

SUMÁRIO

1. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	3
1.1 Perspectiva da análise.....	3
1.2 Horizonte temporal da análise.....	3
2.1 População elegível	3
2.2 Participação de mercado.....	7
2.3 Custos de tratamento.....	8
2.4 Análise de impacto orçamentário.....	8
2.4.1 Análise de sensibilidade univariada	9
2. CONSIDERAÇÕES FINAIS	11
3. REFERÊNCIAS	12

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
AVAQ	Anos de vida ajustados por qualidade
AVG	Anos de vida ganhos
BR	Bendamustina + rituximabe
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
Clb	Clorambucil
Clb-Ob	Clorambucil + obinutuzumabe
Clb-R	Clorambucil + rituximabe
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
EA	Evento adverso
FCR	Fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe
HDMPR	Alta dose de metilprednisolona associado à rituximabe
HR	<i>Hazard ratio</i>
ICMS	Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços
LLC	Leucemia linfocítica crônica
PF	Preço fábrica
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SSS	Sistema de saúde suplementar

1. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário é uma parte essencial da avaliação econômica de uma tecnologia. A finalidade da análise é estimar as consequências financeiras da adoção e difusão de uma nova intervenção dentro de um contexto de saúde específico. A análise permite prever como uma mudança no cenário de medicamentos e outras intervenções usadas para tratar uma determinada condição de saúde terá impacto sobre o orçamento reservado para esta finalidade.

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação Ibrutinibe como opção de tratamento em primeira linha de pacientes com LLC, sob perspectiva do SSS.

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 - Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil de 2012.

2.1 População elegível

A população considerada nessa análise foram pacientes adultos diagnosticados com LLC tratados em primeira linha.

Adotou-se uma perspectiva epidemiológica para a determinação da população elegível ao tratamento com ibrutinibe. Foi conduzida uma revisão da literatura afim de obter os dados epidemiológicos de Leucemia Linfocítica Crônica no país. Observou-se então que não há dados oficiais de prevalência da LLC no Brasil, sendo as fontes de dados sobre prevalência escassas e frágeis. O único registro brasileiro sobre prevalência de LLC que

encontramos foi de um estudo (Callera et al) que estimou a prevalência semestral de LLC no Vale do Paraíba (São Paulo) sendo de 2,4 casos por 100.000 habitantes (1).

Em relação a incidência, foram encontrados, entre abstracts e artigos na integra, dois estudos que relataram as taxas de incidência para LLC no Brasil. As taxas de incidência variam entre 0,4 por 100.000 habitantes (semestral) no estudo do Vale do Paraíba (Callera et al) (1) e 0,7526 por 100.000 habitantes considerando as APACs do sistema público (DATASUS) entre 2011 e 2014 (2).

Dados internacionais e nacionais reforçam que a incidência é crescente com o avançar da idade, relatando taxas de 20,6 novos casos para pacientes acima de 65 anos e 1,3 novos casos para menores de 65 anos (3). Estão disponíveis também estimativas americanas de incidência do Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, que descreve 4,7 por 100.000 habitantes para o ano de 2018 (4).

No Brasil não foram encontrados registros oficiais envolvendo razoável casuística, além de que estudos epidemiológicos da LLC são mais difíceis de se realizarem devido a aspectos inerentes à própria doença, como por exemplo, a grande quantidade de pacientes assintomáticos. Acredita-se, assim, que os dados relatados na literatura brasileira possam estar subestimados (3).

Dessa forma, considerando a perspectiva da saúde suplementar e as potenciais limitações dos estudos nacionais apresentados acima, optou-se por utilizar as taxas de incidência relatadas por Yamamoto et al. que consideram os pesos do avançar da idade na população elegível de 20,6 acima de 65 anos e 1,3 abaixo de 65 anos (3). Ainda, conforme descrito no PTC submetido em conjunto com essa análise, o procedimento de observação (watchful waiting) permanece a conduta convencional para os pacientes assintomáticos em estágio inicial (5). Na prática clínica, pacientes com doença assintomática e estágio precoce (Rai baixo, Binet A) devem ser monitorados sem terapia a menos que apresentem evidências de progressão ou sintomas relacionados à LLC. (5) Aproximadamente 60% dos pacientes são assintomáticos (40% sintomáticos) ao diagnóstico, ainda há outro dado da literatura regional, obtida pelo registro do observatório para Onco-Hematologia da América Latina que relata que 61% dos pacientes em FL recebem tratamento em algum momento (6). Assim, como premissa, foi considerado o percentual de 50% para pacientes tratados em FL, variando a análise de sensibilidade entre 40% e 60%.

O fluxo de pacientes foi determinado partindo-se do número total de beneficiários, adultos (acima de 18 anos), de planos de saúde, no ano de 2018, publicado pela ANS. (7) A partir do ano base, de 2021, aplicou-se a taxa de crescimento populacional do IBGE (0,9%) para a estimativa da população elegível para o período entre 2021 e 2021 (Tabela 1). (8)

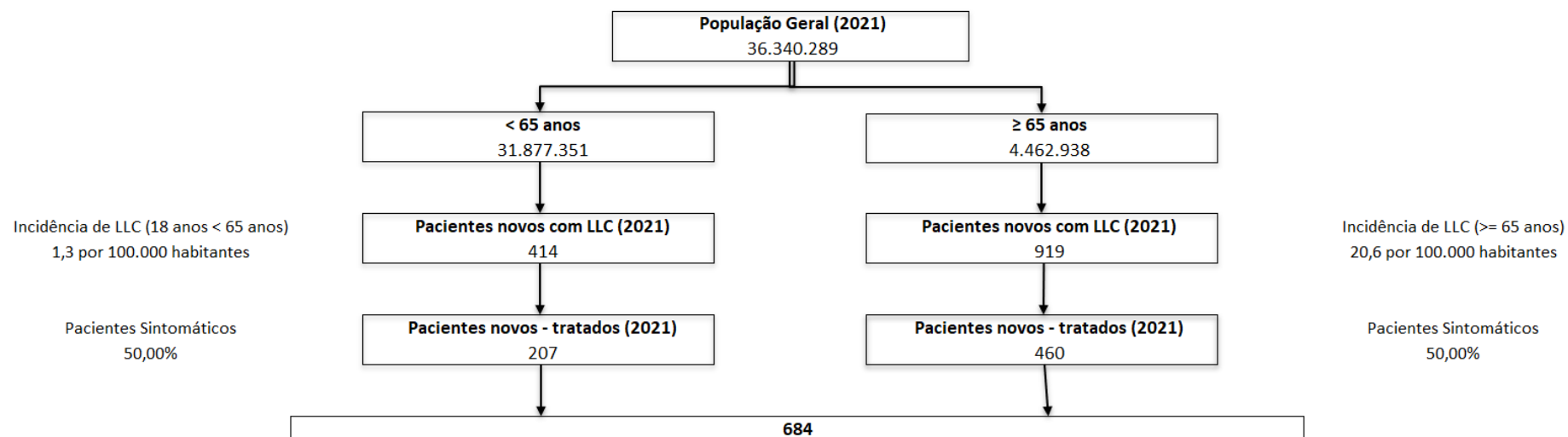


Figura 1. Fluxo para determinação da população elegível.

Tabela 1. População elegível ao tratamento.

Parâmetros	2021	2022	2023	2024	2025
População elegível	684	690	696	702	708

2.2 Participação de mercado

Foram propostos dois cenários distintos de *market share*:

- **Cenário referência:** este cenário considera a perspectiva atual das operadoras de saúde, sem a incorporação de Ibrutinibe ao *rol* da ANS (Tabela 2);
- **Cenário projetado:** este cenário apresenta o impacto da incorporação de Ibrutinibe para pacientes com LLC em 1ª linha de tratamento ao *rol* de procedimentos de reembolso obrigatório da ANS (Tabela 3).

Tabela 2. Cenário referência (atual).

Comparador	2021	2022	2023	2024	2025
Ibrutinibe	0%	0%	0%	0%	0%
BR	10%	10%	10%	10%	10%
Clb-Ob	40%	40%	40%	40%	40%
Clb-R	50%	50%	50%	50%	50%

Tabela 3. Cenário projetado (com a incorporação de Ibrutinibe).

Comparador	2021	2022	2023	2024	2025
Ibrutinibe	20%	25%	30%	35%	35%
BR	10%	5%	5%	5%	5%
Clb-Ob	30%	30%	25%	25%	25%
Clb-R	40%	40%	40%	35%	35%

2.3 Custos de tratamento

Os custos de tratamento foram extraídos diretamente do modelo econômico, para os 5 primeiros anos de acompanhamento, e consideram todos os eventos ao longo da vida dos pacientes incluídos no coorte hipotético. Os custos anuais de tratamento com os medicamentos estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Custo anual de tratamento.

Custo anual de tratamento	Ibrutinibe	BR	Clorambucil + Rituximabe	Clorambucil + Obinutuzumabe
ANO 1	R\$ 421.670,32	R\$ 137.205,25	R\$ 104.368,21	R\$ 175.750,14
ANO 2	R\$ 361.104,23	R\$ 13.520,68	R\$ 45.547,19	R\$ 18.891,38
ANO 3	R\$ 287.485,70	R\$ 7.499,88	R\$ 17.228,22	R\$ 8.920,63
ANO 4	R\$ 225.020,04	R\$ 5.605,22	R\$ 10.896,07	R\$ 7.303,05
ANO 5	R\$ 172.923,82	R\$ 4.944,24	R\$ 7.329,49	R\$ 6.394,44
Total	R\$ 1.468.204,10	R\$ 168.775,27	R\$ 185.369,18	R\$ 217.259,63

2.4 Análise de impacto orçamentário

A partir do total de pacientes elegíveis e dos custos totais de tratamento de cada comparador, pode-se calcular o impacto orçamentário resultante da incorporação do tratamento com Ibrutinibe ao SSS, conforme a Tabela 5.

Tabela 5. Análise de impacto orçamentário (em R\$).

	2021	2022	2023	2024	2025	Total
Cenário de referência	98.080.847	118.778.666	128.080.549	135.046.298	140.739.716	620.726.075
Cenário projetado	136.618.737	212.470.998	283.168.071	350.291.747	409.550.859	1.392.100.413
Incremental	38.537.890	93.692.332	155.087.523	215.245.449	268.811.144	771.374.338

Os resultados da análise de impacto orçamentário demonstram um impacto incremental de aproximadamente R\$ 38,5 milhões no primeiro ano após a incorporação e um total acumulado, em 5 anos, de aproximadamente R\$ 771,3 milhões. Distribuindo-se o valor total incremental acumulado em 5 anos, igualmente pelo período, assume-se um valor médio incremental anual de aproximadamente R\$ 154,2 milhões ao ano. Considerando a base de pacientes cobertos por planos de saúde no Brasil, de aproximadamente 47 milhões de pessoas, este custo representaria um incremento anual inferior a R\$ 3,27 por beneficiário de planos de saúde no país.

Dessa forma, pode-se afirmar que a incorporação do medicamento ao rol de procedimentos da ANS trará um impacto de baixa relevância ao orçamento.

2.4.1 Análise de sensibilidade univariada

Foi realizada uma análise de sensibilidade univariada, utilizando o diagrama de tornado para determinar quais parâmetro os são mais influentes na análise, após a definição de valores mínimos e máximos. Os parâmetros foram variados em +/- 20%.

Tabela 6. Parâmetros e variações da análise de sensibilidade univariada

Parâmetros	Limite mínimo	Caso Base	Limite Máximo
Incidência de LLC (>= 65 anos)	0,0165%	0,0206%	0,0247%
Incidência de LLC (18 anos < 65 anos)	0,0010%	0,0013%	0,0016%
Pacientes Sintomáticos	40%	50%	60%

Dada a incerteza quanto aos dados epidemiológicos da LLC no Brasil, foi avaliado impacto das variações nas taxas epidemiológicas utilizadas. A taxa de pacientes sintomáticos tratados foi o parâmetro cuja variação mais influenciou na análise (R\$ 617.099.470,09 - R\$ 925.649.205,13). Outro parâmetro que impactou a análise foi a incidência de LLC em pacientes acima de 65 anos (R\$ 665.033.015,91 - R\$ 877.715.659,30) e em menor proporção, a incidência de LLC entre 18 e 64 anos (R\$ 723.440.791,78 - R\$ 819.307.883,43).

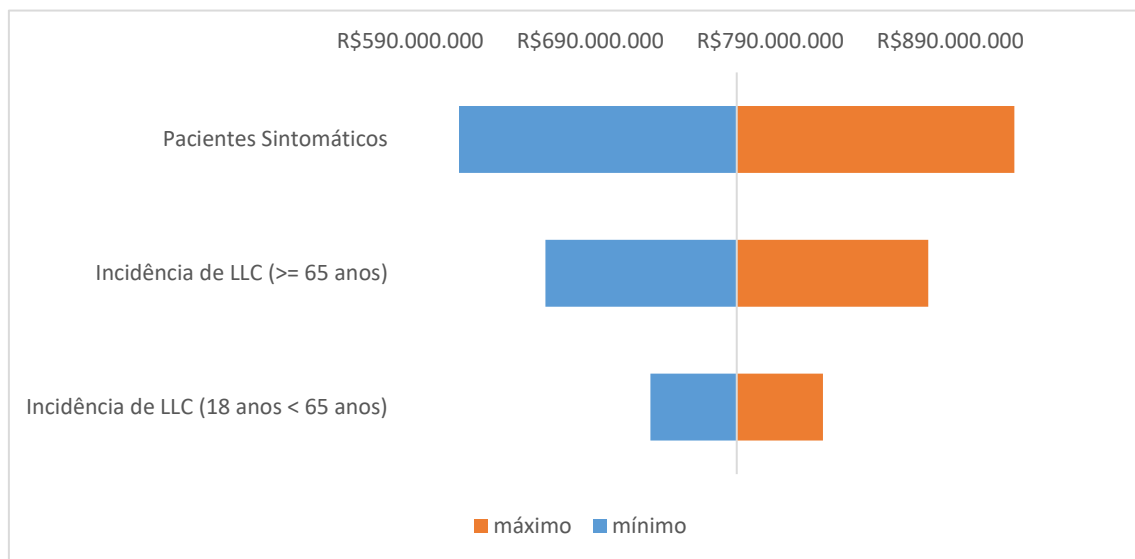


Figura 2. Gráfico de tornado – impacto orçamentário.

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise de impacto orçamentário indica um comprometimento adicional de aproximadamente R\$ 38,5 milhões no primeiro ano após a incorporação do medicamento ao *rol* de medicamentos oncológicos orais de reembolso obrigatório da ANS, com um total acumulado em 5 anos de aproximadamente R\$ 771 milhões e de R\$ 3,27 por beneficiário de planos de saúde no país por ano.

Importante ressaltar que o método epidemiológico utilizado para obtenção do número de pacientes elegíveis estima de forma mais abrangente todos os indivíduos cobertos por um determinado sistema de saúde que poderiam se beneficiar do tratamento em avaliação (9). Por basear-se em dados estatísticos e em estimativas de parâmetros epidemiológicos, o número calculado de pacientes tende a ser maior do que o número contabilizado quando há uma estatística oficial, em razão de subnotificações ou de pacientes que simplesmente não estão cientes de seu diagnóstico. Além disso, de acordo com as diretrizes de impacto orçamentário, nem todos os pacientes portadores de uma determinada doença fazem seu tratamento e acompanhamento pelo sistema de saúde, de modo que a proporção que realiza tratamento por esse sistema deverá ser considerada quando as análises forem efetuadas sob determinada perspectiva (9).

3. REFERÊNCIAS

1. Callera F, Brasil AAV, 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.
2. Paiva H, Asano E. Incidence Rates Of Patients Starting Treatment For Chronic Lymphocytic Leukemia In The Brazilian Public Health Care System: A Retrospective Epidemiologic Study Based On Datasus. *Value in Health.* 2016; 19: A1-A318.
3. Yamamoto M, Figueiredo VLP. Epidemiologia da leucemia linfocítica crônica e leucemia linfocítica crônica familiar. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2005; 27(4): 229-232.
4. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Cancer Stat Facts: Leukemia - Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Acessado em Janeiro de 2019.
5. Rodrigues CA, Goncalves MV, Ikoma MR, Lorand-Metze I, Pereira AD, Farias DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2016;38(4):346-57.
6. Chiatton 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.
7. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Beneficiários [Internet]. 2018. Available from: http://www.ans.gov.br/anstabnet/notas_beneficiario.htm
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060 [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>
9. 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.