

Obinutuzumabe no tratamento de pacientes com leucemia linfóide crônica, não elegíveis à dose completa de fludarabina: análise de impacto orçamentário baseado no tempo para a próxima terapia

Obinutuzumab for the treatment of unfit patients with chronic lymphocytic leukemia: budget impact analysis based on time to next treatment

Christina Garcia da Silva Fraga¹, Rodrigo Shimabukuro Ho², Laura Maria Fogliatto¹, Camila Rufino Souza², Juliana Marques Lagrasta Biondo², Marcia Regina Dias Alves²

DOI: 10.21115/JBES.v9.n1.p2-11

Palavras-chave:

custos e análise de custo, economia, leucemia linfocítica crônica de células B, obinutuzumabe

Keywords:

costs, cost analysis economics, leukemia lymphocytic, chronic B-cell, obinutuzumab

RESUMO

Objetivo: Comparar o impacto orçamentário de obinutuzumabe + clorambucila (GClb), rituximabe + clorambucila (RClb), ofatumumabe + clorambucila (OClb) ou clorambucila (Clb) na primeira linha de tratamento (1L) e suas respectivas opções de segunda linha (2L) recomendadas por consenso brasileiro e internacional para adultos com leucemia linfóide crônica (LLC) não tratados previamente e inelegíveis à dose completa de fludarabina (*slow-go*). **Métodos:** A análise foi conduzida a partir do desfecho de tempo para próxima terapia (TPPT) na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS). Apenas custos de aquisição de medicamentos foram considerados, incluindo posologia de bulas registradas. Regimes de tratamento de 2L considerados foram RClb ou ibrutinibe. As curvas de TPPT foram obtidas do estudo CLL11 e COMPLEMENT 1. **Resultados:** Em horizonte temporal de cinco anos, GClb demonstrou benefício econômico, quando comparado com RClb, OClb e Clb, sendo o potencial de *savings* por paciente de R\$ 80 mil, R\$ 149 mil e R\$ 284 mil, respectivamente. Adicionalmente, em cinco anos, verificou-se que a adoção de GClb na 1L para pacientes com LLC pode promover economia de R\$32 milhões para SSS quando comparado com RClb e Clb, uma vez que seu intervalo livre de tratamento é mais longo do que o das tecnologias comparadas, o que posterga o início do tratamento de 2L. **Conclusões:** Apesar de o preço unitário de obinutuzumabe e o custo de tratamento inicial de GClb serem superiores aos de RClb, OClb e Clb, o tratamento de 1L com GClb pode promover benefícios econômicos em longo prazo, consequentes dos resultados clínicos favoráveis da associação de GClb no tratamento da LLC.

ABSTRACT

Objective: To compare the budget impact of obinutuzumab + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RClb), ofatumumabe + chlorambucil (OClb) or chlorambucil (Clb) in first line treatment (1L) and their respective therapeutic options in second line (2L), recommended by a Brazilian and international consensus for adults with chronic lymphocytic leukemia (CLL), with no previous treatment and classified as ineligible to full dose fludarabine treatment (*slow-go*). **Methods:** The analysis was conducted based on the outcome time to next treatment (TPPT) under the perspective of the Brazilian Private Healthcare System (SSS). Only drug acquisition costs were considered, including dosage from registered labels. RClb and ibrutinib were considered as 2L treatment regimens.

Recebido em: 07/03/2017. Aprovado para publicação em: 10/04/2017

1. Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, RS, Brasil.

2. Hoffmann-La Roche Ltd, São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Hoffmann-La Roche Ltd e Sense Company, São Paulo, SP, Brasil.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: Este estudo foi financiado pela Roche Brasil.

Autor correspondente: Marcia Regina Dias Alves. Av. Engenheiro Billings, 1729 – Jaguará, São Paulo/SP – 05321-900.

E-mail: marcia.alves@roche.com

The TPPT curves were obtained from the CLL11 and COMPLEMENT 1 studies. **Results:** Considering a five-year time horizon, GClb demonstrated economic benefit when compared to RClb, OClb and Clb, with potential savings per patient of R\$ 80 thousand, R\$ 149 thousand and R\$ 284 thousand, respectively. Additionally, in five years, the adoption of GClb as 1L for patients with CLL can promote an economy of R\$ 32 million to the SSS when compared to RClb and Clb, since the GClb treatment free interval is longer than the compared technologies, which delays the beginning of the more costly 2L treatment. **Conclusions:** Although the unitary obinutuzumab price and the cost of initial GClb treatment are greater than RClb, OClb and Clb, 1L treatment with GClb can promote economic benefits in the long term, resulting from the favorable clinical results of GClb association in CLL treatment.

Introdução

As leucemias são caracterizadas pelo acúmulo de células neoplásicas na medula óssea. Na leucemia linfóide crônica (LLC), ocorrem proliferação clonal e acúmulo de linfócitos B neoplásicos, com expressão da molécula CD5+ no sangue periférico, medula óssea, baço e linfonodos (Rozman & Montserrat, 1995). A LLC compromete a imunidade humoral dos pacientes, o que pode ocasionar o desenvolvimento de doenças autoimunes (Moreau, 2008).

A LLC é o tipo de leucemia mais comum em países ocidentais (Rozman & Montserrat, 1995). Em indivíduos acima de 65 anos, a incidência de LLC é de 20,6/100 mil habitantes ao ano. Já em pacientes com idade inferior a 65 anos, essa incidência é de 1,3/100 mil habitantes ao ano (Redaelli *et al.*, 2004). No contexto brasileiro, não existem registros a respeito da incidência dessas populações específicas.

A associação de rituximabe, fludarabina e ciclofosfamida (FCR) demonstrou resultados positivos no aumento da sobrevida nos pacientes com LLC sem tratamento prévio (Goede *et al.*, 2014). Apesar de eficaz, o FCR pode apresentar toxicidade excessiva, o que limita sua indicação ou a continuidade do tratamento, principalmente, em pacientes idosos (Eichhorst *et al.*, 2009; Hallek *et al.*, 2010). Apesar de alguns pacientes idosos serem elegíveis ao tratamento com FCR, muitos apresentam comorbidades, o que torna a associação FCR inadequada para a maioria daqueles acima de 75 anos, que apresentam uma média de comorbidades de 4,2 para todos os tipos de câncer (Hillmen *et al.*, 2014; Yancik, 1997). Esses pacientes são classificados como *slow-go* e o tratamento recomendado são as terapias anti-CD20 associadas a doses moderadas de clorambucila, sendo, assim, denominados pacientes *slow-go* (Hallek, 2015).

O obinutuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante tipo II anti-CD20 do isotipo IgG1. Sua administração é realizada em associação com clorambucila (GClb) e demonstrou ser uma alternativa terapêutica eficaz na primeira linha de tratamento (1L) de pacientes não elegíveis à dose completa de fludarabina (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2017).

De acordo com as evidências clínicas, o tratamento com GClb foi associado à melhora significativa de sobrevida glo-

bal (SG) em comparação à clorambucila monoterapia (Clb) (HR = 0,62; IC95% 0,42-0,92; p = 0,0167), bem como à superioridade em sobrevida livre de progressão (SLP) (31,1 x 11,1 meses; HR = 0,20; IC 95% 0,15-0,26; p < 0,0001) e tempo para a próxima terapia (TPPT) (51,1 x 15,1 meses; HR = 0,24; IC 95% 0,17-0,34; p < 0,0001) (Goede *et al.*, 2015a; Goede *et al.*, 2014). Além disso, quando comparado à associação de rituximabe mais clorambucila (RClb), GClb confirmou a superioridade em SLP (28,7 x 15,7 meses; HR = 0,46; IC95% 0,38-0,55; p < 0,0001) e TPPT (51,1 x 38,2 meses; HR = 0,57; IC 95% 0,44-0,74; p < 0,001) (Goede *et al.*, 2014; Goede *et al.*, 2015b).

O TPPT é um desfecho clínico que avalia o tempo desde a randomização do paciente até a primeira administração do retratamento ou início de uma nova terapia medicamentosa, ou seja, segunda linha de tratamento (2L) (Kumar *et al.*, 2012). Sob a perspectiva do pagador, o desfecho TPPT é uma medida clínica de importância para avaliar e estimar os custos de diferentes opções terapêuticas ao longo do tratamento. No contexto de esquemas terapêuticos com tempo de tratamento restrito, um medicamento que apresente uma resposta de TPPT mais longa é capaz de diluir esses custos para o gestor do sistema de saúde e proporcionar ao paciente maior tempo livre de terapia.

É inegável o impacto clínico da LLC, em especial em populações mais idosas, nas quais há maior incidência da doença, porém seu impacto econômico é menos explorado. No contexto brasileiro, um estudo utilizando uma base de dados de indivíduos no Sistema Suplementar de Saúde (SSS) mostrou que pacientes com LLC apresentam uma significativa carga econômica (Paloni, 2016). Os custos elevados com o tratamento e o manejo de LLC são muitas vezes resultados de terapias inadequadas, que necessitam de cuidados adicionais, além de gerarem maiores riscos de infecções e resistência a medicamentos (Stephens *et al.*, 2005).

A análise de impacto orçamentário é uma ferramenta de avaliação econômica, cujo resultado permite ao gestor melhor compreender as possíveis consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova tecnologia ao longo do tempo em relação às restrições orçamentárias ao qual está submetido (Sullivan *et al.*, 2014).

Em 2016, o grupo brasileiro de leucemia linfocítica crônica (GBLLC) realizou uma revisão da literatura com o objetivo de

desenvolver um consenso para o tratamento dos pacientes com LLC no país. Em termos gerais, GBLLC recomenda que o tratamento siga as diretrizes propostas pelo *International Workshop on CLL (iwCLL)* (Hallek, 2015; Rodrigues *et al.*, 2016). De acordo com essas diretrizes, os esquemas terapêuticos utilizados na 1L podem ser usados na 2L, nos casos de progressão tardia da doença (mais de 24 meses) (Hallek, 2015; Rodrigues *et al.*, 2016).

Nesse contexto, o objetivo do estudo foi comparar o impacto orçamentário de GClb, RClb, ofatumumabe + clorambucila (OClb) ou Clb na 1L e suas respectivas opções terapêuticas de 2L para pacientes adultos com LLC, não tratados previamente e classificados como *slow-go*, considerando o desfecho de TPPT e as diretrizes de LLC adaptadas à realidade brasileira.

Métodos

A análise foi baseada em um modelo de sobrevivência particionado com três estados de saúde definidos: 1L, 2L ou morte (Figura 1), entre os quais o paciente pode transitar de acordo com suas respectivas curvas de SG e TPPT provenientes dos resultados de estudos clínicos. Optou-se pelo sequenciamento terapêutico até a 2L, pois o horizonte de tempo recomendado pelas Diretrizes Nacionais para elaboração de análises de impacto orçamentário é de cinco anos (Ministério da Saúde – Brasil, 2014), tempo relativamente curto para a progressão e o uso de mais linhas de tratamento (terceira e quarta linhas de tratamento, por exemplo).

As probabilidades de transição entre os estados de saúde (1L e 2L) foram baseadas nas curvas de TPPT dos estudos clínicos CLL11 e COMPLEMENT 1 (Goede *et al.*, 2015a; Goede *et al.*, 2015b; Hillmen *et al.*, 2015) (Figura 2). As curvas de TPPT para GClb e RClb foram obtidas diretamente por meio das curvas publicadas do estudo. Já a curva de Clb foi projetada pela premissa de riscos proporcionais por meio da aplicação do inverso do *hazard ratio* (HR) (0,24; IC 95% 0,17-0,34; $p < 0,0001$) à curva de RClb, na ausência de uma curva publicada para o comparador (Paloni, 2016). O mesmo vale para a curva de OClb que foi extrapolada por meio da aplicação do HR (0,49; IC 95% 0,36-0,67; $p < 0,0001$) à curva de Clb (Hillmen

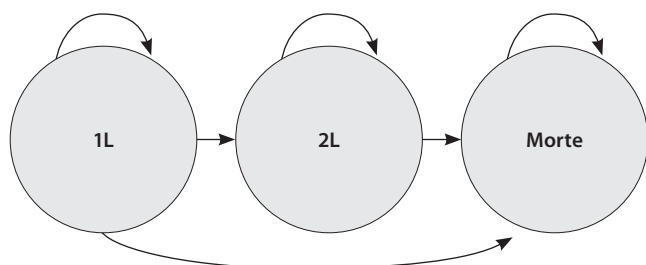
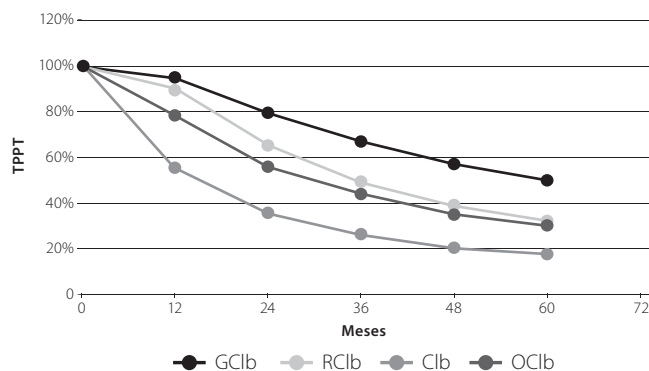


Figura 1. Estados de transição do modelo de Markov.



GClb: obinutuzumabe + clorambucila; RClb: rituximabe + clorambucila; OClb: ofatumumabe + clorambucila; Clb: clorambucila.

(Adaptada dos estudos Goede *et al.*, 2015a; Goede *et al.*, 2015b; Hillmen *et al.*, 2015)

Figura 2. Curvas de TPPT para GClb, RClb, OClb e Clb.

et al., 2015). As curvas TPPT de todos os regimes de tratamento foram consideradas para o cálculo de número de pacientes em 1L e 2L. A transição para a morte foi definida com base nas curvas de SG dos estudos CLL11 e COMPLEMENT 1 para todos os comparadores.

As linhas de tratamento consideradas na análise foram adotadas de acordo com as condutas e diretrizes de tratamento para as terapias subsequentes pós-progressão, baseadas nas recomendações do GBLLC (Rodrigues *et al.*, 2016) e o protocolo médico alemão de LLC publicado por Hallek, em 2015 (Hallek, 2015). Vale ressaltar que as opções terapêuticas e as condutas médicas apresentadas foram adaptadas à realidade do mercado brasileiro. Apenas os medicamentos aprovados para comercialização e com bula registrada na Agência Regulatória brasileira (Anvisa) com indicação para o tratamento de LLC foram considerados.

Dessa maneira, os seguintes regimes de 1L foram adotados: GClb, RClb, OClb e Clb. Já para a 2L, somente a associação de RClb e ibrutinibe foi considerada, uma vez que obinutuzumabe não apresenta indicação de 2L, e o ofatumumabe é indicado apenas em pacientes refratários à fludarabina e ao alentuzumabe (terceira linha de tratamento) ou em pacientes refratários à fludarabina para os quais o alentuzumabe é inadequado (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2017; GlaxoSmithKline Brasil Ltda., 2015).

De acordo com as recomendações das condutas do GBLLC e o protocolo médico alemão, é recomendado que o paciente que apresente progressão tardia da doença (após 24 meses da 1L) repita o esquema terapêutico de 1L. Porém, na ausência de indicações apropriadas na bula brasileira do obinutuzumabe e ofatumumabe para a doença refratária, adotou-se a premissa da padronização do RClb para todos os comparadores como opção de 2L escolhida nesta análise. É importante ressaltar que a padronização da escolha terapêutica em 2L com progressão tardia não favorece nenhuma terapia, uma vez que os custos finais serão definidos exclusivamente pelo TPPT. Já para

a progressão precoce (anterior a 24 meses da 1L), os protocolos mencionados sugerem a utilização de ibrutinibe, idelalisibe ou bendamustina em associação à rituximabe, lenalidomida, ofatumumabe e monoterapia com rituximabe em altas doses. Entre essas opções, idelalisibe, bendamustina e lenalidomida não são comercializadas no país, enquanto ofatumumabe e rituximabe não possuem indicação em bula para esse fim. Dessa forma, adotou-se o ibrutinibe como terapia-padrão para pacientes com progressão precoce (Figura 3) (Rodrigues *et al.*, 2016; Hallek, 2015).

Os pacientes em progressão precoce ou tardia, que foram respectivamente tratados com ibrutinibe ou RClb, foram definidos de acordo com as taxas de progressão definidas pelas respectivas curvas de TPPT dos tratamentos avaliados. Desse modo, o percentual de pacientes que iniciou um novo tratamento no período inferior a 24 meses seria tratado com ibrutinibe, e os pacientes iniciando o tratamento após esse período seriam tratados com RClb.

O custo do tratamento foi calculado baseado no custo de aquisição dos medicamentos. Para o cálculo, foram uti-

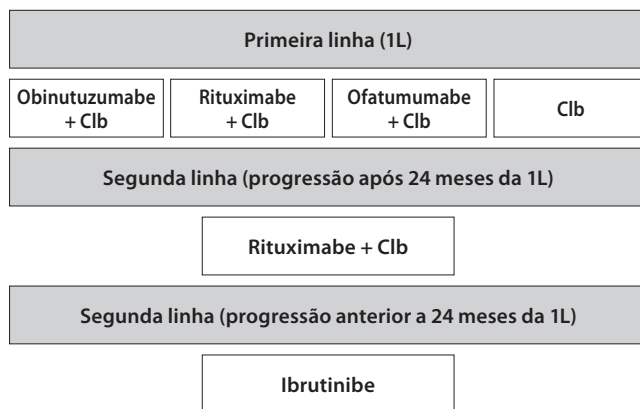
lizados os preços da lista oficial da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de janeiro de 2017 (Ministério da Saúde – Brasil, 2017), preço fábrica (PF) na alíquota de ICMS 0%, e as posologias fornecidas pelas bulas registradas dos produtos (Tabela 1) (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2016, 2017). A recomendação da bula do ofatumumabe é de no máximo 12 ciclos. Para o cálculo do seu custo de tratamento foram considerados seis ciclos – mediana do número de ciclos concluídos do COMPLEMENT 1 (Hillmen *et al.*, 2015) e opção de tempo de tratamento mais conservadora em relação ao custo total de tratamento em 12 meses. Para os esquemas de tratamento GClb, RClb e Clb, a duração de tratamento foi de 6 ciclos, como preconizado em suas respectivas bulas (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2016, 2017). Já para o ibrutinibe, o custo de tratamento foi calculado baseado na posologia de bula que dita a utilização do medicamento até a progressão da doença (Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., 2016). A perspectiva da análise foi o Sistema de Saúde Suplementar (SSS).

Em casos em que não havia um número máximo de ciclos de tratamento (ibrutinibe), o medicamento foi utilizado até a morte ou o fim do horizonte de tempo da análise, assumindo que nenhum paciente apresentaria progressão da doença para uma terceira linha de tratamento antes dos cinco anos analisados. Essa premissa foi posteriormente avaliada em análise de sensibilidade.

Características do paciente na análise

As características de um paciente considerado no modelo:

- Peso médio de 67,18 kg (média ponderada entre homens e mulheres obtida pelo IBGE) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, 2016);
- Altura média: 164 cm (média ponderada entre homens e mulheres obtida pelo IBGE) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, 2016);



Clb: clorambucila

Figura 3. Sequenciamento terapêutico da 1L e 2L de tratamento.

Tabela 1. Preço e posologia dos medicamentos utilizados na análise

Medicamentos	Apresentação	Preço (PF0%)	Posologia	Duração de tratamento
Obinutuzumabe	1.000 mg sol dil infs IV x 40 mL	R\$ 15.285,46	Ciclo 1: 1.000 mg nos dias 1, 8 e 15/ciclos 2-6: 1.000 mg no dia 1	6 ciclos
Ofatumumabe	20 mg/mL sol inj CT 3 FA VD INC x 5 mL	R\$ 2.321,94	Ciclo 1: 300 mg dia 1; 1.000 mg dia 8. Ciclos 2-6 ciclos (mediana): 1.000 mg	6 ciclos
Rituximabe	500 mg sol dil infs IV x 50 mL	R\$ 6.327,65	Ciclo 1: 375 mg/m ² no dia 1/ciclos 2-6: 500 mg/m ² no dia 1	6 ciclos
Clorambucila	2 mg com rev fr vd X 25	R\$ 25,43	Ciclos 1-6: 0,5 mg/kg nos dias 1 e 15	6 ciclos
Ibrutinibe	140 mg cap dura fr plas X 90	R\$ 27.873,49	420 mg 1x/dia	Até progressão da doença

(Adaptada de: GlaxoSmithKline Brasil Ltda., 2015; Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., 2016; Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A, 2016, 2017; Ministério da Saúde – Brasil, 2016a)

- Superfície corpórea: 1,75 m² (fórmula de Mosteller: BSA = raiz((altura*peso)/3600)).

População em tratamento na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar

A população de interesse foi projetada para os cinco anos seguintes, baseada no ano de 2016 e crescimento populacional médio por ano (0,9% ao ano), ambos obtidos pela projeção populacional fornecida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE), 2013). Nesse caso, apenas indivíduos acima de 18 anos foram considerados, uma vez que a indicação da bula preconiza a utilização dos medicamentos em população adulta (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2017).

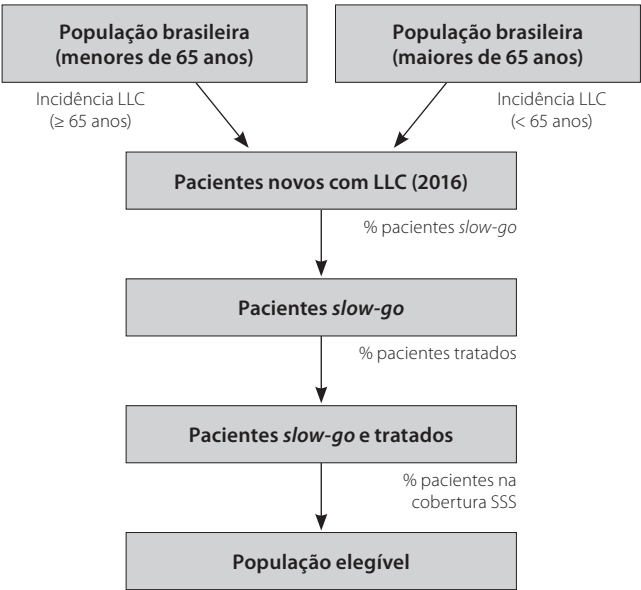
O fluxograma de obtenção da população elegível para o tratamento considerou a incidência de LLC, estratificando as populações de pacientes acima ou com 65 anos, ou abaixo de 65 anos. As taxas foram obtidas do estudo de Redaelli *et al.* (Redaelli *et al.*, 2004).

Além disso, outras duas taxas foram aplicadas ao fluxograma: pacientes *slow-go* e pacientes em tratamento. A porcentagem de pacientes classificados como *slow-go* foi obtida por pesquisa de mercado, devido à limitação de dados disponíveis para essa população na literatura. O número de pacientes em tratamento foi calculado considerando a proporção de dois terços dos pacientes com LLC fornecidos pelo estudo de Dighiero (Dighiero, 2003). Esse valor foi considerado na análise, uma vez que um terço equivale a pacientes com necessidade de tratamento imediato, enquanto os outros 33% representam os pacientes que irão progredir e necessitarão do tratamento (Dighiero, 2003). Finalmente, como a perspectiva do estudo é o SSS, uma taxa de 25% foi aplicada à população final baseada na taxa de cobertura de planos de saúde, publicada pela Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS (Ministério da Saúde – Brasil, 2016a). O fluxograma para obtenção da população elegível está descrito na Figura 4.

Análise de impacto orçamentário

Dois tipos de análises foram realizados: por paciente e na população potencial projetada para SSS. A análise por paciente assumiu o acompanhamento de um paciente tratado com cada uma das opções terapêuticas disponíveis, como um coorte fechado, de paciente único, com as características previamente definidas. Já a análise da população considera um cenário dinâmico, em que novos pacientes iniciam tratamento e outros deixam de ser tratados, seja por descontinuação ou morte. Vale ressaltar que a análise de população considerou apenas as opções terapêuticas de GClb, RClb e Clb, uma vez que o OClb não apresenta participação de mercado para justificar sua inclusão.

Na análise da população foram considerados dois cenários: referência e projetado. O cenário referência representou a situação sem a adoção de obinutuzumabe (Tabela 2), já



LLC: leucemia linfóide crônica; SSS: Sistema de Saúde Suplementar.

Figura 4. Fluxograma de pacientes para obtenção da população elegível ao tratamento.

Tabela 2. Market share dos cenários referência (sem adoção de obinutuzumabe) e projetado (com incorporação de obinutuzumabe)

Cenário referência	2017	2018	2019	2020	2021
Obinutuzumabe + Clb	0%	0%	0%	0%	0%
Rituximabe + Clb	67,48%	69,36%	70,83%	71,86%	72,30%
Clb	32,52%	30,64%	29,17%	28,14%	27,70%
Cenário projetado	2017	2018	2019	2020	2021
Obinutuzumabe + Clb	13,9%	24,6%	33,5%	41,0%	47,2%
Rituximabe + Clb	58,1%	52,3%	47,1%	42,4%	38,1%
Clb	28,0%	23,1%	19,4%	16,6%	14,6%

Clb: clorambucila.

o cenário projetado apresentou os números relacionados ao *market share* projetado com a adição da nova tecnologia (Tabela 2). Para cada cenário, o cálculo de custo de tratamento de cada opção terapêutica foi realizado, incluindo seus respectivos *market shares* e a população de interesse previamente obtida do fluxograma de pacientes (Figura 4). As porcentagens de *market share* foram obtidas por meio de pesquisa de mercado que incluiu um painel de médicos sindicalizados (140 hematologistas e 2.500 pacientes com LLC). Independentemente do cenário analisado, os *market shares* foram distribuídos entre as três opções terapêuticas consideradas na análise para o mercado de pacientes classificados como *slow-go*: GCLb, RCLb e CLb. Os valores incrementais anuais e acumulados em cinco anos foram analisados e comparados.

Análise de sensibilidade

Adicionalmente, uma análise de sensibilidade univariada foi realizada para verificar a robustez dos resultados obtidos na análise por paciente. Essa análise foi realizada com o objetivo de se avaliar o impacto do tempo de tratamento com ibrutinibe em pacientes com progressão precoce, sabidamente a variável de maior impacto nos resultados do modelo. Dessa

forma, a variação do tempo de tratamento com ibrutinibe em pacientes com progressão precoce foi definida entre seis meses e três anos.

Resultados

Impacto orçamentário por paciente

Os resultados da distribuição dos pacientes em relação à sua linha terapêutica (1L, 2L precoce ou 2L tardia e morte), de acordo com o medicamento utilizado em 1L, estão apresentados na Tabela 3. Os resultados obtidos nessa etapa corresponderam à probabilidade de os pacientes estarem em cada linha de tratamento ao longo dos cinco anos a partir de suas curvas TPPT (Goede *et al.*, 2015a; Goede *et al.*, 2015b; Hillmen *et al.*, 2015), sendo, portanto, uma representação de corte transversal de análise. Por meio dos dados, observou-se que a utilização de obinutuzumabe em 1L pode promover um tempo maior sem necessidade de um novo tratamento (2L) ao paciente com LLC baseado nos valores das curvas de TPPT, além de permitir a redução do tempo de uso de terapias com maior impacto orçamentário ao sistema de saúde.

Os resultados da análise por paciente ano a ano (Tabela 4) demonstraram a evolução dos custos médios de um pa-

Tabela 3. Probabilidade de os pacientes estarem em cada linha de tratamento ao longo dos cinco anos

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Obinutuzumabe + clorambucila					
Pacientes em 1L	94%	79%	66%	57%	49%
Pacientes em 2L precoce (< 24 meses)	3%	13%	9%	4%	0%
Pacientes em 2L tardia (> 24 meses)	0%	0%	6%	17%	21%
Morte	3%	8%	15%	23%	30%
Rituximabe + clorambucila					
Pacientes em 1L	88%	65%	49%	39%	32%
Pacientes em 2L precoce (< 24 meses)	8%	26%	19%	11%	3%
Pacientes em 2L tardia (> 24 meses)	0%	0%	0%	22%	28%
Morte	3%	10%	19%	28%	37%
Ofatumumabe + clorambucila					
Pacientes em 1L	78%	56%	43%	36%	30%
Pacientes em 2L precoce (< 24 meses)	17%	31%	23%	15%	14%
Pacientes em 2L tardia (> 24 meses)	0%	0%	1%	18%	28%
Morte	5%	14%	23%	33%	41%
Clorambucila					
Pacientes em 1L	55%	35%	26%	21%	17%
Pacientes em 2L precoce (< 24 meses)	35%	42%	33%	24%	17%
Pacientes em 2L tardia (> 24 meses)	0%	0%	2%	10%	12%
Morte	10%	23%	34%	45%	54%

1L: primeira linha de tratamento; 2L: segunda linha de tratamento.

(As probabilidades foram baseadas nas curvas TPPT obtidas dos estudos Goede *et al.*, 2015a; Goede *et al.*, 2015b; Hillmen *et al.*, 2015)

Tabela 4. Custos de tratamentos ano a ano, de acordo com o estado do paciente

Custo ano a ano		Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
GClb	Livres de progressão	R\$ 110.277	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
	Progressão precoce	R\$ 1.976	R\$ 28.112	R\$ 23.150	R\$ 4.609	R\$ 0
	Progressão tardia	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 15.617	R\$ 18.606	R\$ 6.217
	Morte	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
RClb	Livres de progressão	R\$ 69.817	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
	Progressão precoce	R\$ 6.613	R\$ 61.278	R\$ 75.879	R\$ 16.336	R\$ 2.319
	Progressão tardia	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 760	R\$ 34.098	R\$ 21.405
	Morte	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
OClb	Livres de progressão	R\$ 56.027	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
	Progressão precoce	R\$ 20.597	R\$ 85.559	R\$ 89.012	R\$ 29.680	R\$ 12.954
	Progressão tardia	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 2.202	R\$ 34.901	R\$ 26.278
	Morte	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Clb	Livres de progressão	R\$ 4.487	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
	Progressão precoce	R\$ 59.607	R\$ 136.515	R\$ 120.913	R\$ 68.006	R\$ 40.695
	Progressão tardia	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 6.113	R\$ 28.109	R\$ 28.550
	Morte	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0

GClb: obinutuzumabe + clorambucila; RClb: rituximabe + clorambucila; OClb: ofatumumabe + clorambucila; Clb: clorambucila.

ciente em tratamento com as opções terapêuticas de 1L ao longo do horizonte de tempo de cinco anos. O custo de tratamento total no ano 1 correspondeu ao custo de tratamento anual de cada medicamento. Por meio desses valores, foi possível observar o maior custo de tratamento de GClb, em 1L, em relação aos seus comparadores, que pode alcançar um custo até 25 vezes superior ao Clb. Entretanto, o maior custo inicial de GClb é diluído ao longo do tempo em função de seu maior TPPT. Dessa forma, a impressão inicial de um maior custo de tratamento em relação a outras terapias de 1L pode encobrir os gastos excessivos proporcionados pela progressão precoce, que resultam em um menor tempo livre de tratamento, e o início precoce de tratamentos de 2L que apresentam custos elevados.

Considerando as condutas de tratamento em pacientes com LLC, o custo total do tratamento nos cinco anos, incluindo a 1L e a 2L, foi superior para os regimes de tratamento iniciados com RClb, OClb ou Clb, sendo GClb o esquema terapêutico com menor custo nesse horizonte de tempo.

O potencial de promover economia de recursos do GClb foi em torno de R\$ 79.943, R\$ 148.647 e de R\$ 284.432, quando comparado a RClb, OClb e Clb, no horizonte temporal de cinco anos, respectivamente (Tabela 5).

Esses resultados estão relacionados ao fato de o TPPT de GClb ser mais longo, o que resulta em menores taxas de pacientes que recaem precocemente (inferior a 24 meses) e, consequentemente, iniciam o tratamento com tecnologias de maior custo, quando comparado ao de outras opções terapêuticas em 1L.

Em vista do exposto, o estudo demonstrou que, apesar de a terapia do GClb ser inicialmente mais onerosa, no decorrer dos anos, o custo total se torna menor em relação à terapia iniciada com RClb, OClb ou Clb. A partir de dois anos e um mês de acompanhamento, o custo de um paciente que inicia a terapia com GClb torna-se inferior daquele que recebeu RClb. Já em relação ao OClb e Clb, esse tempo foi de um ano e cinco meses, e um ano e quatro meses, respectivamente (Figura 5).

Tabela 5. Custos de tratamentos em primeira linha e pós-progressão das opções terapêuticas estudadas, por paciente

Custos	Obinutuzumabe + clorambucila	Rituximabe + clorambucila	Ofatumumabe + clorambucila	Clorambucila
Tratamento em 1L	R\$ 110.276,55	R\$ 69.816,76	R\$ 56.027,21	R\$ 4.487,30
Tratamento pós-progressão – 2L	R\$ 98.287,16	R\$ 218.689,63	R\$ 301.183,56	R\$ 488.508,26
Custo total	R\$ 208.563,72	R\$ 288.506,39	R\$ 357.210,78	R\$ 492.995,56
Custo incremental	-	-R\$ 79.942,67	-R\$ 148.647,06	-R\$ 284.431,84

1L: primeira linha de tratamento; 2L: segunda linha de tratamento.

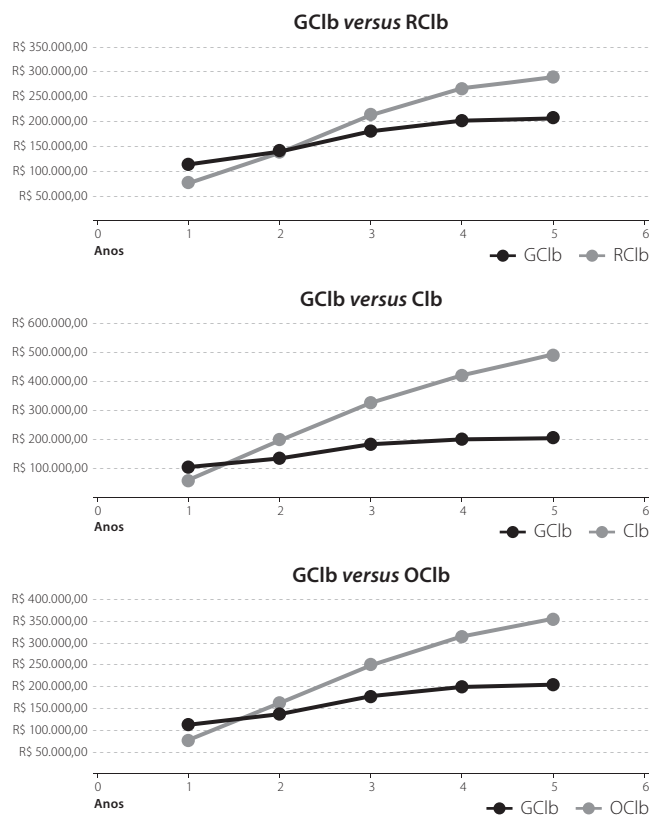


Figura 5. Custo de tratamento acumulado considerando clorambucila (Clb), rituximabe + clorambucila (RClb), ofatumumabe + clorambucila (OC1b) e obinutuzumabe + clorambucil (GClb) como possíveis opções para 1L de tratamento da LLC.

Análise de sensibilidade

Mesmo com a variação do tempo máximo de tratamento com ibrutinibe (entre 6 meses e 3 anos), o regime de GClb promoveu economia de recursos. Esses valores variaram entre R\$ 23 e R\$ 80 mil, R\$ 53 e R\$ 154 mil e R\$ 116 e R\$ 284 mil por paciente para a comparação com RClb, OC1b e Clb, respectivamente.

Impacto orçamentário por população de pacientes

Para a análise do impacto orçamentário por população, os resultados obtidos do fluxograma de pacientes elegíveis para os anos de 2017, 2018, 2019, 2020 e 2021 foram, respectivamente, 546, 551, 555, 560 e 565 (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, 2013).

O cenário projetado apresentou resultados que promovem economia de recursos quando comparado ao cenário referência estudado. Em cinco anos, GClb promoveria uma economia de aproximadamente R\$ 32 milhões ao SSS. Os valores incrementais dos anos de 2017 a 2021 foram R\$ 3.022.970, -R\$ 7.504.185, -R\$ 9.630.700, -R\$ 9.099.317 e -R\$ 8.019.768, respectivamente.

Os valores referentes aos custos mais elevados nos primeiros anos de tratamento da associação GClb estão relacionados ao maior custo de tratamento inicial, que posteriormente é diluído pelo tempo sem tratamento e pelas menores taxas de pacientes iniciando um tratamento de 2L, como apresentados nos resultados por paciente (Figura 5). Após um ano de tratamento foi possível observar a economia gerada a longo prazo com a utilização de GClb.

Discussão

Os sistemas de saúde enfrentam desafios em suas gestões, decorrentes do aumento crescente da utilização de recursos e gastos. Por esse motivo, a adoção de opções terapêuticas, economicamente favoráveis em longo prazo, é o mais recomendado no contexto de saúde atual. As análises econômicas são ferramentas úteis para avaliação e comparação de diferentes tratamentos para uma mesma patologia.

Ao analisar os resultados obtidos, foi possível observar que a economia gerada utilizando GClb em 1L pode ser em torno de R\$ 80 mil, R\$ 149 mil e R\$ 284 mil quando comparada a RClb, OC1b e Clb, respectivamente. Essa diferença gerada na população de pacientes pode representar uma economia de aproximadamente R\$ 32 milhões em cinco anos na perspectiva do SSS. Apesar de inicialmente ser necessário um investimento maior com a adoção do regime de GClb, pode-se observar que há economia de recursos a partir do segundo ano de tratamento. Essa economia gerada é um reflexo dos benefícios clínicos do GClb, de forma que o seu uso na 1L promove ao paciente um tempo maior sem necessidade de tratamento ao postergar o uso da 2L.

Os resultados avaliados demonstraram uma grande diferença nos custos de tratamento entre GClb e os outros esquemas de tratamento, justificado pela postergação da probabilidade de utilização da próxima terapia obtida pelas curvas de TPPT, e pela quantidade de medicamento utilizado para 1L e 2L. Os pacientes que transitaram em um período menor de 24 meses para a 2L apresentaram um maior período de tempo em utilização de ibrutinibe, cujos custos unitário (R\$ 309,70) e diário (R\$ 929,12) são elevados. Como foi assumido que o paciente receberia o tratamento até a possível progressão da doença, o medicamento foi administrado até a morte ou o final do horizonte de tempo de cinco anos. Porém, vale ressaltar que a administração de ibrutinibe, no mundo real, deve ser interrompida caso a doença progrida, ou esse medicamento não seja tolerado (Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., 2016), fatores que não foram mensurados nessa análise. Por esse motivo, essa limitação deve ser considerada ao interpretar os resultados obtidos neste estudo.

Outros estudos, com o objetivo de analisar o impacto econômico da inclusão de obinutuzumabe no tratamento de LLC, demonstraram os benefícios econômicos da utili-

zação de GCLb em 1L (Casado *et al.*, 2016; Soini *et al.*, 2016). Além disso, agências, como a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Pan-Canadian Oncology Drug Review* (CADTH – pCODR) e *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), recomendam a utilização da associação de GCLb em pacientes com LLC não tratados previamente, com comorbidades e ineligíveis ao tratamento com fludarabina devido aos seus benefícios clínicos e econômicos (*Pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR). *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), 2015; *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), 2015).

Vale ressaltar como limitação a utilização das curvas de TPPT publicadas pelos estudos pivotais CLL11 e COMPLEMENT (Goede *et al.*, 2015a; Hillmen *et al.*, 2015), que podem não refletir a realidade de todos os pacientes tratados, sem a interferência de um estudo clínico. Porém, a estimativa de custos obtidas por meio dos cálculos realizados permitiu uma avaliação geral do impacto orçamentário das diferentes opções terapêuticas para LLC em 1L e 2L.

Além disso, apesar de a inclusão de Clb não ser uma opção em 1L nos consensos de conduta selecionados, uma pesquisa de mercado demonstrou que Clb representava aproximadamente 30% do mercado dos pacientes com LLC iniciando o tratamento no SSS e por isso ela foi adicionada como opção terapêutica na análise. Apesar de ibrutinibe não fazer parte do rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) (Ministério da Saúde – Brasil, 2016b), essa opção terapêutica foi adicionada à análise por se tratar de uma alternativa de segunda linha nas diretrizes (Hallek, 2015; Rodrigues *et al.*, 2016) seguidas pela metodologia deste estudo.

As linhas de tratamento posteriores a 2L não foram adicionadas na análise, uma vez que ainda não existem informações de TPPT referentes a essa linha de tratamento. Para essa análise de impacto orçamentário, optou-se por adotar cinco anos de acompanhamento conforme recomendado pelas Diretrizes Nacionais (Ministério da Saúde – Brasil, 2014), tempo suficiente para avaliar as opções de 1L e 2L, e insuficiente para analisar tratamentos com necessidade de um período maior de observação. Além disso, vale destacar que, apesar de bons resultados, alguns pacientes não são indicados a receber a segunda linha de tratamento em cenários de mundo real. Essa análise adotou a premissa de que todos os pacientes receberam alguma linha de tratamento posterior, uma vez que as curvas de TPPT dos estudos não incluíram todos os pacientes que não utilizaram uma opção de 2L, ou seja, apenas consideraram uma população específica que transitaria para outras linhas de tratamento. Portanto, devido a essa limitação, os resultados devem ser avaliados com cautela em valores absolutos, mas em questões proporcionais as conclusões podem ser mantidas.

Vale ressaltar que, como em todo estudo baseado em modelagem, os achados estão restritos ao cenário proposto

para a análise. Dessa forma, a generalização dos resultados para cenários diferentes do proposto deve ser realizada de maneira parcimoniosa.

Contudo, essa análise apresenta um potencial valor agregado, principalmente na utilização do desfecho de TPPT como base para os valores clínicos considerados nos cálculos. O TPPT permite a análise de um paciente até o momento de sua próxima terapia e não necessariamente apenas a progressão de sua doença. Dessa maneira, o TPPT pode se tornar um potencial aliado na avaliação de patologias crônicas, como é o caso da LLC, além de ser um desfecho importante para os gestores, no contexto econômico, para avaliações de custo em longo prazo de determinados tratamentos. Por meio dessas informações, é possível estimar custos totais de tratamentos futuros, assim como análises de impacto orçamentário.

Conclusão

Apesar de o preço unitário de obinutuzumabe e o custo de tratamento inicial de GCLb serem superiores ao de RCLb, OCLb e Clb, a utilização do regime de tratamento de 1L com GCLb em pacientes com LLC pode promover benefícios econômicos em longo prazo, consequentes dos resultados clínicos favoráveis da associação de GCLb no tratamento da LLC, sendo esta capaz de postergar, de maneira significativa, o início das terapias de 2L e, assim, diluir os custos iniciais de tratamento em 1L e evitar os custos excessivos com terapias de 2L.

Referências bibliográficas

- Casado LF, Burgos A, González-Haba E, Loscertales J, Krivasi T, Orofino J, et al. Economic evaluation of obinutuzumab in combination with chlorambucil in first-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016;8:475-84.
- Dighiero G. Unsolved issues in CLL biology and management. *Leukemia.* 2003;17(12):2385-91.
- Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2009;114(16):3382-91.
- GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Leukeran (clorambucila) [Bula], 2015.
- Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014;370(12):1101-10.
- Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepretre S, Montero LFC, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia.* 2015a;29(7):1602-4.
- Goede V, Fischer K, Bosch F, Follows G, Frederiksen H, Cuneo A, et al. Updated survival analysis from the CLL11 Study: obinutuzumab versus rituximab in chemoimmunotherapy-treated patients with chronic lymphocytic leukemia. 57th Annual Meeting and Exposition American Society of Hematology. 2015b; Abstract 1733.
- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2015;90(5):446-60.

- Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-74.
- Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, Milligan D, Sayala HA, Moreton P, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1236-41.
- Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1873-83.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção populacional 2013: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [Internet]. 2013. Disponível em: http://ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil [Internet]. 2016. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/defaulttabpdf_brasil.shtm.
- Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Imbruvica (ibrutinibe) [Bula], 2016.
- Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012;26(1):149-57.
- Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Caderno de Informações da Saúde Suplementar – beneficiários, operadoras e planos. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2016a. 67p.
- Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. 2017. Disponível em: <https://goo.gl/tKtAeQ>.
- Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de procedimentos e eventos em saúde. Anexo II: Diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar. Brasília: ANS; 2016b. 128p.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132p.
- Moreau I (ed.). Chronic Lymphocytic Leukemia: new research. New York: Nova Biomedical; 2008. 263p.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia. 2015. 52p.
- Paloni E. Direct medical cost (DMC) of treating chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients in the private healthcare system in Brazil: Results from a 24-month retrospective analysis of an administrative database. ISPOR Washington 2016. 2016. p. PCN75.
- Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). pCODR Final Clinical Guidance Report – Obinutuzumab (Gazyva) for Chronic Lymphocytic Leukemia. 2015. 63p.
- Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. MabThera (rituximabe) [Bula], 2016.
- Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Gazyva (obinutuzumab) [Bula], 2017.
- 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;13(3):279-87.
- Rodrigues CA, Gonçalves MV, Ikoma MRV, Lorand-Metze I, Pereira AD, Farias DLC de, et al. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016;38(4):346-57.
- Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 1995;333(16):1052-7.
- Soini E, Hautala A, Poikonen E, Becker U, Kytälä M, Martikainen J. Cost-effectiveness of First-line Chronic Lymphocytic Leukemia Treatments When Full-dose Fludarabine Is Unsuitable. *Clin Ther*. 2016;38(4):889-904. e14.
- Stephens JM, Gramegna P, Laskin B, Botteman MF, Pashos CL. Chronic lymphocytic leukemia: economic burden and quality of life: literature review. *Am J Ther*. 2005;12(5):460-6.
- Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Heal*. 2014;17(1):5-14.
- Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. *Cancer*. 1997;80(7):1273-83.