

Análise de custo do sequenciamento dos novos agentes para o tratamento de leucemia linfocítica crônica sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro

Cost analysis of sequencing new agents for the treatment of chronic lymphocytic leukemia from the perspective of the Brazilian supplementary health system

Leandro Brust¹, Celso Arrais^{2,3}, Fabiano Pombo⁴, Diego Kashiura⁵, Pedro Vitor Pereira Lima⁵, Ana Travassos⁶, Rafael Silva⁶, Straus Tanaka⁶

DOI: 10.21115/JBES.v14.n1.p80-8

Palavras-chave:

leucemia linfocítica crônica de células B, custos e análise de custo, saúde suplementar

RESUMO

Objetivo: Estimar o custo do sequenciamento de tratamentos e por desfecho dos novos agentes disponíveis para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) em primeira linha (1L) e segunda linha (2L) em um horizonte temporal de 15 anos sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro. **Métodos:** Foi desenvolvido um modelo de sobrevida particionada com quatro transições de estados de saúde (sem progressão em 1L, sem progressão em 2L, pós-progressão e morte), considerando os seguintes regimes: venetoclax + obinutuzumabe (VenO), venetoclax + rituximabe (VenR), ibrutinibe (Ibru) e acalabrutinibe (Acala). Foram consideradas na análise as posologias em bula e as curvas de sobrevida livre de progressão (SLP) dos respectivos estudos pivotais em cada uma das linhas terapêuticas. O custo total de cada sequência considerou a soma dos custos dos regimes utilizados em 1L e 2L, baseado no preço fábrica de cada medicamento. **Resultados:** As sequências de tratamento iniciadas com VenO apresentaram menores custos, especialmente o regime VenO>VenR (R\$ 982.447), que apontou redução de aproximadamente R\$ 3 milhões em 15 anos, quando comparada às sequências de Ibru>VenR ou Acala>VenR. Na análise de custo por desfecho, a sequência VenO>VenR apresentou o menor custo por ano de SLP (R\$ 104.437), até 76% inferior em relação ao sequenciamento com maior custo por ano de SLP (Ibru>VenR). **Conclusões:** Os resultados desta análise demonstram o impacto significativo que a 1L de tratamento possui na jornada do paciente com LLC. Adicionalmente, o presente estudo aponta o menor custo de tratamento acumulado para o sequenciamento dos regimes VenO>VenR, sugerindo que os regimes de tratamento à base de venetoclax podem contribuir de maneira substancial em uma maior eficiência na alocação de recursos pelo gestor do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Recebido em: 25/02/2022. Aprovado para publicação em: 09/03/2022.

1. Farmacogenética, Dasa, Rio Grande do Sul, Brasil.
2. Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
3. Hospital Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil.
4. Américas Centro de Oncologia Integrado, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. IQVIA Real World Insights Brazil, São Paulo, SP, Brasil.
6. AbbVie Brasil, São Paulo, SP, Brasil.

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: AbbVie Brasil.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: Este trabalho foi financiado pela AbbVie.

Congressos onde o estudo foi apresentado: O estudo não foi apresentado previamente.

Conflitos de interesse: AbbVie patrocinou este estudo, contribuiu para o desenho e participação da coleta, análise e interpretação dos dados e no desenvolvimento, revisão e aprovação da versão final. Nenhum honorário ou pagamento foi realizado para autoria. O Dr. Leandro Brust trabalha na Farmacogenética – Dasa e nenhum honorário ou pagamento foi realizado para sua autoria neste artigo ou qualquer outra atividade relacionada a AbbVie. O Dr. Celso Arrais-Rodrigues trabalha na Universidade Federal de São Paulo e no Hospital Nove de Julho e nenhum honorário ou pagamento foi realizado para sua autoria neste artigo ou qualquer outra atividade relacionada a AbbVie. Fabiano Pombo trabalha na Oncoclínicas e nenhum honorário ou pagamento foi realizado para sua autoria neste artigo ou qualquer outra atividade relacionada a AbbVie. Diego Kashiura e Pedro Vitor trabalham na IQVIA, que prestou serviços de consultoria para a AbbVie, e nenhum honorário ou pagamento foi realizado para sua autoria neste artigo. Straus Tanaka é empregado da AbbVie. Rafael Silva e Ana Travassos são empregados da AbbVie e possuem ações da AbbVie.

Autor correspondente: Straus Tanaka. Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85, 7º andar, Brooklin Novo, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04576-010. Telefone: (11) 97256-9944. E-mail: straus.tanaka@abbvie.com

Keywords:

B-cell chronic lymphocytic leukemia, costs and cost analysis, supplemental health

ABSTRACT

Objective: To estimate the cost of treatment sequencing and per outcome of the new agents available for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in 1st line (1L) and 2nd line (2L) in a 15-years time horizon from the perspective of the Brazilian supplementary health system. **Methods:** A partitioned survival model including four health state transitions (no progression in 1L, no progression in 2L, post-progression and death) was developed, considering the following regimens: venetoclax + obinutuzumab (VenO), venetoclax + rituximab (VenR), ibrutinib (Ibru) and acalabrutinib (Acala). The package insert dosages and progression-free survival (PFS) curves of the respective pivotal studies in each of the therapeutic lines were considered in the analysis. The total cost of each sequence considered the sum of the costs of the regimens used in 1L and 2L, based on the factory price of each drug. **Results:** Lower costs were observed when treatment sequences were initiated with VenO, especially the VenO>VenR regimen (R\$ 982,447), which showed a reduction of approximately R\$ 3 million in 15 years when compared to the Ibru>VenR or Acala>VenR sequences. In the cost per outcome analysis, the sequence VenO>VenR had the lowest cost per year of PFS (R\$ 104,437), up to 76% lower than the sequencing with the highest cost per year of PFS (Ibru>VenR). **Conclusions:** Results show the significant impact that 1L treatment has on the CLL patient's journey. Additionally, the present study points to the lowest accumulated treatment cost for the sequencing of VenO>VenR regimens, suggesting that venetoclax-based treatment regimens can substantially contribute to greater efficiency in the allocation of resources by the manager of the Brazilian supplementary health system.

Introdução

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma patologia linfoproliferativa caracterizada pela expansão clonal de células B monoclonais no sangue, medula óssea e tecidos linfoides secundários (Kikushige, 2020; Burger, 2020). Mais frequente em idosos e considerada uma doença rara pelo número de casos, a LLC apresenta incidência mundial entre <1 e 5,5 casos por 100.000 habitantes, sendo maior entre os pacientes do sexo masculino e com 65 anos de idade ou mais (Redaelli *et al.*, 2004; Scarfò *et al.*, 2016; Rodrigues *et al.*, 2016; Miller *et al.*, 2016).

A maioria dos pacientes (cerca de 60%) não apresenta sintomas de LLC, sendo diagnosticados durante exames laboratoriais de rotina que revelam linfocitose pela presença de células anormais da doença (Rodrigues *et al.*, 2016; Hallek *et al.*, 2008; Shanshal *et al.*, 2012; Kipps *et al.*, 2017).

Dados do Atlas de Mortalidade do Instituto Nacional do Câncer (Inca) indicam que, no Brasil, as leucemias linfoides foram responsáveis por uma taxa de mortalidade de 1,03 morte por 100 mil habitantes em 2019, considerando a taxa padronizada mundial e a população de 2010 (Inca, 2021). A LLC ainda é uma doença incurável e de curso heterogêneo, principalmente devido às variações biológicas e moleculares que levam a diferentes respostas ao tratamento, com impacto na sobrevivência do paciente (Montserrat *et al.*, 2016).

Entre os principais fatores prognósticos desfavoráveis da LLC, de acordo com o Grupo Brasileiro de LLC, há uma ampla gama de alterações genéticas e moleculares que podem ser encontradas nos pacientes com LLC (Rodrigues *et al.*, 2016). Nelas, destacam-se, devido à sua importância clínica, as alterações do *TP53* e do cromossomo 17. O gene *TP53* é um supressor tumoral que desempenha papel de extrema importância na manutenção da integridade da célula e indução

de morte celular programada, sendo fator central na patogênese do câncer (Joerger & Fersht, 2008). A deleção do braço curto (p) do cromossomo 17 (del [17p]), que leva à perda funcional de *TP53*, é um dos principais marcadores genéticos da LLC. Essa deleção é apontada como um dos fatores de pior prognóstico mais relevantes para a LLC. Pacientes com tal deleção possuem menor tempo para progressão da doença, menor sobrevivência, maior frequência de recorrência ou recidiva e menor tempo de resposta (Döhner *et al.*, 2000; Zenz *et al.*, 2010; Pflug *et al.*, 2014). Além desses, a ausência de mutação da região variável da cadeia pesada de imunoglobulina (*immunoglobulin heavy chain variable region* – IGHV) está associada a doença com pior prognóstico, apresentando sobrevivência livre de progressão (SLP) e sobrevivência global (SG) em longo prazo piores que aqueles pacientes com tal mutação (Rodrigues *et al.*, 2016; Rodríguez-Vicente *et al.*, 2013).

A gravidade da LLC impõe um significativo impacto econômico e na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes (Waweru *et al.*, 2020). A literatura aponta que a LLC possui maior impacto sobre os aspectos emocionais da qualidade de vida, principalmente no bem-estar emocional dos pacientes (Zhou *et al.*, 2013; Shanafelt *et al.*, 2007). Os principais fatores que parecem afetar a qualidade de vida de pacientes com LLC são resposta ao tratamento, ocorrência de eventos adversos (EAs), idade e comorbidades (Else *et al.*, 2012; Klepin *et al.*, 2013). A gravidade da doença e o tratamento são apontados como preditores da qualidade de vida (Frey *et al.*, 2016).

Apesar de ser considerada como doença rara, a LLC apresenta importante impacto econômico. Estima-se que, nos Estados Unidos, os custos com LLC aumentem 590% entre 2011 e 2025 (de 0,74 bilhão USD para 5,13 bilhões USD), sobrecarregando os orçamentos de saúde (Chen *et al.*, 2017). A progressão da LLC está diretamente relacionada ao aumento

dos gastos. A LLC recidivada/refratária foi associada a um custo médio total por paciente por mês de 4.983 USD, em comparação com 2.476 USD no período pré-recidiva/refratariedade, a partir de informações extraídas de uma base de dados no período entre 2000 e 2013 (Guerin *et al.*, 2015).

Assim, no contexto das novas alternativas terapêuticas alvo direcionadas, que contribuem significativamente para melhores resultados dos pacientes e com substancial redução dos efeitos adversos, o objetivo dessa análise foi estimar o custo do sequenciamento e por desfecho considerando os novos agentes disponíveis em 1L e 2L no manejo de pacientes com LLC em um horizonte de 15 anos, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Métodos

Um modelo de sobrevida particionada em quatro estados de saúde (Figura 1) foi desenvolvido para estimar: (1) o custo da sequência de tratamentos (primeira linha e segunda linha) considerando os novos regimes terapêuticos disponíveis [venetoclax + obinutuzumabe (VenO); ibrutinibe (Ibru); acalabrutinibe (Acala); venetoclax + rituximabe (VenR)]; (2) o custo por ano de média de SLP. Foram comparadas cinco sequências de tratamento: VenO>VenR, VenO>Ibru, VenO>Acala, Ibru>VenR e Acala>VenR. A seleção das sequências levou em consideração as indicações de bula aprovadas no Brasil. O horizonte de tempo considerado para esta análise foi de 15 anos, a fim de capturar todo o custo e benefício clínico esperado de acordo com a jornada da doença. A transição dos estados de saúde (Figura 1) foi estimada a partir da curva de SG e SLP dos ensaios clínicos de fase 3 dos respectivos regimes terapêuticos incluídos na análise. Ao entrarem nos estados de “pós-progressão” e “morte”, considera-se que os pacientes saem do modelo e não há mais transição entre estados. As probabilidades de transição foram estimadas a partir da curva de SG e SLP dos ensaios clínicos de fase 3 dos respectivos regimes terapêuticos incluídos na análise.

A eficácia de VenO em primeira linha foi extraída da análise com 24 meses de acompanhamento do CLL14 (Al-Sawaf *et al.*, 2020). Para Ibru, foram utilizados os dados de cinco anos do estudo RESONATE-2 (Burger *et al.*, 2020) e, para Acala, o

acompanhamento de 28,3 meses do estudo ELEVATE TN (Sharman *et al.*, 2020). Para os regimes de segunda linha, foram extraídos os dados dos estudos MURANO (VenR) (Seymour *et al.*, 2018; Kater *et al.*, 2019), RESONATE (Ibru) (Byrd *et al.*, 2014; Munir *et al.*, 2019) e ASCEND (Acala) (Ghia *et al.*, 2020). Para todos os regimes, utilizaram-se os desfechos publicados para a população com intenção de tratar (ITT).

Uma vez que os dados de eficácia são limitados aos períodos de acompanhamento dos ensaios clínicos, as curvas de sobrevida foram extrapoladas para o horizonte de 15 anos utilizando as funções paramétricas Exponencial, Weibull, LogNormal e Loglogística. A seleção das funções utilizadas no caso-base foi realizada utilizando os critérios informativos de Akaike (AIC) e Bayesiano (BIC) e elas foram validadas por inspeção visual. A função exponencial apresentou melhor *fit* para todas as curvas utilizadas.

Utilizou-se a Tábua de Mortalidade publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE) ajustada por gênero e idade (IBGE, 2019). Nas simulações em que a mortalidade fosse superior à SG extraída dos ensaios clínicos, assumiu-se que a morte ocorreu por causas gerais, não relacionadas à LLC.

As características basais dos pacientes do estudo de Al-Sawaf *et al.*, 2021 (idade e proporção de homens) e os dados de peso e altura do IBGE foram considerados na análise (Tabela 1) (IBGE, 2020).

Tabela 1. Características basais do paciente com LLC

Idade (anos)	72
Proporção de homens (%)	68%
Peso (kg)	68
Altura (cm)	163

A medida de efetividade adotada neste modelo foi anos de SLP acumulados com cada sequência de tratamentos. Esse desfecho foi calculado a partir do tempo passado no estado de saúde “primeira linha” e “segunda linha”.

Os custos dos tratamento com os regimes VenO, Ibru, Acala e VenR foram estimados considerando: o custo da aquisição dos medicamentos Venclexta®, Gazyva®, Imbruvica®,

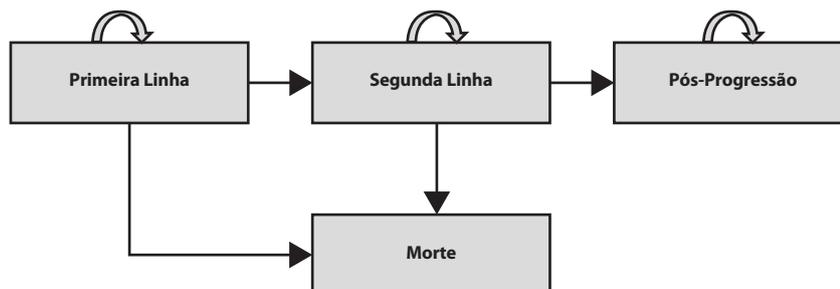


Figura 1. Esquema do modelo econômico.

Calquence® e Mabthera®, de acordo com os preços fábrica com 18% de incidência de Imposto sobre a Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) (PF 18%) e, para aqueles medicamentos cuja comercialização está desonerada do ICMS, foi utilizado o PF 0% (Tabela 2) publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em junho de 2021. Foram aplicadas as posologias em bula para cada um dos regimes, e a duração de cada regime de tratamento foi determinada até a progressão da doença e estimada a partir das curvas de SLP dos respectivos ensaios clínicos de cada regime.

Também foi considerada na análise uma taxa de desconto para os custos e resultados em saúde de 5% ao ano, conforme recomendado nas diretrizes metodológicas de avaliação econômica do Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, 2014).

O custo por desfecho de mês de SLP foi calculado como segue:

$$\text{Custo por desfecho} = \frac{\text{Custo de tratamento estimado}}{\text{Desfecho clínico estimado}}$$

Análise de sensibilidade univariada

Todas as avaliações econômicas são realizadas em condições de incerteza, em decorrência dos valores das variáveis e parâmetros utilizados no modelo. Dessa forma, a análise de sensibilidade serve a dois propósitos: refletir a incerteza associada aos resultados do modelo e auxiliar a tomada de decisão considerando os valores do intervalo inferior e superior, a fim de melhor informar e embasar uma tomada de decisão. Assim sendo, foi realizada a análise de sensibilidade univariada (OWSA) com o objetivo de avaliar o impacto individual de cada parâmetro nos resultados da análise de sequenciamento.

Os parâmetros do modelo [horizonte temporal, taxa de desconto para custos e desfechos, características basais (idade, % homens, peso e altura), custos das medicações, variáveis (*scale* e *intercept*) utilizados na estimativa de curva de PFS e SGJ] foram variados dentro de um intervalo de $\pm 20\%$.

O desfecho adotado na OWSA foi a razão entre custos incrementais e anos de vida livres de progressão incrementais na comparação entre VenO>VenR e lbru>VenR.

Resultados

Custo do tratamento da 1L

O custo do tratamento em 1L foi menor para o regime VenO, havendo sobreposição de todos os três sequenciamentos que iniciaram com VenO (Figura 2).

Os custos acumulados de tratamento dos regimes de ibrutinibe e acalabrutinibe utilizados em monoterapia são similares ao longo do horizonte de 15 anos e apresentam os maiores custos acumulados (Figura 2).

Custo do tratamento da 2L

Em geral, o custo do tratamento em 2L foi menor para o regime VenR (sequências lbru>VenR; VenO>VenR; Acala>VenR), com um leve aumento do custo para o regime que foi iniciado com acalabrutinibe (Acala>VenR). As curvas VenO>VenR e lbru>VenR estão sobrepostas no gráfico (Figura 3).

O maior custo acumulado de tratamento no horizonte de 15 anos foi o do regime de monoterapia de acalabrutinibe (Figura 3).

Custo dos tratamentos de 1L e 2L

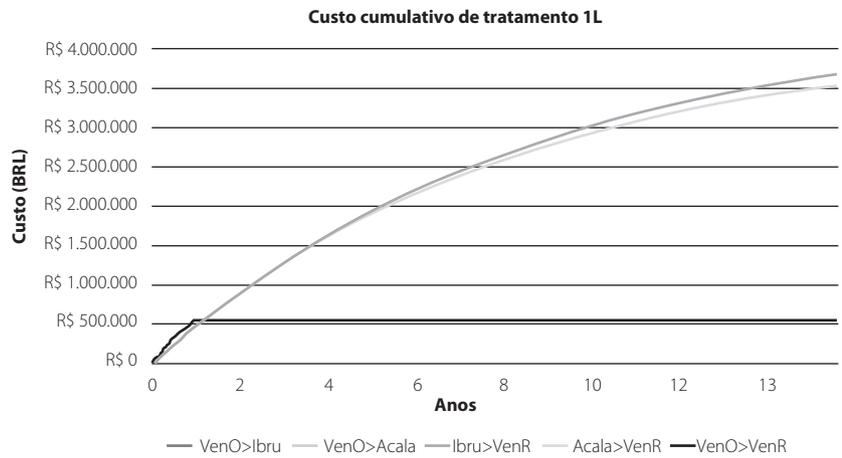
Em consonância com os resultados apresentados anteriormente, por linha terapêutica, a análise que considerou a 1L e a 2L de tratamentos de forma conjunta apontou os sequenciamentos iniciados com VenO como os de menor custo, na seguinte ordem: VenO>VenR, VenO>lbru, VenO>Acala. As demais sequências – Acala>VenR e lbru>VenR – se apresentaram como as sequências mais onerosas (Figura 4).

Anos de SLP 1L+2L

A Figura 5 apresenta o comportamento da curva de SLP considerando os tratamentos em 1L e 2L. O resultado demonstra similaridade das curvas de SLP das sequências de análise do estudo, com uma pequena diferença para a sequência VenO>VenR e lbru>VenR, com maiores taxas de SLP acumulada ao longo do horizonte de tempo da análise.

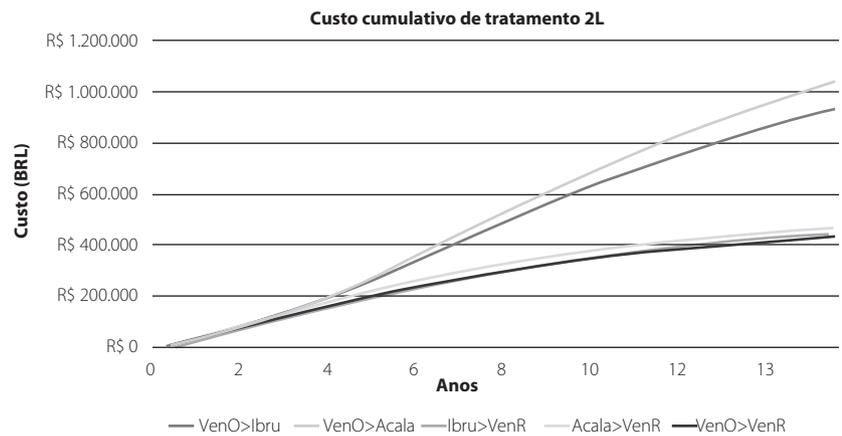
Tabela 2. Lista de preços de medicamentos (CMED, junho de 2021)

Molécula	Apresentação	PF 0%	PF 18%
Venetoclax	Cartelas contendo 10 mg x 14 comprimidos, 50 mg x 7 comprimidos, 100 mg x 7 comprimidos e 100 mg x 14 comprimidos (<i>kit de ramp-up</i>)	-	8.541,44
Venetoclax	Cartelas contendo 100 mg x 120 comprimidos	-	39.574,19
Obinutuzumabe	1.000 mg IV x 40 mL por frasco	-	22.796,23
Ibrutinibe	Cartelas contendo 140 mg x 90 comprimidos	-	42.985,68
Acalabrutinibe	Cartelas contendo 100 mg x 60 comprimidos	-	42.985,68
Rituximabe	10 mg/mL com 2 fracos de 10 mL	3.016,86	-
Rituximabe	10 mg/mL com 1 fraco de 50 mL	7.530,75	-



VenO>Ibru=venetoclax+obinutuzumabe(1L)>Ibrutinibe(2L); VenO>Acala=venetoclax+obinutuzumabe(1L)>Acalabrutinibe(2L); Ibru>VenR=ibrutinibe(1L)>venetoclax+rituximabe(2L); Acala>VenR=acalabrutinibe(1L)> venetoclax+rituximabe(2L); VenO>VenR=venetoclax+obinutuzumabe(1L)> venetoclax+rituximabe(2L)

Figura 2. Custo acumulado de tratamento em 1L no horizonte de 15 anos.



VenO>Ibru=venetoclax+obinutuzumabe(1L)>Ibrutinibe(2L); VenO>Acala=venetoclax+obinutuzumabe(1L)>Acalabrutinibe(2L); Ibru>VenR=ibrutinibe(1L)>venetoclax+rituximabe(2L); Acala>VenR=acalabrutinibe(1L)> venetoclax+rituximabe(2L); VenO>VenR=venetoclax+obinutuzumabe(1L)> venetoclax+rituximabe(2L)

Figura 3. Custo cumulativo de tratamento em 2L no horizonte de 15 anos.

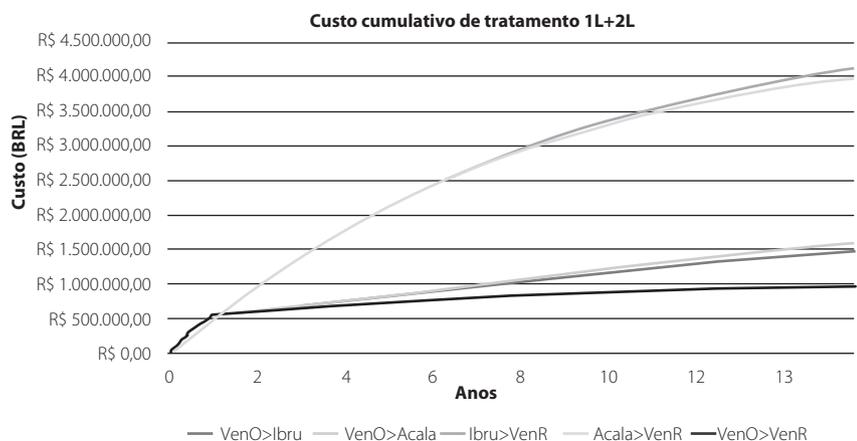


Figura 4. Custo de tratamento da sequência 1L+2L em horizonte de 15 anos.

Custo por desfecho

A partir dos resultados de custo dos tratamentos e anos de vida livre de progressão em 15 anos, considerando a 1L e a 2L de tratamento de LLC (Tabela 3), foi calculado o custo para alcançar o desfecho de SLP para cada uma das sequências de regimes terapêuticos.

Em concordância e reforçando os resultados de custo de tratamento, a sequência VenO>VenR se apresentou com o menor custo por ano de vida livre de progressão, sendo até

76% inferior em relação ao sequenciamento com maior custo por ano de SLP (Ibru>VenR) (Figura 6).

Análise de sensibilidade univariada

Os resultados da análise de sensibilidade mostram que os parâmetros de início de tratamento (idade), coeficientes de parametrização de venetoclax, duração do acompanhamento (horizonte temporal) e custo de ibrutinibe apresentam maior impacto no resultado da análise (Figura 7).

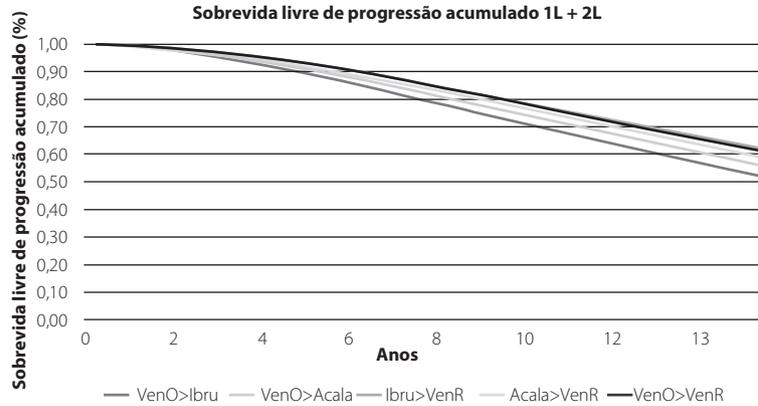


Figura 5. Sobrevida livre de progressão acumulado 1L+2L no horizonte de 15 anos.

Tabela 3. Anos de vida livre de progressão e custo de tratamento no horizonte de 15 anos

	Anos de vida livre de progressão			Custo (R\$)		
	1ª linha	2ª linha	Total	1ª linha	2ª linha	Total
VenO>VenR	7,2	2,3	9,5	553.106,46	429.341,08	982.447,54
VenO>Ibru	7,2	1,8	8,9	553.106,00	933.559,67	1.486.665,68
VenO>Acala	7,2	2,0	9,2	553.106,00	1.043.455,85	1.596.561,85
Ibru>VenR	7,1	2,3	9,4	3.690.623,42	434.798,83	4.125.422,25
Acala>VenR	6,8	2,5	9,3	3.541.824,41	462.866,68	4.004.691,10

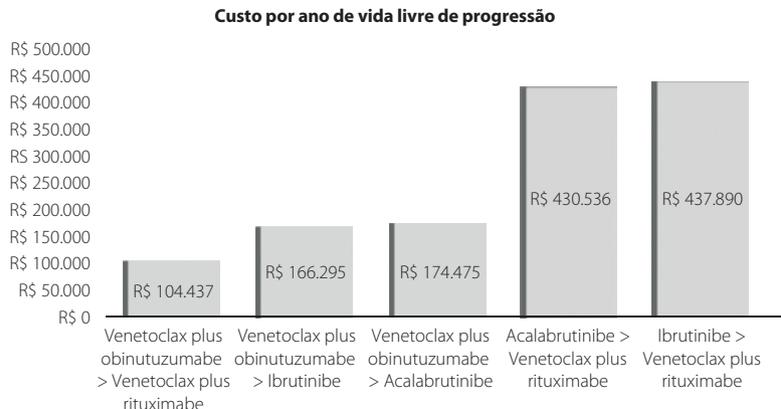


Figura 6. Custo por ano de vida livre de progressão em horizonte de 15 anos.

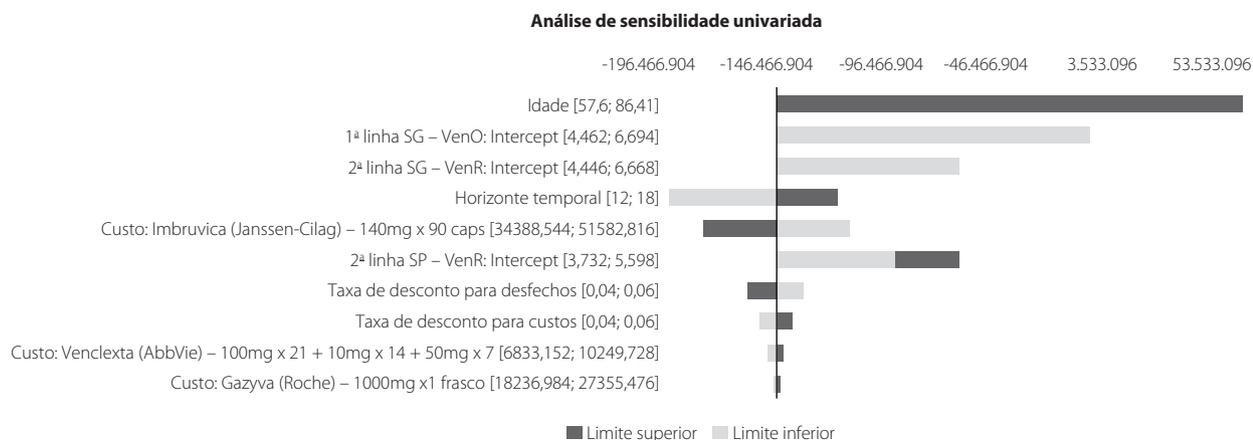


Figura 7. Análise de sensibilidade univariada – Diagrama de tornado.

Discussão

O cenário do tratamento de LLC mudou drasticamente nos últimos anos em decorrência dos resultados clínicos robustos dos novos agentes terapêuticos. Da mesma forma, as recomendações das principais diretrizes clínicas nacionais e internacionais vêm passando por atualizações.

O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), atualizado em 2020, reforça a importância dos novos tratamentos em LLC com a recomendação preferencial dos regimes de venetoclax + obinutuzumabe, ibrutinibe e acalabrutinibe + obinutuzumabe em 1L, e também a recomendação de venetoclax + rituximabe, ibrutinibe e acalabrutinibe em 2L, levando em consideração critérios de risco como a idade, a presença de deleção (17p) ou mutação do TP53, além da existência de comorbidades (NCCN, 2020).

Como também observado nos resultados de anos de vida livres de progressão deste modelo, os regimes utilizados especificamente na 1L apresentaram desfechos similares entre si, que corroboram os principais dados de eficácia encontrados nos respectivos estudos clínicos randomizados. O tratamento contínuo de ibrutinibe, por exemplo, pertencente à classe dos inibidores da tirosina quinase de Bruton (também conhecidos como iBTKs), por meio do estudo RESONATE 2, apresentou, no último acompanhamento de 6,5 anos, uma taxa de SLP estimada em 61% para os pacientes em 1L tratados em monoterapia com ibrutinibe (Ghia *et al.*, 2021). O sequenciamento iniciado por ibrutinibe (Ibru>VenR) analisado neste modelo apresentou como resultado para a 1L uma estimativa de 7,1 anos de vida livre de progressão, dado esse que se aproxima significativamente do dado das projeções esperadas do estudo RESONATE 2 e que também suporta na validação dos resultados encontrados no modelo.

Para acalabrutinibe, outro iBTK de uso contínuo considerado nas sequências avaliadas, o resultado em 1L encontrado no sequenciamento Acala>VenR foi de 6,8 anos, dado esse ligeiramente inferior quando comparado ao resultado

do modelo para ibrutinibe. É importante salientar que tal diferença não denota uma relação de superioridade ou inferioridade entre os regimes, uma vez que a análise não teve por objetivo avaliar isoladamente as linhas de tratamento e fatores como as diferenças nas características dos respectivos estudos clínicos podem impactar significativamente os desfechos encontrados.

O acompanhamento mais recente da investigação clínica de acalabrutinibe pode ser observado no estudo ELEVATE TN, que possui uma taxa de SLP estimada de 78% para os pacientes tratados em monoterapia com acalabrutinibe no seguimento de quatro anos (Sharman *et al.*, 2021). Apesar da taxa superior ao resultado de ibrutinibe, além das questões expostas acima que impedem uma comparação direta dos desfechos desses tratamentos em 1L, é importante entender que a diferença no tempo de seguimento dos estudos é um fator determinante na maturidade e observação desses dados.

Por último, a combinação do potente inibidor de BCL-2 venetoclax com o anti-CD20 obinutuzumabe (VenO) atingiu um resultado aproximado de 7,2 anos de vida livre de progressão no modelo para a 1L nos três sequenciamentos (VenO>Ibruti, VenO>Acala e VenO>VenR) que iniciariam com o único regime fixo de tratamento avaliado no modelo para pacientes de LLC ainda não tratados. O estudo CLL14, que investigou o regime VenO nessa população, apresentou taxa de SLP estimada em 74% no seguimento de quatro anos (Al-Sawaf *et al.*, 2021), dado esse também muito próximo aos resultados dos iBTKs supracitados.

Diferentemente de ibrutinibe e do acalabrutinibe, que são utilizados até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, o regime VenO é um tratamento finito com duração de 12 meses que trouxe um resultado de eficácia significativo e alcançado com os pacientes livres de tratamento por três anos (Al-Sawaf *et al.*, 2021). A interrupção do tratamento não significou perda da resposta no controle da doença e evidenciou a sustentação do resultado da SLP (Al-Sawaf *et al.*, 2021),

porém a continuidade no acompanhamento desses pacientes e a maturidade dos dados são aspectos importantes para a constatação do benefício no longo prazo.

Além da avaliação crítica dos dados científicos e análises econômicas de modelos como este, fatores externos, como a regulação colocada pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), por meio do rol de procedimentos e eventos de saúde, são fatores importantes na tomada de decisão. Nesta atualização, houve a ampliação da cobertura obrigatória de duas terapias avaliadas para LLC: venetoclax e ibrutinibe. Assim, torna-se cada vez mais pertinente uma análise que busque entender os aspectos clínicos, mas também as consequências econômicas, considerando a jornada de tratamento desse paciente, a fim de contribuir na tomada de decisão do gestor para uma alocação de recursos de forma eficiente no sistema de saúde suplementar brasileiro.

Os resultados da análise do custo de tratamento por linha apresentaram os regimes VenO e VenR como as escolhas com menores custos de tratamento, respectivamente para 1L e 2L. Esses resultados estão associados a maior previsibilidade da duração dos regimes VenO e VenR, uma vez que ambos são tratamentos finitos, enquanto os demais regimes terapêuticos da análise possuem maior tempo de exposição ao medicamento, por serem utilizados até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Na análise do sequenciamento de 1L+2L, as sequências que iniciam com o regime VenO se apresentaram com o menor custo de tratamento ao fim do horizonte da análise. Esses resultados confirmam a relevância e a importância da escolha do tratamento de 1L, uma vez que o paciente com LLC geralmente se apresenta já ao diagnóstico com idade avançada, mas também associado as altas taxas de SLP em 1L (confirmadas com os dados dos estudos pivotais CLL14, RESONATE-2 e ELEVATE TN). Assim, o paciente tratado com os regimes de venetoclax permanece por um longo período sem progredir, mesmo após o término do tratamento de 1L, que é de 12 meses. Consequentemente, a alta probabilidade de um período livre de tratamento é outro fator que definitivamente pode contribuir para a manutenção de uma boa qualidade de vida do paciente, o que também se relaciona de forma direta com menores gastos com a saúde. Por outro lado, as demais opções terapêuticas disponíveis no tratamento da LLC, tão eficazes quanto, envolvem maior tempo em tratamento, uma vez que a sua descontinuação é prevista apenas na progressão da doença.

Adicionalmente, na análise em que se incluiu o dado de SLP para o cálculo do custo para o desfecho alcançado, a sequência VenO>VenR se apresentou com o menor custo por ano de SLP, de R\$ 103.903, até 76% inferior às alternativas de maior custo para alcançar o desfecho de SLP. Os resultados da análise do custo para alcançar o desfecho estão em concordância com os resultados previamente discutidos na

análise de custo de tratamento. Os achados desta análise podem auxiliar na decisão de escolha do regime e sua sequência terapêutica em um contexto de necessidade de melhor alocação dos finitos recursos, possibilitando aos gestores de saúde alcançar uma maximização dos benefícios clínicos para os pacientes de LLC.

Limitações

Em virtude da escassez de dados de sequenciamento dos novos agentes e das diferentes características das populações investigadas em cada um dos estudos clínicos, os resultados de anos de vida livres de progressão ganhos e custos de tratamento resultantes do modelo podem estar associados a alguma incerteza.

Em adição, a duração de tratamento é em geral inferior que a SLP, e dados de mundo real para LLC que levassem em consideração as práticas clínicas brasileiras e desfechos clínicos não estavam disponíveis no momento da análise. O modelo limitou-se à 1L e à 2L de tratamento do paciente com LLC, em concordância com as evidências científicas mais recentes, que posicionam os novos agentes cada vez mais precocemente na jornada da doença.

Conclusão

Os resultados desta análise demonstram que a sequência VenO>VenR apresenta o menor custo de tratamento e o menor custo por SLP. Adicionalmente, foi observado o impacto da escolha do tratamento de 1L do paciente com LLC, que pode influenciar significativamente os desfechos clínicos e econômicos das sequências avaliadas na perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Fundamenta-se neste estudo uma base técnico-científica que pode apoiar os gestores da saúde nos processos de tomada de decisão para escolhas mais assertivas, independentemente da questão legal quanto à obrigação de cobertura do tratamento sem ônus para a saúde dos pacientes.

Referências bibliográficas

- Al-Sawaf O, Zhang C, Robrecht S, Tandon M, Panchal A, Fink A, et al. Venetoclax-Obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 4year follow-up analysis of the randomized CLL14-study. EHA library. 2021. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/324554/othman.al-sawaf.venetoclax-obinutuzumab.for.previously.untreated.chronic.html?listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Ds146>
- Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1188-200.
- Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* 2020 ;34(3):787-98.

- Burger JA. Treatment of chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2020;4(1):31-8.
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213-23.
- Chen Q, Jain N, Ayer T, Wierda WG, Flowers CR, O'Brien SM, et al. Economic Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Oral Targeted Therapies in the United States. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):166-74.
- Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1910-6.
- Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(7):1289-98.
- Frey S, Blankart CR, Stargardt T. Economic Burden and Quality-of-Life Effects of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review of the Literature. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(5):479-98.
- Ghia P, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger J, et al. Ibrutinib treatment in the first-line setting for patients with chronic lymphocytic leukemia: up to 7 years of follow-up in the resonate-2 study. EHA library. 2021. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/325396/paolo.ghia.ibrutinib.treatment.in.the.first-line.setting.for.patients.with.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Asearch%3Dlbrutinib>
- Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2849-61.
- Guerin A, Ray S, Gauthier G, Hsu LI, Zhdanova M, Héroux J, et al. Economic burden of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2015;33(15 Suppl):e18065.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. SIDRA – Sistema IBGE de Recuperação Automática. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>. Accessed on: Dec 3, 2020.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábua de vida brasileira [Internet]. [cited 2021 Apr 20]. Available from: https://www.gov.br/previdencia/pt-br/assuntos/previdencia-no-servico-publico/atuarial/arquivos/2020/tabuas_de_mortalidade_ibge_2019_extrapoladas-mps.xls
- Inca – Instituto Nacional do Câncer. Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml#panelResultado>
- Joerger AC, Fersht AR. Structural biology of the tumor suppressor p53. *Annu Rev Biochem*. 2008;77:557-82.
- Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):269-77.
- Kikushige Y. Pathophysiology of chronic lymphocytic leukemia and human B1 cell development. *Int J Hematol*. 2020;111(5):634-41.
- Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:16096.
- Klepin HD, Rizzieri D, Palumbo A, Magarotto V, Eichhorst B. Individualizing treatment decisions for older adults with hematologic malignancies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013:208-19.
- Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):271-89.
- Ministério da Saúde (Brasil). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. [cited 2021 Apr 20]. 2021. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmcd>
- Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Montserrat E, Dreger P. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia With del(17p)/TP53 Mutation: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation or BCR-Signaling Inhibitors? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16:S74-81.
- Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1353-63.
- NCCN – National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia, Version 1.2021 – September 28, 2020. p. 91.
- Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;124(1):49-62.
- 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.
- Rodríguez-Vicente AE, Díaz MG, Hernández-Rivas JM. Chronic lymphocytic leukemia: A clinical and molecular heterogeneous disease. *Cancer Genet*. 2013;206(3):49-62.
- Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;104:169-82.
- Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rosario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107-20.
- Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, Slager SL, Zent CS, Kay NE, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *Br J Haematol*. 2007;139(2):255-64.
- Shanshal M, Haddad RY. Chronic Lymphocytic Leukemia. *Dis Mon*. 2012;58(4):153-67.
- Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1278-91.
- Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Kamdar MK, et al. Acalabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Elevate-TN four-year follow up. *J Clin Oncol*. 2021;(15 Suppl):7509.
- Waweru C, Kaur S, Sharma S, Mishra N. Health-related quality of life and economic burden of chronic lymphocytic leukemia in the era of novel targeted agents. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(9):1481-95.
- Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4473-9.
- Zhou L, Wang J, Huang X, Hu J, Shen Z. Preliminary comparison of efficacy and safety of dasatinib and imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2013;34(2):93-7.