

SUMÁRIO

- 1. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO..... 2
 - 1.1 Perspectiva da análise..... 2
 - 1.2 Horizonte temporal da análise 2
 - 1.3 Cenários 2
 - 1.4 Comparadores..... 2
 - 1.5 Market share..... 3
 - 1.6 População de interesse e dinâmicas da doença..... 3
 - 1.7 Resultados..... 5
 - 1.7.1 Análise de Sensibilidade Determinística 6
 - 1.7.2 Análise de cenário: População IGVH não mutado 8
- 2. CONCLUSÃO 9
- 3. REFERÊNCIAS..... 10

1. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido para simular o impacto econômico após a introdução do Ibrutinibe (Imbruvica®) no sistema de saúde suplementar brasileiro comparado ao bendamustina + rituximabe e clorambucil monoterapia. O modelo foi desenvolvido em Microsoft Excel® seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde (1).

1.1 Perspectiva da análise

Sistema de saúde suplementar.

1.2 Horizonte temporal da análise

O tempo horizonte estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a Diretriz do Ministério da Saúde (1).

1.3 Cenários

Neste modelo, um cenário simula o reembolso do ibrutinibe (Imbruvica®) para o tratamento de primeira linha de Leucemia linfocítica crônica, em pacientes *unfit*, utilizando diferentes valores de *market share*. Esse cenário foi comparado a outro que representa a prática utilizada atualmente para a doença.

- Cenário 1: 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.
- Cenário 2: proposto: Considera o reembolso do ibrutinibe (Imbruvica®). Para refletir a realidade de uma possível incorporação, um *market share* progressivo foi incluído.

1.4 Comparadores

Os mesmos comparadores utilizados na análise econômica foram considerados também no impacto orçamentário: bendamustina + rituximabe e clorambucil monoterapia.

1.5 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 – cenário 1.

Cenário atual	2021	2022	2023	2024	2025
Ibrutinibe (Imbruvica®)	0%	0%	0%	0%	0%
Bendamustina+Rituximabe	80%	80%	80%	80%	80%
Clorambucil	20%	20%	20%	20%	20%

Tabela 2. Market share – cenário 2.

Cenário proposto	2021	2022	2023	2024	2025
Ibrutinibe (Imbruvica®)	20%	30%	40%	50%	60%
Bendamustina+Rituximabe	40%	40%	40%	40%	40%
Clorambucil	40%	30%	20%	10%	0%

1.6 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. Desta forma, uma revisão da literatura foi realizada para encontrar dados epidemiológicos de Leucemia Linfocítica Crônica, considerando pacientes na 1L de tratamento.

Os dados de incidência da LLC descritos na literatura variam entre países e etnia. A LLC é uma doença predominantemente do idoso; a idade mediana ao diagnóstico é de 64-70 anos, sendo rara a sua ocorrência em indivíduos <30 anos (figura 1) (2,3). Um aumento exponencial na incidência da LLC é observado com o avançar da idade, para ambos os sexos, sendo a incidência em indivíduos >65 anos de 20,6 casos/100.000/ano enquanto em <65 anos é de apenas 1,3 casos/100.000 (2,3). Dados epidemiológicos da LLC na população brasileira são escassos, foi encontrado apenas 1 estudo multicêntrico conduzido por Callera F et al. na região do Vale do Paraíba, que apresentou uma incidência semestral de LLC de 0,4 por 100.000 habitantes (4).

Dada a variabilidade do número de casos novos de LLC, optou-se nesse estudo em utilizar para o cálculo da população elegível a incidência de 1,3 casos por 100.000 para adultos entre 35 e 64 anos e 20,6 casos por 100.000 para adultos acima de 65 anos (2,3).

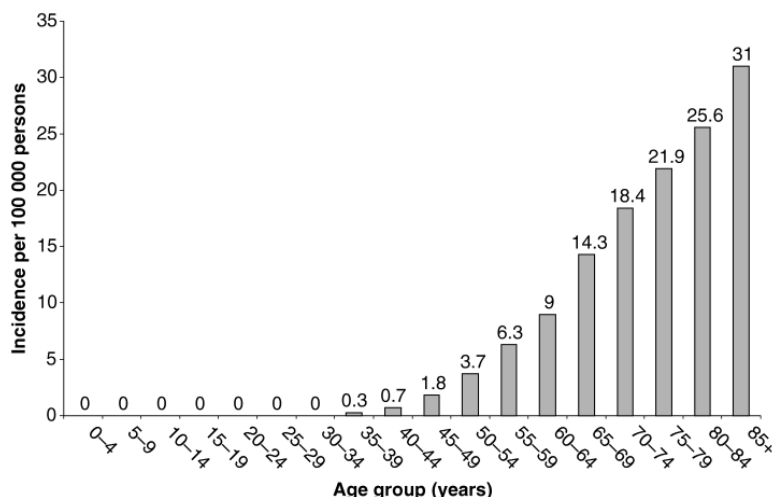


Figura 1. Incidência específica por idade - Leucemia Linfocítica Crônica (1996-2000).

Além disso, um estudo que avaliou as características de pacientes com LLC em oito países da América Latina, mostrou que cerca de 61% dos pacientes recebem o tratamento de 1L em algum momento (5). O tempo mediano até primeiro tratamento é de 113 dias, portanto, para esta análise, se considerou que tratamento é iniciado no ano do diagnóstico (5). Nesse estudo de impacto orçamentário foram utilizados dois filtros de beneficiários no sistema de saúde para o cálculo do número da população elegível: com 65 anos ou mais, que em 2018 foram 4.462.938, ou seja, 9,47% do total de beneficiários (47.118.974) e beneficiários entre 35 e 64 anos (18.848.382 – 40%) (6).

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 (7). No número médio de beneficiários nas operadoras de grande, médio e pequeno porte (455.435, 46.925 e 7.732, respectivamente) foi aplicado o filtro descrito acima para beneficiários entre 34 e 54 anos (40%) e acima de 65 anos (9,47%). Uma vez que a taxa de crescimento da ANS variou de -3,2% em dezembro de 2016 até 0,3 % em dezembro de 2018 (8), adotou-se a taxa de crescimento populacional de 0,82% de acordo com o IBGE (9). A figura 2 apresenta o fluxograma utilizado para o cálculo da população elegível no ano de 2021.



Figura 2. População elegível ao tratamento com ibrutinibe (Imbruvica®) LLC 1L.

O número de pacientes elegíveis ao tratamento com ibrutinibe (Imbruvica®) foi de 728 pacientes em 2021 no Sistema de Saúde Suplementar. Nas operadoras de grande, médio e pequeno porte o número de pacientes foi de 7, 0,72 e 0,12, respectivamente.

1.7 Resultados

O impacto econômico estimado da incorporação do ibrutinibe (Imbruvica®) no sistema suplementar, dados os parâmetros considerados, é de R\$589.844.905 em cinco anos. O valor anual do impacto variou entre R\$6.247.310 (2021) e R\$ 250.789908 (2025).

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

Ano	Cenário 1: sem a incorporação de Ibrutinibe LLC1L	Cenário 2: com a incorporação de Ibrutinibe LLC 1L	Impacto Orçamentário
2021	R\$205.422.674,14	R\$211.669.984,36	R\$6.247.310,21
2022	R\$429.596.585,98	R\$478.931.986,61	R\$49.335.400,63
2023	R\$660.954.702,79	R\$768.856.333,94	R\$107.901.631,14
2024	R\$894.616.761,03	R\$1.070.187.415,42	R\$175.570.654,39

2025	R\$1.128.374.958,77	R\$1.379.164.866,87	R\$250.789.908,11
TOTAL	R\$3.318.965.682,71	R\$3.908.810.587,20	R\$589.844.904,49

Com base no porte da operadora o impacto orçamentário nas operadoras de grande, médio e pequeno porte foi de R\$5.701.228, R\$587.417 e de R\$96.791, respectivamente, tabela 4.

Tabela 4. Impacto orçamentário anual.

Sistema	Impacto em 5 anos	2021	2022	2023	2024	2025
Sistema suplementar	R\$589.844.905	R\$6.247.310	R\$49.335.401	R\$107.901.631	R\$175.570.654	R\$250.789.908
Grande porte	R\$5.701.228	R\$60.384	R\$476.858	R\$1.042.938	R\$1.697.003	R\$2.424.045
Médio porte	R\$587.417	R\$6.222	R\$49.132	R\$107.457	R\$174.848	R\$249.758
Pequeno porte	R\$96.791	R\$1.025	R\$8.096	R\$17.706	R\$28.810	R\$41.153

Os custos anuais de tratamento com cada um dos regimes de tratamento ibrutinibe (Imbruvica®), BR e clorambucil são apresentados na tabela 5.

Tabela 5. Custo por ano de tratamento.

Ano de tratamento	Ibrutinibe	BR	Clorambucil
1° ano de tratamento	R\$500.897	R\$311.542	R\$165.107
2° ano de tratamento	R\$479.353	R\$313.580	R\$274.204
3° ano de tratamento	R\$460.985	R\$316.789	R\$298.095
4° ano de tratamento	R\$444.333	R\$318.667	R\$293.380
5° ano de tratamento	R\$428.944	R\$319.181	R\$278.821
Total por ano	R\$2.314.511	R\$1.579.759	R\$1.309.607

BR: bendamustina + rituximabe

1.7.1 Análise de Sensibilidade Determinística

Os parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística foram considerados 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\$746.455.717,56 e R\$290.289.366,83. O valor máximo refere-se à variação de menos 20% no preço do tratamento com BR. O valor mínimo está relacionado ao custo de tratamento de ibrutinibe (Imbruvica®) considerando o custo de tratamento com a droga de R\$ 27.641,38 ao invés do valor padrão de R\$ 34.551,73, segundo diretriz da REBRATS que preconiza variar 20% no preço. Outra variável que mostrou potencial impacto foi a incidência de LLC, tanto com variações de 20% para cima quanto para baixo. A figura 3 apresenta o gráfico de tornado da análise.

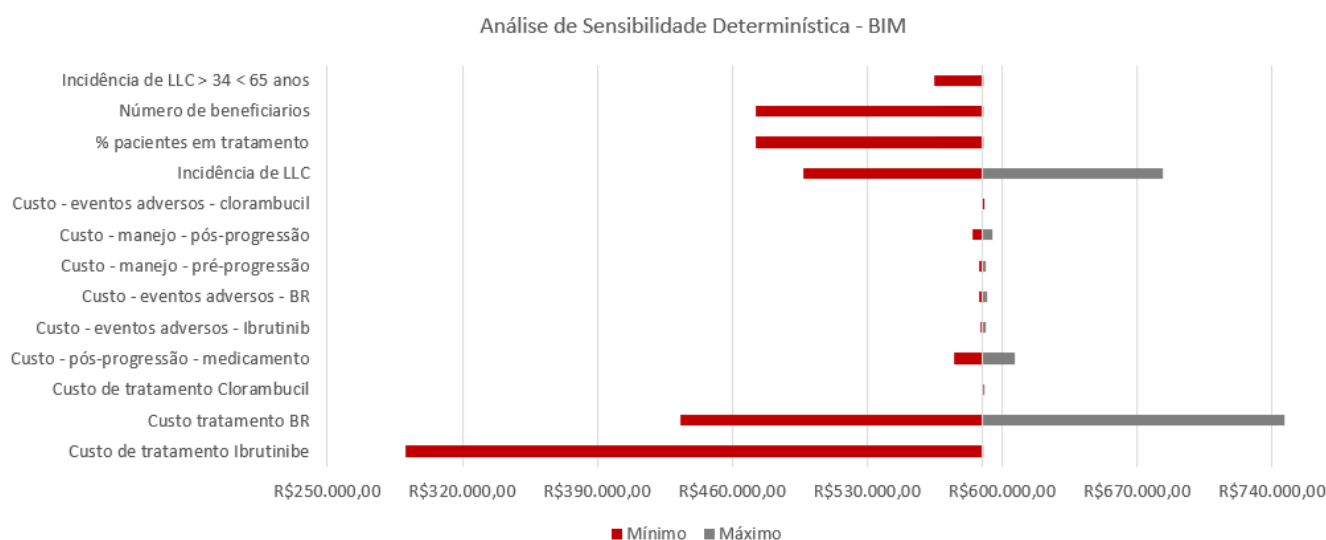


Figura 3. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário.

A tabela 6 mostra os resultados máximos e mínimos da análise de sensibilidade determinística.

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

Parâmetro	Máximo	Mínimo
Custo de tratamento Ibrutinibe	R\$589.844.904,49	R\$290.289.366,83
Custo tratamento BR	R\$746.455.717,56	R\$433.234.186,58
Custo de tratamento Clorambucil	R\$590.649.213,09	R\$589.040.595,89
Custo - pós-progressão - medicamento	R\$606.153.616,42	R\$574.622.280,24
Custo - eventos adversos - Ibrutinib	R\$591.074.492,16	R\$588.615.313,20
Custo - eventos adversos - BR	R\$591.778.127,13	R\$587.911.841,88
Custo - manejo - pré-progressão	R\$591.618.868,29	R\$588.070.932,02
Custo - manejo - pós-progressão	R\$594.826.590,49	R\$584.863.226,86
Custo - eventos adversos - clorambucil	R\$590.049.776,95	R\$589.980.176,94
Incidência de LLC	R\$682.986.552,74	R\$496.703.256,25
% pacientes em tratamento	R\$566.251.108,31	R\$471.875.923,59
Número de beneficiários	R\$566.251.108,31	R\$471.875.923,59
Incidência de LLC > 34 < 65 anos	R\$584.879.437,96	R\$565.017.571,84

1.7.2 Análise de cenário: População IGVH não mutado

Estudos que avaliaram Ibrutinibe (Imbruvica®) em LLC sem tratamento prévio, mostram que ao contrário dos comparadores (ofatumumabe + clorambucil, rituximabe + clorambucil, obinutuzumabe + clorambucil, bendamustina + rituximabe e fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe) (10,11), Ibrutinibe (Imbruvica®) apresentou resultados similares entre pacientes com IGVH mutado vs pacientes com IGVH não mutado. Reforçando sua eficácia independente do status mutacional, dado que os não mutados são associados a piores prognósticos e baixa eficácia nos tratamentos com quimioimunoterapias.

Dessa forma, uma análise complementar foi conduzida considerando apenas a população IGVH não mutado. Para essa análise foi utilizado um filtro de 48% referente ao percentual de pacientes acima de 65 anos com IGVH não mutado do estudo RESONATE 2 com follow up de três anos que avaliou Ibrutinibe (Imbruvica®) em primeira linha (10).

A quantidade de beneficiários de planos privados de saúde por UF, Faixa Etária e Sexo para o ano de 2018 foram fornecidos pela ANS e foi possível contabilizar que 4.462.938 são acima de 65 anos (4.573.629 em 2021, crescimento de 0,82% ao ano). A incidência de LLC para essa população é estimada em 20,6 casos por 100.000, ou seja, nesse cenário 919 pacientes. Considerando a literatura nacional que de 61% dos pacientes são tratados em primeira linha e 48% são IGHV não mutado, a população potencial elegível para Imbruvica seria de 275 pacientes em 2021.

Considerando o mesmo Market-share descrito anteriormente para o cenário atual e o proposto, mas apenas incluindo pacientes acima de 65 anos com IGHV não mutado, o impacto orçamentário em 5 anos seria de R\$223.578.588, sendo R\$2.368.020 no primeiro ano e R\$95.061.012 no quinto.

Tabela 7. Impacto orçamentário de ibrutinibe (Imbruvica®) no Sistema de Saúde Suplementar.

Ano	Cenário 1: sem a incorporação de Ibrutinibe LLC1L	Cenário 2: com a incorporação de Ibrutinibe LLC 1L	Impacto Orçamentário
2021	R\$77.864.725,42	R\$80.232.745,88	R\$2.368.020,46
2022	R\$162.837.040,01	R\$181.537.446,09	R\$18.700.406,08
2023	R\$250.532.501,65	R\$291.432.226,65	R\$40.899.725,00
2024	R\$339.101.263,99	R\$405.650.688,74	R\$66.549.424,76
2025	R\$427.706.467,66	R\$522.767.479,86	R\$95.061.012,20
TOTAL	R\$1.258.041.998,73	R\$1.481.620.587,22	R\$223.578.588,49

2. CONCLUSÃO

Ibrutinibe (Imbruvica®) é uma droga segura e eficaz em pacientes portadores de LLC 1L. No estudo RESONATE-2 o ibrutinibe (Imbruvica®) demonstrou uma diminuição de 88% (HR:0,12 IC 95% 0,07 - 0,20) no risco de morte ou progressão da doença se comparado a clorambucil (10). No estudo Alliance o ibrutinibe (Imbruvica®) demonstrou uma diminuição de 61% (HR:0,39 IC 95% 0,26 - 0,58) no risco de morte ou progressão da doença se comparado a BR (11).

A análise de custo-efetividade incremental no horizonte temporal de 20 anos resulta em ICER R\$ 333.204,39 quando comparado a BR e ICER R\$ 388.534,29 em comparação com clorambucil, por anos de vida ajustados a sobrevida livre de progressão.

A análise de impacto orçamentário mostra um impacto de R\$589.844.904,49 em cinco anos no Sistema de Saúde Suplementar considerando 716 pacientes elegíveis ao tratamento em 2021. Considerando 48.287.632 beneficiários na saúde suplementar no ano de 2021, o impacto seria de R\$0,13 por beneficiário no primeiro ano e R\$5,03 por beneficiário no ano de 2025. Nas operadoras de grande, médio e pequeno porte esse impacto é de cerca de R\$5,7 milhões; R\$587.417 e de R\$96.791, respectivamente.

3. REFERÊNCIAS

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. Yamamoto M, Figueiredo VLP. Epidemiologia da leucemia linfocítica crônica e leucemia linfocítica crônica familiar. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2005;27(4):229-232.
3. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. Eur J Cancer Care (Engl). 2004 Jul;13(3):279-87.
4. Callera F, Brasil AAI, Casali ARL, 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.
5. Chiatton C, Gomez-Almaguer D, Pavlovsky C, Tuna-Aguilar E, Basquiera AL, Palmer L, et al. Results from Hemato-Oncology Latin America Observational Registry (HOLA) Providing Real World Outcomes for the Treatment of Patients with CLL. Am Soc Hematology; 2016.
6. SIB/ANS/MS. Quantidade de beneficiários de planos privados de saúde por UF, Faixa Etária e Sexo para o ano de 2018. Dados extraídos do meio do ano (Jun/2018).
7. ANS. Beneficiários de planos privados de saúde, por cobertura assistencial (Brasil – 2008-2018). 2018.
8. ANS. Taxa de crescimento (%) do número de beneficiários em relação a dezembro do ano anterior (Brasil - 2008-2018) 2018 [Available from: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>].
9. IBGE. IBGE divulga as Estimativas de População dos municípios para 2018 2018 [Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/22374-ibge-divulga-as-estimativas-de-populacao-dos-municipios-para-2018.32>].
10. 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>.
11. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. New England Journal of Medicine. 2018;379(26):2517-28.

