

Revisão sistemática e análise de custo-minimização de lipegfilgrastim na profilaxia da neutropenia e da neutropenia febril relacionadas à quimioterapia citotóxica

Systematic review and cost-minimization analysis of lipegfilgrastim in the prophylaxis of neutropenia and febrile neutropenia related to cytotoxic chemotherapy

Otávio Clark¹, Teresa Lemmer¹, Alexandra Piedade¹, Luís Sales¹, Diego Kashiura¹, Christiane Bueno¹, Ana Caixeta¹, André Bortoluci Vicente², Tony Piha²

DOI: 10.21115/JBES.v8.n3.p242-250

Palavras-chave:

neutropenia, neutropenia febril, lipegfilgrastim, fator estimulador de colônias de granulócitos, quimioterapia, custo-minimização, análise econômica

Keywords:

neutropenia, febrile neutropenia, lipegfilgrastin, granulocyte colony-stimulating factor, chemotherapy, cost-minimization, economic analysis

RESUMO

Objetivo: Realizar avaliação econômica de lipegfilgrastim, fator de crescimento de longa duração (G-CSF), com os demais medicamentos da classe terapêutica disponíveis para a diminuição da duração da neutropenia grave (NG) e da incidência de neutropenia febril (NF), em pacientes adultos tratados com quimioterapia citotóxica para neoplasias malignas. **Métodos:** Revisão sistemática da literatura de evidências científicas sobre a eficácia e a segurança de lipegfilgrastim e análise de custo-minimização em comparação com pegfilgrastim ou filgrastim sob a perspectiva do Sistema Suplementar no Brasil. A análise incluiu tempo de tratamento de estudos clínicos, custo de infusão/honorários médicos e custo com aquisição de medicamentos, distribuídos em três perspectivas: cenário 1 (*conservador*), cenário 2 (*moderado*) e cenário 3 (*munho real*). **Resultados:** Seis estudos foram incluídos na análise, sendo três estudos randomizados e três revisões sistemáticas. O lipegfilgrastim resultou numa duração média de NG significativamente menor ao placebo e não inferior ao pegfilgrastim. Um estudo que comparou indiretamente lipegfilgrastim com filgrastim não encontrou diferenças estatisticamente significativas em redução de duração de NG e incidência de NF. O lipegfilgrastim apresentou redução de custos diretos de -R\$ 3.673,50/paciente comparado com pegfilgrastim em todos os cenários avaliados e, na comparação com filgrastim, observou-se redução de -R\$ 57.403,40; -R\$ 19.183,67 e de -R\$ 42,50/paciente nos cenários 1, 2 e 3, respectivamente. **Conclusões:** Lipegfilgrastim apresentou perfil de custo-minimização favorável em comparação com pegfilgrastim ou filgrastim, e surge como uma importante alternativa para o tratamento da redução da duração da neutropenia e da incidência da neutropenia febril durante a realização de tratamento quimioterápico, que pode representar economia de recursos para o Sistema de Saúde Suplementar.

ABSTRACT

Objective: To develop an economic evaluation of lipegfilgrastin, long acting G-CSF, compared to other available G-CSF to reduce the duration of severe neutropenia (SN) and the incidence of febrile neutropenia (FN) in adult patients treated with cytotoxic chemotherapy for cancer in the Brazilian private Health System. **Methods:** Systematic literature review of scientific evidence evaluating the efficacy and safety of lipegfilgrastin and cost-minimization analysis comparing to pegfilgrastin or filgrastin in the Brazilian private Health System. The analysis includes time of treatment with filgrastin from clinical trials (scenario 1) or real world data (scenario 2 and 3) and considers direct medical

Recebido em: 03/11/2016. Aprovado para publicação em: 12/12/2016

1. Evidências – Kantar Health.

2. Teva do Brasil.

Instituição onde o trabalho foi realizado: Evidências – Kantar Health.

Fontes de financiamento: O presente estudo fora financiado pela TEVA do Brasil.

Conflitos de interesse: André Bortoluci Vicente é funcionário da indústria farmacêutica Teva do Brasil.

Autor correspondente: André Bortoluci Vicente. Rua James Joule, 92, 9º andar. Telefone: +55 (11) 2739-1556.

E-mail: andre.vicente01@tevaabrasil.com.br

costs. **Results:** Six studies were included in the analysis: three randomized controlled trials and three systematic reviews. Lipegfilgrastin resulted in a statistically significant reduction of median SN duration compared to placebo and non-inferior compared to pegfilgrastin. A study that performed an indirect comparison of lipegfilgrastin and filgrastin did not find any difference statistically significant reduction of SN duration and FN incidence. Lipegfilgrastin resulted in a cost-difference of -R\$ 3.673,50/patient compared to pegfilgrastin in all scenarios and -R\$ 57.403,40; -R\$ 19.183,67 and -R\$ 42,50/patient compared to filgrastin in scenario 1, 2 and 3 respectively. **Conclusions:** Lipegfilgrastin showed a favorable cost-minimization profile compared to pegfilgrastin or filgrastin and is an important alternative treatment in reducing the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia during the course of chemotherapy, and may result in resource savings for the Brazilian Private Health System.

Introdução

A neutropenia é uma complicação frequente da quimioterapia citotóxica e predispõe os pacientes com câncer a infecções potencialmente fatais (Silber *et al.*, 1998). Além disso, a neutropenia grave e a neutropenia febril representam a maior toxicidade dose-limitante da quimioterapia citotóxica, demandando redução de dose dos medicamentos e/ou de atraso dos ciclos de tratamento, o que pode afetar o sucesso da terapia (Aapro *et al.*, 2011).

Apesar de grandes melhorias em termos de antibioticoterapia, a neutropenia febril continua a ser uma emergência médica e está associada à significativa morbidade, mortalidade e custo (Gonzalez-Barca *et al.*, 1999, Klastersky *et al.*, 2000, Kuderer *et al.*, 2006, Talcott *et al.*, 1992). As estimativas mais recentes de mortalidade relacionada à neutropenia febril apontam para um risco médio variando de 5% a 11%. Essa taxa pode subir para 24% a 82% entre os pacientes de alto risco ou com comorbidades mais importantes (Aapro *et al.*, 2011, Caggiano *et al.*, 2005, Carratala *et al.*, 1998, Gonzalez-Barca *et al.*, 1999, Klastersky *et al.*, 2000, Kuderer *et al.*, 2006, Lyman *et al.*, 2010, Rossini, 1996, Talcott *et al.*, 1992).

Citocinas, como os fatores de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF), têm sido utilizadas como medidas profiláticas capazes de reduzir a duração e a incidência de neutropenia e neutropenia febril. A ação dos G-CSFs ocorre por meio da estimulação da proliferação e diferenciação dos neutrófilos em pacientes com câncer (Crawford *et al.*, 1991, Trillet-Lenoir *et al.*, 1993).

O lipegfilgrastim é um novo G-CSF de longa duração recomendado para diminuir a duração da neutropenia e a incidência de neutropenia febril em pacientes com câncer tratados com quimioterapia citotóxica. É um medicamento com ação duradoura aplicado apenas um dia por ciclo. Ensaios clínicos randomizados indicam que esse medicamento é não inferior em relação a outras terapias já disponíveis e possui perfil de segurança semelhante (Bondarenko *et al.*, 2013, Buchner *et al.*, 2014). Com base nesses estudos, o medicamento foi aprovado no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a redução da duração da

neutropenia e incidência de neutropenia febril em pacientes adultos tratados com quimioterapia citotóxica (Anvisa, 2013).

Na perspectiva de avaliação de tecnologia em saúde, além de demonstrar qualidade, segurança e eficácia, atualmente espera-se que a nova tecnologia apresente um bom perfil farmacoeconômico (Taylor *et al.*, 2004). Ou seja, é necessária a elaboração de um estudo que compare a nova intervenção com as demais alternativas de tratamento disponíveis, simultaneamente em termos de eficácia/efetividade e custos (Taylor *et al.*, 2004). Atualmente, os G-CSF estão incluídos no rol de procedimentos da ANS, portanto reembolsados regularmente pelo sistema de saúde suplementar (2016). No entanto, não há, até o presente momento, avaliações farmacoeconômicas publicadas no Brasil para o lipegfilgrastim.

O objetivo deste estudo é realizar uma avaliação econômica, comparando o lipegfilgrastim com os demais G-CSFs disponíveis no mercado, sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde brasileiro.

Métodos

Avaliação clínica

A primeira etapa de uma avaliação econômica completa é identificar as evidências de eficácia ou efetividade da intervenção em análise para assim poder selecionar o tipo de estudo farmacoeconômico adequado. Para tanto, foi realizada uma revisão sistemática da literatura cuja metodologia segue detalhada.

A pergunta estruturada para essa análise foi: "O uso de lipegfilgrastim para a diminuição da duração da neutropenia e da incidência de neutropenia febril em pacientes adultos tratados com quimioterapia citotóxica para neoplasias malignas é eficaz e seguro quando comparado com pegfilgrastim ou filgrastim ou placebo?". Foram utilizadas para tal as bases de dados PubMed/MEDLINE, *The Cochrane Library*, LILACS (via BVS). Os dados estão na Tabela 1.

Foram incluídos estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas da literatura com ou sem metanálise. Os critérios de exclusão foram: a existência das neoplasias leucemia mieloide crônica e das síndromes mielodisplásicas, registros

Tabela 1. Valor dos parâmetros considerados para a definição do esquema terapêutico

Comparador/parâmetro	Lipegfilgrastim	Pegfilgrastim	Filgrastim
Dose por administração	6 mg	6 mg	5 mcg/kg/dia*
Dose utilizada/dia de administração	6 mg	6 mg	357,2 mcg
Dias de administração/ciclo	1	1	11** ou 7 ***
Número de ampolas/ciclo	1	1	22

* Peso médio do paciente: 71,5 kg (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010); ** Cenário 1 (Anvisa, 2016, Cooper *et al.*, 2011); *** Cenários 2 e 3 (Brito *et al.*, 2016).

de ensaios controlados em andamento, análises *post hoc* de estudos randomizados originalmente publicados, avaliações econômicas, estudos de Fase I, revisões narrativas, estudos sem grupo comparador, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, relatos ou séries de casos. Apenas estudos nos idiomas inglês, português e espanhol foram considerados para avaliação. Um revisor realizou a busca, selecionando os artigos inicialmente pelo título e/ou resumo e, a seguir, realizando a leitura do artigo completo.

Avaliação econômica

A partir dos resultados da revisão sistemática, realizou-se uma análise de custo-minimização de lipegfilgrastim em comparação com outros G-CSF na redução na duração da neutropenia e da incidência de neutropenia febril induzida por quimioterapia citotóxica. Os comparadores incluídos foram pegfilgrastim (Bond *et al.*, 2015, Bondarenko *et al.*, 2013, Buchner *et al.*, 2014, Volovat *et al.*, 2015, Wang *et al.*, 2015) e filgrastim (Bond *et al.*, 2015, Wang *et al.*, 2015), ambos com administração subcutânea, e assumiu-se eficácia não inferior entre os comparadores.

Estrutura

A perspectiva considerada foi do Sistema Suplementar do Brasil e incluíram-se apenas custos diretos, entre eles custos para aquisição de medicamentos e honorários médicos. O tempo horizonte da análise foi de 6 ciclos de tratamento quimioterápico, de acordo com o estudo observacional retrospectivo de Brito *et al.* (mediana 6 [mín.1; máx. 7] dias) (Brito *et al.*, 2016). A análise foi estruturada em três perspectivas.

Cenário 1 (conservador): assumindo 11 dias de tratamento descritos nos estudos clínicos e custos de infusão baseados na tabela SINDHOSPE, **cenário 2 (moderado):** considerando 7 dias de tratamento com G-CSF e custos com infusão baseados na mediana de mercado e **cenário 3 (mundo real):** assumindo 7 dias de tratamento com G-CSF, sem custo de infusão e 40% de desconto comercial para aquisição de filgrastim.

Tratamento

A posologia de cada comparador foi obtida a partir da bula do respectivo medicamento referência. Para lipegfilgrastim e pegfilgrastim, fatores de crescimento de longa duração,

considerou-se administração subcutânea única de 6 mg de princípio ativo por ciclo de tratamento (Anvisa, 2013; Anvisa, 2016). Para filgrastim, considerou-se uma dose de 5 mcg/dia/kg a cada 12 horas (Anvisa, 2016). A mediana do peso dos pacientes foi obtida com base nas medianas de pesos da população brasileira a partir de 18 anos de idade, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010).

Para o cenário 1 (conservador), foi considerado o tempo de tratamento com filgrastim de 11 dias, o que se enquadra na faixa de tempo utilizada nos estudos clínicos (Anvisa, 2016; Cooper *et al.*, 2011). Para os cenários 2 e 3 (moderado e mundo real), foi incluído o tempo de tratamento mediano de 7 dias (mín. 1; máx. 10 dias) obtido a partir de um estudo observacional retrospectivo em prevenção de neutropenia febril em pacientes com câncer de mama tratados com quimioterapia (Brito *et al.*, 2016). A Tabela 1 resume o valor de todos os parâmetros considerados para a definição do esquema terapêutico.

Custos

Os custos diretos compreenderam custos médicos que incluíram o custo com medicamentos, honorários médicos e taxas de sala. Os custos para aquisição de medicamentos dos comparadores foram obtidos a partir da lista de preços de medicamentos CMED atualizada em agosto 2016 e incluiu-se o preço fábrica com ICMS 18%. Para medicamentos com apresentações variadas, utilizou-se a mediana do preço final. Nos cenários 2 e 3 (moderado e mundo real), dado o tempo do filgrastim no mercado, aplicou-se como premissa desconto comercial estimado de 40% no preço da apresentação. As apresentações consideradas foram de 6 mg lipegfilgrastim/unidade; 6 mg pegfilgrastim/unidade e 300 mcg filgrastim/unidade, com um preço de R\$ 4.075,94; R\$ 4.688,19 e mediana de R\$ 458,52 por unidade, respectivamente.

Os custos com honorários médicos foram calculados a partir do CBHPM (Brasileira, 2012), com valores de porte de 2012, seguindo a vigência desde fevereiro de 2016 na operadora Unimed (Unimed, 2016). Considerou-se uma taxa pelo primeiro dia de aplicação da droga no ciclo e uma taxa por cada dia subsequente de aplicação.

A taxa de sala para administração do medicamento foi obtida por meio de valores tabelados e uma pesquisa com

clínicas e operadoras. No cenário 1 (conservador), a taxa de sala baseou-se no preço II da tabela publicada pelo SINDHOSPE (SINDHOSPE, 2016), na qual destaca o valor de R\$ 317,00 por infusão. Para os cenários 2 e 3 (moderado e mundo real) foi realizada uma pesquisa por telefone por uma enfermeira com seis operadoras e três clínicas para obtenção das taxas de sala praticadas no mercado. Os resultados da pesquisa estão representados na Tabela 2.

Os resultados da pesquisa apresentaram uma grande variação, com valores muito altos (R\$ 57,00-150,00) ou valores perto de R\$ 0,00 (R\$ 0,00 - R\$ 23,00). Por essa razão, os resultados foram agrupados e considerou-se a mediana dos valores mais altos (mediana 103,75; [IQR 57,40 – 150,00]) para o cenário 2 (moderado) e uma taxa de sala de R\$ 0,00 para o cenário 3 (mundo real).

Para obter o custo total final de cada comparador, foi aplicado o tempo horizonte considerado na análise aos custos totais por ciclo de cada comparador e do lipegfilgrastim. O resultado final da análise de custo-minimização foi obtido por meio da subtração do custo total final do lipegfilgrastim pelo custo total final do pegfilgrastim ou filgrastim e apresentado como um resultado incremental em relação ao lipegfilgrastim.

Todos os custos incluídos foram calculados em Real (BRL) de 2016 e, dado o curto tempo horizonte, não foi aplicada uma taxa de desconto.

Análise de sensibilidade

Por meio de uma análise de sensibilidade determinística, foi avaliada a robustez do resultado, no qual se variaram os parâmetros mais sensíveis da análise no cenário 1 (conservador). Os parâmetros variados foram a estimativa de taxa de sala para administração da droga, o número de ciclos (Cooper *et al.*, 2011), a estimativa de desconto do preço dos comparadores e o tempo de tratamento com filgrastim (Cooper *et al.*, 2011, Gascon *et al.*, 2016).

Tabela 2. Pesquisa sobre taxas de sala

Operadora/clínica	Taxa de sala - Valor cobrado (R\$)
Operadora 1	0,00
Operadora 2	23,00
Operadora 3	0,00
Operadora 4	2,52
Operadora 5	57,50*
Operadora 6	57,00
Clínica 1	150,00
Clínica 2	150,00
Clínica 3	6,00**

* Entre R\$ 45,00 e R\$ 70,00; ** Entre R\$ 3,50 e R\$ 9,00.

Resultados

Avaliação clínica

Após análise de títulos e resumos, oito publicações foram selecionadas para análise de texto completo e, ao final, seis publicações (três estudos clínicos randomizados, e três revisões sistemáticas) foram incluídas (Figura 1).

Os estudos randomizados foram todos multicêntricos, duplos-cegos e Fases II ou III. Os comparadores foram placebo e pegfilgrastim e os desfechos primários foram a duração de neutropenia grave (NG) e incidência de neutropenia febril (NF), ambas no primeiro ciclo de quimioterapia (Tabela 3). No estudo realizado por Volovat *et al.*, o lipegfilgrastim resultou uma duração média de NG significativamente menor do que placebo; no entanto, em relação ao seu desfecho primário (incidência de NF), não gerou diferença significativa e, portanto, não atingiu seu objetivo primário (Volovat *et al.*, 2015). Já o estudo de Buchner *et al.*, mostrou que lipegfilgrastim nas doses altas do estudo gerou uma duração de NG numericamente menor do que pegfilgrastim, sem diferença estatística (Buchner *et al.*, 2014). O estudo estabeleceu a dose ótima de lipegfilgrastim como 6 mg. O terceiro estudo, de Bondarenko *et al.*, mostrou que o lipegfilgrastim tem o perfil de não inferioridade em relação ao pegfilgrastim, com, no desfecho

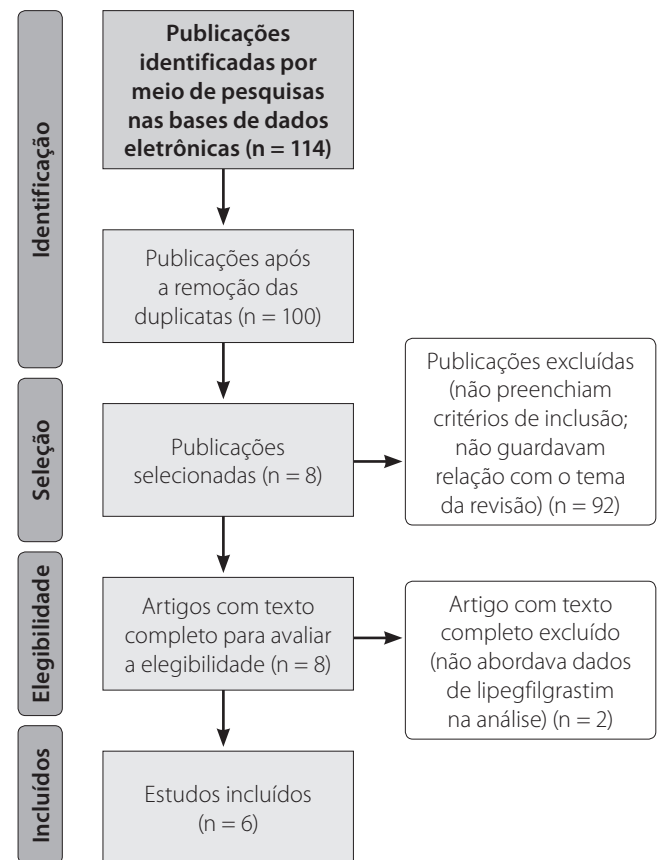


Figura 1. Prisma Flow.

Tabela 3. Características dos estudos randomizados incluídos

Estudo	N	Tipo de estudo	Comparador	Endpoint primário
Volovat C <i>et al.</i> (Volovat C, <i>et al.</i> , 2015)	375	Randomizado, duplo-cego, fase III	Placebo	Incidência de NF no primeiro ciclo
Buchner A <i>et al.</i> (Buchner A, <i>et al.</i> , 2014)	208	Randomizado, duplo-cego, fase II	Pegfilgrastim	Duração de NG (grau 4) em dias no primeiro ciclo
Bondarenko I <i>et al.</i> (Bondarenko I, <i>et al.</i> , 2013)	202	Randomizado, duplo-cego, fase III	Pegfilgrastim	Duração de NG (grau 4) em dias no primeiro ciclo

NG = neutropenia grave; NF = neutropenia febril.

primário, uma duração média da NG de $0,7 \pm 0,9$ e $0,8 \pm 0,9$, respectivamente, e com, no desfecho secundário, tempo para recuperação da contagem de neutrófilos (ANC) $> 2,0 \times 10^9/L$ significativamente menor nos ciclos 1, 2 e 3 ($p < 0,05$) (Bondarenko *et al.*, 2013).

Dentre as revisões sistemáticas incluídas, apenas uma não contém metanálise. Diversos G-CSFs foram avaliados conforme descrito na Tabela 4. A revisão realizada por Wang *et al.*, por meio das metanálises, confirmou o benefício das terapias G-CSFs na redução de risco de NF em comparação a placebo e não utilizar a terapia (Wang *et al.*, 2015). O estudo de Bond *et al.*, por meio de uma metanálise indireta, comparou o lipegfilgrastim com o filgrastim (Bond *et al.*, 2015). O resultado dessa análise mostrou que para os desfechos comumente primários dos estudos randomizados, incidência de NF e duração de NG, não há diferenças estatísticas de resultados. Por fim,

Pfeil *et al.* realizou uma ampla revisão, incluindo uma grande quantidade de estudos, inclusive terapias menos utilizadas. No entanto, nenhuma comparação por meio de metanálise foi realizada (Pfeil *et al.*, 2015).

Avaliação dos resultados econômicos

A Tabela 5 mostra o custo para cada cenário e comparador por ciclo. O custo total da profilaxia com G-CSF por ciclo de quimioterapia com resultados foi entre R\$ 4.266,98 para lipegfilgrastim no cenário 3 (mundo real) e R\$ 14.151,21 para o filgrastim no cenário 1 (conservador). O tipo de custo com maior representatividade na avaliação econômica está ligado à aquisição das drogas, que apresentou valores entre R\$ 3.851,54 para o filgrastim no cenário 3 (mundo real) e R\$ 10.087,37 para o filgrastim no cenário 1 (conservador). A taxa de sala também apresentou grande variação de custos,

Tabela 4. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	N estudos	Metanálise	Terapias avaliadas
Wang L <i>et al.</i> , (Wang <i>et al.</i> , 2015)	27	Comparação direta, indireta e de mix de tratamentos.	Filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim, lipegfilgrastim, placebo e não utilizar G-CSF
Bond TC <i>et al.</i> , (Bond <i>et al.</i> , 2015)	24	Comparação indireta	Pegfilgrastim, lipegfilgrastim, filgrastim, placebo e não utilizar G-CSF
Pfeil AM <i>et al.</i> , (Pfeil <i>et al.</i> , 2015)	44	Sem metanálise	Pegfilgrastim, lipegfilgrastim, filgrastim, balugrastim, sagramostin, lenograstin, placebo e não utilizar G-CSF

Tabela 5. Custos médicos por ciclo

	Custo/ Comparador	Medicamento (R\$)	Infusões (N)	Taxa sala/dia (R\$)	Taxa sala/ total (R\$)	Honorário médico (R\$)	Total/ ciclo (R\$)
Cenário 1	Lipegfilgrastim	4.075,94	1	317,00	317,00	191,04	4.583,98
	Pegfilgrastim	4.688,19	1	317,00	317,00	191,04	5.196,23
	Filgrastim	10.087,37	11	317,00	3.487,00	576,84	14.151,21
Cenário 2	Lipegfilgrastim	4.075,94	1	103,75	103,75	191,04	4.370,73
	Pegfilgrastim	4.688,19	1	103,75	103,75	191,04	4.982,98
	Filgrastim	3.851,54	7	103,75	726,25	422,52	7.568,05
Cenário 3	Lipegfilgrastim	4.075,94	1	0	0	191,04	4.266,98
	Pegfilgrastim	4.688,19	1	0	0	191,04	4.879,23
	Filgrastim	3.851,54	7	0	0	422,52	4.274,06

de R\$ 0,00 para todos os comparadores no cenário 3 (mundo real) até R\$ 3.487,00 para filgrastim no cenário 1 (conservador) e o honorário resultou em custos entre R\$ 191,04 para o lipegfilgrastim e pegfilgrastim nos três cenários e R\$ 576,84 para o filgrastim no cenário 1 (conservador).

A Tabela 6 apresenta os resultados dos custos totais para cada comparador nos três cenários dentro do tempo horizonte definido dessa análise de custo-minimização. O custo total variou entre um mínimo de R\$ 25.601,88 para o lipegfilgrastim no cenário 3 (mundo real) e um máximo de R\$ 84.907,28 para o filgrastim no cenário 1 (conservador). Essa variação é evidenciada pela Figura 2, que mostra o custo total do tratamento e de cada tipo de custo incluído, no tempo horizonte da análise.

A análise incremental dos custos finais totais de cada comparador em relação ao lipegfilgrastim é apresentada na Tabela 7. Em todos os cenários, a comparação dos custos finais mostrou resultados favoráveis ao lipegfilgrastim, com um custo de -R\$ 3.673,50 comparado com pegfilgrastim, no tempo horizonte considerado. Em comparação com filgrastim, o resultado foi favorável ao lipegfilgrastim nos três cenários analisados, variando de -R\$ 42,50 no cenário 3 (mundo real) a -R\$ 57.403,40 no cenário 1 (conservador).

A Tabela 8 apresenta o plano de variação de parâmetros na análise de sensibilidade determinística.

Os resultados (Tabela 9 e Figuras 3.1 e 3.2) da análise de sensibilidade variaram entre -R\$ 80.310,46 e -R\$ 860,59. A variação dos parâmetros incluídos na análise de comparação com pegfilgrastim apresentou um resultado incremental de -R\$ 860,59 e -R\$ 6.119,06. O parâmetro que mais variou o resultado foi a taxa de desconto do pegfilgrastim, com um resultado incremental final entre -R\$ 3.673,50 e -R\$ 860,59.

A variação dos parâmetros da análise de comparação com filgrastim originou um resultado incremental entre -R\$ 76.537,87 e -R\$ 11.589,30. O parâmetro que menos afetou o resultado foi o desconto de lipegfilgrastim, com resultado incremental final entre -R\$ 57.403,40 e -R\$ 59.848,97. O parâmetro que mais afetou o resultado final foi o tempo de tratamento com filgrastim, com resultado incremental final entre -R\$ 80.310,46 e -R\$ 11.589,30 (Tabela 9).

Discussão

A revisão sistemática realizada não gerou novas evidências para a literatura, uma vez que não encontramos estudo não incluído nas revisões sistemáticas mais recentes. No entanto, essa

Tabela 6. Custo total no tempo horizonte por cenário por comparador

Total (R\$)	Cenário 1 (conservador)	Cenário 2 (moderado)	Cenário 3 (mundo real)
Lipegfilgrastim	27.503,88	26.224,38	25.601,88
Pegfilgrastim	31.177,38	29.897,88	29.275,38
Filgrastim	84.907,28	30.001,88	25.644,38

Tabela 7. Resultado final de minimização de custos

Comparador	Cenário 1 (conservador)	Cenário 2 (moderado)	Cenário 3 (mundo real)
Pegfilgrastim	- 3.673,50	- 3.673,50	- 3.673,50
Filgrastim	- 57.403,40	-19.183,67	- 42,50

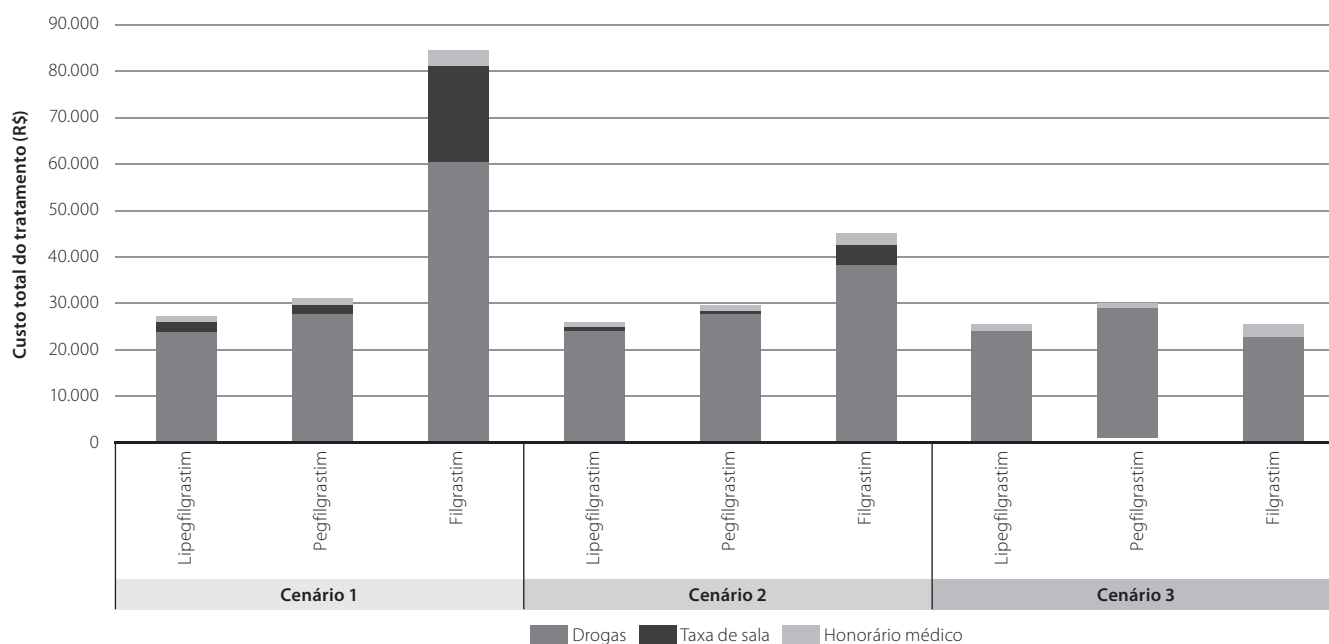


Figura 2. Resultado – custos totais de tratamento por cenário por comparador.

Tabela 8. Variação de parâmetros na análise de sensibilidade determinística

	Caso base	Mínimo	Máximo
Número de ciclos (Cooper <i>et al.</i> , 2011)	6	4	8
Taxa de sala*	R\$ 317,00	R\$ 0,00	R\$ 317,00
Tempo de tratamento com Filgrastim (dias) (Cooper <i>et al.</i> , 2011, Gascon <i>et al.</i> , 2016)	11	5	14
Desconto (Lipegfilgrastim)**	0%	0%	10%
Desconto (Filgrastim)**	0%	0%	60%
Desconto (Pegfilgrastim)**	0%	0%	10%

* Fonte: Pesquisa com clínicas e SINDHOSPE (SINDHOSPE, 2016); ** Fonte: estimativa.

avaliação foi de extrema importância para validar a escolha da metodologia de custo-minimização e para mostrar que o lipegfilgrastim é uma terapia tão eficaz quanto as disponíveis.

O lipegfilgrastim mostrou resultados econômicos favoráveis nos três cenários analisados, quando comparados às alternativas disponíveis na profilaxia de neutropenia febril e redução de duração de neutropenia.

Os resultados de custo-minimização variaram entre os três cenários avaliados, especialmente para o comparador filgrastim. Os resultados mantiveram-se favoráveis ao lipegfilgrastim em todos os cenários quando comparados com pegfilgrastim e em todos os cenários que incluíam taxa de sala quando comparado com filgrastim.

Tabela 9. Resultados da análise de sensibilidade

Resultados de custo-minimização – cenário 1	Pegfilgrastim		Filgrastim	
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
Número de ciclos (Cooper <i>et al.</i> , 2011)	- 2.449,00	- 4.898,00	- 38.268,94	- 76.537,87
Taxa de sala*	- 3.673,50	- 3.673,50	- 38.383,40	- 57.403,40
Tempo de tratamento com Filgrastim (dias) (Cooper <i>et al.</i> , 2011, Gascon <i>et al.</i> , 2016)	- 3.673,50	- 3.673,50	- 11.589,30	- 80.310,46
Desconto (Lipegfilgrastim)**	- 3.673,50	- 6.119,06	- 57.403,40	- 59.848,97
Desconto (Filgrastim)**	N/A	N/A	- 57.403,40	- 21.088,86
Desconto (Pegfilgrastim)**	- 3.673,50	- 860,59	N/A	N/A

* Fonte: Pesquisa com clínicas e SINDHOSPE (SINDHOSPE, 2016); ** Fonte: estimativa.

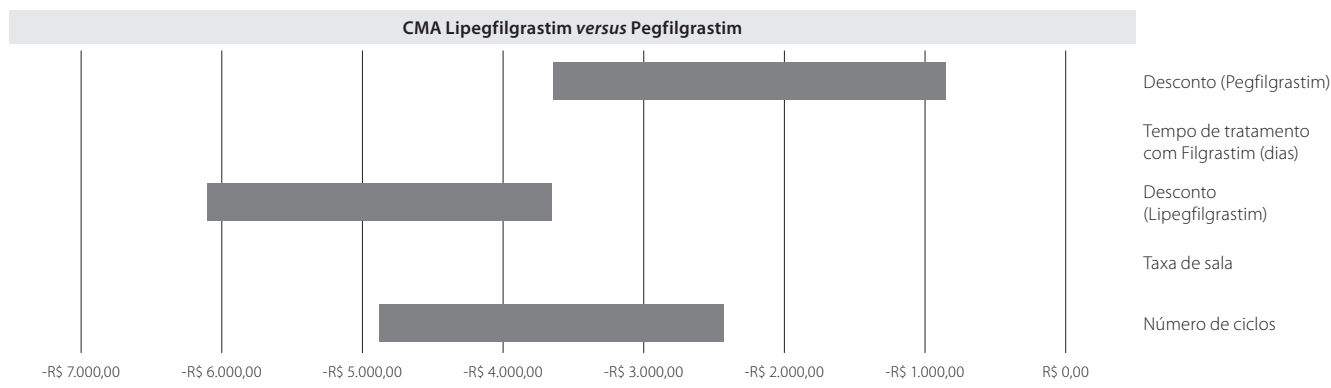


Figura 3.1. Análise de sensibilidade univariada comparada com pegfilgrastim.

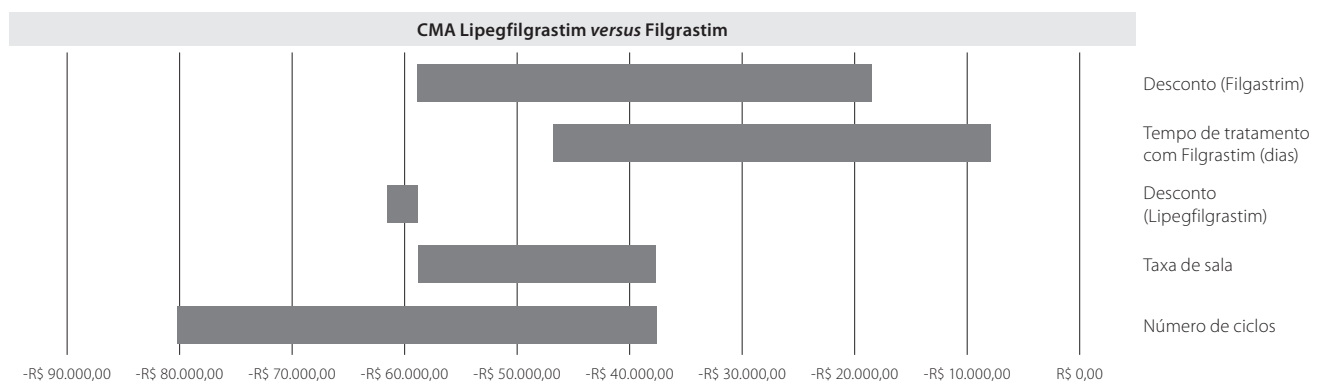


Figura 3.2. Análise sensibilidade univariada comparado com filgrastim.

O parâmetro que mais afetou a análise de custo-minimização em comparação com o filgrastim foi o tempo de tratamento em cada ciclo de quimioterapia. A bula do filgrastim no Brasil indica um tempo de tratamento de até 14 dias (Anvisa, 2016). Uma revisão sistemática de 2011 mostrou que, nos estudos clínicos randomizados que avaliaram o filgrastim contra placebo, o tempo de tratamento utilizado é geralmente de 10 a 14 dias, com alguns estudos considerando 7 ou mesmo 5 dias (Cooper *et al.*, 2011). Porém, nos estudos observacionais disponíveis na literatura, esse dado difere bastante. Brito *et al.*, 2015, em um estudo observacional retrospectivo em Portugal (n = 147), mostraram que o tempo de tratamento observado com filgrastim ou pegfilgrastim na prática clínica, em pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia com docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida, representa uma mediana de 7 [1-10] administrações de filgrastim (Brito *et al.*, 2016). Em outro estudo observacional, Gáscon *et al.*, 2016, avaliaram prospectivamente o padrão de tempo e desfechos de profilaxia de neutropenia (febril) em 12 países europeus, em pacientes sob quimioterapia mielosupressiva (n = 1447). Este estudo relata uma média de 5,11 ± 2,32 dias de tratamento e mediana de 5 dias, porém avalia apenas filgrastim biossimilar (Gascon *et al.*, 2016). Uma vez que o tempo de tratamento com filgrastim está relacionado com os custos totais com aquisição de droga, honorários médicos e taxa de sala, a incerteza nesse parâmetro afeta consideravelmente o resultado econômico final de uma análise econômica completa. Assim, essa discrepância dos dados sobre tempo de tratamento a partir de estudos de eficácia em comparação com dados de mundo real sugere uma necessidade de melhor entendimento na profilaxia de neutropenia induzida pelo tratamento quimioterápico da prática clínica.

Adicionalmente, a pesquisa de taxas de sala cobradas no Brasil mostrou grande diferença desse dado reportado pelas operadoras e clínicas privadas. A inclusão de dois cenários na análise relativamente à taxa de sala permitiu incorporar essa diferença na análise e a visualização do seu impacto no resultado final. Outro parâmetro bastante variável foi o desconto aplicado para o filgrastim, parâmetro este definido a partir de suposições de mercado considerando o tempo em que o medicamento já se encontra disponível. Apesar da ausência de dados publicados que suportem esse dado, foi necessário assumi-lo como premissa para a criação de um cenário mais próximo à realidade, aumentando assim a validade externa do estudo.

Conclusão

Lipegfilgrastim apresentou perfil de custo-minimização favorável em comparação com pegfilgrastim ou filgrastim e surge como uma importante alternativa para o tratamento da redução da duração da neutropenia e da incidência da

neutropenia febril durante a realização de tratamento quimioterápico, e a sua adoção pode representar economia de recursos para o Sistema de Saúde Suplementar.

Referências bibliográficas

- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):8-32.
- Anvisa. Granulokine (filgrastim). Bula do produto. 2016.
- Anvisa. Lonquex (lipegfilgrastim). Bula do produto. 2013.
- Anvisa. Neulastim (pegfilgrastim). Bula do produto. 2016.
- Bond TC, Mueller U, Barnes G, Gennero R, Tang B, Schwartzberg L. Lipegfilgrastim For Reduction Of Chemotherapy-Induced Neutropenia Related Events: A Meta-Analysis. *Value Health*. 2015;18(7):A434.
- Bondarenko I, Gladkov OA, Elsaesser R, Buchner A, Bias P. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC Cancer*. 2013;13:386.
- Brasileira A-AM. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. Dados Internacionais de Catalogação na Publicação. 2012.
- Brito M, Esteves S, Andre R, Isidoro M, Moreira A. Comparison of effectiveness of biosimilar filgrastim (Nivestim™), reference Amgen filgrastim and pegfilgrastim in febrile neutropenia primary prevention in breast cancer patients treated with neoadjuvant TAC: a non-interventional cohort study. *Support Care Cancer*. 2016;24(2):597-603.
- Buchner A, Elsasser R, Bias P. A randomized, double-blind, active control, multicenter, dose-finding study of lipegfilgrastim (XM22) in breast cancer patients receiving myelosuppressive therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148(1):107-16.
- Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer*. 2005;103(9):1916-24.
- Carratala J, Roson B, Fernandez-Sevilla A, Alcaide F, Gudiol F. Bacteremic pneumonia in neutropenic patients with cancer: causes, empirical antibiotic therapy, and outcome. *Arch Intern Med*. 1998;158(8):868-72.
- Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2011;11(1):1-11.
- Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1991;325(3):164-70.
- Gascon P, Aapro M, Ludwig H, Bokemeyer C, Boccadoro M, Turner M, et al. Treatment patterns and outcomes in the prophylaxis of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia with biosimilar filgrastim (the MONITOR-GCSF study). *Support Care Cancer*. 2016;24(2):911-25.
- Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, Salar A, Peris J, Granena A, et al. Prognostic factors influencing mortality in cancer patients with neutropenia and bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18(8):539-44.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística I. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Pesquisa de orçamentos familiares 2010:79.

- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):3038-51.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106(10):2258-66.
- Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer*. 2010;116(23):5555-63.
- Pfeil AM, Allcott K, Pettengell R, von Minckwitz G, Schwenkglenks M, Szabo Z. Efficacy, effectiveness and safety of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2015;23(2):525-45.
- Rol de procedimentos e eventos em saúde – Diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar- ANEXO II. In: Agência Nacional da Saúde Suplementar (ANS), editor. 2016.
- Rossini F. Prognosis of infections in elderly patients with haematological diseases. *Support Care Cancer*. 1996;4(1):46-50.
- Silber JH, Fridman M, DiPaola RS, Erder MH, Pauly MV, Fox KR. First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction, or delay in early-stage breast cancer therapy. *J Clin Oncol*. 1998;16(7):2392-400.
- SINDHOSPE. Tabela referencial de preços. Sindicato dos Hospitais, Clínicas, Casas de Saúde, Laboratórios, Consultórios Médicos e Odontológicos do estado de Pernambuco 2016.
- Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol*. 1992;10(2):316-22.
- Taylor RS, Drummond MF, Salkeld G, Sullivan SD. Inclusion of cost effectiveness in licensing requirements of new drugs: the fourth hurdle. *BMJ*. 2004;329(7472):972-5.
- Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, Von Pawel J, Gatzemeier U, Lebeau B, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer*. 1993;29a(3):319-24.
- Unimed. CBHPM. Área do Cooperado e Credenciado 2016. Disponível em: <http://www.unimed.coop.br/pct/index.jsp?cd_canal=58452&cd_secao=63214>.
- Volovat C, Bondarenko IM, Gladkov OA, Elsasser R, Buchner A, Bias P, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of lipegfilgrastim in patients with non-small cell lung cancer receiving myelosuppressive therapy. *Springerplus*. 2015;4:316.
- Wang L, Baser O, Kutikova L, Page JH, Barron R. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2015;23(11):3131-40.