

BLOCO VII – DADOS ECONÔMICOS:

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (AIO)

Tecnologia Proposta: Imbruvica® (Ibrutinibe)

SUMÁRIO

1.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	3
1.1	Objetivo.....	3
1.2	Método	3
1.3	Definição da população de interesse e dinâmica da doença.....	3
1.4	Perspectiva, horizonte temporal e taxa de desconto	5
1.5	Market-share.....	6
1.6	Custos de tratamento	6
1.7	Resultados da análise de impacto orçamentário	7
1.8	Análise de sensibilidade univariada	8
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	11
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	12

1. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

1.1 Objetivo

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 LLC (Leucemia Linfocítica Crônica) não tratados previamente.

1.2 Método

Este estudo é uma análise de impacto orçamentário, conduzido conforme orientações das Diretrizes metodológicas para análise de impacto orçamentário, manual para o Sistema de Saúde do Brasil, elaborado pelo elaborada pelo Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (1).

1.3 Definição da população de interesse e dinâmica da doença

Dados epidemiológicos para LLC são escassos no Brasil, não havendo taxas oficiais nacionais sobre a incidência e letalidade doença (2). Na literatura discute-se que seja a leucemia mais frequente nos países ocidentais, ocupando 22% a 30% de todas as leucemias do adulto (3) e que um aumento exponencial na incidência da LLC é observado com o avançar da idade. A idade mediana ao diagnóstico é de 64-70 anos, sendo rara a sua ocorrência em indivíduos <30 anos, para ambos os sexos. Dados americanos, disponibilizados pelo The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, estimam 4.7 novos casos por 100.000 para o ano de 2018 (4). No Brasil, Callera F et al., conduziram um estudo multicêntrico entre outubro de 2009 e março de 2010 no Vale da Paraíba (São Paulo) com o objetivo de descrever aspectos demográficos e epidemiológicos de doenças onco-hematológicas. Ao final do período, 500 pacientes adultos haviam sido incluídos e 82,6% foram tratados pelo sistema público de saúde. Os autores relataram uma incidência semestral de 0,4 casos por 100.000 habitantes e prevalência de 2,4 por 100.000 (5). Como não temos registros oficiais específicos de LLC no Brasil, e pela perspectiva neste estudo ser a da saúde suplementar, optou-se por utilizar a incidência disponibilizada pelo SEER para 2018 de 4,7 novos casos por 100.000 habitantes. A partir dos dados de novos casos obtidos foi calculada a população elegível para Imbruvica (ibrutinibe) em

primeira linha de tratamento para LLC. De acordo com o perfil de resposta da droga nos pacientes com maior necessidade não atendida, a análise foi desenvolvida não considerando apenas os pacientes que são elegíveis ao tratamento de primeira linha com quimioimunoterapia, ou seja, os que possuem fitness e não possuem fatores de alto risco citogenéticos. Dessa forma, para esta análise, foram considerados todos os pacientes *unfit*, ou seja, 48% casos de LLC (6) e dentre a população *fit*, foram incluídos os pacientes com deleção p17 (6%) (7) e com IGVH não mutado (48%) (8). Dados do Registro Observacional de Hemato-Oncologia da América Latina descreveram ainda que apenas cerca de 61% dos pacientes diagnosticados receberam tratamento de primeira linha em algum momento (9), sendo o tempo médio entre o diagnóstico e o tratamento de 113 dias.

Foram adotadas as taxas de crescimento populacional calculadas com base na Projeção da população por sexo e idades simples disponibilizada pelo IBGE para 2018-2021 (10). A figura 2 apresenta o fluxograma utilizado para o cálculo da população elegível no ano de 2021. A figura 1 apresenta o fluxo para obtenção dos pacientes elegíveis desta análise.

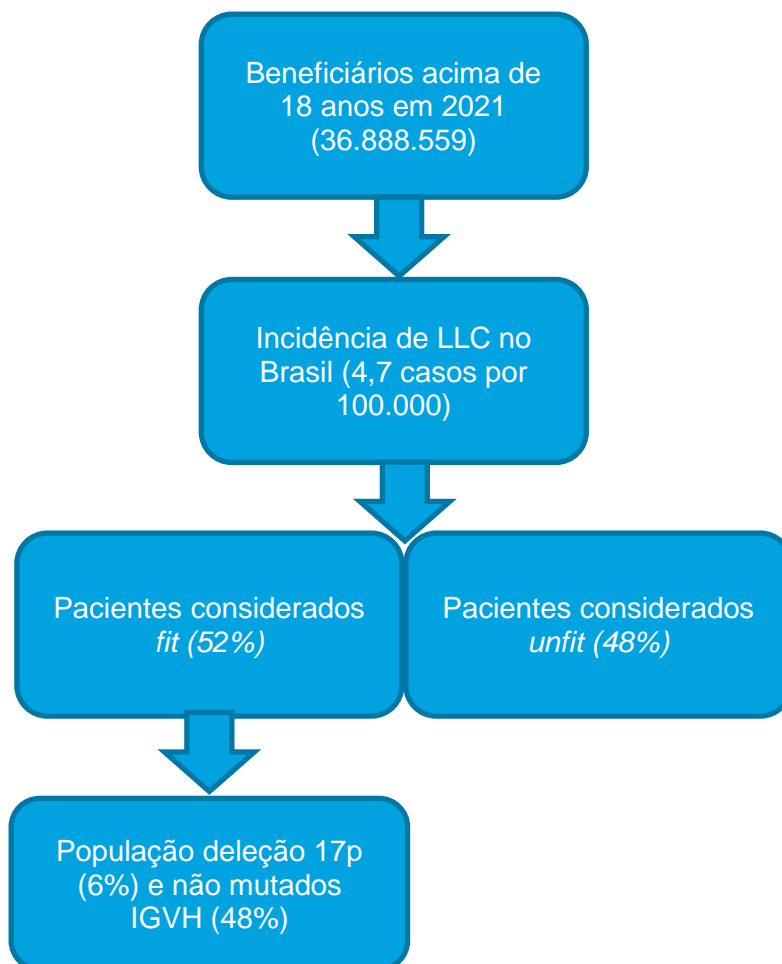


Figura 1. Fluxo para obtenção da população elegível

1.4 Perspectiva, horizonte temporal e taxa de desconto

A perspectiva da análise define o responsável e interessado pelo uso das informações, neste estudo a perspectiva para análise será a da Saúde Suplementar. De acordo com as recomendações do Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, o horizonte temporal utilizado nesta análise foi o período de 5 anos e não foi considerada taxa de desconto (1).

1.5 Market-share

Considerando o horizonte temporal de cinco anos para análise de impacto orçamentário, foram analisados dois cenários, atual e proposto (considerando a incorporação da tecnologia). As tabelas 1 e 2 apresentam os percentuais estimados para o cenário atual e para o cenário proposto com a incorporação de Imbruvica® (Ibrutinibe). Assim, ao final de 5 anos estima-se que Ibrutinibe será utilizado por 40% dos pacientes elegíveis para primeira linha de tratamento de LLC.

Tabela 1 – Cenário atual

	2021	2022	2023	2024	2025
Ibrutinibe	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
BR	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0%
GClb	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%
RCIb	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%	40,0%

Tabela 2 – Cenário proposto (após incorporação de Ibrutinibe)

	2021	2022	2023	2024	2025
Ibrutinibe	15,0%	20,0%	25,0%	30,0%	40,0%
BR	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%
GClb	45,0%	40,0%	35,0%	30,0%	30,0%
RCIb	25,0%	25,0%	25,0%	25,0%	15,0%

1.6 Custos de tratamento

Os custos de tratamento foram obtidos diretamente do modelo de custo-efetividade previamente desenvolvido e apresentado na Avaliação Econômica em Saúde submetida em conjunto. 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 3.

Tabela 3. Custos anuais de tratamento

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	TOTAL
Ibrutinibe	R\$440.769,88	R\$413.421,36	R\$381.139,34	R\$347.285,48	R\$313.551,84	R\$1.896.167,91
BR	R\$84.441,22	R\$11.936,62	R\$31.724,85	R\$53.034,51	R\$69.106,84	R\$250.244,06
GCib	R\$168.069,49	R\$40.878,15	R\$86.101,86	R\$90.967,29	R\$75.983,42	R\$462.000,21
RCib	R\$173.054,43	R\$54.957,01	R\$87.155,49	R\$88.535,71	R\$76.793,25	R\$480.495,89

1.7 Resultados da análise de impacto orçamentário

Considerando o racional apresentado para obtenção da população elegível, a tabela 4 apresenta o número esperado de pacientes elegíveis, LLC sem tratamento prévio, que foram avaliados por ano.

Tabela 4. População elegível

	2021	2022	2023	2024	2025
Crescimento pop. Brasileira	0,7376%	0,708%	0,678%	0,647%	0,618%
Número de beneficiários	36.888.559	37.149.836	37.401.572	37.643.704	37.876.229
Pacientes unfit tratados	508	511	515	518	521
Pacientes FIT com deleção p17	33	33	33	34	34
Pacientes FIT com IGVH não mutado	264	266	268	269	271
Total de pacientes LLC unfits ou de alto risco por ano iniciando tratamento	805	810	816	821	826

Multiplicando o número de pacientes elegíveis a cada ano pelos custos de tratamento por anuais e pela participação de mercado projetada para ibrutinibe e comparadores de 2021 a 2025, calculou-se o impacto orçamentário esperado com a incorporação do ibrutinibe para a saúde suplementar, para o tratamento dos pacientes elegíveis a primeira linha de LLC. Esta projeção está apresentada na Tabela 5.

Tabela 5 – Impacto orçamentário anual e total de 5 anos

Ano	Cenário Atual	Cenário Alternativo	Impacto orçamentário
2020	R\$130.229.021,96	R\$156.932.262,66	R\$26.703.240,70
2021	R\$166.245.275,93	R\$240.069.546,03	R\$73.824.270,10
2022	R\$232.625.517,14	R\$352.938.591,45	R\$120.313.074,31
2023	R\$303.541.126,08	R\$473.244.668,46	R\$169.703.542,38
2024	R\$366.373.851,35	R\$601.550.501,26	R\$235.176.649,91
TOTAL	R\$1.199.014.792,46	R\$1.824.735.569,85	R\$625.720.777,40

Estima-se, desta forma, um impacto de R\$ 26,7 milhões no primeiro ano após a incorporação do ibrutinibe, chegando a R\$235 milhões no quinto ano após a incorporação.

1.8 Análise de sensibilidade univariada

Para refletir as incertezas associadas as estimativas de custos, foi conduzida uma análise de sensibilidade. Esta consiste em recalcular a AIO alterando as variáveis do modelo, as estimativas de valor foram consideradas em +/- 20%, para avaliar os parâmetros de interesse que apresentam grau de incerteza. A variação de 20% foi escolhida pois contempla todas as variações dos principais desfechos já citados pela literatura, contemplados no PTC, como por exemplo a incidência e a variação de pacientes com del17p em 1ª linha de tratamento. O impacto da variação destes parâmetros foi avaliado sobre o impacto orçamentário acumulado em 5 anos com a incorporação do ibrutinibe ao sistema suplementar. A Figura 1 mostra gráfico de tornado, o qual apresenta os resultados da análise de sensibilidade.

Tabela 6. Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada.

Parâmetros	Mínimo	Base	Máximo	Variação
Incidência de LLC no Brasil	0,0038%	0,00470%	0,0056%	20%
Pacientes unfit	38,4%	48,0%	57,6%	20%
Pacientes fit	41,6%	52,0%	62,4%	20%
Pacientes FIT com deleção p17	4,8%	6,0%	7,2%	20%
Preço ibrutinibe	R\$ 39.487,70	R\$ 49.359,62	R\$ 49.359,62	20%
Preço bendamustina	R\$ 1.910,16	R\$2.387,70	R\$2.865,24	20%
Preço clorambucil	R\$ 25,67	R\$ 32,09	R\$ 32,09	20%

Preço obitunuzumabe	R\$ 15.856,51	R\$ 19.820,64	R\$ 23.784,77	20%
Preço rituximabe	R\$ 6.842,44	R\$ 8.553,05	R\$ 10.263,66	20%
Pacientes FIT com deleção p17	4,8%	6%	7,2%	20%
Pacientes FIT com IGVH não mutado	38,4%	48%	57,6%	20%
Pacientes tratados em 1a linha	48,8%	61%	73,2%	20%

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

Os parâmetros com maior influência sobre os resultados da análise de impacto orçamentário foram:

- ***Incidência LLC no Brasil:*** após variações de 20%, ou seja, uma incidência de 3,8 casos por 100.00 habitantes do limite inferior, o impacto orçamentário seria reduzido para R\$ 500.576.636,23. Enquanto ao considerar o limite superior de 5,6 novos casos, o impacto orçamentário aumentaria para R\$ 750.864.954,35. Importante ressaltar que os dos locais, com pequena casuística, relatam uma incidência menor que 1 caso por 100.000 habitantes.
- ***Pacientes tratados em 1ª linha :*** após variações de 20%, ou seja, um percentual de 48,8% de pacientes tratados em primeira linha, o impacto orçamentário seria reduzido para R\$ 500.576.489,89. Enquanto ao considerar o limite superior de 73,2%, o impacto orçamentário aumentaria para R\$ 750.864.965,35.
- ***Preço de ibrutinibe:*** Nesse caso a variação foi considerada somente para menores preços, considerando que o preço fábrica seria o limite superior de preço a ser reembolsado pelas operadoras de saúde. Considerando uma variação de 20% (recomendação das diretrizes) sobre o preço fábrica com 18% de ICMS de ibrutinibe, a RCEI seria reduzida para R\$ 461.785.695,23.

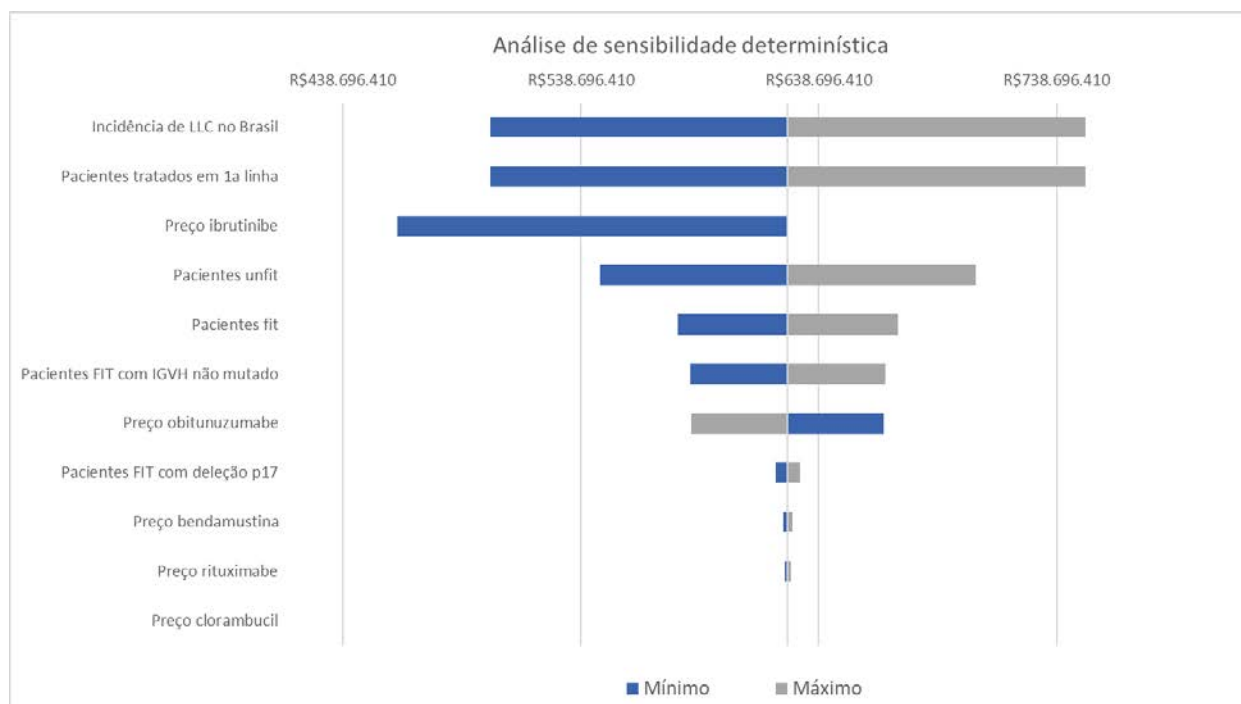


Figura 1. Diagrama de Tornado dos resultados das análises de sensibilidade univariadas sobre os parâmetros que influenciam os resultados de impacto orçamentário

Nestas análises, o impacto total em 5 anos com a incorporação do ibrutinibe no sistema suplementar variaria de R\$ 461.785.695,23 a R\$ 750.864.954,35.

Tabela 7. Resultados da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário.

Parâmetros	Mínimo	Base	Máximo
Incidência de LLC no Brasil	R\$ 500.576.636,23	R\$ 625.720.777,40	R\$ 750.864.954,35
Pacientes tratados em 1a linha	R\$ 500.576.636,23	R\$ 625.720.777,40	R\$ 750.864.954,35
PF18% ibrutinibe	R\$ 461.785.695,23	R\$ 625.720.777,40	R\$ 625.720.795,29
Pacientes unfit	R\$ 546.765.489,89	R\$ 625.720.777,40	R\$ 704.676.100,69
Pacientes fit	R\$ 579.531.941,63	R\$ 625.720.777,40	R\$ 671.909.648,95
Pacientes FIT com IGVH não mutado	R\$ 584.664.036,48	R\$ 625.720.777,40	R\$ 666.777.554,10
PF18% obitinuzumabe	R\$ 666.157.599,62	R\$ 625.720.777,40	R\$ 585.283.990,96
Pacientes FIT com deleção p17	R\$ 620.588.700,44	R\$ 625.720.777,40	R\$ 630.852.890,14
PF18% bendamustina	R\$ 623.921.232,42	R\$ 625.720.777,40	R\$ 627.520.358,17
PF18% rituximabe	R\$ 624.486.902,01	R\$ 625.720.777,40	R\$ 626.954.688,58
PF18% clorambucil	R\$ 625.783.291,61	R\$ 625.720.777,40	R\$ 625.720.795,29

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências apresentadas nesse dossiê demonstraram que o ibrutinibe é uma terapia de primeira linha eficaz e segura em pacientes com LLC em primeira linha de tratamento. Os estudos apresentados apontam para uma melhora de SG e SLP, além de serem consistentes em populações onde as necessidades médicas não atendidas quanto a toxicidade e/ou eficácia ainda são grandes, como a população idosa e as populações com perfis genéticos e moleculares de alto risco.

No momento em que cada vez mais observa-se que as características citogenéticas, moleculares, idade e comorbidades influenciam o prognóstico da doença, faz-se necessário individualizar o tratamento para cada tipo de paciente. Especificamente em LLC, os padrões de tratamento incluídos no rol da ANS atualmente não atendem as necessidades de alguns perfis de pacientes com mau prognóstico, os quais já possuem opções mais eficazes/efetivas e seguras não incluídas no rol.

Nos pacientes unfit/idosos o ibrutinibe representa um avanço principalmente porque seus resultados demonstram que a superioridade clínica não é associada a uma maior toxicidade. Um ponto extremamente importante em um cenário onde as terapias mais eficazes foram sempre também as mais tóxicas e este paciente se encontrava com uma necessidade não atendida com as terapias disponíveis a ele, com menor eficácia e ainda sim maior toxicidade. Nos pacientes com alto risco genético/molecular, como del17p e IGVH não mutado, o tratamento com ibrutinibe representa uma mudança de paradigma, visto o benefício proporcionado pelo medicamento independe dessas características, resultado que não é alcançado com os demais tratamentos, onde esses marcadores de mau prognóstico levam a desfechos significativamente inferiores.

Além disso, os resultados do ibrutinibe demonstram que sua superioridade frente a outros regimes é sustentada em longo prazo, corroborada em estudos de mundo real e independente de fatores de mau prognóstico e fitness do paciente, sendo a opção atual mais segura e mais eficaz para os pacientes com LLC em primeira linha de tratamento.

Dessa forma, o ibrutinibe atende a uma necessidade não atendida por nenhum outro tratamento disponível na saúde suplementar para pacientes com LLC em primeira linha, e sua eficácia é reconhecida por diretrizes internacionais, sendo indicado como terapia preferencial por diversas delas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 76 p.
2. Gonçalves MV, Rodrigues CA, Lorand Metze IGH, Lacerda MP, de Lourdes Lopes Ferrari Chauffaille M, Azevedo A, et al. Chronic lymphocytic leukemia in Brazil: A retrospective analysis of 1903 cases. American journal of hematology. 2017;92(8):E171-E3.
3. Yamamoto M, et al. Epidemiologia da leucemia linfocítica crônica e leucemia linfocítica crônica familiar. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [Internet]. 2005 Dec [cited 2019 Apr 25]; 27(4):229-232.
4. SEER. Cancer Stat Facts: Leukemia - Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) 2018 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>].
5. SIB/ANS/MS. Quantidade de beneficiários de planos privados de saúde por UF, Faixa Etária e Sexo para o ano de 2018. Junho de 2018.
6. Cliquet, M., Campos, F., Pugliesi, T., & Corvelloni, L. (2016). Avaliação da taxa de comorbidades cumulativas em pacientes diagnosticados com leucemia linfóide crônica auxiliando na decisão terapêutica. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, 18(Supl.), 104. Recuperado de <http://revistas.pucsp.br/RFCMS/article/view/29864>.
7. Stilgenbauer, S. et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. The lancet. Vol 17. June 2016.

8. Byrd, J. C., Furman, R. R., Coutre, S. E., Burger, J. A., Blum, K. A., Coleman, M., Wierda, W. G., Jones, J. A., Zhao, W., Heerema, N. A., Johnson, A. J., Shaw, Y., Bilotti, E., Zhou, C., James, D. F., & O'Brien, S. (2015). Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*, 125(16), 2497-2506. Accessed March 13, 2018. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-606038>.
9. Chiattonne C et al. Results from Hemato-Oncology Latin America Observational Registry (HOLA) Providing Real World Outcomes for the Treatment of Patients with CLL. *Blood* 2016 128:5578.
10. IBGE. Projeção da população por sexo e idades simples, em 1º de julho - 2010/2060. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=o-que-e>.