

## 1.1. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido para avaliar o impacto da incorporação de Imbruvica® (ibrutinibe) no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. O horizonte temporal considerado é de 5 anos, seguindo as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1). Os comparadores da análise de impacto orçamentário são R – CHOP e R DHAP.

### 1.1.1. CENÁRIOS

Neste modelo, um cenário simula o reembolso do Imbruvica® (ibrutinibe) para o tratamento do linfoma de células do manto R/R utilizando diferentes valores de *market share*. Esse cenário foi comparado a outro que representa a prática utilizada atualmente para a doença.

- Cenário 1 proposto: Considera o reembolso do Imbruvica® (ibrutinibe). Para refletir a realidade de uma possível incorporação, um *market share* progressivo foi incluído.
- Cenário 2 referência: Representa o cenário atual, em que o reembolso do novo tratamento não é realizado. A diferença entre os custos do cenário proposto e o cenário referência representarão o impacto orçamentário adicional.

### 1.1.2. MARKET SHARE

Para cada cenário um *market share* foi proposto refletindo cada um dos cinco anos do tempo horizonte, tabela 1 e 2.

**Tabela 1. Market share do cenário atual.**

Cenário atual	2021	2022	2023	2024	2025
Imbruvica® (ibrutinibe)	0%	0%	0%	0%	0%
R-CHOP	62%	62%	62%	62%	62%
R-DHAP	38%	38%	38%	38%	38%

**Tabela 2. Market share do cenário proposto.**

2L de Tratamento	2021	2022	2023	2024	2025
Imbruvica® (ibrutinibe)	10%	30%	45%	60%	75%
R-CHOP	60%	50%	40%	30%	20%
R-DHAP	30%	20%	15%	10%	5%

Um médico oncologista foi consultado e considera que o uso de R – DHAP é mais comum entre pacientes mais jovens (< 65 anos) enquanto R – CHOP seria mais comumente utilizado entre aqueles mais idosos. Esse fato se deve principalmente por conta da diferença de eventos adversos, sendo mais bem tolerado o R – CHOP do que os eventos adversos de R – DHAP. Assim, considerou-se que pacientes com > 65 anos utilizariam R – CHOP e os mais jovens R DHAP. De acordo com o estudo pivotal de Imbruvica® (ibrutinibe) no tratamento de LCM R/R, 38% dos pacientes possuíam menos de 65 anos dado utilizado no *market share*.

### 1.1.3. POPULAÇÃO DE INTERESSE E DINÂMICAS DA DOENÇA

O cálculo da população elegível é fundamental para estimar o impacto de uma nova tecnologia. Isto é feito utilizando dados epidemiológicos, de preferência do país de origem. O método utilizado para estimar a população elegível foi o método epidemiológico. Desta forma, uma revisão da literatura foi realizada para encontrar dados epidemiológicos de linfoma de células do manto recidivado/refratário.

Constatou-se, porém, a escassez de informações sobre a epidemiologia da doença no Brasil. Foi encontrado apenas um estudo observacional multicêntrico brasileiro conduzido por Callera F et al., 2011 (2), que descreveu a prevalência e incidência semestrais em adultos para Linfoma Não Hodgkin (LNH) e LCM. Outra possível fonte encontrada foi o Global Cancer Observatory (Globocan 2018) (3). Considerando ambas as fontes, foi encontrada uma variação da prevalência entre 5,2 a 9,8 casos a cada 100.000 adultos. O caso base da análise considerou então 9,8 casos a cada 100.000, com variação na análise de sensibilidade de 5,2 a 19,6 casos por 100.000 habitantes.

A incidência de LNH também foi descrita por Callera et al (2)., como 4,3 casos por 100.000, enquanto dados do INCA para 2018 mostram uma estimativa de 10.800 novos casos, ou seja 5,2 casos por 100.000 habitante. Temos ainda o dado do Globocan de 7 novos casos por 100.000 adultos (acima de 15 anos). Assim, o caso base selecionado foi a incidência do Inca para 2018, variando na análise de sensibilidade o menor valor de Callera et al. e o maior valor proveniente do Globocan. No primeiro ano os dados de prevalência foram utilizados e a partir do segundo ano os dados de incidência foram considerados. Publicações sugerem que cerca de 3-6% dos casos são de linfoma de células do manto, no presente estudo foi utilizado 6% como caso base (4). Ruella et al. avaliou ainda que 25% dos casos de linfoma não hodgkin são refratários (5).

Estes dados epidemiológicos foram aplicados a população brasileira com idade >18 anos estimados pelo IBGE no período de 2021-2025. De acordo com o Instituto Brasileiro de

Geografia Estatística (IBGE), a estimativa da população brasileira acima de 18 anos para o ano de 2021 é de 156.486.143 habitantes (6).

A partir do valor obtido de pacientes com LCM estimou-se a proporção destes pacientes que realizam tratamento de primeira linha com rituximabe. Uma vez que não foi encontrado estudo brasileiro com esta estimativa, assumimos que 100% dos pacientes receberá alguma terapia combinada com rituximabe, visto que a maioria das diretrizes de tratamento recomenda o uso combinado de quimioterapias em combinação com rituximabe (7, 8).

O número de pacientes elegíveis ao tratamento foi calculado para o Sistema Suplementar como um todo e também dividido entre operadoras de grande, médio e pequeno porte a partir do número de beneficiários. Operadoras de pequeno porte são as que possuem < 20 mil beneficiários, médio porte com 20 mil – 100 mil e grande porte com >100 mil beneficiários (9). Por conta da alta variação da taxa de crescimento da ANS nos últimos anos de 5,5% a -2,4% foi adotada como base a taxa de crescimento populacional do IBGE de 0,82% (10). O número médio de beneficiários nas operadoras de grande, médio e pequeno porte foi de 455.434, 46.925 e 7.732, respectivamente em 2018.

Portanto, ao total 56 pacientes são elegíveis ao tratamento de LCM R/R no Sistema de Saúde Suplementar no primeiro ano. Na operadora de grande porte esse número é de 0,686 pacientes; 0,07 pacientes em operadoras de médio porte e 0,011 em operadoras de pequeno porte. Importante considerar que essa é uma estimativa média populacional uma vez que não teríamos frações de paciente elegíveis ou seja, essa é apenas uma estimativa ao longo dos anos. A figura 1 mostra racional para o cálculo da população elegível.



Figura 1. População elegível ao tratamento de LCM.

#### 1.1.4. RESULTADOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O impacto econômico estimado da incorporação do Imbruvica® (ibrutinibe) no sistema suplementar, dados os parâmetros considerados, é de R\$23.931.993,12 em cinco anos. O valor anual do impacto variou entre R\$841.064 (2021) e R\$9.745.573 (2025) (Tabela 4. 3).

**Tabela 3. Impacto orçamentário de Imbruvica® (ibrutinibe) no Sistema de Saúde Suplementar.**

Ano	Cenário A: sem a incorporação de ibrutinibe	Cenário B: com a incorporação de ibrutinibe	Impacto Orçamentário
2021	R\$12.627.656,53	R\$13.468.720,82	R\$841.064,29
2022	R\$15.678.201,53	R\$17.929.357,33	R\$2.251.155,80
2023	R\$18.156.378,79	R\$22.438.800,86	R\$4.282.422,06
2024	R\$20.099.411,50	R\$26.911.189,02	R\$6.811.777,52
2025	R\$21.642.389,09	R\$31.387.962,53	R\$9.745.573,44
Total	R\$88.204.037,44	R\$112.136.030,56	R\$23.931.993,12

Com base no porte da operadora o impacto orçamentário nas operadoras de grande, médio e pequeno porte foi de R\$289.859, R\$29.865 e de R\$4.921, respectivamente, tabela 4.

**Tabela 4. Impacto orçamentário anual por porte das Operadoras de Saúde.**

Sistema	Impacto em 5 anos	2021	2022	2023	2024	2025
Sistema suplementar	R\$841.064	R\$2.251.156	R\$4.282.422	R\$6.811.778	R\$9.745.573	R\$841.064
Grande porte	R\$10.281	R\$27.427	R\$52.005	R\$82.472	R\$117.674	R\$10.281
Médio porte	R\$1.059	R\$2.826	R\$5.358	R\$8.497	R\$12.124	R\$1.059
Pequeno porte	R\$841.064	R\$2.251.156	R\$4.282.422	R\$6.811.778	R\$9.745.573	R\$841.064

Os custos anuais de tratamento com cada um dos regimes de tratamento Imbruvica® (ibrutinibe), R- CHOP e R – DHAP são apresentados na tabela 5.

**Tabela 5. Custo por ano de tratamento.**

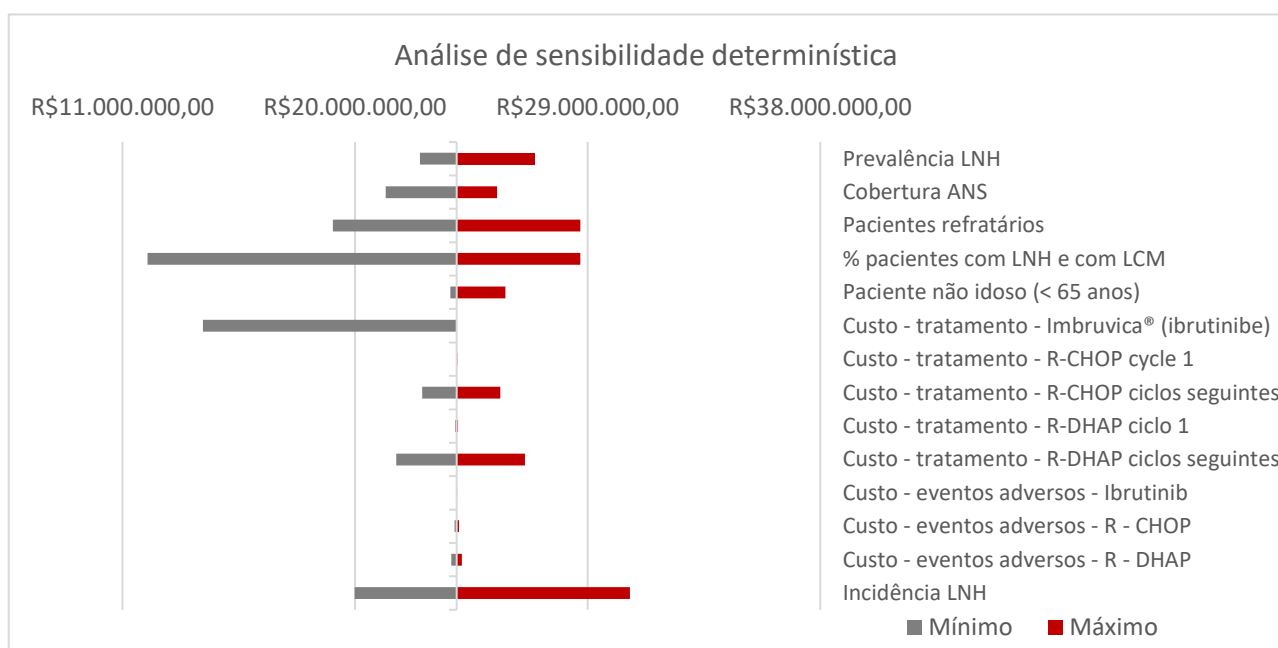
Ano de tratamento	Imbruvica	R-CHOP	R-DHAP
1º ano de tratamento	R\$408.389	R\$194.610	R\$274.526
2º ano de tratamento	R\$302.001	R\$140.285	R\$181.805
3º ano de tratamento	R\$229.173	R\$104.495	R\$127.326
4º ano de tratamento	R\$174.600	R\$78.464	R\$91.019
5º ano de tratamento	R\$133.553	R\$59.274	R\$66.178
Total por ano	R\$1.247.716	R\$577.128	R\$740.853

O número total de beneficiários em 2018 na ANS foi de 47.377.920 pessoas. O custo do impacto orçamentário por número de beneficiários resulta em um custo de R\$ 0,51 por beneficiário.

#### 1.1.5. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA

Os parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística foram consideradas dados da literatura ou variações de  $\pm 20\%$ . Os resultados foram apresentados em um gráfico do tipo tornado.

A análise de sensibilidade evidenciou uma variação dos resultados de impacto orçamentário entre R\$11.965.996,56, que refere-se ao valor mínimo de 3% encontrado na literatura para o percentual de pacientes com linfoma não Hodgkin com subtipo LCM, e R\$30.636.811,02, referente à variação máxima da incidência (7 novos casos por 100.000 habitantes). A figura 2 mostra o gráfico de tornado com as variações mínimas e máximas da análise.



**Figura 3. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário.**

A tabela 6 mostra os parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística e os valores máximos e mínimos resultantes. O valor base corresponde ao resultado da análise de impacto orçamentário no Sistema de Saúde Suplementar.

**Tabela 6. Resultados da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário.**

Parâmetro	Mínimo	Caso base	Máximo
Prevalência LNH	R\$22.510.340,92	R\$23.931.993,12	R\$26.960.730,41
Incidência LNH	R\$19.987.982,59	R\$23.931.993,12	R\$30.636.811,02
Cobertura ANS	R\$21.185.698,83	R\$23.931.993,12	R\$25.501.304,14
Pacientes refratários	R\$19.145.594,49	R\$23.931.993,12	R\$28.718.391,74
% pacientes com LNH e com LCM	R\$11.965.996,56	R\$23.931.993,12	R\$28.718.391,74
Paciente não idoso (< 65 anos)	R\$25.822.586,91	R\$23.931.993,12	R\$23.683.230,78
Custo - tratamento - Imbruvica® (ibrutinibe)	R\$14.107.737,53	R\$23.931.993,12	R\$23.931.992,93
Custo - tratamento - R-CHOP ciclo 1	R\$23.959.118,10	R\$23.931.993,12	R\$23.904.867,92
Custo - tratamento - R-CHOP ciclos seguintes	R\$25.621.489,46	R\$23.931.993,12	R\$22.596.421,17
Custo - tratamento - R-DHAP ciclo 1	R\$23.990.708,46	R\$23.931.993,12	R\$23.873.277,88
Custo - tratamento - R-DHAP ciclos seguintes	R\$26.569.522,81	R\$23.931.993,12	R\$21.593.829,04
Custo - eventos adversos – Ibrutinibe	R\$23.920.308,37	R\$23.931.993,12	R\$23.943.680,73
Custo - eventos adversos - R – CHOP	R\$24.017.177,05	R\$23.931.993,12	R\$23.846.806,13
Custo - eventos adversos - R – DHAP	R\$24.135.048,51	R\$23.931.993,12	R\$23.728.926,83

#### 1.1.6. Análise de Impacto Orçamentário da Incorporação de Imbruvica®(ibrutinibe) na Indicação LLC RR com deleção 17p

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário para avaliar o potencial impacto da incorporação de Imbruvica® (ibrutinibe) no Sistema de Saúde Suplementar, que ocorreu em 2018, na indicação de leucemia linfocítica crônica com deleção 17p e que tenham recebido algum tratamento anterior (LLC RR). Foi avaliado o período entre 2018 e 2022.

A população elegível foi calculada pelo método epidemiológico no qual se considerou o número de habitantes do Brasil acima de 18 anos de idade. Utilizou-se os dados de incidência de 4,7 casos a cada 100.000 habitantes (11). Também foi utilizada a porcentagem de cerca de 45% dos pacientes que iniciam uma 2L de tratamento (12). Entre os pacientes com LLC RR cerca de 30% apresentam a deleção 17p (13). A taxa de 24,4% de cobertura do setor privado também foi aplicada. Considerando esses dados o número de pacientes elegíveis ao tratamento com Imbruvica® (ibrutinibe) para LLC RR com deleção 17p foi de 232 pacientes em 2018.

Como comparadores foram selecionados ofatumumabe e FCR (fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe). O *market share* considerado no cenário atual (antes da incorporação de ibrutinibe para LLC RR com deleção 17p) foi 50% de uso de FCR, 50% de uso de ofatumumabe e 0% de uso de ibrutinibe. No cenário vigente proposto considerou-se a entrada

de Imbruvica® (ibrutinibe) no mercado com valores de 20%, 40%, 60%, 80% e 100% do primeiro ao quinto ano de incorporação.

Os resultados mostram um impacto orçamentário de R\$ 14.928.842,20 em 2018 e R\$ 45.082.057,70 no ano de 2019 após a incorporação de Imbruvica® (ibrutinibe). O impacto orçamentário total calculado para cinco anos foi de R\$ 493.481.218,49 no Sistema de Saúde Suplementar.

Em uma análise alternativa com *market share* de 100% após a incorporação de Imbruvica® (ibrutinibe), ou seja, considerando que após a entrada no rol da ANS 100% dos pacientes com LLC RR e deleção 17p teriam acesso ao Imbruvica® (ibrutinibe) em 2018 até 2022 o resultado do impacto orçamentário seria de R\$ 1.105.681.372,00 em cinco anos, sendo de R\$ 97.610.119,00 em 2018 e de R\$ 178.022.772,00 em 2019.

Importante ressaltar que uma vez que se trata de um câncer raro, observamos um menor número de pacientes com indicação para LCM R/R quando comparado a LLC RR com deleção 17p no primeiro ano de tratamento, 56 vs 232 pacientes, respectivamente. Consequentemente o impacto orçamentário de Imbruvica® (ibrutinibe) calculado para a indicação de LCM R/R é de R\$23.931.993, valor consideravelmente menor que o potencial impacto orçamentário na indicação de LLC RR deleção 17p de R\$ 493.481.218,49.



## 1.2. CONCLUSÃO ECONÔMICA

Imbruvica® (ibrutinibe) é uma droga segura e eficaz em pacientes portadores de linfoma de células do manto refratário/recidivado. Demonstrou ganho de sobrevida global, assim como de sobrevida livre de progressão. Esses dados são apresentados pelos estudos RAY, tanto na análise primária de 2015 como no seguimento de mais de 3 anos, publicado em 2018.

A análise de custo-efetividade incremental no horizonte temporal de 20 anos resulta em ICER R\$ 740.594,02 quando comparado a R-CHOP e ICER R\$ 590.050,31 em comparação com R-DHAP, por anos de vida ajustados a sobrevida livre de progressão. Não existe atualmente para o Brasil um limiar de custo-efetividade que nos permita definir se o resultado encontrado é custo efetivo ou não. Ainda, o LCM se enquadra como doença rara, caso este em que limiares de custo efetividade nem são considerados na tomada de decisão. O grupo de doenças raras da ISPOR (ISPOR Rare Disease Special Interest Group) publicou um estudo mostrando que análises de custo-efetividade não são adequadas quando se trata de doenças raras e que nestes casos a incorporação costuma ser baseado no ganho clínico proporcionado aos pacientes e na estimativa de impacto orçamentário, considerando o baixo número de pacientes elegíveis ao tratamento. (14).

A análise de impacto orçamentário mostra um impacto de R\$23.931.993 em cinco anos no Sistema de Saúde Suplementar. Nas operadoras de grande, médio e pequeno porte esse impacto é de R\$289.859; R\$29.865 e de R\$4.921, respectivamente.

Para avaliar se este impacto é elevado ou não, o comparamos à outra incorporação para a mesma droga feita pela ANS para o ROL de 2018: Ibrutinibe para LLC RR com del17p. O impacto orçamentário resultante da Imbruvica® (ibrutinibe) para pacientes com LLC RR delação 17p foi estimado no valor de R\$ 493.481.218,49 em cinco anos. Assim, incorporar ibrutinibe para LCM representa um impacto orçamentário 20 vezes menor à um impacto anterior avaliado positivamente pela ANS.

### 1.3. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde. 2012, 76 p.
2. Callera, F., 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): 120-125.
3. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018: Cancer Today - Prostate Cancer - Brazil. Lyon, France: IARC; Disponível em: [http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=2&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=5&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1](http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=2&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1)
4. Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2016 Apr 10;34(11):1256-69.
5. Ruella M, Gueli A, Risso A, Ricca I, Gottardi D, De Crescenzo A, et al. The issue of refractory disease in follicular and other lymphoma subtypes. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.* 2009;31:15-7.
6. TABNET. Informações Demográficas e Socioeconômicas - Ministério da Saúde. 2018.
7. National Comprehensive Cancer Network N. Non-Hodgkin Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2016;3.2016.
8. Manual de Oncologia Clínica Brasileiro M. Tratamento de linfomas não-Hodgkin de células B de graus baixo e intermediário 2016 [Available from: <https://mocbrasil.com/moc-hemato/neoplasias-malignas/23-linfomas-nao-hodgkin-de-celulas-b-graus-baixo-e-intermediario/tratamento/>].
9. ANS. Beneficiários de planos privados de saúde, por cobertura assistencial (Brasil – 2008-2018). 2018.
10. IBGE. IBGE divulga as Estimativas de População dos municípios para 2018. 2018.
11. SEER. Cancer Stat Facts: Leukemia - Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 2018.
12. Vitale V AE, Rego M.A., Pereira M.L. Treatment Patterns of Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Under the Brazilian Public Health Care Perspective. 2013.
13. Schnaiter A, Stilgenbauer S. 17p deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach. *Hematology/oncology clinics of North America.* 2013;27(2):289-301.
14. Nestler-Parr S, Korchagina D, Toumi M, Pashos C, Blanchette C, Molsen E, et al. Challenges in research and health technology assessment of rare disease technologies: Report of the ISPOR rare disease special interest group. *Value Health* 2018;21(5):493-500.