

1. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Adicionalmente, foi desenvolvida uma análise para projetar o impacto financeiro estimado para o Sistema de Saúde Suplementar com a incorporação do ibrutinibe para tratamento de pacientes com LCM recidivado ou refratário, que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe.

1.1 População elegível

A população elegível a tratamento no Sistema Suplementar foi calculada projetando-se o tamanho da população coberta pela saúde suplementar. Esta foi calculada considerando-se a projeção de crescimento da população Brasileira com 19 anos ou mais realizada pelo IBGE¹ e aplicando a taxa de cobertura da saúde suplementar de 27,3% obtida da ANS em julho de 2018 para a população a partir de 20 anos². Na projeção populacional foram considerados somente indivíduos a partir de 19 anos, pois esta é faixa etária acometida pela doença.

A prevalência de linfoma não-Hodgkin e o percentual destes casos que seriam LCM foram obtidos de um estudo Brasileiro, que incluiu 5 serviços de onco-hematologia no Vale do Paraíba³. Foram incluídos no estudo somente indivíduos com 19 anos ou mais e a prevalência estimada de linfoma não-Hodgkin foi de 9,8 casos a cada 100.000 habitantes ≥ 19 anos. Dentre os casos diagnosticados de linfoma não-Hodgkin, considerou-se que 3% eram linfomas de células do manto³. O percentual de pacientes com doença recidivada/refratária foi obtido da guia do NICE de uso de recursos para estimativa do impacto financeiro com a incorporação do ibrutinibe ao Reino Unido⁴.

O cálculo da população elegível está detalhado na Tabela 1.

Tabela 1. População estimada que seria elegível ao tratamento com ibrutinibe

Parâmetros	2020	2021	2022	2023	2024
População Brasileira ≥ 19 anos ¹	155.079.778	156.921.269	158.682.937	160.384.382	162.045.591
Cobertura saúde suplementar ²	27,30%	27,30%	27,30%	27,30%	27,30%
População da saúde suplementar ≥ 19 anos	42.336.779	42.839.506	43.320.442	43.784.936	44.238.446
Prevalência de linfoma não-Hodgkin ³	0,0098%	0,0098%	0,0098%	0,0098%	0,0098%
% LCM ³	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
% casos recidivados/refratários ⁴	36,69%	36,69%	36,69%	36,69%	36,69%
Casos elegíveis a tratamento	46	46	47	47	48

1.2 Market-share

Foi considerada uma participação de mercado estimada para o ibrutinibe, variando de 50% no primeiro ano após a incorporação até 70% em 5 anos, como apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Participação de mercado considerada após a incorporação do ibrutinibe

Comparadores	2020	2021	2022	2023	2024
Ibrutinibe	50%	60%	70%	70%	70%
R-CHOP	50%	40%	30%	30%	30%

1.3 Pacientes em acompanhamento

Como a incorporação do ibrutinibe teria um impacto em termos de redução da mortalidade dos pacientes tratados, foram realizadas projeções separadas do número de pacientes que se manteriam em acompanhamento (livres de progressão ou após progressão), antes e após a incorporação do ibrutinibe à saúde suplementar.

A Tabela 3 apresenta o número esperado de pacientes que se manteriam em acompanhamento no cenário atual, com 100% dos pacientes recebendo R-CHOP.

A Tabela 4 apresenta o número esperado de pacientes em acompanhamento após a incorporação do ibrutinibe, considerando-se as participações de mercado de ibrutinibe e R-CHOP a cada ano, como descrito na Tabela 2.

Tabela 3. Projeção do número de pacientes em acompanhamento antes da incorporação do ibrutinibe

Ano	2020	2021	2022	2023	2024
1o ano	46	46	47	47	48
2o ano		27	27	28	28
3o ano			13	13	13
4o ano				7	7
5o ano					4
Pacientes em acompanhamento	46	73	87	95	100

Tabela 4. Projeção do número de pacientes em acompanhamento após a incorporação do ibrutinibe

Ano de tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
1o ano	46	46	47	47	48
2o ano		30	32	32	32
3o ano			18	19	20

4o ano				11	13
5o ano					8
Pacientes em acompanhamento	46	76	97	109	121

1.4 Custos de tratamento

Os custos de tratamento foram obtidos diretamente do modelo de custo-efetividade previamente desenvolvido e apresentado, por ano de acompanhamento, e considerando-se somente pacientes vivos. Ou seja, foi calculado no modelo o custo médio por paciente vivo a cada mês de acompanhamento e os custos foram acumulados por ano de acompanhamento, como apresentado na Tabela 5.

Tabela 2. Custo médio de tratamento por paciente vivo em acompanhamento a cada ano

Ano de tratamento	R-CHOP	Ibrutinibe
1o ano	R\$201.424	R\$507.661
2o ano	R\$32.199	R\$285.745
3o ano	R\$13.661	R\$192.304
4o ano	R\$634.746	R\$136.613
5o ano	R\$3.633	R\$107.357

1.5 Resultados de impacto orçamentário

Considerando-se os pacientes iniciando tratamento e acompanhados a cada ano, como apresentado na Tabela 3 e Tabela 4, os custos de tratamento por ano de acompanhamento apresentados na Tabela 5 e a participação de mercado projetada para ibrutinibe e R-CHOP de 2020 a 2024, calculou-se o impacto orçamentário esperado com a incorporação do ibrutinibe à saúde suplementar, para tratamento de pacientes com LCM recidivado ou refratário, que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe. Esta projeção está apresentada na Tabela 6.

Tabela 3. Impacto orçamentário projetado com a incorporação do ibrutinibe para tratamento de LCM à saúde suplementar

Cenários	2020	2021	2022	2023	2024
Sem ibrutinibe	R\$9.265.487	R\$10.231.460	R\$10.743.179	R\$13.488.340	R\$14.229.127
Com ibrutinibe	R\$16.308.954	R\$23.116.398	R\$28.138.564	R\$31.286.653	R\$33.089.895
Incremental	R\$7.043.467	R\$12.884.938	R\$17.395.385	R\$17.798.312	R\$18.860.768

Estima-se, desta forma, um impacto de R\$ 7 milhões no primeiro ano após a incorporação do ibrutinibe à saúde suplementar para tratamento de pacientes com LCM recidivado ou refratário, que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe, chegando a R\$ 73,9 milhões no quinto ano após a incorporação.

1.6 Análise de sensibilidade univariada

Foi elaborada uma análise de sensibilidade com o objetivo de avaliar o impacto da variação dos parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário sobre os resultados encontrados.

Os parâmetros variados em análise de sensibilidade foram relacionados às variáveis utilizadas para estimar a população elegível ao tratamento e os intervalos mínimo e máximo de variação estão apresentados na Tabela 7. O impacto da variação destes parâmetros foi avaliado sobre o impacto orçamentário acumulado em 5 anos com a incorporação do ibrutinibe ao sistema suplementar.

Tabela 4. Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada e respectivos intervalos (impacto orçamentário)

Parâmetros	Cenário base	Mínimo	Máximo
Cobertura da saúde suplementar ^a	27,3%	24,6%	28,6%
Prevalência de LNH ^b	0,0098%	0,0036%	0,0138%
% LCM entre casos de LNH ^c	3,00%	2,50%	6,00%
% casos recidivados/refratários ^d	36,69%	29,35%	44,03%

a. Variação entre os valores mínimo e máximo de cobertura da população a partir de 20 anos entre 2009 e 2018²; b. Variação obtida do Globocan 2012 para prevalência em 1 e 5 anos, respectivamente⁵; c. Variação mínima e máxima obtida do estudo Ladha A et al., 2019⁶; d. Variação de mais ou menos 20% por não ter sido encontrada uma referência específica para embasar o intervalo de variação.

Os resultados das análises de sensibilidade univariadas estão apresentados no Diagrama de Tornado da Figura 1.

A variável com maior impacto sobre o resultado de impacto orçamentário foi a prevalência dos casos de LNH, seguida pelo percentual de LCM entre casos de LNH e depois o percentual de casos recidivados ou refratários.

Nestas análises, o impacto total em 5 anos com a incorporação do ibrutinibe ao sistema suplementar variaria de R\$ 87 milhões a R\$ 330 milhões.

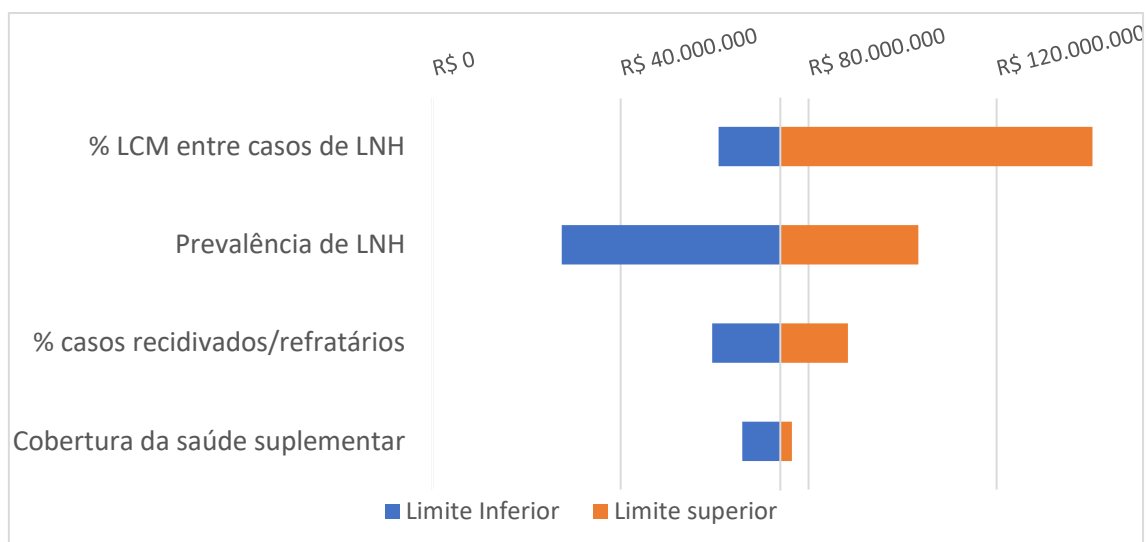


Figura 1. Diagrama de Tornado dos resultados das análises de sensibilidade univariadas sobre os parâmetros que influenciam os resultados de impacto orçamentário

1.7 Análise de sensibilidade probabilística

Adicionalmente, a incerteza sobre os principais parâmetros da análise de impacto orçamentário foi avaliada em uma análise de sensibilidade probabilística. Neste tipo de análise, atribui-se uma distribuição de probabilidade a cada parâmetro, de forma a refletir a incerteza existente sobre o seu real valor.

Os parâmetros avaliados na análise de sensibilidade probabilística e suas respectivas distribuições de probabilidade estão apresentadas na Tabela 8.

Tabela 5. Parâmetros variados na análise de sensibilidade probabilística e respectivas distribuições (impacto orçamentário)

Parâmetro	Distribuição	Valor médio	Desvio padrão
Cobertura da saúde suplementar	Lognormal	27,3%	3,84%
Incidência de LNH	Lognormal	0,0098%	34,3%
% LCM entre casos de LNH	Lognormal	3,00%	23,4%
% casos recidivados/refratários	Lognormal	36,69%	10,34%

Os resultados das 1.000 iterações da análise de sensibilidade probabilística estão apresentados no histograma da Figura 2, que demonstra que 94% dos resultados encontram-se entre R\$ 50 milhões e R\$ 150 milhões de impacto orçamentário projetado para 5 anos.

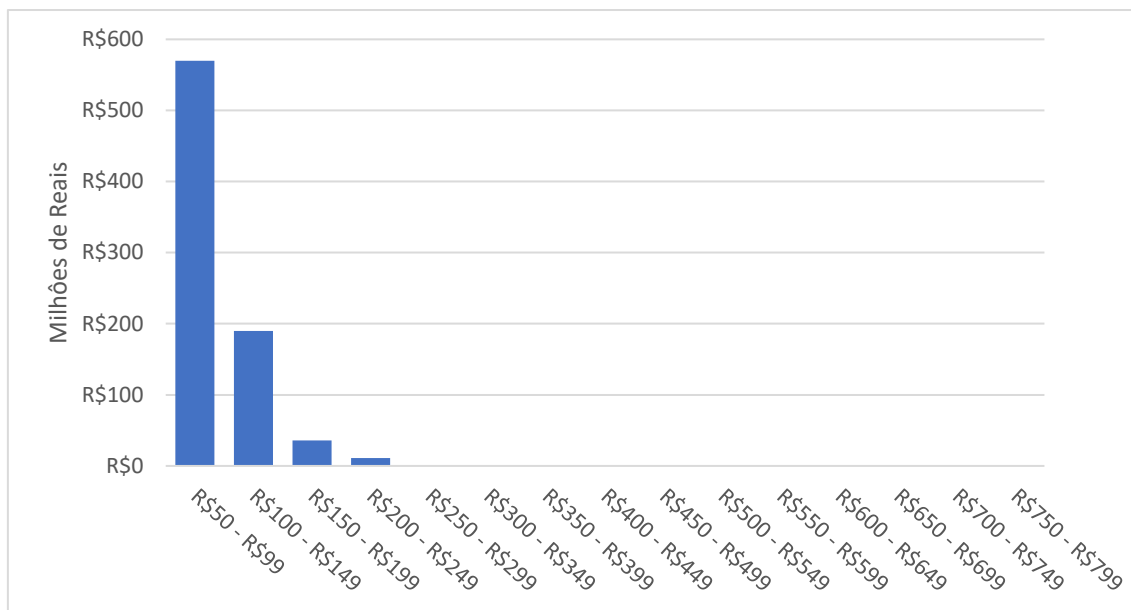


Figura 2. Histograma dos resultados da análise de sensibilidade probabilística

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para pacientes com LCM recidivado ou refratário não existe atualmente um padrão de tratamento claramente estabelecido e os protocolos utilizados não possuem indicação específica para este subgrupo de pacientes nem demonstraram ganhos clínicos em ensaios clínicos randomizados controlados bem desenhados.

Ibrutinibe foi o primeiro medicamento que comprovou sua eficácia no tratamento de pacientes com LCM recidivado ou refratário, que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe, atendendo, portanto, a uma necessidade médica existente. Além do fato de ser o único medicamento com registro na ANVISA na atualidade especificamente para LCM R/R, o ibrutinibe possui um perfil de toxicidade favorável em comparação a outros regimes quimioterápicos adotados, muitas vezes empiricamente, que acabam por afetar diretamente a qualidade de vida dos pacientes tanto durante o tratamento, como em remissão da doença.

Atualmente, as principais recomendações e diretrizes europeias e americanas para o tratamento do LCM R/R recomendam o ibrutinibe para pacientes com terapia prévia contendo rituximabe. Embora os resultados de custo-efetividade tenham demonstrado valores da razão de custo-efetividade incremental elevados, é preciso considerar o contexto de uma doença rara como o LCM R/R. Nesses casos, rotineiramente se consideram outros fatores além da custo-efetividade para tomada de decisão, tais como o fato de ser uma indicação sem alternativa terapêutica e os benefícios clínicos observados no fim da vida do paciente. O NICE do Reino Unido, por exemplo,

aceita valores de custo-efetividade acima dos limites tradicionais para tecnologias que prolonguem a vida de pacientes que tenham uma expectativa de vida muito baixa⁷.

Um estudo publicado pelo grupo de estudos da ISPOR para doenças raras descreve os desafios nas avaliações de novas tecnologias para doenças raras. O estudo destaca que comumente os limites tradicionais de custo-efetividade são ultrapassados quando se avaliam drogas órfãs para doenças raras e que, utilizar como critério de incorporação somente a custo-efetividade da tecnologia forneceria uma avaliação limitada dos benefícios de se incorporar um tratamento num contexto de inexistirem alternativas terapêuticas⁸Error! Bookmark not defined.

No Reino Unido, por exemplo, drogas órfãs avaliadas pelo NICE que não se mostram custo-efetivas são avaliadas em relação a benefícios adicionais que justifiquem sua incorporação, mesmo apresentando razões de custo-efetividade incrementais superiores a limites tradicionais⁶.

Em virtude de ser uma doença de baixa prevalência, o número projetado de casos que seriam elegíveis ao tratamento com ibrutinibe foi de cerca de 90 casos em todo o sistema suplementar, representando um aumento de custo de R\$ 0,17 a R\$ 0,43 por beneficiário coberto pelo sistema suplementar de saúde.

Ademais, a inclusão de ibrutinibe no Rol de Procedimentos da ANS acaba por suprir uma necessidade não atendida, especialmente dos pacientes com Linfoma de Células do Manto recidivado ou refratário que, atualmente, não possuem alternativas terapêuticas que tenham comprovado sua eficácia no tratamento do LCM R/R.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ IBGE. Projeção de crescimento populacional 2018. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>. Acesso em: 21 de setembro de 2018.
- ² ANS Tabnet. Taxa de cobertura – Maio/2018. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/anstabnet/>. Acesso em: 15 de julho de 2018.
- ³ Callera F, Vital Brasil A, Casali AR, Mulin CC, Rosa E, Barbosa M, et al. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of São Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. Rev Bras Hematol Hemoter 2011;33(2):120-5.
- ⁴ National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma - Resource impact template. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502/resources>. Acesso em: 15 de julho de 2018.
- ⁵ Nair R, Arora N, Mallath M. Epidemiology of Non-Hodgkin's lymphoma in India. Oncology 2016;91 (suppl 1):18-25.
- ⁶ Ladha A, Zhao J, Epner EM, Pu JJ. Mantle cell lymphoma and its management: where are we now? Exp Hematol Oncol. 2019 Jan 30;8:2.
- ⁷ Collins M, Latimer N. NICE's end of life decision making scheme: impact on population health. BMJ. 2013;346:f1363.
- ⁸ Drummond M. Challenges in the economic evaluation of orphan drugs. Eurohealth, vol. 14, no. 2, pp. 16-17.

