,24%	0,55%	0,34%
Infecção	0,79%	0,55%	0,00%
Neutropenia Febril	0,06%	0,26%	0,00%
Fibrilação Arterial	0,34%	0,10%	0,00%
Hipertensão	1,20%	0,53%	0,00%
Fadiga	0,04%	0,00%	0,30%

2.10.4. Mensuração de Parâmetros – Custo

Para estimar o custo do tratamento com ibrutinibe (Imbruvica®) comparado com BR e clorambucil monoterapia, foram incluídos custos diretos na análise econômica. Os custos diretos foram calculados para cada um dos estados pré-progressão, pós-progressão e relacionados à morte.

Os custos diretos foram calculados para o tratamento e manuseio de eventos adversos. Como tal, os recursos considerados foram:

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

Quando dados da literatura não estavam disponíveis, um médico especialista em hematologia e ativo na prática clínica no sistema suplementar estimou os recursos utilizados para o tratamento, procedimentos e exames aplicáveis. O custo de cada recurso foi determinado a partir de preços lista publicados. Um microcusteio foi realizado com o auxílio de uma enfermeira auditora para estimar a quantidade de materiais e recursos utilizados.

A posologia dos medicamentos de LLC 1L ou após a progressão foram baseados na bula dos medicamentos ou recomendações da SBOC (22) e o Guia Oncológico do Einstein (8).

Stilgenbauer et. al., estima que cerca de 30% dos pacientes que progridem para a 2L de tratamento possuem a deleção 17p (23). Portanto, foi considerado que essa proporção seria tratada com ibrutinibe (Imbruvica®) já que a droga está disponível no rol para essa população. Nos demais tratamentos pós progressão (clorambucil + rituximabe; bendamustina + rituximabe, obinutuzumabe + clorambucil) com a proporção de 23% cada um de acordo com opinião de especialista. O parâmetro custo pós progressão foi incluído na análise de sensibilidade determinística e probabilística.

Assumiu-se que para a administração de medicamentos 50% seriam via *port-a-cath* e 50% por acesso venoso periférico.

A fonte utilizada para materiais é SIMPRO 2018, consultado em agosto 2018, para procedimento utilizou-se como fonte de dados a CBHPM 2016, portes de 2016. Preços de medicamentos foram obtidos a partir da lista CMED, com ICMS 18%, consultado em agosto 2018. Quando mais de uma apresentação estava disponível, foi calculada a média do custo por unidade.

2.11. USO DE RECURSOS – CUSTO DO TRATAMENTO

Em seguida, descreve-se a estimativa de recursos farmacológicos utilizados durante o tratamento com ibrutinibe (Imbruvica®) ou comparadores.

Todas as doses foram estimadas a partir de cálculo de dose média através da determinação altura e massa corpórea média do brasileiro, obtido de fontes do IBGE com peso de 66,5 Kg e 1,74 m² de superfície corpórea (24).

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. Os materiais para infusão e punção foram estimados a partir das recomendações nas bulas e utilizando os preços a partir da Tabela SIMPRO, atualização e agosto 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 Ibrutinibe (Imbruvica®) e cada comparador estão resumidos na tabela 5.

Tabela 5. Custo de tratamento no estado de saúde livre de progressão

Tratamento livre de progressão	Custos por ciclo de tratamento	Duração de ciclos de tratamento
Ibrutinibe (Imbruvica®)	R\$34.551,73	Contínuo
BR- Ciclo 1	R\$20.259,25	Ciclo de 28 dias, até no máximo 6 ciclos
BR- Ciclo 2 a 6	R\$18.828,32	
Clorambucil	R\$2.567,20	Ciclo de 21 dias

BR: Bendamustina + rituximabe

2.11.1. Custo de tratamento pós-progressão

O custo de tratamento pós-progressão foi calculado utilizando o tempo médio pós-progressão mais longo de 52,16 semanas (abordagem conservadora). Foi realizada uma média ponderada entre as opções de tratamento pós progressão (clorambucil+rituximabe, BR, obinutuzumabe+clorambucil e ibrutinibe), tabela 6.

Tabela 6. Custo de tratamento pós-progressão

Tempo médio pós-progressão	Distribuição pós-Progressão*	Tempo pós-progressão (semanas)	Custo médio pós-progressão por ciclo
Clorambucil + Rituximabe - Ciclo 1	23%	R\$986.940,38	R\$18.919,60
Clorambucil + Rituximabe - Ciclo seguintes			
BR- Ciclo 1	23%	R\$1.218.132,03	R\$23.351,54
BR- Ciclo 1			

Obinutuzumabe + Clorambucil - Ciclo 1	23%	R\$1.418.882,99	R\$27.199,92
Obinutuzumabe + Clorambucil - Ciclo 2 a 6			
ibrutinibe(Imbruvica®) - del 17p	30%	R\$1.802.389,63	R\$34.551,73
Custo médio ponderado	100%		R\$26.573,12

BR: Bendamustina + rituximabe

2.11.2. Custo de manejo da doença

Uso de recursos pós-progressão relacionado a manejo da doença foi estimado por um médico hematologista e enfermeira auditora. As tabelas 7 e 8 apresentam os custos de manejo da doença pré-progressão e pós-progressão.

Tabela 7. Custo com manejo da doença - pacientes pré-progressão.

Recurso	Custo total por ciclo
Unidade Aberta	R\$517,21
UTI	R\$3.563,04
Pronto – Socorro	R\$427,08
Ambulatorial	R\$296,16
Total	R\$4.803,48

Tabela 1. Custo com manejo da doença - pacientes pós-progressão.

Recurso	Custo total por ciclo
Unidade Aberta	R\$5.172,08
UTI	R\$35.630,35
Pronto – Socorro	R\$2.847,17
Ambulatorial	R\$455,63
Total	R\$8.339,21

2.11.3. Eventos adversos

Para cada evento adverso, um médico especialista estimou o uso de recursos para tratar o evento durante um ciclo. As tabelas 9 e 10 apresentam o custo de cada evento adverso e custo total com eventos adversos por comparador.

Tabela 2. Eventos adversos - custo por ambiente.

Evento Grau 3 ou 4	Custo por tipo de ambiente			
	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
Infecção	R\$638,63	R\$4.821,41	R\$112,34	R\$27,42
Neutropenia Febril	R\$2.361,99	R\$5.092,14	R\$667,01	R\$63,90
Fibrilação Arterial	R\$533,18	R\$635,84	R\$77,66	R\$511,88
Hipertensão	R\$343,62	R\$585,79	R\$74,48	R\$220,50
Fadiga	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -

BR: Bendamustina + rituximabe

Tabela 10. Eventos adversos - custo por comparador.

Evento Grau 3 ou 4	ibrutinibe(Imbruvica®)	BR	Clorambucil
Anemia	R\$23,90	R\$25,73	R\$26,43
Neutropenia	R\$31,00	R\$98,54	R\$60,34
Trombocitopenia	R\$17,02	R\$39,43	R\$24,31
Infecção	R\$44,43	R\$30,87	R\$ -
Neutropenia Febril	R\$4,74	R\$21,66	R\$ -
Fibrilação Arterial	R\$6,02	R\$1,75	R\$ -
Hipertensão	R\$14,73	R\$6,47	R\$ -
Fadiga	R\$ -	R\$ -	R\$ -
TOTAL	R\$141,85	R\$224,44	R\$111,07

BR: Bendamustina + rituximabe

2.12. CÁLCULO DOS RESULTADOS

Baseado nos parâmetros calculados, foram simulados os pacientes em cada ciclo de 28 dias no tempo horizonte e atribuídos os custos em cada ciclo. Os resultados de custo são calculados por estado de saúde (progressão e pós-progressão, assim como custo total para cada comparador).

Os benefícios em saúde são medidos em termos de diferença de anos de vida. O resultado determinístico final é apresentado sob a forma de taxa de custo-efetividade incremental (ICER), equação 2.

Equação 2. Cálculo de ICER.

$$ICER = \frac{\text{Custo total (ibrutinibe)} - \text{custo total (BR ou clorambucil)}}{\text{anos de vida (ibrutinibe)} - \text{anos de vida (BR ou clorambucil)}}$$

2.13. ROBUSTEZ DO MODELO - ANÁLISES DE SENSIBILIDADE

2.13.1. Análise de sensibilidade determinística

Para os parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística, foram consideradas variações de 10% ou quando disponíveis dados baseados na literatura, como valores máximos e mínimos a serem testados. Os resultados foram apresentados sob forma de gráfico de tornado. As tabelas 11 e 12 apresenta os valores mínimos e máximos considerados na análise.

Tabela 3. Análise de sensibilidade determinística – parâmetros vs BR.

Parâmetro	Mínimo		Máximo	
Custo de tratamento Ibrutinibe	R\$	31.096,56	R\$	34.551,73
Custo tratamento BR	R\$	16.945,48	R\$	20.711,15
Custo - pós-progressão - medicamento	R\$	23.915,81	R\$	29.230,43
Custo - eventos adversos - Ibrutinibe	R\$	127,66	R\$	156,03
Custo - eventos adversos - BR	R\$	201,99	R\$	246,88
Custo - manejo - pré-progressão	R\$	4.323,13	R\$	5.283,83
Custo - manejo - pós-progressão	R\$	7.505,29	R\$	9.173,13
SLP - HR - ibrutinib vs BR		0,26		0,58
SG - intercept - ibrutinibe		5,609		6,855
SLP -intercept- ibrutinibe		4,710		5,757
SLP - intercept BR		4,354		5,322

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; HR: hazard ratio; BR: bendamustina + rituximabe

Tabela 4. Análise de sensibilidade determinística – parâmetros vs clorambucil.

Parâmetro	Mínimo		Máximo	
Custo de tratamento Ibrutinibe	R\$	31.096,56	R\$	34.551,73
Custo de tratamento Clorambucil	R\$	2.310,48	R\$	2.823,92
Custo - pós-progressão - medicamento	R\$	23.915,81	R\$	29.230,43
Custo - eventos adversos - Ibrutinibe	R\$	127,66	R\$	156,03
Custo - manejo - pré-progressão	R\$	4.323,13	R\$	5.283,83
Custo - manejo - pós-progressão	R\$	7.505,29	R\$	9.173,13

SLP - Intercept - Clorambucil	2,25	R\$	2,75
SG - Intercept - Clorambucil	4,48	R\$	5,48
SLP -intercept- ibrutinibe	4,71	R\$	5,76
Custo - eventos adversos - clorambucil	R\$ 99,96	R\$	122,17

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.

2.13.2. 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 ibrutinibe (Imbruvica®) ser custo-efetivo quando considerada a incerteza dos parâmetros incluídos. Como tal, para cada parâmetro do modelo 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 calculou-se os resultados repetidos da análise de custo-efetividade. 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 gama, para *hazard ratios* é utilizada a distribuição lognormal e para parâmetros de curvas a distribuição normal.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística são apresentados sob forma de plano de custo-efetividade, 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.

2.14. PREMISSAS E LIMITAÇÕES

- O risco de eventos adversos ao longo do tempo é considerado constante. De forma a detalhar este parâmetro dependentemente do tempo, serão necessários dados adicionais para o ibrutinibe (Imbruvica®) e sua comparação a outras alternativas terapêuticas.
- Para estimativa dos custos pós-progressão, calcula-se um custo médio por ciclo e assume-se ainda uma distribuição de pacientes pelas opções de tratamento disponíveis. Na prática, estas podem variar e, portanto, o custo pós-progressão pode ser diferente. De forma a avaliar o impacto deste parâmetro na análise, este foi variado na análise de sensibilidade determinística. Para dados mais próximos da realidade, recomenda-se a realização de novos estudos em pacientes tratados no sistema da perspectiva em análise.

2.15. 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 13 mostra o ICER, custo por anos de vida ajustados a sobrevida livre de progressão. A taxa de desconto de 5% foi aplicada.

Tabela 13. Resultado da análise de custo – efetividade incremental.

Terapia	Custos	Diferença de custo	Diferença SLP	ICER/SLP
Ibrutinibe vs	R\$ 4.969.290,88	-	-	-
BR	R\$ 3.872.270,57	R\$ 1.097.020,30	3,29	R\$ 333.204,39
Clorambucil	R\$ 2.553.482,95	R\$ 2.415.807,93	6,22	R\$ 388.534,29

SLP: sobrevida livre de progressão; ICER incremental cost effectiveness ratio.

Portanto, o ICER é de R\$ 333.204,39 versus BR e de ICER R\$ 388.534,29 em comparação com clorambucil. Atualmente não há um limiar de disposição a pagar na avaliação de tecnologias no Brasil, no entanto, na análise de sensibilidade foi utilizado um limiar de R\$ 300.000,00.

2.15.1. Análise de Sensibilidade Determinística

A análise de sensibilidade determinística de Ibrutinibe (Imbruvica®) *versus* BR avaliou os parâmetros mais sensíveis da análise de custo-efetividade. O parâmetro mais sensível foi o *hazard ratio* da SLP que variou de ICER R\$ 205.833,85 até o valor máximo de ICER R\$ 671.170,16. A figura 2 mostra o gráfico de tornado da análise e a tabela 14 os resultados máximos e mínimos apresentados para os resultados de ibrutinibe (Imbruvica®) vs BR.

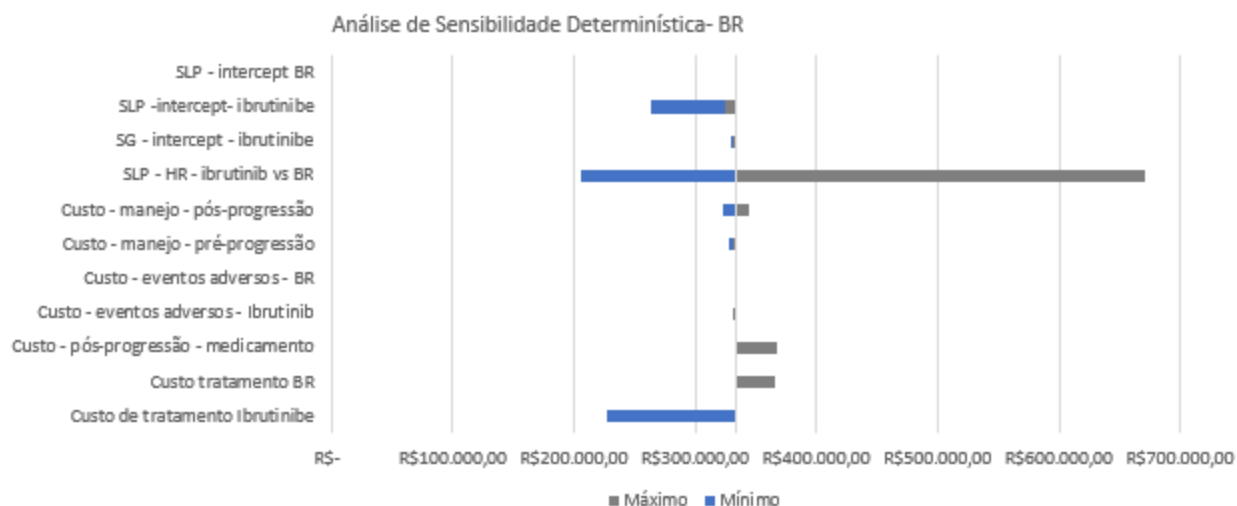


Figura 2. Análise de sensibilidade determinística de Ibrutinibe (Imbruvica®) versus BR.

Tabela 14. Resultados da análise de sensibilidade determinística ibrutinibe(Imbruvica®) vs BR.

Parâmetro		Mínimo	Máximo
Custo de tratamento ibrutinibe	R\$	227.750,20	R\$ 333.204,39
Custo tratamento BR	R\$	336.446,04	R\$ 365.620,97
Custo - pós-progressão - medicamento	R\$	336.658,89	R\$ 367.749,44
Custo - eventos adversos - ibrutinibe	R\$	332.771,46	R\$ 333.161,09
Custo - eventos adversos - BR	R\$	333.243,71	R\$ 333.597,61
Custo - manejo - pré-progressão	R\$	326.959,87	R\$ 332.579,93
Custo - manejo - pós-progressão	R\$	322.363,41	R\$ 344.045,36
SLP - HR - ibrutinibe vs BR	R\$	205.833,85	R\$ 671.170,16
SG - intercept - ibrutinibe	R\$	329.112,41	R\$ 333.067,56
SLP -intercept- ibrutinibe	R\$	262.609,59	R\$ 323.683,51
SLP - intercept BR	R\$	333.204,39	R\$ 333.204,39

A análise de sensibilidade determinística de Ibrutinibe (Imbruvica®) versus Clorambucil avaliou os parâmetros mais sensíveis da análise de custo-efetividade. Os resultados variaram de ICER R\$ 332.695,65 por ano de vida ganho ajustado a SLP até o máximo de ICER 530.633,33. O valor máximo está relacionado ao intercepte de ibrutinibe (Imbruvica®) para a SLP e o valor mínimo ao custo de tratamento com ibrutinibe (Imbruvica®). A figura 3 mostra a análise o tornado da sensibilidade determinística e a tabela 15 e os resultados mínimos e máximos.

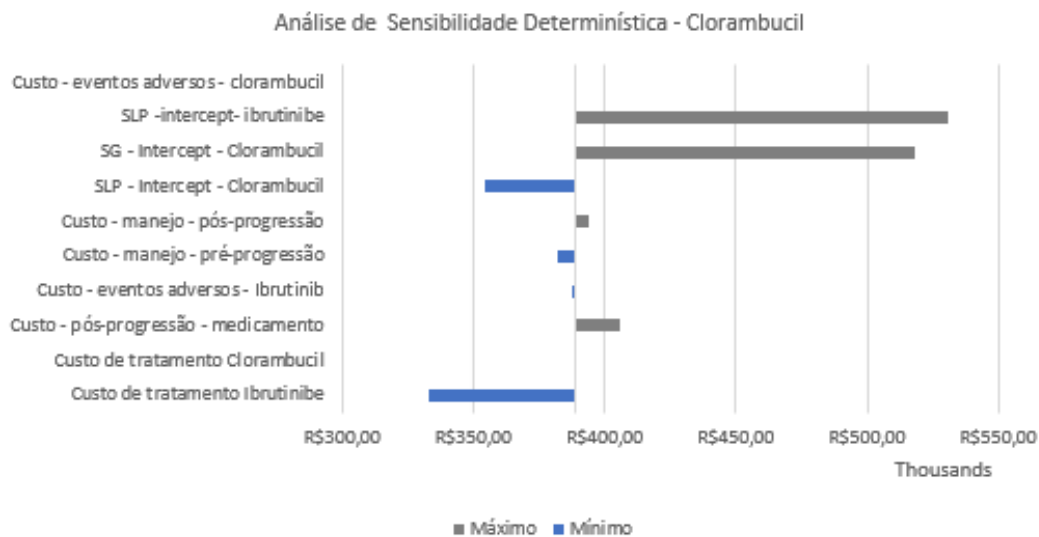


Figura 3. Análise de sensibilidade determinística de Ibrutinibe (Imbruvica®) versus clorambucil.

Tabela 15. Resultados da análise de sensibilidade determinística ibrutinibe (Imbruvica®) vs clorambucil.

Parâmetro	Mínimo	Máximo
Custo de tratamento Ibrutinibe	R\$332.695,67	R\$388.534,29
Custo de tratamento clorambucil	R\$388.534,29	R\$389.345,75
Custo - pós-progressão - medicamento	R\$388.534,29	R\$405.745,45
Custo - eventos adversos – Ibrutinibe	R\$388.305,06	R\$388.534,29
Custo - manejo - pré-progressão	R\$382.289,77	R\$388.534,29
Custo - manejo - pós-progressão	R\$388.534,29	R\$393.935,52
SLP - Intercept – Clorambucil	R\$354.354,12	R\$388.534,29
SG - Intercept – Clorambucil	R\$388.534,29	R\$518.270,18
SLP -intercept- ibrutinibe	R\$388.534,29	R\$530.633,33
Custo - eventos adversos – clorambucil	R\$388.534,29	R\$388.569,40

2.15.2. 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 4, 5 e 6. Um limiar de disposição a pagar de R\$ 300.000,00 foi utilizado.

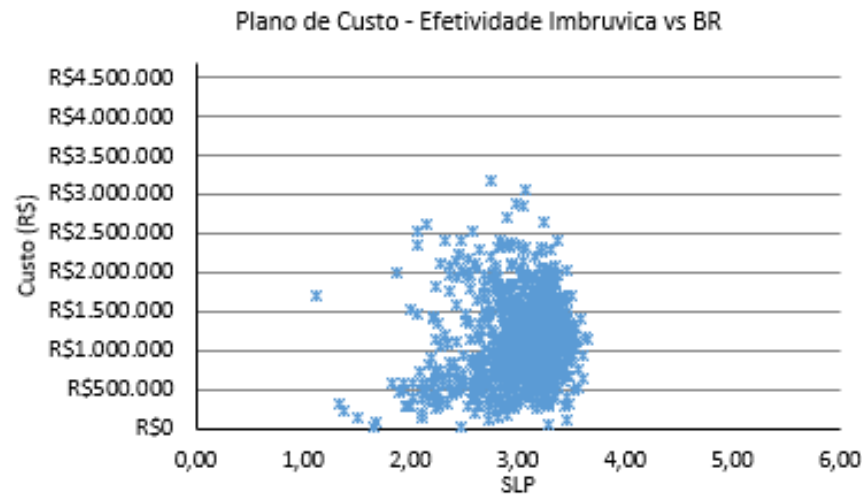


Figura 4. Resultados da análise de custo – efetividade incremental ibrutinibe (Imbruvica®) vs BR.

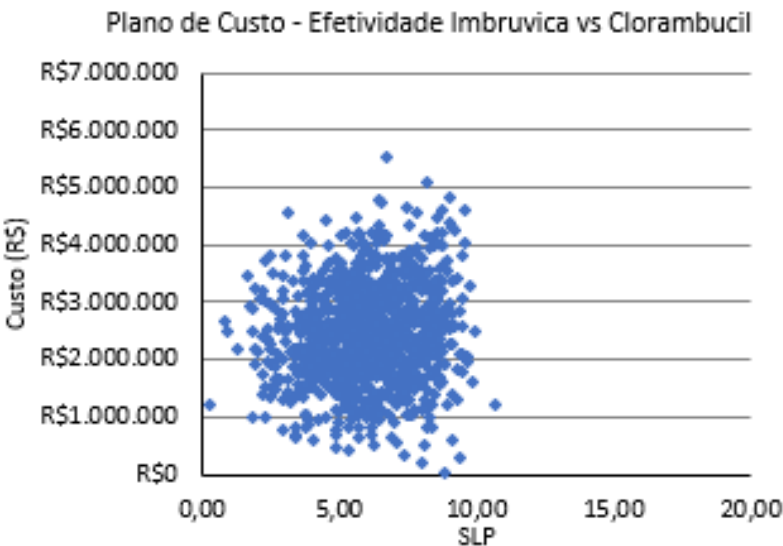


Figura 5. Resultados da análise de custo – efetividade incremental ibrutinibe (Imbruvica®) vs clorambucil.

Os resultados mostram que ibrutinibe (Imbruvica®) possui maior efetividade e também maior custo do que os comparadores: clorambucil e BR. Os resultados no gráfico estão em geral, concentrados sugerindo a precisão da avaliação econômica.

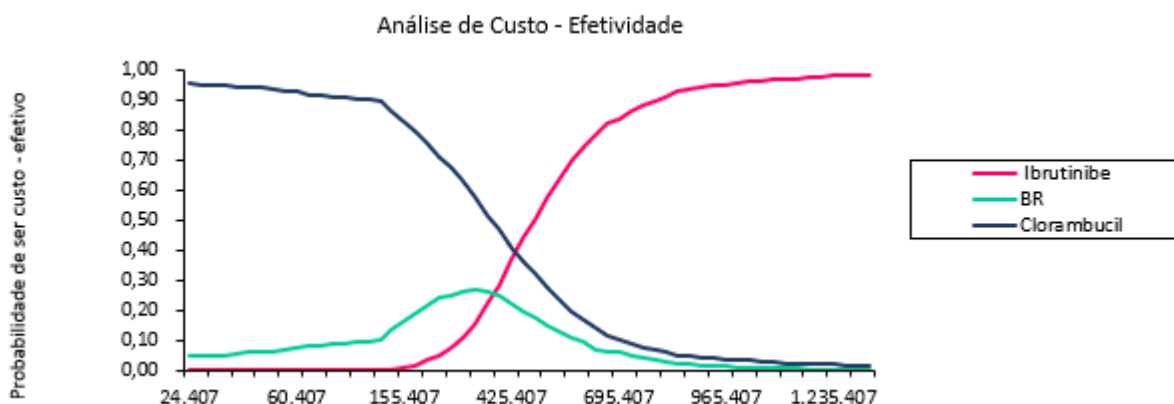


Figura 6. Curva de aceitabilidade da análise de custo – efetividade incremental.

3. REFERÊNCIAS

1. ANVISA. Bula do profissional de saúde – Imbruvica(R) (ibrutinibe). Bulário eletrônico. 2018.
2. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of Prescribing Information - Imbruvica.
3. Europeia Medicines Agency. (EMA). Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>. Acessado em Abril de 2019.
4. NICE. Search Approved Drug Products: Imbruvica. In: NHS, editor. <https://www.nice.org.uk/search?q=Ibrutinib>: health Do; 2016 - 2018.
5. CADTH. Pan Canadian Oncology Drug Review - pCODR Expert Review Committee. 2016. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ibrutinib_imbruvica_cll-sll_fn_rec.pdf. Acessado em Abril de 2019.
6. 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.
7. Rodrigues CA, Gonçalves MV, Ikoma MRV, Lorand-Metze I, Pereira AD, Farias DLCd, et al. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2016;38(4):346-57.
8. Neto M, Hamerschlak N, Ribeiro A, Guendelmann R, Santos V. Guia de Protocolos e Medicamentos para Tratamento em Oncologia e Hematologia 2013. Miguel Cendoroglo Neto, Nelson Hamerschlak, Andreza Alice Feitosa Ribeiro, Rafael Aliosha Kaliks Guendelmann, Valéria Armentano dos Santos (editores) São Paulo, Hospital Albert Einstein. 2013.
9. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(26):2517-28.
10. Gonçalves MV, Rodrigues CA, Lorand Metze IGH, Lacerda MP, de Lourdes Lopes Ferrari Chauffaille M, Azevedo A, et al. Chronic lymphocytic leukemia in Brazil: A retrospective analysis of 1903 cases. *American journal of hematology*. 2017;92(8):E171-E3.
11. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health economics*. 2006;15(12):1295-310.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. Welten H. Cost-effectiveness of ibrutinib in adult patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands. 19^a ISPOR Annual European Congress Vienna. 2016.
16. Hassan F. Cost-effectiveness of ibrutinib in patients with relapsed or refractory (RR) Chronic Lymphocytic Leukaemia (cll) in england. 20^a ISPOR Annual European Congress. 2017.
17. Burger J, Barr P, Robak T, Owen C. Ibrutinib for first-line treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): a 4-year experience from the RESONATE-2 study EHA Learning Center2018 [Available from: https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/214817/jan.a.burger.ibrutinib.for.first-line.treatment.of.older.patients.with.chronic.html?f=topic=1574*media=3].
18. Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica*. 2018;haematol. 2018.192328.
19. Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC medical research methodology*. 2011;11(1):139.
20. Torbica A, Fattore G, Ayala F. Eliciting preferences to inform patient-centred policies: the case of psoriasis. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(2):209-23.
21. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2015;373(25):2425-37.
22. SBOC. Guia prático para o Oncologista Clínico. Leucemia Linfocítica crônica: SBOC; 2012.
23. Schnaiter A, Stilgenbauer S. 17p deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2013;27(2):289-301.
24. IBGE. Censo Demográfico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2014 [Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm>].