

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (NATS-HC-UFMG)

APRESENTA O PROJETO

AVALIAÇÃO ECONÔMICA DO RITUXIMABE PARA O TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOCÍFICA CRÔNICA NO BRASIL

Período inicial

10/12/2020

Período final

10/05/2021



Todos os direitos reservados:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS-HC-UFMG)

Endereço: Avenida Professor Alfredo Balena, 110, NATS

Centro - Belo Horizonte/ MG

(31) 99180-8788

Projeto elaborado dentro do Sistema Bússola Social

www.bussolasocial.com.br

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (NATS-HC- UFMG)

Consultor de organizações executoras
de projetos sociais

CPF: 059.965.986-63

ENDEREÇO

Avenida Professor Alfredo Balena,
110, NATS

Centro - Belo Horizonte/ MG

RESPONSÁVEL

**Lélia Maria Almeida de
Carvalho**

leliamac@gmail.com

(31) 3307-9988

PESSOA DE CONTATO

André Soares Santos

andresantos111@hotmail.com

(31) 99180-8788

1. Apresentação do Projeto

AVALIAÇÃO ECONÔMICA DO RITUXIMABE PARA O TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOCÍFICA CRÔNICA NO BRASIL

**Período
de execução**

10/12/2020

10/05/2021

PÚBLICO BENEFICIADO

visa beneficiar tanto a comunidade quanto os colaboradores da própria organização.

2. Contextualização do projeto

2.1. JUSTIFICATIVA GERAL

Problemática: A leucemia linfocítica crônica (CLL) é uma neoplasia linfoproliferativa maligna, caracterizada pelo acúmulo de linfócitos B clonais no sangue periférico, medula óssea e órgãos linfoides secundários. É a leucemia mais comum nos países ocidentais com incidência de 4,2 por 100.000 indivíduos e ocorre principalmente em idosos, sendo que aproximadamente 67% dos casos diagnosticados após os 65 anos de idade. A LLC é mais comum em indivíduos brancos não hispânicos, do sexo masculino e em países da Europa e América do norte. Os sintomas mais comuns da doença são fadiga, infecções e linfadenopatia. Os pacientes podem apresentar perda de peso, anemia, hemorragia, manifestações autoimunes, febre idiopática e linfonodos aumentados, embora a maioria dos pacientes seja assintomática no momento do diagnóstico. A heterogeneidade biológica causa trajetórias clínicas muito diferentes, variando desde pacientes que sobrevivem por muitos anos sem a necessidade de tratamento até pacientes que apresentam rápida progressão mesmo com terapia e evoluem para óbito. Não há anormalidade molecular patognomônica na LLC. A presença de del(17p), del(11q), mutações em TP53 e NOTCH1 estão associadas a um prognóstico ruim, enquanto a presença de del(13q14) e mutação em IGVH estão associadas a um prognóstico melhor.

A cura da LLC é rara. O manejo terapêutico para pacientes recém-diagnosticados com doença precoce e assintomática é esperar e observar (W&W). O tratamento deve ser iniciado apenas em pacientes com doença sintomática ativa. Em geral, o tratamento mais eficaz deve ser administrado primeiro, devido ao maior benefício de sobrevida. As principais opções terapêuticas para pacientes com LLC são a quimioterapia e a imunoterapia. Alguns dos medicamentos usados para este tratamento são agentes alquilantes (e. g. clorambucil e bendamustina), análogos de purina (e. g. fludarabina e cladribina), inibidores da tirosina quinase de Brunton (BTKi, e. g. ibrutinibe e acalabrutinibe) e anticorpos monoclonais (e. g. rituximab, alemtuzumabe e ofatumumab). Para pacientes com boa condição física e citogenética favorável, a terapia que consiste em fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR) é considerada padrão para tratamento inicial. Um esquema com bendamustina e rituximabe (BR) é recomendado para pacientes saudáveis com 65 anos ou mais, devido à maior taxa de desenvolvimento de infecções graves associadas à FCR neste grupo. O uso de clorambucil (Clb) associado a um anticorpo anti-CD20 como terapia de primeira linha é recomendado para pacientes com comorbidades relevantes sem del(17p) e

mutação em TP53. O uso de clorambucil isoladamente apresenta as vantagens de baixo custo, baixa toxicidade e a conveniência do uso oral. No entanto, tem a desvantagem de uma menor taxa de resposta completa. Em casos de pacientes com del(17p) ou mutação TP53, o tratamento de primeira linha com ibrutinibe é geralmente recomendado até recidiva ou intolerância.

O custo com medicamentos para o tratamento da LLC é relevante para os custos totais da doença. Nos últimos anos foi observado um aumento na sobrevida dos pacientes em decorrência da pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, principalmente imunobiológicos, mas a um custo muito superior aos tratamentos anteriormente registrados no país. Nos Estados Unidos da América, o número estimado de pacientes vivendo com CLL que usam terapias orais deve aumentar de 128.000 para 199.000 entre 2011 e 2025 devido ao aumento do tempo de sobrevida com novas terapias. Nesse cenário, o custo anual do tratamento da doença passará de US\$ 0,74 bilhão para US\$ 5,13 bilhões (590%) e o custo da doença por paciente crescerá de US\$147.000 para US\$604.000 (310%).

Relevância no contexto do SUS: No Brasil, os anticorpos anti-CD20 geralmente não são usados no tratamento de primeira linha, principalmente por uma questão de custo. O valor de repasse para o tratamento de primeira linha da LLC é muito baixo para permitir a aquisição das terapias mais modernas pelos centros de referência (procedimento 03.04.03.005-8 – R\$ 407,50). Tendo em vista os dados da literatura sobre a LLC, a recomendação do uso de anticorpos anti-CD20 em primeira linha por autores relevantes e o valor baixo de repasse para o tratamento em primeira linha da LLC (procedimento 03.04.03.005-8 – R\$ 407,50), é necessário um estudo de avaliação econômica para avaliar a possibilidade de incorporação desses agentes para pacientes em primeira linha de tratamento de LLC no Sistema Único de Saúde (SUS).

2.2. METODOLOGIA

Selecione o pilar: Pilar 1 - Modelagem econômica doença específica que possa ser reprodutível.

Contexto: O rituximabe (R) é um anticorpo monoclonal quimérico que possui como alvo células que expressam a molécula CD-20 em sua superfície, sendo, portanto, utilizado como um agente depletor de células B. Este medicamento está descrito para tratamentos de doenças autoimunes e neoplasias, incluindo a Leucemia Linfóide Crônica, sendo utilizado em pacientes que não apresentaram boa resposta ao tratamento com os agentes anti-TNF. Para o tratamento da LLC, o rituximabe tem se demonstrado uma boa alternativa em conjunto com outros medicamentos ou com a quimioterapia dependendo do estágio da doença como demonstram alguns estudos. Autores argumentam que a estratégia de tratamento FCR (fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe) é primeira escolha para o tratamento em primeira linha de pacientes que não sejam intolerantes à estratégia e que não apresentem del(17p) ou mutação em TP53.

O rituximabe faz parte dos medicamentos e insumos presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) indica o uso do fármaco para tratamento de pacientes com Pênfigo Vulgar, Linfoma não Hodgkin, artrite reumatoide, leucemia linfóide crônica (LLC) não tratada previamente, granulomatose com poliangite (GPA, conhecida também como Granulomatose de Wegener), e poliangiite microscópica. No entanto, a tecnologia é incorporada pela CONITEC e disponibilizada no SUS somente como intervenção para artrite reumatoide e para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1ª e 2ª linha. Dessa forma, o objetivo desse trabalho é avaliar a eficiência e viabilidade de estratégias terapêuticas contendo rituximabe para o tratamento de primeira linha de pacientes com LLC em relação aos outros tratamentos financiáveis com os recursos do SUS.

Metodologia: Esse trabalho será dividido em três partes. A primeira parte (i) do trabalho é uma revisão sistemática de estudos econômicos comparando estratégias terapêuticas contendo rituximabe com outras estratégias para o tratamento da LLC no mundo. Essa revisão é importante para auxiliar na condução dos outros estudos através do conhecimento dos modelos já construídos e seus resultados. A seguir será construído o modelo de avaliação de eficiência (ii). Esse será um modelo semimarkoviano baseado em matrizes multidimensionais que buscará avaliar a custo-efetividade do tratamento imunoquimioterápico com rituximabe para pacientes com LLC no Brasil em relação às tecnologias atualmente aplicadas na prática clínica. Nesse caso, o tempo que o paciente passa no estado de progressão modifica sua probabilidade de evoluir para óbito. A última etapa do trabalho (iii) será utilizar o modelo de custo-efetividade para calcular o impacto orçamentário incremental através de um método de microssimulação considerando os custos associados a cada intervenção.

1. Revisão sistemática de estudos econômicos

Uma revisão sistemática de estudos econômicos será realizada para avaliar o estado da arte dos modelos farmacoeconômicos e de impacto orçamentário em LLC. Esse estudo, além de sua publicação, trará como benefício o auxílio na construção do modelo farmacoeconômico na fase (ii) e a proverá dados e referências para a discussão dos resultados encontrados nas etapas posteriores do projeto.

1.1 Pergunta de pesquisa

A pergunta norteadora dessa revisão sistemática será: as estratégias imunoquimioterápicas contendo rituximabe são eficientes e/ou viáveis para o tratamento da leucemia linfocítica crônica ao redor do mundo? A pergunta no formato PICO está descrita na Tabela 4.

Tabela 4. Pergunta de pesquisa no formato PICO

P – População Pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC)

I – Intervenção Estratégias terapêuticas utilizando rituximabe.

C – Comparador Outras estratégias terapêuticas empregadas na prática.

O – Desfechos Razão de custo-efetividade incremental ou status de dominância e impacto orçamentário incremental.

E – Estudos Avaliações econômicas completas e estudos de impacto orçamentário.

1.2 Busca na literatura, seleção dos estudos e coleta de dados

Uma busca eletrônica sistemática nas bases de dados Medline (via PubMed), Lilacs (via BVS), Center for Reviews and Dissemination, The Cochrane Library e Embase será realizada para identificar e selecionar estudos de avaliação econômica completa e/ou impacto orçamentário que compararam estratégias para o tratamento de pacientes com LLC. Uma busca complementar nos periódicos Value in Health, Pharmacoeconomics, Blood, Leukemia & Lymphoma, Journal of Clinical Lymphoma e Leukemia, em bases de teses e dissertação da Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade de São Paulo, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Capes e ProQuest®, nos anais do Congress of the European Hematology Association e na base Open Grey será conduzida para identificar possíveis referências importantes que não tenham sido incluídas e minimizar viés de seleção. As referências serão exportadas para o gerenciador EndNote® X7 e transferidas para o aplicativo Rayyan QCRI [83] para o processo de seleção dos estudos.

A seleção de estudos será conduzida em duas fases. Na primeira fase, os estudos serão selecionados com base em seus títulos e resumos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos. Na segunda fase, os estudos serão individualmente recuperados e avaliados com relação a seu texto completo. Por fim, será conduzida a coleta de dados dos estudos conforme formulário pré-definido e avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos. Todas as fases do processo de seleção e coleta de dados serão realizadas por dois pesquisadores independentes e as discrepâncias serão avaliadas por um terceiro pesquisador [76].

1.3 Desfechos

Como serão incluídos apenas avaliações econômicas completas e estudos de impacto orçamentário, inicialmente os desfechos utilizados serão a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) ou status de dominância e o impacto orçamentário incremental.

1.4 Análise dos dados

Os dados de estudos econômicos não são transponíveis de uma população para outra. Os pressupostos, incerteza, parâmetros utilizados, tipo de modelo, horizonte temporal e perspectiva podem afetar os resultados de forma que a agregação de dados econômicos não é possível. Dessa forma, será realizada uma síntese qualitativa dos estudos focada em demonstrar a tendência dos resultados ao redor do mundo. Os estudos serão comparados através de tabelas quanto ao país

de origem, tipo de modelo, ano, perspectiva, desfechos adotados, horizonte temporal e taxa de desconto. Todos os valores serão convertidos para dólares norte-americanos do ano corrente aplicando o poder de paridade de compra calculado pelo FMI através da ferramenta Campbell and Cochrane Economics Methods Group (CCEMG) – Evidence for Policy and Practice Information and Coordinating Centre (EPPI-Centre) – Cost Converter.

1.5 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Não existe escala validada para a avaliação da qualidade metodológica de estudos econômicos em saúde. Para não deixar de fazer alguma avaliação da qualidade dos estudos, a qualidade do relato do estudo será estimada a partir da escala de 10 domínios proposta por Drummond et al. (2015).

2 Avaliação de eficiência

A avaliação de eficiência visa estabelecer a custo-efetividade comparativa dos esquemas terapêuticos contendo rituximabe com alternativas utilizadas no SUS para o tratamento da LLC. O relato seguirá o relatório Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS Statement).

2.1 Modelos

Para avaliação dos pacientes com leucemia linfocítica crônica, será construído um modelo de duas fases de tratamento em R. Apesar das duas fases de tratamento estarem no modelo, o objetivo é avaliar a primeira fase. A priori, espera-se construir um modelo com três estados de saúde, estável (sem progressão), progressão e morte, que pode ser aplicado também a outros tipos de câncer. Os pacientes iniciarão o modelo no estado de estabilidade e poderão permanecer estáveis, progredir ou morrer. Os pacientes que forem considerados irresponsivos ao tratamento ou refratários – i. e. aqueles que não apresentam resposta completa ou parcial ou apresentam progressão antes de seis meses – farão uso de outro esquema terapêutico. Os pacientes recidivados, que são aqueles que tiveram resposta completa ou parcial previamente, mas apresentaram evidência de progressão depois de um período de seis meses ou mais, farão uso do mesmo esquema terapêutico novamente. Já foi demonstrado que o tempo que o paciente passa livre de progressão está associado ao tempo de sobrevivência após progressão (valor- $p=0.008$). A probabilidade de morte variará conforme o tempo no estado de saúde de progressão. A morte é o único estado absorvivo do modelo. Como descrito acima, os pacientes assintomáticos atualmente são tratados com W&W, portanto não entrarão no modelo.

Cada prognóstico estará relacionado a um custo e desfecho em saúde. A probabilidade de diferentes eventos adversos, a desutilidade associada a eles e seu custo de tratamento também serão incluídas no modelo. O modelo terá horizonte temporal de vida toda e ciclos mensais. O número de ciclos de tratamento dependerá do medicamento a ser utilizado pelo paciente. Os pacientes entrarão no modelo com 65 anos, o que representa a idade média/mediana da maior parte dos estudos da literatura. Os desfechos clínicos do tratamento serão estimados em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). Os pesquisadores consideram que os estudos de custo-utilidade são um subtipo de estudo de custo-efetividade, por isso não foi feita distinção entre os dois em nenhum momento do texto. Os custos serão estimados a partir de dados da literatura, base de dados do SUS e contato com serviços de saúde. A análise adotará a perspectiva do SUS.

2.2 Probabilidades

Os dados de mortalidade serão obtidos a partir da extrapolação das curvas reconstruídas de Kaplan-Meier considerando distribuições paramétricas para a reconstrução dos hazards. Diversos estudos podem ser utilizados para estimar as curvas de Kaplan-Meier. Notadamente, os pesquisadores do German CLL Study Group, French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukaemia, Eastern Cooperative Oncology Group, Alliance for Clinical Trials in Oncology, e Polish Adult Leukemia Group conduziram muitos dos estudos. Esses estudos têm boa qualidade metodológica e os protocolos de tratamento recomendados mundialmente tendem a estar de acordo com os resultados encontrados por eles. O próprio relatório do iwCLL foi escrito por autores que aparecem na maioria dos estudos e fornece algumas diretrizes para a realização de ensaios clínicos em LLC, ajudando a explicar a similaridade metodológica entre os estudos. Os dados de desfecho clínico e

probabilidades serão obtidos através da revisão sistemática conduzida com ensaios clínicos randomizados e dados complementares da literatura científica. Essa metanálise já foi conduzida pelo grupo de pesquisa e é atual (dados de 2020, ainda não publicados).

4.2.3 Custos

Os custos incluídos no modelo serão referentes à aplicação de medicamentos injetáveis (quando essa for a via de administração), o custo de prescrição, o custo de tratamento dos eventos adversos, os custos diretos relacionados a mortalidade, os custos de hospitalização e os custos do tratamento ambulatorial. Os custos com medicamentos serão medidos considerando pacientes com 1,93 m², conforme população do CLL8. Ainda não foi definida a fonte do preço dos medicamentos adquiridos pelo sistema público de saúde (e.g. Banco de Preços em Saúde, Ministério do Planejamento, preço CMED). Os custos com medicamentos utilizarão as doses médias reportadas na literatura para cálculo do preço. Todos os dados de custo serão ajustados para valores de BRL e PPP-USD do ano corrente. Todos os valores serão convertidos aplicando o poder de paridade de compra calculado pelo FMI através da ferramenta Campbell and Cochrane Economics Methods Group (CCEMG) – Evidence for Policy and Practice Information and Coordinating Centre (EPPI-Centre) – Cost Converter. Será utilizada uma taxa de desconto de 5% para custos e desfechos.

2.4 Análise dos dados

A avaliação de custo-efetividade será realizada através da abordagem de valores esperados. O desfecho será reportado em AVAQ. As variáveis do modelo serão definidas como distribuições ajustadas conforme Briggs et al. (2006), exceto quando explicitamente indicado, e será conduzida uma análise de sensibilidade probabilística (PSA) para avaliar a incerteza nas probabilidades de transição, custos e desfechos do tratamento através da simulação de 1000 iterações. A taxa de desconto variará de 0 a 10%. Para determinação do resultado do estudo, serão utilizados múltiplos valores de limiar de custo-efetividade, dado que não existe valor definido para o Brasil.

3 Avaliação de viabilidade

Conforme diretriz do Ministério da Saúde, o custo de tratamento de uma doença consiste em multiplicar a população que potencialmente se beneficiaria com a tecnologia pelo custo das alternativas. A diferença entre esses custos indica o impacto orçamentário incremental. A análise de impacto orçamentário será realizada sob a perspectiva do detentor do orçamento, nesse caso o Sistema Único de Saúde. Por orientação do Ministério da Saúde, todos os custos diretos relacionados à tecnologia para o sistema pagador devem ser incorporados na análise. Isso inclui diferenças em termos de custo de eventos adversos e insumos utilizados.

As árvores de decisão utilizadas para a avaliação de custo-efetividade serão utilizadas para calcular os custos incrementais por ano para a população acometida a partir de uma microssimulação com todos os pacientes elegíveis. Os valores para os cinco anos serão calculados em valor presente, sem ajuste por taxa de desconto. A avaliação do número de pacientes elegíveis será realizada a partir da estimativa do número de pacientes com esquizofrenia multiplicada pela estimativa do número de pacientes refratários. Os Market Shares das tecnologias serão variados entre 10% e 100% com saltos de 10% e comparados com a estratégia de uso de clozapina em monoterapia atualmente recomendada pelo protocolo clínico do Ministério da Saúde. Um método similar já foi utilizado pela equipe de pesquisa para calcular o impacto orçamentário de outra tecnologia, mostrando-se equivalente à modelagem feita em planilha eletrônica.

Os dados da população beneficiada serão estimados a partir dos dados do DataSUS, conforme lista de procedimentos para o tratamento farmacológico da LLC.

Resultados esperados: Espera-se, com esse projeto, elucidar importante lacuna do conhecimento no que diz respeito a eficiência e viabilidade do tratamento imunoquimioterápico da LLC com rituximabe no Brasil. Os dados de eficácia e segurança (já estudados pelo grupo de pesquisa), sugerem que o medicamento deve ser recomendado para tratamento dos pacientes. Resta saber se ele é também eficiente (custo-efetivo) e viável (tem impacto orçamentário razoável) no Brasil. Os produtos inicialmente propostos são:

Publicações em eventos científicos: 2

Artigos: 2

Parecer Técnico-Científico: 1

Limitações: As limitações relacionadas ao projeto são aquelas referentes ao método do estudo. Dados de modelagem requerem uma simplificação da realidade e a utilização de dados da literatura científica para a parametrização. Eles muitas vezes são vistos com ceticismo pela comunidade médica e não possibilitam a análise estatística realizada em estudos primários. No entanto, são recomendados por muitas agências ao redor do mundo, incluindo o NICE na Inglaterra, o CADTH no Canadá e a CONITEC no Brasil. Eles são baratos e relativamente rápidos, quando comparados a estudos primários. Os resultados são largamente aceitos para avaliação de tecnologias em saúde em diversos países.

Como esse projeto trará melhoria para o SUS?: Esse projeto pretende avaliar a incorporação de uma tecnologia que já é considerada prática em vários locais do mundo. O International Workshop in Chronic Lymphocytic Leukemia já orienta o uso dos anticorpos anti-CD20 na prática clínica a muitos anos e o rituximabe é um dos medicamentos mais recomendados. Esse projeto pretende requerer esse direito também a população do Brasil. Para isso, é essencial uma avaliação econômica bem feita.

Abrangência / Área geográfica:: A abrangência desse projeto é Nacional, dado que pretende-se estender o direito de acesso a tecnologia, se considerada custo-efetiva, para todos os pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde. Alguns dados sugerem que 0,6% da população serão diagnosticados com leucemia linfocítica crônica durante a vida, fazendo dessa a leucemia mais comum em países ocidentais. Como scientific spillover, tem-se o desenvolvimento de um modelo semimarkoviano para adaptável para outras neoplasias e populações.

2.3. ORÇAMENTO DO PROJETO

ORÇAMENTO SIMPLIFICADO

- Recursos Humanos
- Despesas
- Investimentos
- Comunicação

Valor Solicitado

R\$ 0,00

Parceiros: R\$ 0,00

Recursos próprios: R\$ 0,00

CATEGORIA	SOLICITADO	PARCEIROS	RECURSOS PRÓPRIOS	TOTAL
Recursos Humanos	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Despesas	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Investimentos	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Comunicação	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Total	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00