

# ANÁLISE ECONÓMICA DE RITUXIMAB Em Associação com Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisolona no Tratamento de Doentes com Linfoma Folicular Avançado em Portugal

Paula BRAGA, Susana CARVALHO, Marília GOMES, Lurdes GUERRA, Paulo LÚCIO,  
Herlander MARQUES, Filipa NEGREIRO, Catarina PEREIRA, Catarina SILVA,  
Adriana TEIXEIRA

## RESUMO

**Objectivos:** Avaliar os custos e benefícios clínicos de rituximab em associação com o regime de quimioterapia ciclofosfamida/vincristina/prednisolona (R-CVP) comparativamente ao regime CVP, no tratamento de doentes com linfoma não-Hodgkin (LNH) indolente, não tratados previamente, na perspectiva do Serviço Nacional de Saúde (SNS) Português.

**Métodos:** Conduziu-se uma análise de custo-efectividade (Anos de Vida Ganhos – AVG) e custo-utilidade (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade – AVAQ ou *Quality Adjusted Life Years – QALYs*), para um horizonte temporal de 10 anos, através de um modelo económico de Markov com três estados de saúde (*sobrevivência livre de progressão, progressão e morte*), construído com base em ciclos mensais e para uma população de doentes com LNH indolente não tratados previamente. Foram utilizados dados de um ensaio clínico de fase III e dados não publicados referentes a um período de seguimento mediano de 53 meses. A sobrevivência após primeira linha de tratamento foi estimada através de dados do *Scotland and Newcastle Lymphoma Group* (SNLG) e as utilidades retiradas de um estudo realizado no Reino Unido em doentes com linfoma folicular. O consumo de recursos foi estimado a partir de um painel de peritos portugueses (painel de Delbecq). Os custos foram calculados na perspectiva do SNS Português a partir de fontes oficiais, com actualização para preços de 2008. Apenas se incluíram custos médicos directos. Os custos e as consequências clínicas foram actualizados a uma taxa de 5% *per annum*. Realizaram-se análises de sensibilidade determinística e probabilística que incidiram sobre os pressupostos assumidos na análise-base: horizonte temporal, custos, utilidades e taxa de mortalidade adicional devido a progressão.

**Resultados:** Na análise-base aos 10 anos, o custo total por doente foi menor com CVP (85.838 €) do que com R-CVP (87.774 €). A esperança de vida e os anos de vida ajustados pela qualidade, por doente, foram mais elevadas com R-CVP (6,361 e 4,166, respectivamente) comparativamente a CVP (5,557 e 3,438, respectivamente), representando 0,804 AVG e 0,728 (8,7 meses) *QALYs* ganhos. O custo incremental por AVG foi de 2.407 € e o custo incremental por *QALY* ganho foi de 2.661 €. Os resultados da análise de sensibilidade probabilística comprovaram a robustez dos resultados obtidos na análise-base.

**Conclusões:** Este estudo demonstra que a utilização do regime R-CVP no tratamento de doentes com LNH indolente não tratados previamente, aumenta a esperança de vida e é uma alternativa custo-efectiva, comparativamente a CVP, em Portugal.

P.B.: Departamento Médico – Oncologia. Roche Farmacêutica Química, Lda. Lisboa  
S.C.: Serviço de Hematologia Clínica. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E. Lisboa  
M.G.: Serviço de Hematologia Clínica. Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E. Coimbra  
L.G.: Serviço de Hematologia Clínica. Hospital de Santa Maria. Lisboa  
P.L.: Serviço de Hematologia Clínica. Hospital Militar de Belém. Lisboa  
H.M.: Serviço de Oncologia Médica. Hospital de São Marcos. Braga  
F.N., C.S.: Departamento de Bioestatística, Eurotrials – Consultores Científicos. Lisboa  
C.P.: Departamento de Market Access & Health Economics. Roche Farmacêutica Química, Lda. Lisboa  
A.T.: Serviço de Hematologia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

© 2010 CELOM

## SUMMARY

### ECONOMIC ANALYSIS OF RITUXIMAB

#### In Combination with Cyclophosphamide, Vincristine and Prednisolone in the Treatment of Patients with Advanced Follicular Lymphoma in Portugal

**Objective:** Evaluate costs and benefits of rituximab in combination with cyclophosphamide/vincristine/prednisolone chemotherapy regimen (R-CVP), in previously untreated patients with indolent non-Hodgkin lymphoma (NHL), compared to CVP alone from a Portuguese National Health System (NHS) perspective.

**Methods:** Cost-effectiveness (Life Years Gained – LYG) and cost-utility analysis (Quality Adjusted Life years – QALYs) were performed for a time horizon of 10 years, according to a Markov economic model with three health states (*progression free survival*, *progression* and *death*) and monthly cycles for a population of previously untreated patients with indolent NHL. Data from a phase III clinical trial was used and expanded to include unpublished 53-month median follow-up data. Survival after first-line therapy was estimated from the Scotland and Newcastle Lymphoma Group registry data and utilities were derived from a study in the UK performed in patients with follicular lymphoma. Resource consumption was estimated by a Portuguese expert panel (Delbecq Panel). Costs were calculated from the Portuguese NHS perspective through official data with prices updated to 2008. Only direct medical costs were considered. Costs and clinical outcomes were discounted at 5% *per annum*. Deterministic and probabilistic sensitivity analysis were performed around assumptions on the time horizon, costs, utilities and excess mortality rate due to progression applied in the base-case analysis.

**Results:** The 10-year base-case analysis showed a lower total cost per patient with CVP alone (€ 85,838) in comparison with R-CVP (€ 87,774). Life expectancy and quality-adjusted life expectancy per patient were higher with R-CVP (6.361 and 4.166, respectively) than with CVP alone (5.557 and 3.438, respectively), representing increases of 0.804 in LYG and 0.728 (8.7 months) in QALYs gained. The incremental cost per LYG was € 2,407 and the incremental cost per QALY gained was € 2,661. The probabilistic sensitivity analysis confirmed the robustness of the base-case analysis results.

**Conclusions:** This study demonstrates that the combination R-CVP in previously untreated indolent NHL patients improves life expectancy and is a cost-effective alternative to CVP in Portugal.

## INTRODUÇÃO

O linfoma não-Hodgkin (LNH) é o quinto cancro mais comum na maioria dos países, tendo-se estimado 1,5 milhões de casos em todo o mundo no ano de 2000<sup>1</sup>. Desde os anos 80 até 2000, a incidência do LNH aumentou 4% ao ano. Dados recentes sugerem que a incidência estabilizou e que o aumento observado nos anos 80 e 90 foi atribuído, em parte, à evolução das técnicas de diagnóstico e também ao crescente aumento das infecções por Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)<sup>2</sup>.

De um modo geral, o diagnóstico de LNH é mais frequente nos homens do que nas mulheres, verificando-se ainda um aumento da incidência com a idade<sup>3</sup>.

Em Portugal, estimou-se para o ano 2002, que o número total de novos casos e mortes por LNH no sexo mascu-

lino tenha sido de 622 e 284 respectivamente, e de 533 novos casos e 264 mortes para o sexo feminino<sup>4</sup>.

Até recentemente, a terapêutica instituída para o linfoma folicular tinha apenas um objectivo paliativo, não modificando de forma significativa a história natural da doença<sup>5-7</sup>. O aparecimento de novas terapêuticas biológicas, como os anticorpos monoclonais, e a sua associação com a quimioterapia conduziram a uma melhoria nas taxas de resposta aos tratamentos<sup>8-11</sup>.

O rituximab é um anticorpo monoclonal dirigido contra o antígeno transmembranar CD20, com actividade significativa em diversos subtipos de LNH de células B<sup>12-14</sup>. Foi inicialmente incorporado com sucesso em esquemas de tratamento para a recidiva daquelas doenças. Actualmente, o rituximab passou a ser reconhecido como tratamento standard de primeira linha, associado à quimioterapia, no

LNH difuso de grandes células B.

Como as intervenções curativas ainda não são alcançáveis no LNH folicular, os objectivos do tratamento consistem na melhoria da qualidade de vida do doente, na redução da necessidade de tratamento e numa sobrevivência prolongada. Contudo, os custos associados a estas melhorias poderão ser relevantes quer para as autoridades decisoras, quer para os profissionais de saúde. Como tal, conduziu-se um estudo económico com o objectivo de avaliar os custos e os benefícios clínicos de rituximab em associação com o regime de quimioterapia ciclofosfamida/vincristina/prednisolona (R-CVP) comparativamente ao regime CVP no tratamento de doentes com LNH folicular, não tratados previamente.

## MATERIALE MÉTODOS

### Modelo farmaco-económico

Foi construído um modelo económico de Markov (Figura 1), com os estados de saúde *sobrevivência livre de progressão* (SLP), *progressão* e *morte*, para avaliar o custo-efectividade (Anos de Vida Ganhos – AVG) e o custo-utilidade (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade – AVAQ ou *Quality Adjusted Life Years* – QALYs) da terapêutica R-CVP, comparativamente a CVP, num horizonte temporal de 10 anos. Neste modelo considerou-se que a transição entre estados de saúde ocorre em intervalos de um mês (ciclos).

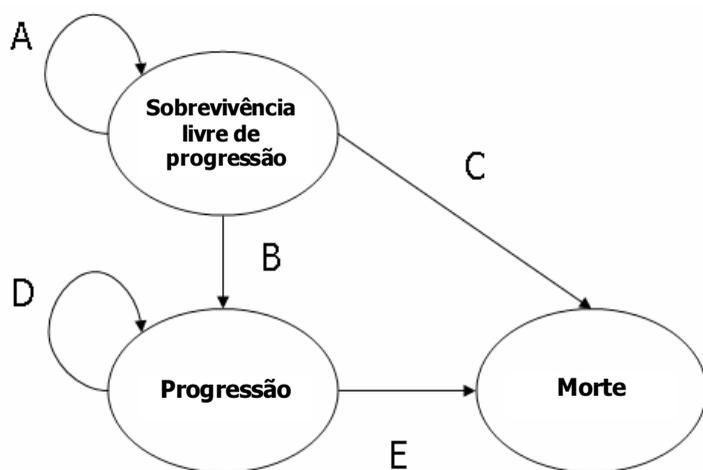


Fig. 1 – Estrutura do modelo

A – Probabilidade de se manter no estado SLP (curva log-logística);  
 B – Probabilidade de transitar para o estado *progressão* (= 1-A-C);  
 C – Probabilidade de morrer após SLP (todas as causas de morte em Portugal);  
 D – Probabilidade de se manter no estado *progressão* (= 1-E);  
 E – Probabilidade de morrer após *progressão* (todas as causas de morte mais taxa de mortalidade adicional devido a *progressão*).

O modelo começa por assumir que, inicialmente, todos os doentes se encontram no estado SLP, ou seja, todos efectuaram um tratamento completo de oito ciclos com R-CVP ou CVP, avaliando-se mensalmente a resposta à terapêutica. No final de cada mês (ciclo), um doente no estado SLP poderá manter-se nesse mesmo estado, transitar para o estado *progressão* ou transitar para o estado *morte*.

O estado *progressão* representa a sobrevivência, os custos e a qualidade de vida de um doente com LNH desde a recidiva após tratamento de primeira linha (ou não resposta ao tratamento de primeira linha) até à *morte*, incluindo tratamentos de segunda linha e posteriores, remissões e recidivas. Este pressuposto simplificado evita a complexidade que resultaria em modelar as inúmeras fases de remissão e recidiva que, normalmente, se observam nestes doentes.

O modelo compara custos e consequências de ambas as alternativas recorrendo ao cálculo do rácio de custo-efectividade incremental (ou ICER – *incremental cost-effectiveness ratio*):

$$\text{ICER} = \frac{\text{custo do tratamento R-CVP} - \text{custo do tratamento CVP}}{\text{efectividade com R-CVP} - \text{efectividade com CVP}}$$

Os resultados comparativos do tratamento com R-CVP *versus* CVP são apresentados sob a forma de custo por AVG (custo-efectividade), custo por QALY (custo-utilidade) e custos incrementais por AVG e QALY ganho.

Este modelo foi desenvolvido por F. Hoffmann-La Roche Ltd., PBSE Basileia através do programa Excel.

### População

Considera-se que a população deste estudo corresponde a uma coorte hipotética de portugueses de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos (idade média: 53 anos), com LNH folicular estágio *Ann Arbor* III ou IV, com categorias B, C ou D do *International Working Formulation* (escalas foliculares 1-3 da Organização Mundial de Saúde), que tenham uma pontuação de estado geral na escala do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) entre 0 e 2 e que tenham doença mensurável e não tratada.

### Dados clínicos

O linfoma folicular é caracterizado por um curso indolente com frequentes recaídas, sendo a sobrevivência mediana de 8 a 10 anos<sup>3</sup>. Num ensaio clínico de fase III, Marcus et al demonstrou que o tratamento R-CVP aumenta as taxas de res-

posta e a duração do tempo livre de progressão, atrasando o tempo até à primeira recidiva de doentes com LNH folicular no estágio III-IV não tratados previamente<sup>15,16</sup>.

Os dados clínicos utilizados no modelo foram retirados inicialmente de Marcus et al (ensaio clínico M39021)<sup>15,16</sup> e completados com dados não publicados referentes a um período de seguimento mediano de 53 meses.

### Probabilidades de transição

A probabilidade de um doente com LNH se manter no estado SLP (Transição A, Figura 1) foi estimada a partir do ajustamento de uma distribuição log-logística à sobrevivência livre de progressão observada num período de seguimento mediano de 53 meses.

Devido à inexistência de dados sobre a taxa de mortalidade por LNH em Portugal, assumiu-se que a probabilidade de um doente com LNH transitar do estado SLP para o estado *morte* (Transição C, Figura 1) corresponderia à probabilidade de se morrer, em Portugal, por todas as causas<sup>17</sup>. Este pressuposto foi validado por um painel de peritos portugueses.

A taxa de mortalidade associada a um doente com LNH no estado *progressão* (Transição E, Figura 1), foi calculada adicionando-se + 1,2% por mês à taxa de mortalidade por todas as causas em Portugal<sup>17</sup>. Esta taxa adicional foi estimada através da base de dados *Scotland e Newcastle*

*Lymphoma Group (SNLG)*, através de informação sobre doentes que fizeram tratamento com regimes que incluíram CVP ou clorambucil, vincristina e prednisona. Para estes doentes, a estimativa média de sobrevivência em segunda ou linhas posteriores foi de 47 meses [ou 3,9 anos (n = 41)], o que é comparável com a sobrevivência média de todos os doentes de quimioterapia (42 meses; n = 295) após 83 meses (ou 6,9 anos) de período de seguimento<sup>18</sup>. Ajustando uma função exponencial a estes dados, estimou-se uma taxa de mortalidade adicional de 1,2% por mês, para os doentes no estado *progressão*.

Dados publicados, relativos a um período de seguimento mediano de 30 meses, mostraram não haver diferenças relativamente à toxicidade entre os dois regimes terapêuticos (CVP e R-CVP) e, como tal, o modelo não incluiu dados relativos a eventos adversos<sup>16</sup>.

### Utilidades

As utilidades foram obtidas num estudo efectuado no Reino Unido, a partir de um grupo de doentes com linfoma folicular designado por *Leukaemia Care*<sup>19</sup>. Um total de 21 doentes com linfoma folicular, que se encontravam nos estados de saúde *SLP e progressão*, completaram o questionário EuroQoL-5D (EQ-5D). As utilidades obtidas foram de 0,720 (erro padrão: 0,250) para os doentes em remissão e de 0,450 (erro padrão: 0,431) para os doentes sinto-

Quadro 1 – Cálculo da utilidade para o estado *progressão*

Sobrevivência após primeira recidiva	3,92 anos		Duração total em recidiva
Tempo médio desde recidiva até remissão por linha de tratamento	0,31 anos	x 3 linhas de tratamento (2 <sup>a</sup> , 3 <sup>a</sup> , 4 <sup>a</sup> linha)	0,93 anos
Duração total máxima em remissão	2,99 anos	(2,99/3)	
Duração em remissão por linha de tratamento	1,00 ano		
<b>Ponderação por duração de resposta:</b>			<b>Anos de remissão por linha</b>
Taxa de resposta 2 <sup>a</sup> linha	59%	x 1 ano	0,59 anos
Taxa de resposta 3 <sup>a</sup> linha	59%	x 1 ano	0,59 anos
Taxa de resposta 4 <sup>a</sup> linha	44%	x 1 ano	0,44 anos
<b>Total de anos em remissão</b>			<b>1,62 anos</b>
<i>Percentagem do tempo total em remissão</i>	41,3%		
			<b>Utilidade ponderada</b>
Tempo de utilidade em remissão	0,720	x 41,3%	0,297
Tempo de utilidade em recidiva	0,450	x 58,9%	0,264
<b>Utilidade ponderada do estado <i>progressão</i></b>			<b>0,560</b>

máticos (em recidiva). O valor de 0,720 foi, por conseguinte, utilizado como a utilidade para o estado *SLP*.

O estado *progressão* inclui doentes que apresentam sintomas de linfoma folicular (em recidiva) e doentes que se encontram em remissão e, como cada uma destas situações apresenta valores distintos de utilidade, foi necessário efectuar-se uma ponderação para o cálculo da utilidade para esse estado (Quadro 1).

De acordo com dados do *SNLG*, a sobrevivência média para os doentes após a primeira recidiva é de 47 meses (3,92 anos). O tempo desde a primeira recidiva até à remissão seguinte foi estimado em aproximadamente 16 semanas (0,31 anos) incluindo o tempo até diagnóstico, o tempo até tratamento e o tempo até remissão com sucesso<sup>20</sup>, o que corresponde a uma duração sintomática no estado *progressão* de 0,31 anos por recidiva. Para uma sobrevivência média de 3,92 anos após a primeira recidiva, os doentes irão responder com insucesso aos tratamentos de segunda, terceira e quarta linhas. Os doentes irão apresentar sintomas de progressão por 0,31 anos em cada recidiva e para o resto da sua sobrevivência. Assim, o tempo que um doente passará em recidiva sintomática será de 0,93 anos (0,31 x 3), podendo manter-se em remissão por um período máximo de 2,99 anos ou aproximadamente um ano por linha de tratamento. No entanto, nem todos os doentes responderão ao tratamento e se manterão durante esse tempo máximo em remissão. Para se efectuar um ajustamento, consideraram-se estimativas para as taxas de resposta à segunda, terceira e quarta linhas de 59%, 59% e 44%, respectivamente<sup>21</sup>. Aplicando estas taxas ao tempo médio em remissão por tratamento (um ano), obtêm-se 0,59, 0,59 e 0,44 anos de remissão, o que perfaz um total de 1,62 anos. Estima-se assim que um doente no estado *progressão* se mantenha em remissão por um período médio de 1,62 anos, ou seja, 41,3% dos 3,92 anos de sobrevivência média após a primeira recidiva. Consequentemente, o doente no estado *progressão* passará os restantes 2,3 anos em recidiva. Aplicando a utilidade de 0,720 para os doentes em remissão e de 0,450 para os doentes com recidiva, chega-se a uma utilidade ponderada de 0,560 para os doentes no estado *progressão* (Quadro 1).

#### **Perspectiva do estudo e taxa de actualização**

Adoptou-se a perspectiva do Serviço Nacional de Saúde (SNS) português, tendo-se incluído apenas os custos médicos directos suportados pelo SNS. Considerou-se uma taxa de actualização de 5% para os custos e consequências, uma vez que o horizonte temporal considerado excede o período de um ano. Este estudo foi conduzido de

acordo com as Orientações Metodológicas do INFARMED para estudos de avaliação económica em Portugal<sup>22</sup>.

#### **Estimação de custos**

O consumo de recursos envolvidos no tratamento do LNH foi estimado através de um painel de Delbecq, constituído por 6 peritos portugueses, com excepção do consumo dos anti-neoplásicos em estudo que foi estimado a partir de informação obtida dos ensaios clínicos e do Resumo das Características dos Medicamentos.

O custo associado ao tratamento dos eventos adversos não foi considerado uma vez que ambos os tratamentos em estudo foram bem tolerados, sem diferenças significativas na incidência da toxicidade clínica<sup>15,16</sup>.

O custo unitário dos recursos foi obtido a partir de várias fontes oficiais de dados, nomeadamente tabela de Grupos de Diagnóstico Homogéneos (GDHs)<sup>23</sup>, Relatórios de Contabilidade Analítica (RCA) dos hospitais<sup>24</sup> e INFARMED<sup>25</sup>.

No cálculo dos custos da medicação em ambulatório, utilizou-se o preço de venda ao público multiplicado pela taxa de comparticipação referenciada pelo INFARMED<sup>25</sup>. Nas situações em que o painel, ao caracterizar o consumo de medicação, referiu apenas o grupo terapêutico ou a substância activa (excepto no caso da terapêutica anti-neoplásica), foi necessário recorrer a dados de IMS para avaliar quais os dois medicamentos mais vendidos (utilizou-se o valor médio do custo unitário dos dois medicamentos). O custo da medicação de uso reservado a meio hospitalar concomitante à terapêutica anti-neoplásica foi extraído da base de dados da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS), consultada entre Janeiro e Fevereiro de 2008, considerando-se os preços sem IVA. O custo de rituximab foi fornecido pela Roche e o custo da ciclofosfamida, vincristina e prednisolona foi extraído da base de dados da ACSS, consultada em Janeiro de 2008.

O custo das consultas de especialidade foi retirado do RCA dos Hospitais de 2006<sup>24</sup>. Os custos das hospitalizações, exames laboratoriais e complementares foram estimados com base na tabela de preços do SNS (GDHs)<sup>23</sup>.

Os preços obtidos a partir de dados de 2006 e 2007 foram actualizados para preços de 2008, considerando-se uma taxa de inflação anual de aproximadamente 3%.

Para estimar o custo associado ao estado de *progressão* consideraram-se os doentes que se encontram em recidiva e os que se encontram em remissão, uma vez que estes apresentam um consumo de recursos diferente. Segundo o painel de peritos, após a primeira progressão um doente apresenta, em média, aproximadamente três recidivas num período de seis anos. Este período de seis anos

corresponde ao tempo de sobrevivência estimado pelo modelo, para os doentes que se encontram no estado de saúde *progressão*, com base na média obtida entre os valores medianos do tempo de sobrevivência (anos) dos doentes em tratamento com CVP e dos doentes em tratamento com R-CVP.

O painel de peritos referiu igualmente que, de uma maneira geral, o consumo de recursos de um doente em remissão após a primeira progressão, é diferente do de um doente que nunca progrediu, ou seja, que ainda não sofreu a primeira progressão.

Assim, para calcular o custo anual de um doente no estado *progressão* estimou-se o:

- custo anual de um doente em recidiva após primeira progressão e
- custo anual de um doente em remissão após primeira progressão;

sendo que a estimativa do custo anual de um doente no estado *progressão*, corresponde à média dos dois custos referidos.

O custo total por doente por ano nos estados SLP e *progressão* obtido foi de 2.499,80 € e 22.894,92 €, respectivamente.

Os custos do tratamento com CVP e com R-CVP encontram-se descritos no Quadro 2. O custo total adicional do rituximab por doente foi de 18.849,92 €.

### Análise de sensibilidade

Para comprovar a robustez dos resultados obtidos na análise-base (10 anos), conduziu-se uma análise de sensibilidade determinística para um horizonte temporal de 25 anos através da extrapolação das curvas de sobrevivência utilizando-se a função Log-logística. Efectuou-se ainda uma análise de sensibilidade probabilística, que é uma técnica que permite ter em consideração a incerteza à volta dos

parâmetros através do método de Monte Carlo. Foram efectuadas 1000 simulações do modelo através de uma selecção aleatória de valores para os parâmetros, através de distribuições predefinidas. Assim, fizeram-se variar os seguintes parâmetros: i) custos associados aos estados SLP e *progressão*; ii) utilidades associadas aos estados SLP e *progressão* e iii) mortalidade adicional por progressão.

Neste modelo, os custos e as utilidades dos estados SLP e *progressão* foram definidos como distribuições Beta, de forma a aproximar distribuições Log-Normais aos custos e distribuições normais às utilidades. Uma vez que nesta análise é necessário definirem-se valores mínimo e máximo para os custos e utilidades associados aos estados SLP e *progressão*, optou-se por se considerar uma variação de  $\pm 20\%$  no valor considerado na análise-base. Assim, definiu-se que o custo de um doente em SLP poderá variar entre 1.999,84 € e 2.999,76 € e o custo de um doente em *progressão* entre 18.315,94 € e 27.473,90 €. Para os valores das utilidades no estado SLP assumiu-se um mínimo e um máximo de 0,56 e 1,00, respectivamente, e para o estado *progressão* um valor entre 0,28 e 0,84. Quanto à taxa de mortalidade adicional por progressão, consideraram-se os limites de + 0,6% a + 1,8%.

### RESULTADOS

Os resultados da análise-base mostram que, após 10 anos, o custo total por doente é menor com CVP (85.838 €) do que com R-CVP (87.774 €), conduzindo a um custo incremental de 1.936 €. Utilizando os valores de utilidade para o estado SLP e estado *progressão*, o modelo estima um total de *QALYs* de 3,438 e 4,166 para o tratamento com CVP e com R-CVP, respectivamente, ou seja, um ganho de 0,728 *QALYs* (8,7 meses). Isto indica que o tratamento com R-CVP, comparativamente a CVP, poderá ser considerado

Quadro 2 – Custo dos anti-neoplásicos para CVP e R-CVP

	Rituximab	Ciclofosfamida	Prednisolona	Vincristina	CVP	R-CVP
Área de superfície corporal (m <sup>2</sup> )	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7
Dose diária/m <sup>2</sup>	375	750	40	1,4	-	-
Dose diária (mg)	637,50	1275,00	68,00	2,38	-	-
Custo diário (€)	2.356,24 €	10,89 €	1,60 €	7,07 €	-	-
Dias/ciclo	1	1	5	1	-	-
Custo por perfusão/ciclo	2.356,24 €	10,89 €	8,00 €	7,07 €	25,96 €	2.382,20 €
N.º de perfusões/ciclo	8	8	8	8	8	8
Custo total do tratamento por doente	18.849,92 €	87,12 €	64,00 €	56,56 €	207,68 €	19.057,60 €

Quadro 3 – Resultados da análise-base e análise de sensibilidade probabilística aos 10 anos

	Análise-base		Análise de sensibilidade probabilística	
	CVP	R-CVP	CVP	R-CVP
<b>Custo Total</b>	<b>85.838 €</b>	<b>87.774 €</b>	<b>86.025 €</b>	<b>87.929 €</b>
SLP	5.306 €	28.486 €	5.339 €	28.530 €
Progressão	80.532 €	59.288 €	80.686 €	59.399 €
<b>Custo incremental</b>		<b>1.936 €</b>		<b>1.904 €</b>
<b>AVG</b>	<b>5,557</b>	<b>6,361</b>	<b>5,580</b>	<b>6,375</b>
Anos de vida – SLP	2,039	3,772	2,046	3,773
Anos de vida – Progressão	3,517	2,590	3,534	2,602
<b>AVGs incrementais</b>		<b>0,804</b>		<b>0,795</b>
<b>QALYs Total</b>	<b>3,438</b>	<b>4,166</b>	<b>3,499</b>	<b>4,246</b>
QALYs – SLP	1,468	2,716	1,507	2,780
QALYs – Progressão	1,970	1,450	1,991	1,466
<b>QALYs incrementais</b>		<b>0,728</b>		<b>0,747</b>
<b>Custo incremental por AVG</b>		<b>2.407 €</b>		<b>2.394 €</b>
<b>Custo incremental por QALY ganho</b>		<b>2.661 €</b>		<b>2.549 €</b>

como uma alternativa custo-efectiva com um custo incremental de 2.661 € por QALY ganho (Quadro 3).

Ainda na análise-base, o modelo estima um total de AVG de 5,557 e 6,361 para o tratamento com CVP e com R-CVP, respec-

tivamente (incremento de 0,804 AVG), o que origina um custo incremental por AVG de 2.407 €, comparativamente a CVP.

Na análise de sensibilidade probabilística, os resultados médios para os custos e consequências mostram-se

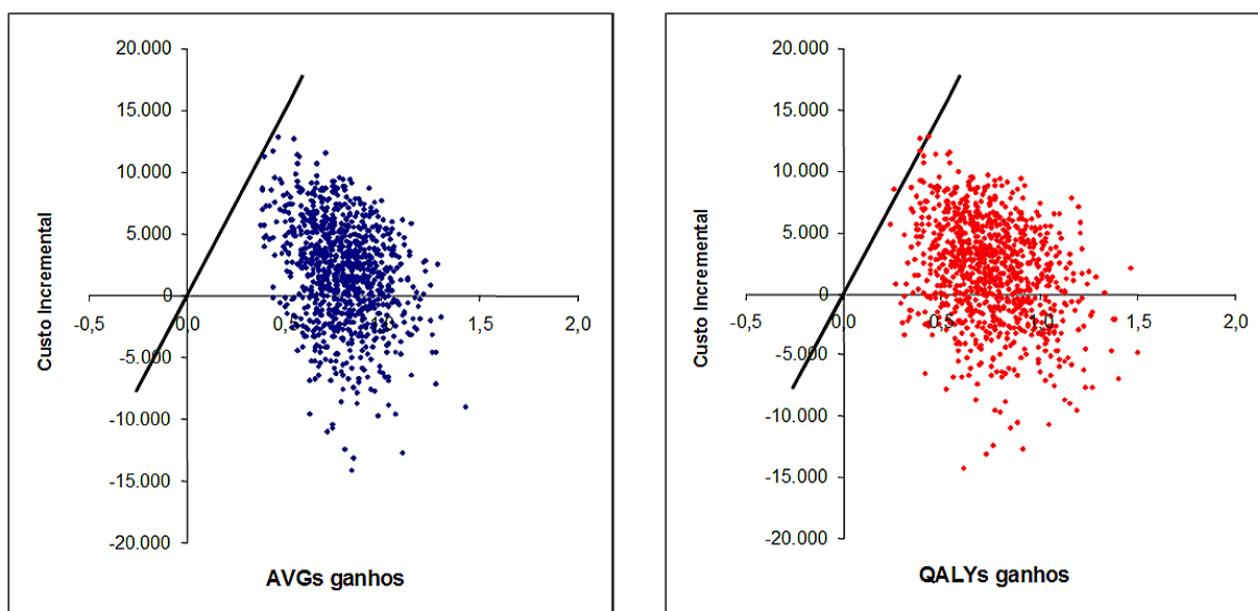


Fig. 2 – Resultados da análise de sensibilidade probabilística

idênticos aos obtidos na análise-base, o que constitui uma validação interna dos resultados do modelo e da sua consistência (Quadro 3). Nesta análise, verifica-se que a adição de rituximab ao regime CVP resulta num custo adicional de 1.904 € para um ganho adicional de 0,747 *QALYs*, o que confirma que R-CVP poderá ser considerada uma terapêutica custo-efectiva (custo incremental por *QALY* de 2.549 €), comparativamente a CVP.

A Figura 2 apresenta os resultados das 1000 simulações efectuadas através do método de Monte Carlo, para o ICER relativo aos AVG e para o ICER por *QALYs* (10 anos). Verifica-se que os pontos se distribuem entre o 2º e 3º quadrantes, ou seja, em algumas simulações o tratamento com R-CVP chega a ser *dominante*, isto é, apresenta uma maior eficácia associada a um custo total menor.

Para um horizonte temporal a 25 anos, a análise de sensibilidade determinística e análise de sensibilidade probabilística mostraram ICERs próximos, 6.165 € e 5.916 €, respectivamente, valores estes, igualmente, abaixo do limiar da disponibilidade a pagar (*willingness-to-pay*) de vários países, nomeadamente do Reino Unido<sup>26</sup>.

## DISCUSSÃO

Em estudos recentes a associação de rituximab a CVP mostrou prolongar a sobrevivência global dos doentes com LNH recidivante<sup>27</sup> e em primeira linha.

O estudo sobre o qual este modelo se baseia utiliza rituximab apenas no tratamento em primeira linha. No momento da publicação dos dados do ensaio (18 meses de período de seguimento) e dos dados aos 42 meses de período de seguimento subsequentes<sup>15,16</sup>, ainda não havia sido demonstrado um aumento da sobrevivência global, mas observou-se um benefício significativo na redução do tempo até falência do tratamento. Dados não publicados referentes a 53 meses de período de seguimento revelam um benefício em termos de sobrevivência do R-CVP face ao CVP. No entanto, observaram-se apenas algumas mortes, pelo que é necessário um maior período de seguimento para se demonstrar o benefício desta associação na sobrevivência global.

Para o objectivo deste modelo, utilizou-se como medida de benefício a sobrevivência livre de progressão. A duração de cada remissão do LNH é geralmente menor do que a última, e por conseguinte é razoável assumir que prolongar a primeira remissão com a adição de rituximab aumentará a duração das respostas subsequentes. Aumen-

tar o tempo até recidiva reduz o período de tempo em que os doentes se encontram sintomáticos ou em tratamento, sendo razoável concluir que estes resultados indicam uma sobrevivência global mais longa.

O modelo utilizado neste estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente, assume-se que os doentes em *progressão* têm uma taxa de mortalidade elevada, expressa pela soma da taxa de todas as causas de mortalidade com a taxa de mortalidade adicional devido a progressão.

Algumas hipóteses sobre o percurso da doença e padrões de tratamento foram simplificadas no modelo. Assumiu-se, em concordância com os ensaios clínicos que avaliam o efeito de rituximab no tratamento em primeira linha de doentes com LNH indolente, que rituximab é usado apenas como opção em primeira linha de tratamento, excluindo o seu uso como tratamento de manutenção ou em associação noutras linhas subsequentes de tratamento, o que requereria uma abordagem diferente sendo necessários dados clínicos adicionais.

Assumiu-se, igualmente, que a progressão após tratamento de primeira linha e remissão poderá ser representada adequadamente por um único estado de saúde (*progressão*) que considera os múltiplos ciclos de recidiva, as linhas de tratamento subsequentes e as remissões ocorridas nos doentes com linfoma folicular.

Os valores de utilidade utilizados para caracterizar os grupos de doentes em remissão e em recidiva foram ponderados por estimativas dos dados do *SNLG*.

## CONCLUSÃO

Tem-se vindo a demonstrar que o tratamento com rituximab é clinicamente efectivo<sup>28,29</sup> e custo-efectivo<sup>26,30-33</sup>. O desenvolvimento deste modelo surge como uma oportunidade adicional para se avaliar o custo-efectividade de associações terapêuticas que utilizem rituximab em cenários económicos alternativos, nomeadamente para a realidade portuguesa.

Considerando-se um horizonte temporal de 10 anos (análise-base), verificou-se que a associação R-CVP é custo-efectiva face ao comparador CVP.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística corroboraram os resultados da análise-base para todos os parâmetros avaliados.

Este estudo demonstra que a associação de rituximab com CVP aumenta a esperança de vida e é uma terapêutica custo-efectiva no tratamento de doentes com LNH indolente, não tratados previamente, em Portugal.

Conflito de interesses: P.B. e C.P. são colaboradores de Roche Farmacêutica Química LDA. Os restantes autores afirmam não existir qualquer relação financeira ou pessoal, com outros indivíduos ou entidades, que possa influenciar inapropriadamente o seu trabalho.

Patrocínio/Financiamento: Este estudo foi financiado por Roche Farmacêutica Química, Lda.

## BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization: Globocan. <http://www-depdb.iarc.fr/globocan> [Acedido em 1 de Fevereiro de 2008]
- GOLDMAN: Cecil Textbook of Medicine. W. B. Saunders Company, 21<sup>st</sup> ed 2000;964-8
- MARCUS R, SWEETENHAM JW, WILLIAMS ME: Lymphoma: Pathology, Diagnosis and Treatment. Cambridge University Press 2007
- FERLAY J, BRAY F, PISANI P, PARKIN DM: GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase. 2002
- PFREUNDSCHUH M, TRUMPER L, KLOESS M et al: Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104(3):634-641
- MILLER TP, DAHLBERG S, CASSADY JR et al: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade Non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339:21-26
- PORTLOCK CS, QIN J, SCHAINDLIN P et al: The NHL-15 protocol for aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a sequential dose-dense, dose-intense regimen of doxorubicin, vincristine and high-dose cyclophosphamide. *Ann Oncol* 2004;15(10):1495-503
- HOERR AL, GAO F, HIDALGO J, et al: Effects of pretransplantation treatment with rituximab on outcomes of autologous stem-cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22(22):4561-6
- COIFFIER B: Effective immunochemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 2004;31(1 Suppl 2):7-11
- COIFFIER B, LEPAGE E, BRIERE J et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:235-242
- SEHN LH, DONALDSON J, CHHANABHI M et al: Introduction of combined CHOP-rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large-B-cell lymphoma (DLBC) in British Columbia (BC). *Blood* 2003;102:29a, abst
- PETRYK M, GROSSBARD ML: Rituximab therapy of B-cell neoplasms. *Clin Lymphoma* 2000;1:186-94
- PAN DC, PORTLOCK CS: Rituximab: Principles and practice of oncology 2003;17:2-15
- VOSE J: Antibody therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Clinical Oncology* 1999;2:1-11
- MARCUS R, IMRIE K, BELCH A et al: An international multi-centre, randomized, open-label phase III trial comparing rituximab added to CVP chemotherapy to CVP chemotherapy alone in untreated stage III/IV follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2003;102(11):28a, abst
- MARCUS R, IMRIE K, BELCH A et al: CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105(4):1417-23
- Human Mortality Database: Disponível em [www.mortality.org](http://www.mortality.org) [Acedido em 1 de Fevereiro 2008]
- Scotland and Newcastle Lymphoma Group: Database analysis commissioned by Roche; 2004
- EDELMAN MJ, MEYERS FJ, SIEGEL D: The utility of follow-up testing after curative cancer therapy. A critical review and economic analysis. *J Gen Intern Med* 1997;12:318-331
- DAVIES J: Western Infirmary, Edinburgh: interview 2004;5 Jul
- WAHL R, KAMINSKI M, ZELENETZ A et al: Each subsequent therapy results in diminishing response rate and duration of response in low grade or transformed low grade non-Hodgkin's lymphoma. *ASCO* 2001;20:292a, abst
- INFARMED: Orientações metodológicas para estudos de avaliação económica de medicamentos. Lisboa, 1999.
- Diário da República, primeira série – N.º16, Portaria n.º 110-A/2007, de 23 de Janeiro de 2007
- Ministério da Saúde: Contabilidade Analítica 2005, Hospitais do SNS. Ministério da Saúde, IGIF. Edição 2006
- INFARMED <http://www.infarmed.pt/formulario/index.html> [Acedido em 13 de Fevereiro de 2008]
- National Institute for Health and Clinical Excellence: Guide to the methods of technology appraisal: London: NICE, 2008. Disponível em <http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/devnicetech/technologyappraisalprocessguides/guidetothemethodsoftechnologyappraisal.jsp> [Acedido em 13 de Fevereiro de 2008]
- FORSTPOINTNER R, DREYLING M, REPP R et al: The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104(10):3064-71
- COIFFIER B, LEPAGE E, BRIERE J et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:235-242
- JOST LM, JERMANN M, STAHEL RA et al: Rituximab-EPOCH: an effective salvage regimen for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphoma. Results of a phase II study. *ASCO* 2001;20:90a,abst
- KNIGHT C, HIND D, BREWER N, ABBOTT V: Rituximab (MabThera®) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; 8(37):1-96
- BERTO P, MORSANUTTO A, LOPATRIELLO S et al: Analisi costo-efficacia di rituximab + CHOP versus CHOP in soggetti affetti da linforma non-Hodgkin aggressivo, summary in English - Pharmacoeconomics – Italian Research Articles 2004;6(3):151-160
- GROOT MT, LUGTENBURG PJ, HORNBERGER J, HUIJGENS PC, UYL-DE GROOT CA: Cost-effectiveness of rituximab (MabThera®) in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in the Netherlands. *Eur J Hematol* 2005;74:194-202
- BEST J, HORNBERGER J, PROCTOR SJ et al: Cost-effectiveness analysis of rituximab combined with CHOP for treatment of diffuse large B-Cell lymphoma. *Value in Health* 2005;8:462-470

