ARTIGO ORIGINAL

Custo-efetividade de Alentuzumabe vs. Natalizumabe no tratamento de terceira linha da esclerose múltipla remitente recorrente para a saúde suplementar no Brasil

Cost-effectiveness of Alemtuzumab vs. Natalizumab in the third line treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis for Brazilian Supplementary Health

Jessica Nacazume
Graduanda em Ciências Farmacêuticas e analista na IQVIA Brasil, São Paulo, SP.

Henrique Cavalcanti
Biólogo, Mestre em Biotecnologia e Empreendedorismo, Consultor na IQVIA Brasil, São Paulo, SP.

Guilherme Julian
Farmacêutico Bioquímico, Especialista em Pesquisa Clínica, Gerente de Engajamento na IQVIA Brasil, São Paulo, SP.

André F Ballalai
Engenheiro Químico, Especialista em Ciência de Dados e Gestão Financeira. Especialista Principal Associado Global em Acesso ao Mercado na IQVIA Estados Unidos, Nova Iorque, NY, Estados Unidos da América.

Erico Carmo
Biomédico, MBA em Gestão de Negócios e Phd em Microbiologia e Imunologia. Gerente de Acesso ao Mercado na Sanofi Brasil, São Paulo, SP.

Priscila Bueno
Médica. Especialista em Clínica Médica e Geriatria. Gerente Médica na Sanofi Brasil, São Paulo, SP.

Roberta Monteiro[1]
Farmacêutica Bioquímica. Mestre em Farmacoeconomia. Diretora de Economia da Saúde na Sanofi Brasil, São Paulo, SP.

[1] roberta.monteiro@sanofi.com

Resumo: *Objetivo:* A esclerose múltipla é uma doença crônica, inflamatória e degenerativa do sistema nervoso central que afeta aproximadamente 2,5 milhões de pessoas no mundo. Cerca de 80% dos casos são classificados no fenótipo 'remitente recorrente' (EMRR). *Objetivo*: Avaliou-se, sob a perspectiva de pagador na saúde suplementar no Brasil, a relação de custo-efetividade do tratamento com alentuzumabe em pacientes de EMRR em 3ª linha de tratamento versus natalizumabe, único tratamento disponibilizado na saúde suplementar atualmente. *Método*: Com auxílio de modelo de Markov, simulou-se, no horizonte temporal de 30 anos, uma coorte de mil pacientes, com parâmetros demográficos baseados em dados do sistema público de saúde do Brasil. Em cada ciclo anual, os pacientes poderiam transitar entre diferentes estados de saúde, mensurados através do escore na Escala Expandida de Estado de Incapacidade (EDSS), além de experienciar surtos e progressão para o tipo secundariamente progressivo. A distribuição da população inicial da coorte por nível de EDSS baseou-se no estudo clínico CARE MS II. Os parâmetros de eficácia relacionados à progressão de incapacidade e taxa de surtos foram selecionados de metanálise de rede, assim como taxas de descontinuação e retratamento, parâmetros de utilidade, segurança e custos da doença foram obtidos de ensaios clínicos e estudos publicados. Custos por dose e administração foram retirados de tabelas de preço oficiais. *Resultados*: Demonstra-se que alentuzumabe é dominante, acumulando mais QALYs (6.752) por um custo total de tratamento menor (R$ 377,9 milhões) em relação ao natalizumabe (5.652; R$ 432,9 milhões). O tratamento com alentuzumabe apresenta vantagens quanto à eficácia no longo-prazo e efetividade na redução da ocorrência de surtos e hospitalizações. A incerteza paramétrica do modelo foi analisada através de análises de sensibilidade determinística e probabilística. A análise de sensibilidade corrobora os resultados pois, mesmo com a variação de parâmetros-alvo de incerteza, o alentuzumabe ainda possui 97,8% de probabilidade de ser custo-efetivo versus o natalizumabe, considerando o limiar de 3 PIB *per capita*. *Conclusão*: Alentuzumabe é uma nova terapia custo-efetiva, provando ser alternativa economicamente viável. Análises de custo-efetividade como esta são importantes para otimizar a tomada de decisões de gestores do sistema de saúde, tanto públicos como privados.

Palavras-chave: Esclerose múltipla; EMRR; Custo-efetividade; QALY; Alentuzumabe; Natalizumabe.

Abstract: *Objective:* Multiple sclerosis is a chronic, inflammatory and degenerative disease of the central nervous system, affecting approximately 2.5 million people worldwide. About 80% of multiple sclerosis cases are classified as 'recurrent remitting'. Cost-effectiveness of alemtuzumab treatment in RRMS patients in the third line of treatment, was evaluated versus natalizumab, the only one available at supplementary health in Brazil. *Method:* Using a Markov model, a cohort of a thousand patients with demographic parameters based on data from the Brazilian health system was simulated over a 30-year timeframe. In each annual cycle, patients could move between different health states, measured by the Expanded Disability Status Scale (EDSS) score. Additionally, patients could experience relapses and progression to the secondarily progressive type. The initial EDSS cohort distribution was based on the CARE MS II clinical trial. The efficacy parameters related to the progression of disability and rate of outbreaks were selected from the network meta-analysis. Rates of discontinuation, retreatment, and utility, safety and disease cost information were obtained from clinical trials and published studies. Dose and administration costs were taken from official price lists. We demonstrate that alemtuzumab is dominant, accumulating more QALYs (6,752) for a lower total cost of treatment (R$ 377.9 million) than natalizumab (5,652, R$ 432.9 million). *Results:* Alemtuzumab has advantages on long-term efficacy and effectiveness in reducing the occurrence of outbreaks and hospitalizations. Parametric uncertainties of the economic model were accessed through deterministic and probabilistic sensitivity analyzes. The sensitivity analysis corroborates these results, because even with the variation of uncertain parameters, alemtuzumab still has a 97.8% probability of being cost-effective compared to natalizumab, considering the threshold of 3 PIBs per capita. Conclusion: Alemtuzumab is a cost-effective therapy, proving to be an economically viable alternative. Cost-effectiveness analysis such as this one are important to optimize the decision making process of healthcare managers, both public and private.

Keywords: Multiple sclerosis; RRMS; Cost-effectiveness; QALY, Alentuzumab; Natalizumab.

Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória e degenerativa do sistema nervoso central, com característica debilitante e progressiva que afeta aproximadamente 2,5 milhões de pessoas mundialmente.[1] No Brasil, as estimativas de prevalência de EM são heterogêneas, com a taxa média estimada de 8,69 casos por 100.000 habitantes no país, variando de 1,36 casos por 100.000 habitantes na região Nordeste até 27,2 casos por 100.000 habitantes na região Sul.[3]

Por apresentar importantes manifestações clínicas, a EM apresenta uma grande carga decorrente da doença, causando impactos econômicos e sociais importantes aos pacientes, cuidadores e sociedade como um todo. Especificamente no Brasil, foi estimado um gasto de aproximadamente USD 123 milhões, em 2009, no tratamento de EM no Sistema Único de Saúde (SUS), com custo anual por paciente tratado variando de USD 27.824 a USD 42.151, de acordo com o tipo de tratamento.[4] A longo prazo, por ser uma doença crônica, os gastos com EM no SUS atingiram o valor de USD 2,3 bilhões em 16 anos, com valor médio anual de USD 13.544 por paciente.[5] characterized by inflammation, demyelination and axonal loss. The Brazilian public health system provides pharmacological treatment as well as hospital and outpatient care for patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. However, we are not aware of any previous publications assessing total direct medical costs in patients with a long follow-up within the Brazilian healthcare system. Consequently, the objective is to analyze public spending on patients with MS to guide stakeholders in future investment and disinvestment decisions. Methods and findings We retrospectively analyzed public Brazilian spending on patients with MS between 2000 and 2015 using the patient-centered registry of all patients in the public health system (SUS Além dos gastos relativos aos pagadores, a EM também impacta, em média, em R$ 33.872 anuais da perspectiva da sociedade.[6]

Segundo o preconizado pelas diretrizes de tratamento no SUS, do Ministério da Saúde[7], o tratamento em primeira linha da EMRR compreende interferon-β, acetato de glatirâmer e teriflunomida. Em segunda linha, os pacientes intolerantes, não-aderentes ou com importantes eventos adversos devem utilizar outra droga de primeira linha ou fumarato de dimetila (DMF); aqueles com falha terapêutica ou resposta sub-ótima podem mudar para outra droga de primeira linha, DMF, ou para fingolimode. A terceira linha prioriza o tratamento com fingolimode nos casos em que este não foi utilizado em segunda linha. Finalmente, em quarta linha, é indicado o uso de natalizumabe em pacientes com falha terapêutica ou contraindicação a drogas de outras linhas de terapia, salvo em casos de contraindicação ao fingolimode, podendo ser utilizado em terceira linha.

Na saúde suplementar, apenas natalizumabe está atualmente dentro da cobertura do rol de procedimentos e eventos em saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). O uso do natalizumabe na saúde suplementar está preconizado em terceira linha, após falha terapêutica à beta interferona e acetato de glatirâmer fornecidos pelo sistema público.[8]

Atualmente, existem diversas opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da EM, com algumas limitações de uso como: indução à formação de anticorpos que podem levar à falha do tratamento, presença de vírus JC (John Cunning) e potencial de desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva.[9,10] O alentuzumabe é uma nova terapia composta por anticorpo monoclonal anti-CD52 aprovado para o tratamento de EMRR, com eficácia em longo prazo e eventos adversos conhecidos e manejáveis demonstrados através de um programa clínico robusto.[11,12]

Considerando esse cenário, o estudo tem, como objetivo, estimar, com base em modelo farmacoeconômico, a relação custo-efetividade incremental de alentuzumabe versus natalizumabe em pacientes de EMRR em 3ª linha de tratamento, sob a perspectiva da saúde suplementar no Brasil.

Método

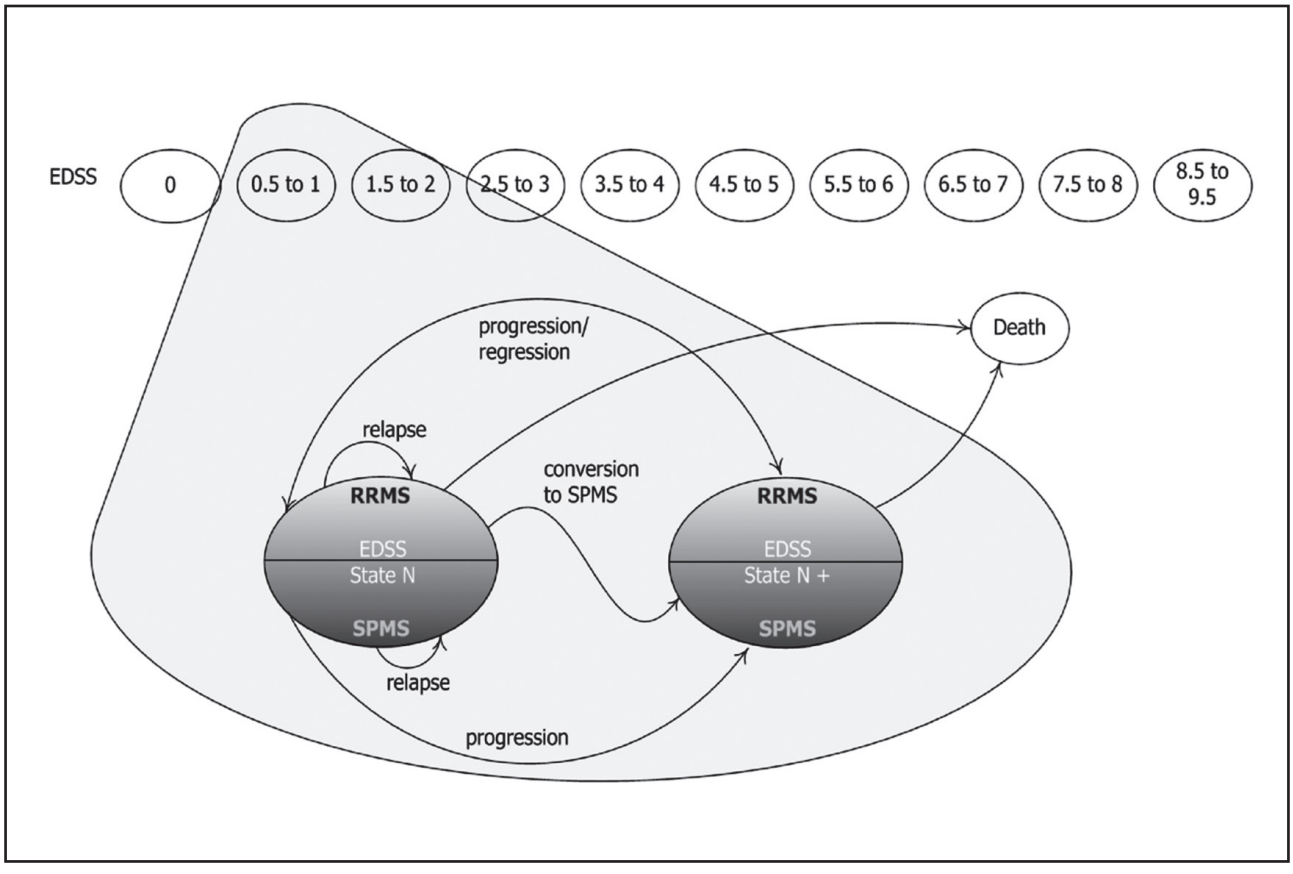
Para avaliar se o alentuzumabe é uma tecnologia custo-efetiva em relação ao natalizumabe, sob a perspectiva da saúde suplementar, realizou-se uma análise de custo-utilidade, na qual foram comparados os custos totais de cada tratamento e a efetividade das intervenções em termos de qualidade de vida

trazida ao paciente. Nesse sentido, o uso de anos de vida ajustados à qualidade (QALY) como desfecho de efetividade permite avaliar não só o impacto do tratamento na sobrevida como também na qualidade de vida dos pacientes. A relação de custo-efetividade dos tratamentos é avaliada através do cálculo da razão de custo-efetividade incremental (RCEI, ICER em inglês), que pode ser interpretado como o custo incremental por anos de vida ajustados à qualidade (QALY). Foram aplicadas taxas de desconto de 5% tanto para custo quanto para efetividade, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde nas Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica.

Estrutura do modelo

Com auxílio do *software* Excel, construiu-se um modelo de Markov previamente descrito na literatura e amplamente utilizado em submissões à agência britânica de avaliações em tecnologia de saúde (NICE).[13] Optou-se pelo modelo de Markov para melhor refletir os custos e desfechos em saúde a longo prazo, considerando que a esclerose múltipla é uma doença crônica na qual os pacientes precisam de tratamento contínuo. O modelo simula a história natural da doença e consiste em 21 estados de saúde que representam os níveis de incapacidade na escala EDSS (Escala Expandida do Estado de Incapacidade) pelos quais o paciente pode transitar (sendo dez em EMRR e dez em EMSP – esclerose múltipla secundariamente progressiva) e o estado absortivo de morte.[14] (Figura 1). Assume-se que o paciente, ao atingir EDSS igual ou superior a sete, abandona o tratamento e segue a história natural da doença. O mesmo ocorre caso o paciente migre para a forma secundariamente progressiva da doença, que foi incluída no modelo apenas para simular a história da doença após sua progressão, uma vez que os medicamentos são indicados apenas para a forma remitente-recorrente. Adicionalmente, a cada ciclo o paciente pode sofrer surtos que acarretam em perda de qualidade de vida e custos adicionais.

Figura 1. Estrutura do modelo de custo-efetividade. (Adaptado de Chevalier *et al.* [14])



Em cada ciclo, os pacientes com EMRR podem permanecer no mesmo estado de saúde, progredir para um estado com melhora ou piora na escala EDSS, progredir para a forma secundariamente progressiva (EMSP), ou morrer. Os pacientes com EMSP podem permanecer no mesmo estado, progredir para estados com piora no EDSS, ou morrer. Adicionalmente, a cada ciclo o paciente pode sofrer surtos que acarretam em perda de qualidade de vida e custos adicionais. Para entrar no modelo, os pacientes já foram submetidos a tratamentos anteriores e estão usando as intervenções comparadas (natalizumabe ou alentuzumabe) em terceira linha.

Alternativas avaliadas

O alentuzumabe é um anticorpo monoclonal anti-CD52, aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de pacientes com formas recorrentes de esclerose múltipla. Seu mecanismo exato na esclerose múltipla ainda não é conhecido, mas envolve efeito sobre o sistema imune através da diminuição de linfócitos. Além disso, o alentuzumabe possui um esquema de administração em que são necessárias apenas cinco infusões consecutivas no primeiro ano e três infusões no segundo ano. Se necessário, podem ser administrados ciclos adicionais de 3 infusões consecutivas em 12 meses após o último ciclo.

O natalizumabe também é indicado para formas recorrentes de esclerose múltipla, com o objetivo de reduzir episódios de exacerbações, principalmente em pacientes com alta atividade da doença, mesmo após uso de outras terapias modificadoras da doença. Sua administração ocorre por via intravenosa, com infusões a cada quatro semanas. Atualmente, é o único medicamento para esclerose múltipla remitente recorrente com cobertura obrigatória definida pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Sua cobertura está condicionada ao tratamento de EMRR após falha terapêutica anterior com uso de glatirâmer e betainterferona. Desta forma, natalizumabe foi escolhido como comparador, por estar posicionado em terceira linha e ser a única tecnologia disponível na saúde suplementar.

Estimativa de parâmetros

Foi simulada uma coorte hipotética de mil pacientes considerando idade média de 41 anos. Assumiu-se um horizonte temporal de 30 anos de modo a simular a jornada destes pacientes. A esclerose múltipla é uma doença crônica, na qual os pacientes deveriam receber tratamento contínuo até a progressão para o tipo secundariamente progressivo ou até a morte. Considerando que a expectativa de vida de um paciente com esclerose múltipla é de 30 a 40 anos a partir da idade de diagnóstico, o horizonte temporal assumido contempla o período de tratamento destes pacientes. Os parâmetros demográficos referentes à idade média da coorte (41 anos) e à proporção de mulheres (72,7%) foram extraídas da base de dados do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) do Departamento de Informática do SUS (DATASUS). A distribuição inicial da coorte por EDSS baseou-se no estudo clínico CARE MS II, que acompanhou pacientes que tiveram falha terapêutica prévia.

Matrizes de transição

As probabilidades de transição entre cada estágio de EDSS a cada ano foram definidas com base na matriz de transição de Palace *et al.* [15] (Tabela 1).

Para simular a história da doença após a entrada na forma EMSP, utilizou-se a matriz baseada no estudo de história natural da esclerose múltipla de London-Ontário com taxas de surtos para cada estágio de EDSS derivadas do estudo de Patzold e col.16 Com base na literatura, considerou-se que 40,7% dos surtos levam à hospitalização17 e o tempo médio de duração dos surtos é de 3 meses[18].

Mortalidade

A mortalidade para cada estágio de EDSS considerou os multiplicadores do estudo de Pokorski e col.[19] Considerando a taxa de mortalidade geral entre 25 a 80 anos, estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), extrapolou-se a mortalidade para as idades não informadas pelo IBGE (>80 anos) ou em que a prevalência de esclerose múltipla é mais baixa (<25 anos). Desse modo, calculou-se a probabilidade média de morte dos pacientes da coorte a cada ciclo.

Tabela 1. Probabilidades (%) de transição da EMRR por estágio de EDSS. (Adaptado de Palace *et al.*[15])

Estágio EDDS		RRMS									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
RRMS	0	69,12	20,70	7,22	2,20	0,43	0,14	0,18	0,01	0,00	-
	1	5,70	65,58	15,48	5,99	1,59	0,44	0,63	0,05	0,01	0,00
	2	1,52	11,48	55,73	15,79	4,17	1,71	2,01	0,16	0,05	0,00
	3	0,55	4,61	10,72	49,29	8,41	5,24	10,48	0,95	0,33	0,03
	4	0,15	1,97	5,85	10,40	43,01	9,02	14,73	2,29	0,60	0,05
	5	0,05	0,46	2,49	5,01	7,60	40,75	23,53	3,33	1,61	0,10
	6	0,01	0,11	0,36	2,03	2,54	3,37	59,51	9,08	3,62	0,38
	7	0,00	0,01	0,04	0,19	0,56	0,31	9,11	52,40	12,33	1,32
	8	-	0,00	0,00	0,02	0,04	0,04	1,33	3,99	62,24	2,89
	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Para estimar a mortalidade relacionada aos eventos adversos, selecionou-se os de maior taxa de mortalidade e com probabilidade de ocorrência significativa para cada tratamento. A probabilidade de ocorrência do evento adverso com a utilização do tratamento foi multiplicada pela taxa de mortalidade do evento, resultando nos parâmetros de taxa de mortalidade por eventos adversos dos tratamentos. Dessa forma, selecionaram-se as taxas de mortalidade referentes a púrpura trombocitopênica imune (PTI) para o alentuzumabe e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) para o natalizumabe.

Parâmetros de tratamento e eficácia

Os parâmetros de eficácia utilizados foram selecionados da meta-análise de rede realizada por Fogarty e col.[20] para os desfechos de progressão de incapacidade e taxa de surtos. O efeito das intervenções sobre a progressão da incapacidade foi utilizado para ajustar a matriz de transição dos pacientes com esclerose múltipla entre os estados do modelo, mensurados pela progressão na escala EDSS. Além disso, em cada nível da escala EDSS, os pacientes podem experienciar surtos que acarretam em decréscimo de utilidade e custos adicionais. O efeito dos medicamentos sobre a taxa anual de surtos foi utilizado para ajustar o risco de ocorrência de surtos dos pacientes em cada tratamento e, consequentemente, definindo a proporção de perda de utilidade associada à ocorrência desses eventos.

A taxa de descontinuação do natalizumabe foi 6,3%, segundo o estudo clínico AFFIRM[21]. Para o alentuzumabe, assumiu-se que não há taxa de descontinuação uma vez que o tratamento é composto em sua maioria de apenas dois ciclos. O modelo assume que os pacientes descontinuam a terapia por dois motivos: eventos adversos ou desistência tardia. Desta forma, nos dois primeiros anos de tratamento usou-se a taxa de descontinuação observada nos estudos clínicos de cada tratamento, e a partir do segundo ano, somente 30% destes pacientes descontinuam.[22]

As taxas de retratamento com alentuzumabe, nos casos em que ainda é verificada atividade da doença após os dois ciclos, foram obtidas a partir dos estudos de extensão de 5 anos dos estudos clínicos Care

MS I e Care MS II [11,12]. Desse modo, utilizaram-se as taxas de retratamento de 24,1%; 9,0%; e 1,5% para os ciclos 3, 4 e 5, respectivamente.

Parâmetros de utilidade

Os parâmetros de utilidade considerados foram os publicados no estudo de Orme e col.[18] por estágio de EDSS para esclerose múltipla remitente recorrente, e também por surto, quebrando entre surtos com e sem a necessidade de hospitalização (Tabela Suplementar 1 e 2).

Para estimar a perda de utilidade decorrente de eventos adversos, foram selecionados os eventos de maior ocorrência e perda de utilidade para cada tratamento e multiplicados por sua duração média para o cálculo da utilidade anual. Os eventos adversos de ocorrência: PTI, relacionados a tireoide, herpes e LEMP (Tabela suplementar 3) e perda de utilidade relativa (Tabela suplementar 4) significativas selecionados para cada tratamento foram: leucoencefalopatia multifocal progressiva para natalizumabe, e púrpura trombocitopênica idiopática, eventos adversos autoimunes relacionados à tireoide e herpes para alentuzumabe. Eventos adversos relacionados a manifestações autoimunes na tireoide incluem hipotireoidismo, hipertireoidismo e doença de Basedow-Graves. De acordo com a duração média de cada um desses eventos (Tabela suplementar 5), calculou-se a perda de utilidade anual por cada intervenção, descrita na Tabela suplementar 6.

Parâmetros de custo

O estudo adotou a perspectiva da saúde suplementar como pagador. Dada a recomendação da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para adoção das diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde para avaliações econômicas em saúde como referência, apenas os custos diretos foram considerados. Portanto, o modelo considera custos diretamente associados à doença e aos seus tratamentos, incluindo custos de aquisição, de administração, de monitorização, de eventos adversos dos medicamentos e uso de terapias adjuvantes.

O custo de aquisição por dose foi baseado nos valores em reais (R$) do preço fábrica com ICMS 18%, disponibilizados na lista de preços regulados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2018, conforme (Tabela suplementar 7). Os custos referentes à administração infusional e aos procedimentos de monitorização foram obtidos pela tabela da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), de 2017 (última atualização disponível na época de realização do estudo).

O cálculo do custo total de monitorização por paciente considerou a quantidade de procedimentos e exames requeridos no PCDT da Esclerose Múltipla[7] ou indicação de bula (tabela suplementar 8). Multiplicou-se a quantidade de procedimentos e exames pelos seus respectivos custos, em reais (R$), conforme tabela da CBHPM (Tabela suplementar 9), para obtenção dos custos totais de monitorização por tratamento (Tabela suplementar 10).

Recomenda-se que, nos três primeiros dias de cada ciclo, os pacientes sejam pré-medicados com corticoides, como metilprednisolona, antes da infusão de alentuzumabe, para melhorar o efeito das reações associadas à infusão. Desta forma, adicionalmente, considerou-se que o alentuzumabe requer o uso de metilprednisolona como terapia adjuvante ao longo do tratamento, cujo custo foi estimado com base na posologia indicada em bula e na lista de preços regulados pela CMED (2018).

Os custos gerados pela incapacidade, por estágio de EDSS, foram obtidos do estudo de Silva et al., 2012[23], corrigidos pela inflação atual. O custo de surtos, tanto os que geram como os que não geram hospitalização, foram obtidos pelo estudo de Finkelsztejn, 2007[24] e corrigidos de acordo com o IPCA.

O cálculo do custo relacionado a eventos adversos considerou os mais significativos para cada tratamento em termos de impacto no custo. O custo dos procedimentos realizados na ocorrência de tais eventos foi obtido pela tabela CBHPM, e o custo por evento adverso (Tabela suplementar 11) foi multiplicado pela probabilidade de ocorrência descrita nos estudos clínicos de cada medicamento (Tabela suplementar 12), resultando no custo médio associado a eventos adverso para cada opção terapêutica (Tabela suplementar 13).

Medida de Eficiência

Os desfechos principais do modelo, para cada intervenção comparada, foram anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) e os custos totais do tratamento. A partir disso, avaliou-se o custo incremental por QALY do tratamento com alentuzumabe comparado ao do natalizumabe, através do cálculo da razão de custo-efetividade incremental (RCEI). O RCEI foi comparado com um limiar de custo efetividade de R$ 90.000, utilizando o conceito da Organização Mundial de Saúde de que um valor até 3 PIBs per capita representaria um limiar aceitável de custo-efetividade. O modelo também avalia desfechos secundários como número de surtos e hospitalizações, custos evitados por hospitalizações e anos de vida ganho (LY).

Análise de sensibilidade determinística

Conduziu-se uma análise de sensibilidade univariada determinística para avaliar o impacto das incertezas paramétricas sobre o resultado da análise de custo-efetividade. Desta forma, foram variados, individualmente, parâmetros como: custos de aquisição dos medicamentos, custos de monitorização e de eventos adversos, custo e utilidade por EDSS, quantidade de pacientes por ciclo de tratamento, custos de surtos, efeito dos medicamentos sobre progressão da doença e ocorrência de surtos, taxa de descontinuação dos tratamentos, horizonte temporal, e taxa de desconto. Os parâmetros com intervalo de confiança descritos na literatura foram variados dentro deste intervalo. Caso contrário, a variação foi arbitrariamente em ±20%, de forma que se assumiu o limite superior como sendo 120% do valor do caso base e o valor inferior 80% do caso base. Os resultados desta análise foram demonstrados por meio de um gráfico de tornado.

Análise de sensibilidade probabilística

Foi conduzida uma análise de sensibilidade probabilística variando todos os parâmetros alvo de incerteza do modelo em mil simulações de Monte Carlo. Para parâmetros com intervalo de confiança ou desvio padrão descritos na literatura, como, por exemplo, os dados obtidos por meio das meta-análises, as variações utilizadas são as apresentadas nos estudos em forma de intervalo de confiança. Para os parâmetros sem intervalo de confiança ou desvio padrão, tais como os dados de custos, foram assumidos limites com acréscimo ou decréscimo de 20% sobre o valor base. Assumiu-se distribuição gama para os parâmetros de custo, distribuição beta para as probabilidades e distribuição log-normal para os demais parâmetros.

Os resultados da análise de sensibilidade foram computados em uma curva de aceitabilidade, conforme a disposição a pagar, e em um plano de custo-efetividade incremental, no qual adotou-se o conceito da Organização Mundial de Saúde de que uma razão de custo-efetividade menor do que 3 PIBs per capita (aproximadamente R$ 90 mil no caso do Brasil) é um limiar aceitável de custo-efetividade.

Resultados

A partir do modelo matemático e dos parâmetros apresentados, obtém-se o cenário dominante para o alentuzumabe, cujo tratamento se mostra mais efetivo e de menor impacto financeiro que o comparador natalizumabe, no horizonte temporal de 30 anos, ao acumular mais QALYs (6.752) a um custo menor (R$ 377,9 milhões) do que o natalizumabe (5.652; R$ 432,9 milhões).

Os resultados da razão de custo-utilidade incremental (RCUI) frente ao natalizumabe estão sumarizados na Tabela 2.

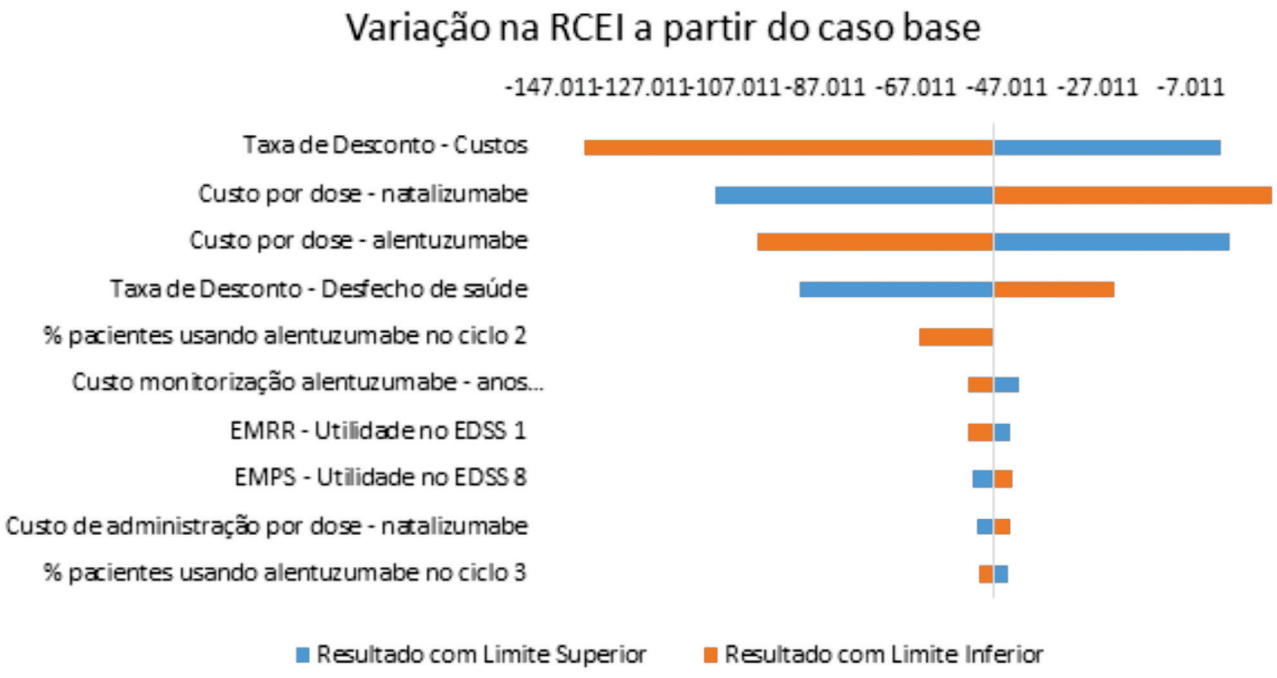
As incertezas dos parâmetros do modelo foram testadas em análises de sensibilidade para testar a robustez do modelo e confirmar os resultados de custo-efetividade de alentuzumabe *versus* natalizumabe. Na análise determinística, identificou-se que os parâmetros de maior impacto nos resultados de custos incrementais por QALY ganho são as taxas de desconto em custo e desfechos de saúde, as quais variaram entre 0 e 10%, de acordo com a recomendação do Ministério da Saúde. Mesmo com este impacto, todas as variações resultaram em razão de custo utilidade incremental inferior ao limiar de disposição a pagar, assumido como R$ 90.000 por QALY adicional. Os resultados desta análise determinística estão ilustrados no diagrama de tornado (Figura 2).

Tabela 2. Resultados primários do alentuzumabe frente ao natalizumabe em 30 anos.

Tratamento	*natalizumabe*	*alentuzumabe*	*Incremental* [IC95%]
Anos de vida (LY)	13.929	14.175	246
Número de surtos	4.949	4.453	-497
QALY	5.652	6.752	1.099,93 [4; 1606]*
Custo (R$)	432.944.558,04	377.901.412,15	-55.043.145,89 [-175M; 47M]*
Razão custo-utilidade incremental (RCUI) vs. Natalizumabe (R$/QALY)	-	-50.042,59	-

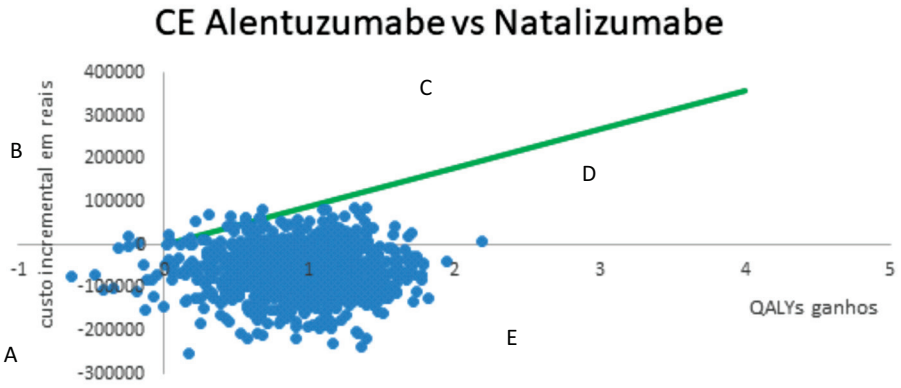
* Os intervalos de confiança foram calculados pelo método de bootstraping. Somente calculou-se o intervalo de confiança para os desfechos principais de custo e efetividade incremental variados na análise de sensibilidade probabilística. Anos de vida e número de surtos foram desfechos secundários, cujo resultado não foi variado na simulação de Monte Carlo.

Figura 2. Resultado da análise de sensibilidade determinística: mudanças da RCUI de alentuzumabe vs natalizumabe a partir do caso base



Na análise probabilística, foram executadas mil simulações de Monte Carlo, nas quais todos os parâmetros foram variados aleatoriamente dentro dos intervalos e probabilidades descritas anteriormente. Os resultados das simulações foram plotados em uma matriz de custo-efetividade incremental contendo a reta limiar de custo-efetividade de 3 PIBs per capita. Caso o resultado da RCEI esteja abaixo deste limiar e nos quadrantes da direita, o resultado é considerado custo-efetivo ou dominante. Nesta análise, o alentuzumabe tem 97,8% de probabilidade de ser custo-efetivo em relação ao natalizumabe, sendo a tecnologia dominante em 84,1% das simulações (Figura 3).

Figura 3. Custo-efetividade incremental de alentuzumabe versus natalizumabe. Reta representa limiar de 3 PIB *per capita*. Em todas as simulações abaixo desta reta, o alentuzumabe é considerado custo-efetivo ou dominante.

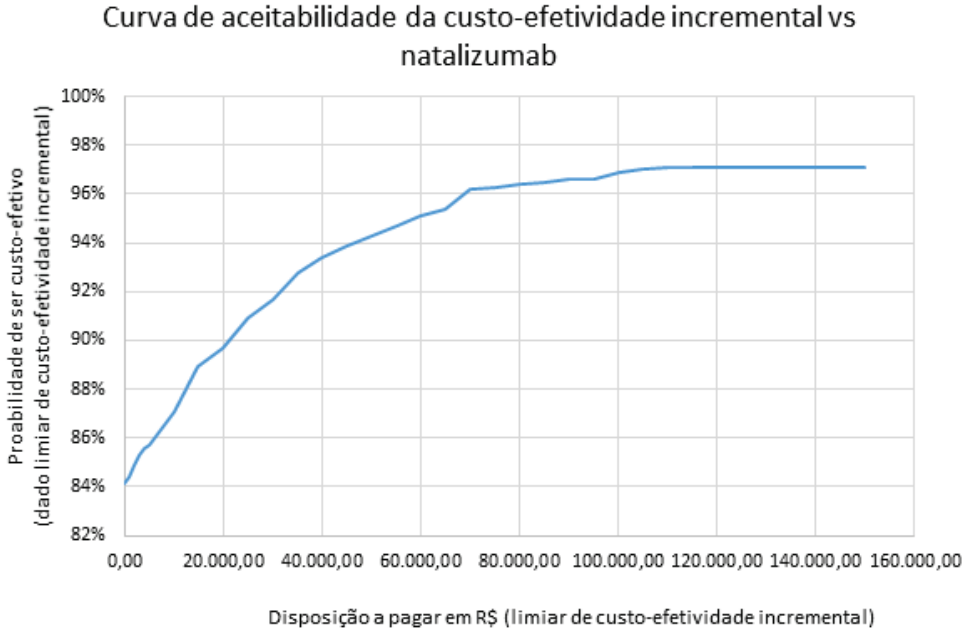


Quadrante	*Custo-efetividade*	*Probabilidade*
A	Sem efetividade incremental, menos custoso	1,1
B	Dominado	0,1
C	Não custo-efetivo*	1,0
D	Custo-efetivo*	13,7
E	Dominante	84,1

*Limiar de custo efetividade de 3 PIB/*capita* conforme preconizado pela OMS.

Além disso, considerando que o limiar de custo-efetividade não tem um valor oficialmente definido no Brasil, foi plotada a curva de aceitabilidade para avaliar a partir de qual valor de disposição a pagar o alentuzumabe seria considerado custo efetivo em relação ao natalizumabe (Figura 4). Desta forma, tem se que, mesmo em limiares inferiores a R$ 90.000 por QALY adicional, o alentuzumabe continua com mais de 80% de probabilidade de ser custo efetivo em relação ao natalizumabe.

Figura 4. Curva de aceitabilidade da custo-efetividade: alentuzumabe vs. natalizumabe



Adicionalmente, foram analisados os números de surtos e hospitalizações e os custos relacionados a hospitalizações para cada intervenção (Tabela 4). Todos esses resultados foram analisados levando-se em conta a taxa de 5% de desconto ao ano, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde nas Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica [35]. O alentuzumabe, na simulação feita por meio do modelo de Markov, foi capaz de reduzir os surtos, hospitalizações e custos relacionados a hospitalizações em comparação ao natalizumabe.

Discussão

A análise de custo-efetividade mostrou que, no horizonte temporal de 30 anos, o tratamento com alentuzumabe é dominante em relação ao natalizumabe no tratamento de terceira linha de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente, oferecendo ganho em anos ajustados por qualidade de vida (QALY) a um menor custo total de tratamento. A análise também demonstrou que o alentuzumabe possui maior eficácia do que o natalizumabe na redução da ocorrência de surtos causados pela doença e, consequentemente, gerando economia de R$ 558,5 mil em custos gerados com hospitalizações.

A análise de sensibilidade probabilística corrobora esses resultados, indicando que a variação de parâmetros alvo de incerteza tem pouco impacto no resultado geral. Mesmo com essas variações, o alentuzumabe ainda possui 97,8% de probabilidade de ser custo-efetivo em relação ao natalizumabe, considerando o limiar de 3 PIB *per capita*.

Os resultados obtidos nesta análise são qualitativamente similares aos descritos anteriormente, demonstrando a dominância de alentuzumabe comparado a natalizumabe em outras análises de custo-efetividade[25, 26, 27]. Apesar dos estudos terem analisado o uso de alentuzambe como tratamento em primeira linha, o natalizumabe também foi feito considerado nesta linha na análise. Dessa forma, sugere-se que o tratamento com alentuzumabe é custo-efetivo em outros países, tanto em comparação com o natalizumabe, como frente a outros tratamentos atualmente usados nas primeiras linhas, como betainterferona e acetato de glatirâmer. O tratamento com alentuzumabe também apresenta vantagens quanto ao esquema de administração (apenas cinco infusões no primeiro ano e três infusões nos ciclos subsequentes, o que melhora a adesão), e efetividade na redução da ocorrência de surtos e hospitalizações decorrentes.

Deste modo, a inclusão de alentuzumabe na cobertura de procedimentos do sistema privado proporciona uma resposta às necessidades médicas atualmente não atendidas. O tratamento proporciona economia a longo prazo, além de oferecer ganho de utilidade (em QALYs), redução de custos de internação e a possibilidade de maior comodidade ao beneficiário, se mantendo dentro do limiar de custo-efetividade de R$ 0 a 90 mil reais (3 PIB *per capita*).

Um parâmetro alvo de incertezas a ser considerado é a premissa de que não há taxa de descontinuação para o alentuzumabe devido a sua posologia, enquanto para o natalizumabe, cujo tratamento é crônico e prolongado, considerou-se a taxa de descontinuação do estudo clínico do produto. Como o modelo considera que pacientes descontinuados permanecem sem tratamento, seguindo o curso natural da doença, é de se esperar que medicamentos que tenham taxas de descontinuação altas tenham como resultado um custo de tratamento menor.

Tabela 4. Surtos, hospitalizações e custos relacionados a hospitalizações por intervenção (descontados).

Intervenção	*Surtos*	*Hospitalizações*	*Custos relacionados a hospitalizações (R$)*
alentuzumabe	4.453	1.261	1.249.760
natalizumabe	4.949	1.825	1.808.222

É importante ressaltar que esta análise possui limitações, tanto aquelas inerentes a qualquer avaliação de tecnologias de saúde que conta com o auxílio de modelos matemáticos quanto outras, relativas exclusivamente à doença e à tecnologia. Uma dessas limitações é a falta de dados de longo prazo que cubram todo o horizonte da análise. Na inclusão de parâmetros de utilidade, optou-se por utilizar os dados de 3 meses para o desfecho de progressão de incapacidade pela ausência de dados de 12 meses disponíveis na literatura para comparar as intervenções em análise. No entanto, em um estudo de 10 anos[28], observou-se que o efeito do alentuzumabe permanece estável ao longo dos anos e, portanto, não foi assumida perda de eficácia a longo prazo.

Outra limitação do presente estudo é a utilização de valores de utilidade obtidos em estudos com pacientes de outros países, devido à ausência na literatura de estudos na população brasileira com amostra de pacientes representativa e dados consistentes. O impacto da incerteza desses parâmetros foi contemplado na análise de sensibilidade determinística, que demonstrou que a variação do valor de utilidades dos estados possui pouco impacto no resultado final da razão de custo-efetividade".

Outra limitação importante enfrentada por qualquer estudo que utilize modelo matemático é a possível inadequação da duração do ciclo à progressão natural da doença. Modelos de Markov possuem a limitação de não permitirem mais de uma transição de estado por ciclo, o que pode não refletir a natureza clínica da doença no mundo real. A falta de dados robustos de qualidade de vida obtidos por meio de estudos em pacientes brasileiros é um problema recorrente nas atividades de quem realiza avaliações de tecnologias em saúde. No entanto, esta é uma limitação que foi devidamente tratada na análise de sensibilidade e mostrou que, mesmo com variações desse parâmetro, o resultado é consistente.

Conclusões

Os resultados desta análise demostram a custo-efetividade do alentuzumabe em comparação com o natalizumabe para o tratamento de esclerose múltipla recorrente remitente, em pacientes que tiveram falha terapêutica com as linhas de tratamento anterior (beta-interferona ou acetato de glatirâmer ou teriflunomida e fingolimode ou fumarato de dimetila). Neste cenário, a partir de um modelo de Markov com horizonte temporal de 30 anos, demonstrou-se que o alentuzumabe é a tecnologia dominante, proporcionando economia e ganho de qualidade de vida.

Os resultados de análises de custo-efetividade como esta são importantes para otimizar a tomada de decisões de gestores do sistema de saúde, tanto público como privados. O alentuzumabe se destaca como uma alternativa mais econômica, em relação a natalizumabe, em médio prazo, dentro do sistema suplementar de saúde brasileiro, considerando sua eficácia a longo prazo, custo-efetividade e por atender necessidades médicas ainda existentes no tratamento da esclerose múltipla.

Referências

1. Organização Mundial da Saúde (OMS). Neurological Disorders: Public Health Challenges. Genebra: OMS, 2012. [*on line*] [Disponível em: https://www.who.int/mental_health/neurology/neurodiso/en/ . Acesso em 17 jan. 2019]
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet 2008; 372 (9648):1502-17.
3. Pereira ABdG, Lacativa MCS, Pereira FFdC, Alvarenga RMP. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. Mult Scler Relat Disord 2015; 4(6):572-9.
4. Romano M, Machnicki G, Rojas JI, Frider N, Correale J. There is much to be learnt about the costs of multiple sclerosis in Latin America. Arquivos de Neuro-Psiquiatria 2013; 71:549-55.
5. Diniz IM, Guerra Jr AA, Lemos LP, Souza KM, Godman B et al. The long-term costs for treating multiple sclerosis in a 16-year retrospective cohort study in Brazil. PLoS One 2018;13(6): e0199446.
6. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. PLoS One 2019; 14(1):e0208837.
7. Brasil. Ministério da Saúde: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla, 2018. [*on line*] [Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/abril/09/

PORTARIA-CONJUNTA-N-10-ESCLEROSE-MULTIPLA.09.04.2018.pdf . Acesso em 7 fev 2019].

8. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde 2018. Anexo II - Proposta de Diretrizes de Utilização para Cobertura de Procedimentos na Saúde. Rio de Janeiro: ANS, s/d. [*on line*] [Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/stories/Particitacao_da_sociedade/consultas_publicas/cp61/Anexo_II_DUT_Rol_2018_final_26.06.2017.pdf . Acesso em 7 fev 2019].
9. D'Amico E, Zanghi A, Leone C, Tumani H, Patti F. Treatment-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review of Current Evidence and Future Needs. Drug Saf 2016; 39(12):1163-74.
10. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane database Syst Rev 2015; (9):CD011381.
11. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, Giovannoni G, Hartung HP *et al*. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. Neurology 2017; 89(11):1117-26.
12. Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, Hartung HP, Fox EJ et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. Neurology 2017; 89(11):1107-16.
13. Coles AJ, ANB, Séze J, Hartung HP, Havrdova E, Inshasi JS et al. Durable Improvements in Clinical Outcomes With Alemtuzumab in patients with Active RRMS in the Absence of Continuoes treatment: 7-year Follow-up of CARE-MS II patients (TOPAZ Study). ECTRIMS Online Library, 2017: 200391. Poster P736.
14. Chevalier J, Chamoux C, Hammes F, Chicoye A. Cost-Effectiveness of Treatments for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: A French Societal Perspective. PLoS One 2016; 11(3):e0150703.
15. Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, Oger J, Zhu F, Boggild M et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. BMJ Open 2014; 4(1):e004073.
16. Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. Acta Neurol Scand 1982; 65(4):248-66.
17. Haas J, Hartung HP, Von Rosenstiel P. Fingolimod reduces the number of severe relapses in patients with relapsing multiple sclerosis: results from phase III TRANSFORMS and FREEDOMS studies. European Neurological Society, 2011. Lisbon, Portugal. Poster 902
18. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russel N, Nixon R. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. Value Health 2007; 10(1):54-60.
19. Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. J Insur Med 1997; 29(2):101-106.
20. Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. Mult Scler Relat Disord 2016; 9:23-30.
21. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L *et al*. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006; 354(9):899-910.
22. Tappenden P, Mccabe C, Chilcott J *et al*. Cost-effectiveness of disease-modifying therapies in the management of multiple sclerosis for the Medicare population. Value Health 2009; 5:657-65.
23. Silva NL, TM, Damasceno B, Fragoso Y, Finkelsztejn A, Gomes M. Burden of Multiple Sclerosis and Unmet Needs in Brazil: patient preferences for MS treatments. Mult Scler. VI Latin American Congress of Multiple Sclerosis – LACTRIMS, 2012; 18:1826.
24. Finkelsztejn A. Tratamento do surto de esclerose múltipla em hospital-dia: estudo de custo-minimização [Dissertação de Mestrado]. Universidade federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), 2007.

25. Walter E, Berger T, Bajer-Kornek B, Deisenhammer F. Cost-utility analysis of alemtuzumab in comparison with interferon beta, fingolimod, and natalizumab treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis in Austria. J Med Econ 2018; 1-19.
26. Hamidi V, Couto E, Ringerike T, Klemp M. A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis. J Clin Med Res 2017; 10(2):88-105.
27. Zimmermann M, Brouwer E, Tice JA, Seidner M, Loos AM et al. Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Cost-Utility Analysis. CNS Drugs 2018; 32(12): 1145-1157.
28. Selmaj KW, Habek M, Bass AD et al. Efficacy and Safety of Alemtuzumab in Patients With RRMS Is Durable Over 10 Years: Follow-up From the CAMMS223 Study. ECTRIMS Online Library, 2016: 146519. Poster P679.
29. Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K et al. Outpatient Management of Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP) by Hematologists 1995-2014. Oncol Res Treat 2016; 39(1-2):41-44.
30. Khanna N, Elzi L, Mueller NJ, Garzoni C, Cavassini et al. Incidence and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy over 20 years of the Swiss HIV Cohort Study. Clin Infect Dis 2009; 48(10):1459-1466.
31. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 2008; 83(2):150-154.
32. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. Med Decis Making 2006; 26(4):410-420.
33. van Hoek AJ, Gay N, Melegaro A, Opstelten W, Edmunds WJ. Estimating the cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in England and Wales. Vaccine 2009; 27(9):1454-1467.
34. Biogen Idec Single Technology Appraisal (STA). Submission to The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. s/l., Biogen, s/d. [*on line*] [Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta127/documents/multiple-sclerosis--natalizumab-manufacturer-submissions-biogen-idec-uk-and-elan-pharma-international--ltd-joint-development-agreement-confidential-information-removed2 . Acesso em 7 fev 2019].
35. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. (2 ed.) Brasília: Ministério da Saúde, 2014. [*on line*] [Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf . Acesso em 7 fev 2019].

Financiamento: Este estudo foi financiado pela Sanofi Brasil.

Conflito de interesses: Erico Carmo, Priscila Bueno e Roberta Monteiro são empregados da Sanofi Brasil; Henrique Elache Cavalcanti, Jessica Nacazume, Andre Ballalai Ferraz e Guilherme Silva Julian são empregados da IQVIA Brasil.

Recebido em 25 / 04 / 2019.
Aceito para publicação em 05 / 08 / 2019.