

Custo-efetividade do dasatinibe versus nilotinibe no tratamento de segunda linha da leucemia mieloide crônica (LMC) na perspectiva do Sistema Privado de Saúde do Brasil

Cost-effectiveness of dasatinib versus nilotinib for the second-line treatment of patients with chronic myeloid leukemia (CML) under the Brazilian Private Healthcare System.

Rafael Araujo¹, Kélem de Nardi Chagas², Camila Nabeshima³,
Camila Pepe⁴, Graziela Bernardino⁵, Bonnie Donato⁶

Palavras-chave:

leucemia mieloide crônica,
dasatinibe, nilotinibe,
custo-efetividade

RESUMO

INTRODUÇÃO: A LMC é caracterizada por uma excessiva proliferação da linhagem mieloide, seguida por uma perda progressiva da diferenciação celular. Esta doença está associada a significativo impacto sobre a saúde dos pacientes e econômico, o qual está fortemente associado aos custos do tratamento medicamentoso. O tratamento padrão atual em primeira linha é o imatinibe, entretanto uma parcela dos pacientes desenvolve resistência ou intolerância a esta droga. Dasatinibe e nilotinibe têm demonstrado eficácia nesta população, e são incorporados à prática clínica como tratamentos de segunda linha. **OBJETIVO:** Avaliar o custo-efetividade do uso de dasatinibe na segunda linha de tratamento de pacientes com LMC resistentes ou intolerantes ao imatinibe sob o Sistema Suplementar de Saúde (SSS). **MÉTODO:** Foi desenvolvido um modelo de Markov que simulou o tratamento da condição clínica avaliada. No modelo os pacientes podem permanecer estáveis na fase crônica, progredir para as fases acelerada e blástica, morrer ou ter eventos adversos relacionados ao tratamento. Os custos de medicamentos e eventos foram obtidos da lista CMED (PF - Preço Fábrica 0%) e Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) de 2010 com atualização de custos para 2013. O desfecho considerado foi QALYs. **RESULTADOS:** Os resultados foram divididos em dois cenários. O cenário base considerou um horizonte *lifetime* e o cenário alternativo, 4 anos. Ambos os cenários apresentaram um ganho de efetividade e economia relevante de recursos quando comparado ao nilotinibe, apresentando cenários cost-saving. Além disso, o tratamento com dasatinibe na fase crônica, a qual os pacientes permanecem por mais tempo, apresentou o menor custo mensal comparado ao nilotinibe, sendo de R\$ 7.928,10 para dasatinibe (100 mg) e R\$ 9.980,40 para nilotinibe. **CONCLUSÃO:** Os resultados demonstram uma vantagem em termos de custo-efetividade de dasatinibe em relação ao nilotinibe tanto no cenário base quanto no alternativo. A análise de impacto orçamentário sugere que o dasatinibe pode trazer economia significativa de recursos.

Recebido em: 28/10/2014 – Aprovado para publicação em: 11/12/2014

1. Coordenador de Farmacoeconomia, Departamento de Farmacoeconomia, Bristol-Myers Squibb, São Paulo, Brasil.

2. Diretora Associada Divisão Médica, Departamento Médico, Bristol-Myers Squibb, São Paulo, Brasil

3. Estagiária de Farmacoeconomia, Departamento de Farmacoeconomia, Bristol-Myers Squibb, São Paulo, Brasil.

4. Diretora de Projetos, MedInsight, São Paulo, Brasil.

5. Gerente de Farmacoeconomia, Departamento de Farmacoeconomia, Bristol-Myers Squibb, São Paulo, Brasil.

6. Diretora de Farmacoeconomia, Departamento de Farmacoeconomia, Bristol-Myers Squibb, Wallingford, CT, EUA.

Instituição onde o trabalho foi executado: Medinsight Decisions in Health Care – Empresa do Grupo Resulta

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

Conflito de interesses: Rafael Araujo, Kélem de Nardi Chagas, Camila Nabeshima, Graziela Bernardino e Bonnie Donato são funcionários da Bristol-Myers Squibb.

Autor correspondente: Rafael Araujo, Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio - São Paulo – SP - CEP 04719-002, Tel.: +55 11 3882-2250, Fax: +55 11 3882-2024, e-mail: rafael.araujo@bms.com

Keywords:

chronic myeloid leukemia, dasatinib, nilotinib, cost-effectiveness

ABSTRACT

INTRODUCTION: CML is noted for an excessive proliferation of myeloid lineage, followed by aggressive loss of cellular differentiation. This disease is associated with significant health and economic burden, which is driven greatly by the costs associated with drug treatments. Treatment with imatinib is the current standard of care, however some patients become resistant or intolerant to imatinib. Dasatinib and nilotinib have proven efficacy in this population, and are incorporated into the clinical practice as second-line treatment. **OBJECTIVE:** Evaluate the cost-effectiveness of dasatinib as second line treatment for patients with CML intolerant or resistant to imatinib on supplementary health system (SSS). **METHOD:** A Markov model was developed to simulate the treatment of the evaluated clinical condition. In the model patients can remain stable in the chronic phase, progress to the accelerated and blast phases, die or have adverse events related to treatment. The costs of medications and side events were obtained from CMED (PF 0%) and CBHPM 2010 updated to 2013 costs. The outcome of the analysis was QALYs. **RESULTS:** The results were divided into two scenarios. The base scenario considered a lifetime horizon and the alternative scenario considered four years. Both scenarios presented a gain of effectiveness and relevant resource savings when compared to nilotinib, representing cost-saving scenarios. Furthermore, treatment with dasatinib in chronic phase, in which patients remain for a longer period, revealed the lowest monthly cost compared to nilotinib, R\$ 7,928.10 for dasatinib (100 mg) and R\$ 9,980.40 for nilotinib. **CONCLUSION:** The results demonstrate an advantage in terms of cost-effectiveness of dasatinib compared to nilotinib in the base and alternative scenarios. The budget impact analysis suggests that dasatinib can bring significant economy of resources.

Introdução

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal que expande e transforma células progenitoras hematopoiéticas em clones neoplásicos. A doença tem início de modo indolente (fase crônica), na qual linhagens de células mieloides na medula óssea e no sangue periférico proliferam. Se não tratada, a doença inexoravelmente progride para as fases mais avançadas, nas quais um grande número de células ainda imaturas, chamadas de blastos, aparecem na medula óssea e no sangue periférico. Esta desordem mieloproliferativa é consequência de uma mutação adquirida, que afeta as células-tronco hematopoiéticas. A mutação resulta de uma translocação balanceada entre os cromossomos 9 e 22, tendo como resultante o cromossomo Philadelphia (Faderl *et al.*, 1999).

O cromossomo Philadelphia carrega um novo gene mutante chamado de *BCR-ABL* e codifica uma proteína, a BCR-ABL, que possui atividade tirosino quinase e é capaz de interferir na cascata de sinalização celular das células hematopoiéticas. Sendo uma anormalidade clonal, todos os progenitores mieloides possuirão essa mesma anomalia genética, que se expandirá em diferentes estágios de maturação, sendo liberados prematuramente no sangue periférico e, posteriormente, infiltrando-se em tecidos extramedulares. Dessa forma, a atividade da proteína BCR-ABL é crítica para a atividade oncogênica, que dá origem ao complexo quadro clínico observado na leucemia mieloide crônica (Faderl *et al.*, 1999).

A LMC é uma doença progressiva, dividida em três fases clínicas distintas: a fase inicial ou crônica, a fase acelerada e a fase mais avançada denominada de crise blástica, na qual

os pacientes apresentam uma sobrevida média inferior a seis meses. Quanto ao diagnóstico, 85% dos pacientes são diagnosticados na fase crônica e cerca de 15% em fase acelerada e crise blástica. Sem tratamento adequado, a doença progride da fase crônica para a fase acelerada, após a qual a maioria dos pacientes passa para a fase mais agressiva denominada crise blástica. A progressão entre as fases da doença está associada à piora do prognóstico e sintomas. Portanto, é esperado que com a progressão da doença os pacientes necessitem de cada vez mais recursos médicos, particularmente nas fases mais avançadas (Faderl *et al.*, 1999; Sawyers, 1999; Kulpeng *et al.*, 2014).

A incidência anual de LMC é cerca de dois casos para cada 100 mil habitantes, representando aproximadamente 15% a 20% de todas as leucemias (Bortolheiro & Chiattonne, 2008). No Brasil a LMC atinge uma população relativamente jovem, sendo que a mediana de idade ao diagnóstico varia de 40 a 45 anos (De Campos *et al.*, 2010).

Desde a última década, o imatinibe, o primeiro inibidor de tirosina quinase (TKI) disponível, tem sido amplamente empregado como tratamento de primeira linha (Jabbour *et al.*, 2011). Apesar de sua alta eficácia, cerca de 20% a 30% dos pacientes com LMC desenvolvem resistência ou intolerância ao tratamento com imatinibe (Deremer *et al.*, 2008; Kantarjian *et al.*, 2009b; Ghatneka *et al.*, 2010). Mais recentemente, surgiram os TKIs de segunda geração dasatinibe e nilotinibe que podem ser empregados no tratamento de pacientes com LMC resistentes ou intolerantes ao imatinibe. Diversos estudos demonstraram que o tratamento com dasatinibe e nilotinibe possui taxas de sucesso superiores ao uso de imatinibe em altas doses (Kulpeng *et al.*, 2014).

A qualidade de vida dos pacientes com LMC está fortemente associada com o estado de saúde do indivíduo. Pacientes com LMC na fase crônica, tendem a permanecer relativamente livres de sintomas físicos, entretanto aspectos psicológicos, como ansiedade, podem influenciar o estado geral de saúde do paciente (Taylor & Scuffham, 2009). Existem muitos fatores que podem contribuir para a qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) do paciente com leucemia mieloide crônica. Entre estes podemos incluir a resposta do paciente ao tratamento, os efeitos adversos da terapia, as consequências físicas da doença em si, assim como efeitos fisiológicos. Foi sugerido que um forte determinante da HRQoL em leucemia crônica é a reação à incerteza de ter que viver com a doença (Bertero *et al.*, 1997; Dalziel *et al.*, 2004).

Estudos sobre o impacto econômico da LMC demonstraram que os gastos com medicamentos e o manejo dos eventos adversos relacionados às terapias representam grande parte dos gastos totais da LMC (Bouwman *et al.*, 2009; Wu *et al.*, 2010). Diante deste contexto, torna-se relevante o desenvolvimento de estudos farmacoeconômicos comparando os TKIs de segunda geração no tratamento de pacientes com LMC resistentes ou intolerantes ao imatinibe.

Objetivo

Realizar uma análise de custo-efetividade do uso de dasatinibe versus nilotinibe no tratamento de pacientes com LMC resistentes ou intolerantes ao imatinibe (2ª linha de tratamento).

Método

Adotou-se para este estudo a análise de custo-efetividade, uma vez que o modelo objetivou comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde envolvidos no tratamento de pacientes com LMC com o uso de dasatinibe comparado ao uso do nilotinibe, sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS).

Os desfechos clínicos foram coletados por meio de revisão de literatura realizada a partir das bases de dados Pubmed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, LILACS (via BVS) e CRD (Centre for Reviews and Dissemination - York University/UK) em busca de revisões sistemáticas publicadas até o período de 02/04/2014.

Para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos foi elaborado um modelo de Markov que simulou o tratamento da condição clínica avaliada. Todos os pacientes iniciaram no modelo em fase crônica após falha de tratamento com imatinibe devido à resistência ou intolerância. Na fase inicial do estudo os pacientes são avaliados em 12 meses e a melhor resposta ao tratamento é determinada e classificada em: Sem Resposta (SR), Resposta Hematológica Completa (RHC), Resposta Citogenética Parcial (RCP) e Resposta Citogenética Completa (RCC). Durante a fase inicial, os pacientes

podem permanecer estáveis na fase crônica, progredir para as fases acelerada e blástica, morrer ou ter eventos adversos relacionados ao tratamento (Figura 1).

Após a fase inicial com a definição da melhor resposta inicial ao tratamento, todos os pacientes SR migraram para o cuidado paliativo. Nessa segunda fase os pacientes podem permanecer estáveis, progredir ou morrer.

Nenhum dos estados é reversível, exceto pela ocorrência de eventos adversos (i.e.: a progressão da doença é irreversível). Uma vez que a doença progride, não é considerada a possibilidade do paciente retornar à fase crônica. Estudos mostram que a resposta inicial ao tratamento (em 12 meses) está associada à evolução do paciente a longo prazo (Milojkovic *et al.*, 2010; Marin *et al.*, 2005).

Para o dasatinibe a progressão ocorrerá da fase crônica para a fase acelerada e depois para a fase blástica, sendo que os pacientes que progredem passam a tomar uma dose de 140 mg por dia, além de aumentar a frequência de exames conforme o avanço da doença. Para o nilotinibe a progressão ocorrerá da fase crônica para a fase acelerada e depois para a fase blástica. Durante as fases crônica e acelerada, o paciente continua o tratamento padrão de nilotinibe, 800 mg por dia, e ao atingir a fase blástica o paciente passa a se tratar com 140 mg de dasatinibe por dia, uma vez que apenas o dasatinibe está aprovado como tratamento para esta fase da doença.

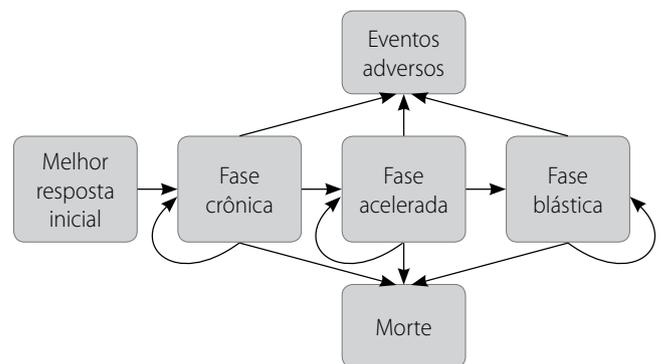


Figura 1. Estrutura do Modelo de Markov adotado para a presente análise

Análise de sensibilidade

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza. Portanto, foram realizadas análises de sensibilidade univariada e probabilística para melhor compor o resultado da análise.

Impacto orçamentário

As análises econômicas em saúde, tais como as análises de custo-efetividade, são ferramentas eficientes utilizadas por formuladores de políticas de saúde e financiadores de saúde

para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros limitados, porém, não são capazes de responder às questões específicas de financiamento para o objeto da análise. Por isso, foi elaborada uma análise de impacto orçamentário, com a qual o financiador poderá estimar a partir do número de pacientes com LMC em segunda linha de tratamento, qual será a necessidade de comprometimento de recursos para viabilizar a incorporação do tratamento com dasatinibe ao SSS.

Descrição e parâmetros gerais do modelo

Como ocorre no desenvolvimento de modelos de custo-efetividade, os dados de entrada do modelo, chamados de parâmetros, foram coletados de diversas fontes. Dados de eficácia, aqueles relacionados à efetividade dos comparadores, foram obtidos dos estudos de Shah e colaboradores (Shah *et al.*, 2010), Kantarjian e colaboradores (Kantarjian *et al.*, 2009a) e Cortes e colaboradores (Cortes *et al.*, 2010).

Os dados referentes à melhor resposta inicial foram retirados dos estudos acima citados e utilizados como balizadores iniciais para determinar as curvas de sobrevida livre de progressão dos pacientes (em longo prazo) de acordo com a resposta obtida ao tratamento (Tabela 1).

Os dados de sobrevida livre de progressão na fase crônica, obtidos do estudo de Shah e colaboradores (Shah *et al.*, 2010), dependem apenas da resposta inicial do paciente, independentemente do tratamento. O estudo base acompanhou os pacientes por 4 anos. Para o acompanhamento por tempo maior que este período considerou-se a curva de Weibull ajustada e seus dados podem ser vistos na Tabela 2.

Para a resposta hematológica completa, citogenética parcial e citogenética completa, todos os pontos da tabela foram utilizados para ajustar as curvas de sobrevida livre de progressão para uma curva de Weibull. Para os pacientes sem resposta foi utilizado um método diferente de ajuste, pois ao ajustá-la para a curva de Weibull, a mesma apresentou mais sobreviventes do que a curva de pacientes com resposta hematológica completa, um comportamento não esperado para estes pacientes. Para o ajuste, utilizou-se o complementar da sobrevida livre de progressão em 48 meses (74,90%), que foi convertido em uma taxa mensal, distribuída em 48 meses (2,92%). A taxa

Tabela 1. Melhor resposta inicial na comparação entre dasatinibe e nilotinibe

Fase Crônica	Dasatinibe*	Nilotinibe**
Sem Resposta	8,1%	6,0%
Resposta Hematológica Completa	33,1%	35,0%
Resposta Citogenética Parcial	15,3%	18,0%
Resposta Citogenética Completa	43,5%	41,0%

*Shah e colaboradores (Shah *et al.*, 2010),

**Kantarjian e colaboradores (Kantarjian *et al.*, 2009)

Tabela 2. Sobrevida livre de progressão na fase crônica

Mês	SR	RHC	RCP	RCC
0	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
6	30,0%	94,9%	100,0%	100,0%
12	30,0%	84,1%	94,4%	98,2%
18	30,0%	77,7%	83,3%	98,2%
24	30,0%	63,6%	83,3%	94,2%
30	30,0%	55,9%	83,3%	94,2%
36	30,0%	38,7%	77,8%	94,2%
42	25,8%	25,8%	71,3%	94,2%
48	24,1%	25,8%	59,4%	94,2%

SR: Sem Resposta; RHC: Resposta Hematológica Completa; RCP: Resposta Citogenética Parcial; RCC: Resposta Citogenética Completa

mensal foi aplicada, ciclo a ciclo, em todo o horizonte do estudo. Ao utilizar as curvas, descontou-se a progressão e a mortalidade desses grupos, como pode ser visto na Figura 2.

Os dados de sobrevida na fase acelerada, obtidos do estudo de Kantarjian e colaboradores (Kantarjian *et al.*, 2009c), podem ser vistos na Tabela 3. A progressão da fase crônica para a fase acelerada foi calculada multiplicando o complementar da sobrevida livre de progressão da fase crônica pela sobrevida livre de progressão da fase acelerada. Para isso realizou-se um ajuste dos pontos obtidos no estudo em uma curva de Weibull. As curvas de sobrevida ajustadas podem ser vistas na Figura 3.

Os dados de tempo médio de sobrevida na fase blástica foram obtidos do estudo de Cortes e colaboradores de 2008 (Cortes *et al.*, 2008) e apresentam um valor médio de sobre-

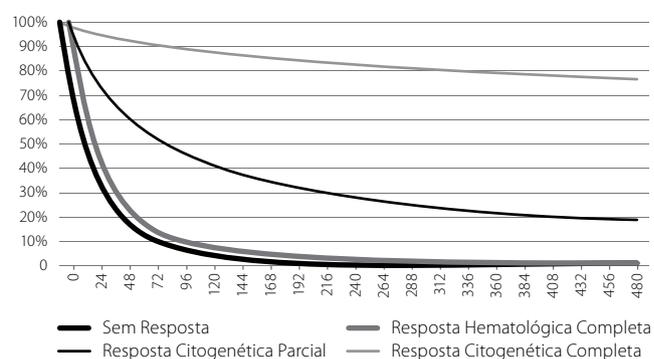


Figura 2. Ajuste da curva de sobrevida livre de progressão (Weibull)

Tabela 3. Sobrevida na fase acelerada no primeiro e segundo ano de acompanhamento

Mês	Sobrevida livre de progressão	Sobrevida geral
12	68,00%	78,00%
24	51,00%	63,00%

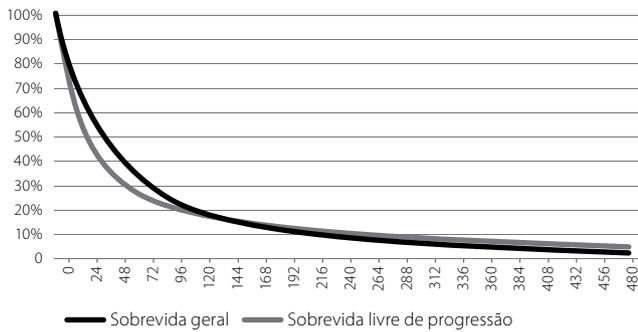


Figura 3. Sobrevida ajustada (fase acelerada)

Tabela 4. Dados de utilidade sobre estados de saúde e perda de utilidade em relação aos eventos adversos

Estado de Saúde	Utilidade
Crônico (sem resposta)	0,68
Crônico (com resposta)	0,85
Fase acelerada	0,5
Progressão	0,31

Evento Adverso	Perda de Utilidade	Custo
Anemia	-0,366	R\$ 60,96
Trombocitopenia	-0,366	R\$ 72,93
Diarreia	-0,29	R\$ 142,80
Náusea/Vômito	-0,29	R\$ 201,45
Neutropenia	-0,21	R\$ 3.386,14
Rash cutâneo e Prurido	-0,113	R\$ 9,95
Artralgia	-0,05	R\$ 21,84
Cefaleia	-0,05	R\$ 14,03
Constipação	-0,05	R\$ 1,89
Derrame pericárdico	-0,05	R\$ 2.421,50
Derrame pleural	-0,05	R\$ 461,32
Dispneia	-0,05	R\$ 408,00
Dor abdominal	-0,05	R\$ 5,52
Dor musculoesquelética	-0,05	R\$ 18,13
Edema periférico	-0,05	R\$ 5,93
Elevação da lipase/ Amilase/Pancreatite	-0,05	R\$ 77,58
Elevação de ALT/AST	-0,05	R\$ 77,58
Elevação de bilirrubina total	-0,05	R\$ 77,58
Fadiga	-0,05	R\$ 0,00
Hemorragia gastrointestinal	-0,05	R\$ 6.582,18
Hemorragia no sistema nervoso central	-0,05	R\$ 7.804,07
Hiperglicemia	-0,05	R\$ 114,07
Hipocalcemia	-0,05	R\$ 114,21
Hipofosfatemia	-0,05	R\$ 77,58
Qualquer evento cardíaco (Infarto, Arritmia)	-0,05	R\$ 6.151,38

vida de 11,8 meses. Portanto, para a taxa de mortalidade da fase blástica utilizou-se 12 meses (arredondamento) como balizador, considerando que na média os pacientes nesta fase morrem em 12 meses, ajustamos esta probabilidade para uma probabilidade mensal de 5,9463%.

Dados de utilidade ou *utilities* são utilizados para se quantificar a qualidade de vida de um paciente relacionado ao peso de se carregar uma doença. Um *utility* igual a zero representa a morte, enquanto um *utility* igual a um representa o paciente em estado de saúde plena.

Os dados de *utility* utilizados no modelo são provenientes de estudo de Szabo e colaboradores (Szabo *et al.*, 2009). Neste estudo a classificação para os estados de saúde das fases de LMC e a resposta (com ou sem resposta) foram coletadas a partir de uma amostra representativa de 100 indivíduos não afetados (população leiga) do Reino Unido, sendo os dados coletados de pacientes com e sem resposta de cronicidade, em fase de progressão e de morte. Os dados estão apresentados na Tabela 4, juntamente com as perdas de utilidade que foram representadas pelos eventos adversos.

Todos os paciente que não respondem ao tratamento de segunda linha passam para o tratamento da terceira linha. No sistema suplementar de saúde o tratamento consiste em transplante de medula óssea e cuidado paliativo realizado mensalmente pelos hospitais. Os dados dessa terceira linha de tratamento foram obtidos através do estudo de Szabo e colaboradores (Szabo *et al.*, 2009) e a porcentagem de utilização pode ser vista na Tabela 5.

Uma vez que a análise excede o período de um ano, aplicou-se uma taxa de desconto de 5% ao ano sobre os custos e valores de efetividade. A aplicação desta taxa de desconto empregada neste modelo segue as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (Ministério da Saúde, 2009).

Tabela 5. Terceira linha de tratamento – Suplementar

Tratamento	Porcentagem (%)
Transplante de medula óssea*	30,80%
Transplante de medula óssea	100,00%
Cuidado paliativo no Hospital (mensal)**	69,20%
Internação hospitalar	14,00%
Consulta médica	3,70%
Exame químico do sangue	3,70%
Tomografia computadorizada do tórax	0,30%
Ressonância magnética do abdome superior	0,20%
Transfusão de sangue	37,80%
Aspiração da medula óssea	50,00%

* Procedimento único, realizado em 30,8% dos pacientes sem respostas após a definição da melhor resposta inicial.

** Todos os pacientes sem resposta receberam os cuidados paliativos do 13º ciclo até o final do horizonte de tempo.

Dados de custo

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados ao tratamento medicamentoso, exames e procedimentos e o tratamento de eventos adversos.

Para se determinar o padrão de uso de recursos no tratamento medicamentoso, utilizaram-se as recomendações do estudo de Szabo e colaboradores (Szabo *et al.*, 2009) para os cuidados paliativos e transplante de medula óssea e as recomendações de bula para nilotinibe e dasatinibe. Desta forma, os seguintes padrões de tratamento foram adotados:

Dasatinibe:

- Fase crônica: Uma dose de 100 mg por dia.
- Fase acelerada ou blástica: Uma dose de 140 mg por dia.

Nilotinibe:

- Fase Crônica e Acelerada: Duas doses de 200 mg duas vezes ao dia (800 mg OD).
- Fase blástica: uma dose de 140 mg de dasatinibe por dia

Cuidado Paliativo:

- Internação hospitalar
- Consulta médica
- Exame químico do sangue
- Tomografia computadorizada do tórax
- Ressonância magnética do abdome superior
- Transfusão de sangue
- Aspiração da medula óssea

Os dados de custo dos medicamentos foram obtidos a partir da lista CMED (CMED, 2014) atualizada em julho de 2014, considerando o PF (Preço Fábrica) 0%. A partir dos regimes posológicos e dos custos unitários, foi possível calcular o custo mensal de tratamento para cada uma das drogas, conforme a Tabela 6. Considerou-se o custo de tratamento por ciclo mensal, sendo o custo do dasatinibe equivalente a R\$ 7.928,10 (100 mg) e R\$ 11.920,38 (140 mg) e o custo do nilotinibe equivalente a R\$ 9.980,40 (800 mg/dia).

O custo de acompanhamentos (procedimentos e exames) dos pacientes com leucemia mieloide crônica em uso de inibidores de tirosina quinase (TKIs) foram obtidos a partir da tabela da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) de 2010 com atualização para

Tabela 6. Custo da terapia medicamentosa (Mensal)

Terapia	Posologia	Comprimidos/ Mês	Custo Unitário	Custo Total
Dasatinibe (100 mg)	1 dose/dia	30	R\$ 264,27	R\$ 7.928,10
Dasatinibe (140 mg)	1 dose/dia	30	R\$ 397,35	R\$ 11.920,38
Nilotinibe	4 dose/dia	120	R\$ 83,17	R\$ 9.980,40

Tabela 7. Custo de acompanhamento de pacientes com leucemia mieloide crônica em 2ª linha de tratamento

Exame	Fonte
Consulta	R\$ 71,68
Hemograma com contagem de plaquetas ou frações	R\$ 13,32
Citogenética de medula óssea	R\$ 479,93
Coleta de biópsia de medula óssea por agulha	R\$ 504,93
Cromossomo philadelfia, pesquisa	R\$ 457,44
Imunofenotipagem para classificação de leucemias	R\$ 761,96
Citoquímica para classificar leucemia	R\$ 21,81
Radiografia (Tórax - 2 incidências)	R\$ 51,74
Tomografia computadorizada (Tórax)	R\$ 519,72
Endocrinologia laboratorial (Proteína C reativa)	R\$ 17,86
ECG de alta resolução	R\$ 55,06
Endoscopia digestiva alta	R\$ 392,57
Funções hepáticas	R\$ 77,58
Análise de DNA por sonda, ou PCR por locus, por amostra	R\$ 377,96
Procedimento	Preço
Punção Lombar	R\$ 107,52
Transfusão de Sangue	R\$ 838,61
Transfusão de Plaquetas	R\$ 793,16

2013 (CBHPM, 2013). A Tabela 7 apresenta os padrões de uso, custos unitários e custo total de acompanhamento para os exames e procedimentos, respectivamente.

Em relação aos procedimentos, vale ressaltar que a punção lombar é um procedimento utilizado apenas na fase blástica e tem por objetivo a aspiração do líquido para exame citológico e também para injeção de quimioterapia com a finalidade de impedir o aparecimento (profilaxia) de células leucêmicas no SNC ou para destruí-las quando existir doença (meningite leucêmica) nesse local. Portanto, esse procedimento difere do procedimento de biópsia de medula óssea, que é utilizado em exames de diagnósticos e de acompanhamento da doença.

A terceira linha de tratamento compete ao transplante de medula óssea, entretanto, como o transplante não é acessível a todos os pacientes, a conduta adotada por hospitais é o cuidado paliativo. O custo da terceira linha de tratamento pode ser visto na Tabela 8.

Resultados

Os resultados foram divididos em dois cenários. No cenário base da análise considerou-se como desfecho principal os

Tabela 8. Custo do tratamento de leucemia mieloide crônica de 3ª linha no Sistema Suplementar de Saúde

Tratamento	Porcentagem (%)	Custo	Custo Ponderado
Transplante de medula óssea	30,80%	R\$ 174.029,86 ¹	R\$ 53.601,20
Cuidado paliativo	69,20%	R\$ 834,91	R\$ 577,76
Internação hospitalar	14,00%	R\$ 1.845,58 ²	R\$ 258,38
Consulta médica	3,70%	R\$ 71,68	R\$ 2,65
Exame químico do sangue	3,70%	R\$ 21,81	R\$ 0,81
Tomografia computadorizada do tórax	0,30%	R\$ 519,72	R\$ 1,56
Ressonância magnética do abdome superior	0,20%	R\$ 1.025,77	R\$ 2,05
Transfusão de sangue	37,80%	R\$ 838,61	R\$ 317,00
Aspiração da medula óssea	50,00%	R\$ 504,93	R\$ 252,47

¹Kerbaux FB, Morelli LR, Andrade CT, Lisboa LF, Neto MC, Hameschlak N. Preditores de mortalidade e custo de transplante de células-tronco hematopoiéticas. Einstein (São Paulo) vol. 10 nº 1. ²Pesquisa UNIDAS 2012.

anos de vida salvos ajustados à qualidade, em um horizonte *lifetime*. Analisou-se um cenário alternativo, no qual avaliou-se o período de acompanhamento do estudo de Shah e colaboradores, considerando-se um horizonte de quatro anos. Os resultados estão apresentados na Tabela 9. Os resultados do tratamento de pacientes intolerantes ou resistentes a imatinibe (2ª linha) com dasatinibe em ambos os cenários apresentam um ganho de efetividade e apresentam economia relevante de recursos quando comparado a nilotinibe.

Na tabela de resultados em ambos os cenários, nota-se que os custos que mais impactam na redução de gastos com o tratamento de dasatinibe comparado ao nilotinibe são os custos com medicamentos. Além disso, os custos inferiores com os eventos adversos em comparação ao nilotinibe contribuem para reduzir um pouco mais o custo total.

Na análise econômica houve um aumento no custo de tratamento pós-falha e no custo de utilização de recursos de acompanhamento (exames e procedimentos relacionados à terapia) do dasatinibe se comparado com o nilotinibe. Esse aumento é explicado devido à maior sobrevida dos pacientes que utilizam o dasatinibe, os quais acabam utilizando mais os recursos por estarem vivos.

Análise de sensibilidade univariada

As análises de sensibilidade univariadas consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes. Neste caso, os parâmetros considerados

Tabela 9. Resultados de custo-efetividade (QALY): Dasatinibe como tratamento de 2ª linha da LMC comparado ao nilotinibe

Custo-efetividade (QALY): Horizonte = Lifetime			
Desfechos	Dasatinibe	Nilotinibe	Incremental
Custo com Medicamento	R\$ 996.316,19	R\$ 1.184.727,83	-R\$ 188.411,64
Custo com Eventos Adversos	R\$ 139.466,35	R\$ 145.154,45	-R\$ 5.688,10
Custo com Tratamento pós falha (3ª Linha)	R\$ 3.827,22	R\$ 2.847,46	R\$ 979,77
Outros Custos	R\$ 156.054,13	R\$ 153.832,68	R\$ 2.221,45
Custo Total	R\$ 1.295.663,90	R\$ 1.486.562,42	-R\$ 190.898,52
QALYs	6,13	5,41	0,72

Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI) (R\$/QALY)

Cost-saving			
Anos de Vida	9,86	9,71	0,15
Sobrevida Livre de Progressão	9,10	8,95	0,15

Custo-efetividade (QALY): Horizonte = 4 anos

Desfechos	Dasatinibe	Nilotinibe	Incremental
Custo com Medicamento	R\$ 330.217,69	R\$ 397.928,84	-R\$ 67.711,14
Custo com Eventos Adversos	R\$ 46.185,19	R\$ 48.716,79	-R\$ 2.531,60
Custo com Tratamento pós falha (3ª Linha)	R\$ 3.560,62	R\$ 2.649,10	R\$ 911,52
Outros Custos	R\$ 53.777,12	R\$ 53.063,84	R\$ 713,28
Custo Total	R\$ 433.740,62	R\$ 502.358,57	-R\$ 68.617,95
QALYs	2,01	1,80	0,21

Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI) (R\$/QALY)

Cost-saving			
Anos de Vida	3,25	3,25	0,01
Sobrevida Livre de Progressão	3,01	3,01	0,00

críticos foram variados a partir do seu valor no cenário base, para valores limite, e os resultados obtidos para o custo por ano de vida salvo foram documentados para avaliar a robustez dos resultados encontrados no cenário base da análise.

Os principais parâmetros considerados na análise de sensibilidade foram os que apresentaram uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) 50% maior que seu valor no cenário base.

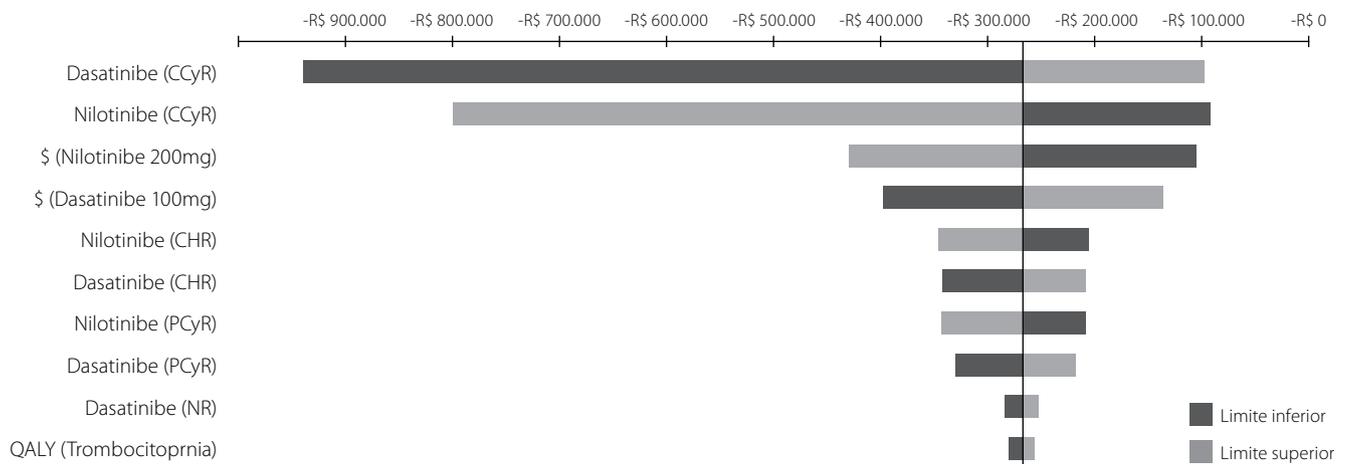


Figura 4. Diagrama de tornado: dasatinibe como tratamento de 2ª linha da Leucemia Mieloide Crônica comparado ao nilotinibe

Os resultados da análise de sensibilidade univariada mostraram que a variável com maior impacto sobre os resultados foi a resposta citogenética completa (CCyR) do dasatinibe, que no limite superior obteve uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) igual a -R\$ 96.508,64. Já no sentido contrário, definindo o dasatinibe (CCyR) igual ao limite inferior definido na análise, obteve-se uma razão de custo-efetividade incremental igual a -R\$ 939.311,04 e a resposta citogenética do nilotinibe no limite superior obteve uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) igual a -R\$ 798.089,10. Já no sentido contrário, definindo o nilotinibe (CCyR) igual ao limite inferior definido na análise, obteve-se uma razão de custo-efetividade incremental igual a -R\$ -92.296,12.

Os demais parâmetros apresentaram menor impacto sobre os resultados, como apresentado graficamente no Diagrama de Tornado da Figura 4.

Análise de sensibilidade probabilística

Em uma análise de sensibilidade probabilística, diferente do seu par univariado, todas as variáveis são modificadas por iteração, de acordo com distribuições de probabilidade pré-definidas. Para os parâmetros de custo atribuiu-se a distribuição de probabilidade Gama, para as taxas de eventos clínicos foi atribuída a distribuição Beta e Normal referente ao tempo médio de sobrevida. Para esta foram geradas 1.000 iterações, cada uma delas representando um paciente com LMC realizado com variações dos parâmetros acima mencionados. Os resultados da análise de sensibilidade probabilística estão apresentados na Figura 5, a qual revela que 72,7% dos resultados permaneceram no quadrante 4, representando resultados com uma efetividade incremental superior e um custo incremental menor; e 14,9% dos resultados permaneceram no quadrante 1, representando resultados com

uma efetividade incremental superior e um custo incremental maior. Os demais resultados permaneceram nos quadrantes 2 e 3, sendo equivalentes a 12,4%.

Análise de impacto orçamentário

A população elegível foi determinada a partir de levantamento de dados no DATASUS e projetada para o mercado privado considerando-se a taxa de cobertura proposta de 7% (DATASUS, 2013). Para isso foram selecionados o total de pacientes únicos em tratamento entre os anos de 2008 a 2013 e projetados até 2019, considerando a diferença entre dois anos. Os pacientes elegíveis foram selecionados a partir do procedimento 0304030228 – Quimioterapia do Paciente com Leucemia Mieloide Crônica em Fase Crônica – Marcador Positivo – 2ª linha. Após determinar as funções mais adequadas, seguiu-se então para uma projeção

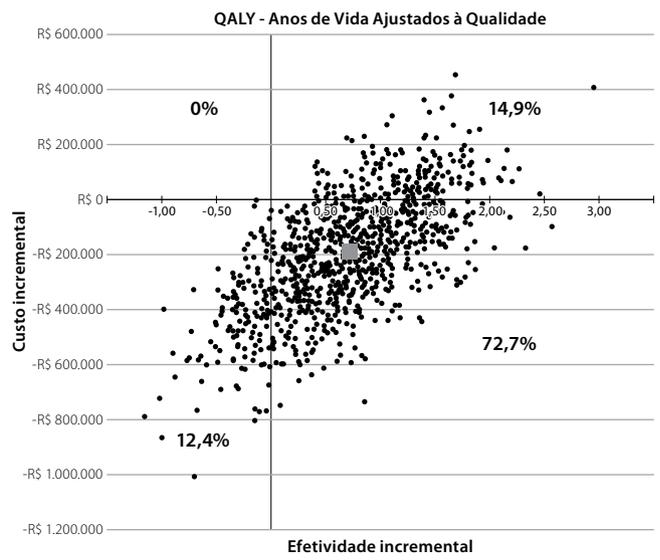


Figura 5. Resultado da análise de sensibilidade probabilística

do volume de novos pacientes nos anos futuros. Os novos pacientes foram considerados como a diferença entre dois anos. O fluxo de pacientes utilizado ao longo de 5 anos pode ser visto na Tabela 10.

Neste cenário não considerou-se o *market share* dos medicamentos. Desta forma, assumiu-se que o dasatinibe passaria a ter 100% do mercado após a incorporação. Por conseguinte, os custos anuais de tratamento retirados do modelo econômico acima demonstrado foram multiplicados pelo número de pacientes tratados por ano. Assim, foi possível projetar os cenários atual (nilotinibe) e o projetado (dasatinibe) para os próximos cinco anos, conforme demonstrado na Tabela 11.

Tabela 10. População elegível

Ano	Pacientes Tratados	Fator de correção	Pacientes Tratados SSS	Novos Pacientes
2008	1	7%/93% = 7,53%	0	-
2009	242	7%/93% = 7,53%	18	18
2010	584	7%/93% = 7,53%	44	26
2011	1015	7%/93% = 7,53%	76	32
2012	1418	7%/93% = 7,53%	107	30
2013	1642	7%/93% = 7,53%	124	17
2014	1901	7%/93% = 7,53%	143	19
2015	2202	7%/93% = 7,53%	166	23
2016	2550	7%/93% = 7,53%	192	26
2017	2952	7%/93% = 7,53%	222	30
2018	3419	7%/93% = 7,53%	257	35
2019	3959	7%/93% = 7,53%	298	41

SSS – Sistema de Saúde Suplementar

Tabela 11. Impacto Orçamentário - cenário atual (nilotinibe)

Impacto Orçamentário - cenário atual (nilotinibe)					
Ano de Tratamento	2015	2016	2017	2018	2019
1º ano	R\$ 26.713.708	R\$ 4.184.075	R\$ 4.827.779	R\$ 5.632.408	R\$ 6.597.964
2º ano	-	R\$ 23.523.903	R\$ 3.684.467	R\$ 4.251.308	R\$ 4.959.859
3º ano	-	-	R\$ 21.552.246	R\$ 3.375.653	R\$ 3.894.984
4º ano	-	-	-	R\$ 19.548.068	R\$ 3.061.746
5º ano	-	-	-	-	R\$ 17.883.887
Pacientes Tratados	R\$ 26.713.708	R\$ 27.707.978	R\$ 30.064.492	R\$ 32.807.437	R\$ 36.398.440
Impacto Orçamentário – cenário (dasatinibe)					
Ano de Tratamento	2015	2016	2017	2018	2019
1º ano	R\$ 22.497.438	R\$ 3.523.695	R\$ 4.065.802	R\$ 4.743.436	R\$ 5.556.596
2º ano	-	R\$ 20.250.157	R\$ 3.171.711	R\$ 3.659.667	R\$ 4.269.611
3º ano	-	-	R\$ 18.925.234	R\$ 2.964.193	R\$ 3.420.223
4º ano	-	-	-	R\$ 17.285.571	R\$ 2.707.379
5º ano	-	-	-	-	R\$ 15.837.254
Pacientes Tratados	R\$ 22.497.438	R\$ 23.773.852	R\$ 26.162.747	R\$ 28.652.867	R\$ 31.791.063

A análise de impacto orçamentário mostrou que há economia de recursos, sendo esta de aproximadamente R\$ 4 milhões no primeiro ano após a incorporação, e de R\$ 20,8 milhões no montante acumulado em 5 anos.

Conclusões

O dasatinibe, através da sua potência de ação aumentada e da sua habilidade de se ligar à maioria das BCR-ABL quinases mutantes, é clinicamente eficaz no tratamento dos pacientes com LMC resistentes ou intolerantes ao imatinibe, promovendo respostas hematológicas e citogenéticas duradouras e melhorando a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global. Além disso, o tratamento com dasatinibe é geralmente bem tolerado.

A otimização da dosagem de dasatinibe para utilização em dose única diária (100 mg ou 140 mg) minimizou significativamente a ocorrência de eventos adversos relacionados ao tratamento, ao mesmo tempo em que se manteve a eficácia da terapia.

Os resultados da análise de custo-efetividade mostraram que dasatinibe é capaz de trazer economia de recursos com ganho em efetividade (QALYs) quando comparado ao nilotinibe. Nesta comparação, em ambos cenários a razão de custo-efetividade incremental se manteve *cost-saving*.

A análise de impacto orçamentário, considerando a incorporação de novos pacientes, mostrou que a incorporação de dasatinibe ao Sistema Suplementar de Saúde pode trazer economia de recursos que chegam a R\$ 4 milhões no primeiro ano e a R\$ 20,8 milhões nos cinco anos após a incorporação do medicamento.

Referências bibliográficas

- Bertero C, Eriksson B, Ek AC. A substantive theory of quality of life of adults with chronic leukaemia. *Int J Nurs Stud.* 1997;34(1):9-16.
- Bortolheiro T, Chiattonne C. Leucemia Mieloide Crônica: história natural e classificação. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008;30:3-7.
- Bouwman C, Janssen J, Huijgens P, Uyl-de Groot C. Costs of haematological adverse events in chronic myeloid leukaemia patients: a retrospective cost analysis of the treatment of anaemia, neutropenia and thrombocytopenia in patients with chronic myeloid leukaemia. *J Med Econ.* 2009;12(2):164-9.
- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (Ministério da Saúde, 2009).
- CBHPM (Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos), 2010. Atualização para 2013.
- CMED. Lista de preços de medicamentos: preço fábrica e preço máximo de venda ao governo. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Secretaria executiva. 2014. Atualização: Julho/2014.
- Cortes J, Kim D, Raffoux E, Martinelli G, Ritchie E, Roy L, *et al.* Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *Leukemia.* 2008;22:2176-2183.
- Cortes J, Shah N, Schiffer C, le Coutre P, Bahceci E, Lambert A *et al.* Four-year follow-up of patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) receiving 100 mg of dasatinib once daily. *J Clin Oncol.* 2010; 28:15s (suppl; abstr 6512).
- Dalziel K, Round A, Stein K, Garside R, Price A. Effectiveness and cost-effectiveness of imatinib for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2004;8(28): 1-120.
- De Campos G, Arantes M, De Oliveira J, Chauffaille L. Chronic myeloid leukemia: a disease of youth in Brazil. *Leuk Res.* 2010;34(4):542-4.
- Deremer L, Ustun C, Natarajan K. Nilotinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Ther.* 2008;30(11):1956-75.
- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian H. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med.* 1999;131(3):207-19.
- Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Quintas-Cardama A, Faderl S, *et al.* The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood.* 2011;118(17):4541-6.
- Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, Dorlhiac-Llacer P, Pasquini R, DiPersio J, *et al.* Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood.* 2009;113(25):6322-9.
- Kantarjian H, Giles F, Bhalla K, Pinilla J, Larson R, Gattermann N, *et al.* Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) with imatinib (IM) resistance or intolerance: longer follow-up results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2009b; 27: 15s.
- Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlak N, *et al.* Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily. *Cancer.* 2009a;115(18):4136-47.
- Kulpeng W, Sompitak S, Jootar S, Chansung K, Teerawattananon Y. Cost-utility analysis of dasatinib and nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia refractory to first-line treatment with imatinib in Thailand. *Clin Ther.* 2014;36(4):534-43.
- Marin D, Kaeda J, Szydlo R, Saunders S, Fleming A, Howard J, *et al.* Monitoring patients in complete cytogenetic remission after treatment of CML in chronic phase with imatinib: patterns of residual leukaemia and prognostic factors for cytogenetic relapse. *Leukemia.* 2005;19(4):507-12.
- Milojkovic D, Nicholson E, Apperley J, Holyoake T, Shepherd P, Drummond M, *et al.* Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica.* 2010;95(2):224-31.
- Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. DATASUS - Informações de Saúde. Morbidade e informações epidemiológicas. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acessado em agosto.
- Shah N, Kim D, Kantarjian H, Rousselot P, Llacer P, Enrico A, *et al.* Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica.* 2010;95(2):232-40.
- Sawyers L. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999;340(17):1330-1340.
- Szabo S, Levy A, Davis C, Holyoake T, Cortes J. A multinational study of health state preferences values associated with chronic myelogenous leukemia. *Value Health.* 2010;13(1):103-11.
- Taylor J, Scuffham A. Pharmacoeconomic benefits of dasatinib in the treatment of imatinib-resistant patients with chronic myelogenous leukemia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2009;9(2):117-21.
- Wu Q, Johnson S, Beaulieu N, Arana M, Bollu V, Guo A. Healthcare resource utilization and costs associated with non-adherence to imatinib treatment in chronic myeloid leukemia patients. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(1):61-9.