

PARECER ECONÔMICO

VENCLEXTA® (VENETOCLAX) EM COMBINAÇÃO COM RITUXIMABE NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA, EM PACIENTES QUE TENHAM RECEBIDO PELO MENOS UMA TERAPIA PRÉVIA

Elaborado pela AbbVie, formulário de Propostas de Atualização Periódica do Rol (2019-2020) de Venclexta® (venetoclax) em combinação com rituximabe, submetido à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

Venclexta® (venetoclax) em combinação com rituximabe para o tratamento de leucemia linfocítica crônica em pacientes que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia

Relatório de avaliação econômica: análise de custo-minimização e impacto orçamentário

Abril de 2019

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	7
RESUMO EXECUTIVO	8
1.1 Objetivo	10
1.2 População-alvo	10
1.3 Horizonte da análise.....	10
1.4 Perspectiva	11
1.5 Comparadores	11
1.6 Taxa de desconto	16
1.7 Desfechos considerados.....	16
1.8 Modelo econômico	17
1.9 Dados de eficácia.....	18
1.10 Uso de recursos e custos.....	19
1.11 Resultados	21
1.12 Análise de sensibilidade	22
1.12.1 Análise de sensibilidade univariada.....	22
1.12.2 Análise de Custo-minimização (56 meses)	24
1. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	25
2.1 Modelo de impacto orçamentário	26
2.2 Cálculo da população elegível	27
2.3 Participação de mercado.....	29
2.4 Custos de tratamento.....	29
2.5 Análise de impacto orçamentário	30
2.6 Análise de Expansão de Cobertura.....	39
2. CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
3. REFERÊNCIAS	44

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
BR	Bendamustina + rituximabe
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
FCR	Fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe
ICMS	Imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços
LLC	Leucemia linfocítica crônica
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PF	Preço fábrica
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SLP	Sobrevida livre de progressão
SSS	Sistema de saúde suplementar

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais desfechos de estudos que avaliaram tratamento para LLC recidivada ou refratária.	13
Tabela 2. Preço dos medicamentos utilizados na análise.	19
Tabela 3. Escalonamento de dose durante o primeiro mês de tratamento.	20
Tabela 4. Custo mensal de tratamento.	20
Tabela 5. Custo anual de tratamento.	21
Tabela 6. Resultados da análise de custo-minimização (por paciente).	21
Tabela 7. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade univariada.	23
Tabela 8. Resultados da análise de sensibilidade univariada (custo incremental de venetoclax + rituximabe <i>versus</i> ibrutinibe considerando o limite inferior dos preços avaliados).	23
Tabela 9. Resultados da análise de custo-minimização (por paciente).	25
Tabela 10. Definição da população elegível (2018).	27
Tabela 11. Projeção da população elegível iniciando o tratamento (2020-2024).	28
Tabela 12. Participação de mercado projetada.	29
Tabela 13. População tratada considerando a continuidade do tratamento em 100% dos pacientes.	31
Tabela 14. Cenário 1: Impacto orçamentário (em R\$) – Pacientes com deleção (17p).	32
Tabela 15. Cenário 1: Impacto orçamentário (em R\$) – Pacientes sem deleção (17p).	32
Tabela 16. Cenário 1: Impacto orçamentário (em R\$) – População geral.	32
Tabela 17. População tratada considerando a continuidade do tratamento.	34
Tabela 18. Cenário 2: Impacto orçamentário (em R\$) – Pacientes com deleção (17p).	35
Tabela 19. Cenário 2: Impacto orçamentário (em R\$) – Pacientes sem deleção (17p).	35
Tabela 20. Cenário 2: Impacto orçamentário (em R\$) – População geral.	35
Tabela 21. Curva de adoção das tecnologias	36
Tabela 22. População tratada considerando cobertura de 100% dos pacientes elegíveis e a continuidade do tratamento em 100% dos pacientes.	37
Tabela 23. Cenário 3: Impacto orçamentário (em R\$) – Pacientes com deleção (17p).	38
Tabela 24. Cenário 3: Impacto orçamentário (em R\$) – Pacientes sem deleção (17p).	38
Tabela 25. Cenário 3: Impacto orçamentário (em R\$) – População geral.	39

Tabela 26. Análise de expansão do tratamento.....	40
Tabela 27. Pacientes adicionais em tratados sem deleção (17p).	40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de tratamento – venetoclax + rituximabe.....	17
Figura 2. Esquema de tratamento – ibrutinibe.....	18
Figura 3. Resultados da análise de custo-minimização (por paciente).....	22
Figura 4. Análise de sensibilidade univariada – Diagrama de tornado.....	24
Figura 5. Resultados da análise de custo-minimização (por paciente).....	25
Figura 6. Fluxo para determinação da população elegível ao tratamento.....	27
Figura 7. Pacientes elegíveis iniciando o tratamento (2020-2024).....	29
Figura 8. Pacientes tratados com venetoclax + rituximabe e ibrutinibe, por ano de tratamento e <i>status</i> mutacional.....	31
Figura 9. Pacientes tratados com venetoclax + rituximabe e ibrutinibe, por ano de tratamento e <i>status</i> mutacional.....	34
Figura 10. Pacientes tratados com venetoclax + rituximabe e ibrutinibe, por ano de tratamento e <i>status</i> mutacional.....	38

RESUMO EXECUTIVO

Resumo Executivo

1. PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título/pergunta: O uso de venetoclax em combinação com rituximabe no tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC) em pacientes adultos que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia é eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado a qualquer outro comparador?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

Breve justificativa para a recomendação: O Venclexta® (venetoclax) é o primeiro medicamento oral, inibidor específico da BCL-2 molécula essencial no bloqueio da apoptose, indicado em combinação com rituximabe para tratamento de pacientes com LLC que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia. De acordo com as evidências científicas avaliadas, o tratamento com venetoclax + rituximabe levou a benefício significativo sobre o prolongamento da sobrevida livre de progressão (SLP) em comparação com a combinação bendamustina + rituximabe, com perfil de segurança tolerável, com duração fixa e possibilidade de interrupção de tratamento.

Proposta de Diretriz de Utilização – DUT

DUT 64. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER

SUBSTÂNCIA	LOCALIZAÇÃO	INDICAÇÃO
Venetoclax	Leucemia Linfocítica Crônica	Em combinação com rituximabe, para pacientes adultos que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia

População-alvo: Pacientes adultos com LLC que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia

Tecnologia: Venclexta® (venetoclax) em combinação com rituximabe

Comparador: Sem restrição de comparador.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Uma revisão sistemática foi conduzida até fevereiro de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e *Centre for Reviews and Dissemination*. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Para a avaliação clínica, foram incluídos dois artigos completos, que concluíram que o uso de venetoclax + rituximabe levou a aumento significativo da SLP (71,4%) quando comparado à combinação bendamustina + rituximabe. O uso de venetoclax + rituximabe também levou a resultados superiores ao seu comparador para os desfechos de taxa de resposta global (92,3%) e taxa de resposta completa ou com recuperação incompleta da medula (8,2%), sobrevida global (87,9%), doença residual mínima (64%), sobrevida livre de evento (84,9%) em longo prazo. O perfil de segurança do venetoclax + rituximabe foi tolerável.

Qualidade da evidência:

Sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de progressão avaliada por comitê de revisão independente	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de progressão em pacientes com deleção (17p)	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Taxa de resposta global e taxa de resposta completa	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida global	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Doença residual mínima	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de evento	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo até tratamento seguinte	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

2. Avaliação Econômica

Tipo de estudo: Análise de custo-minimização e impacto orçamentário.

Intervenção: Venetoclax + rituximabe.

Comparador: Ibrutinibe.

População-alvo: Pacientes adultos com LLC que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia

Defecho: Custo incremental

Horizonte temporal: 24 meses (cenário base); dividido em 1º e 2º ano de tratamento, e 56 meses (cenário alternativo).

Perspectiva: Sistema Suplementar de Saúde.

Tipo de custos: Custo de aquisição de medicamentos.

Resultados da análise de custo-minimização: Os resultados da análise de custo-minimização sugerem uma economia de recursos de aproximadamente R\$ 7,7 mil, no primeiro ano de tratamento, e R\$ 40,5 mil no segundo ano de tratamento por paciente.

Análise de sensibilidade: A análise de sensibilidade aplicou um desconto de 10% em relação ao preço fábrica dos medicamentos avaliados. A aplicação de um desconto de 10% ao custo de ibrutinibe proporcionou um custo incremental de aproximadamente R\$ 39 mil no primeiro ano de tratamento, decorrente da adição de rituximabe ao tratamento com venetoclax. Porém, nos anos subsequentes a economia de recursos, vista no cenário base, seria mantida. Os demais parâmetros não afetaram de maneira significativa os resultados, ou seja, a combinação de venetoclax + rituximabe proporcionou economia de recursos em todos os cenários avaliados.

Resultados da análise de impacto orçamentário: Os resultados da análise de impacto orçamentário sugerem uma economia potencial de aproximadamente R\$ 772 mil no primeiro ano, e uma economia acumulada de R\$ 238 milhões em 5 anos, geradas principalmente pela dose fixa com possibilidade de interrupção de tratamento com venetoclax + rituximabe. O valor proveniente desta economia seria capaz de financiar aproximadamente 260 novos pacientes. Em cenário alternativo, com horizonte de tempo de 56 meses, de acordo com avaliação do NICE (54), a razão de economia atingida foi de que para cada 10 pacientes tratados com ibrutinibe seria possível tratar aproximadamente 24 pacientes com venetoclax + rituximabe.

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

1.1 Objetivo

Realizar uma análise de custo-minimização de venetoclax em combinação com rituximabe no tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC) em pacientes adultos que receberam pelo menos uma terapia prévia, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar (SSS).

1.2 População-alvo

A população-alvo avaliada foi de pacientes adultos (≥ 18 anos), com diagnóstico de LLC recidivada ou refratária, com necessidade de tratamento, e que receberam de um a três tratamentos prévios (incluindo pelo menos um regime contendo quimioterapia), conforme os critérios de elegibilidade do estudo MURANO. (1)

1.3 Horizonte da análise

Assumiu-se um horizonte temporal de 2 anos (24 meses) como forma de incluir os custos diferenciados, relacionados à dose de iniciação com venetoclax, além dos custos de manutenção de venetoclax e os ciclos de rituximabe (após dose de iniciação). Os resultados foram divididos em 1º ano de tratamento e 2º ano de tratamento.

É esperado que este horizonte de tempo seja suficientemente longo para se determinar a relação de custo entre as intervenções avaliadas. É importante ressaltar que o tratamento com venetoclax associado a rituximabe apresenta duração fixa, com possibilidade de parada de tratamento (dose de iniciação mais 24 meses de manutenção com venetoclax, incluindo 6 ciclos de rituximabe), enquanto o tratamento com ibrutinibe deve ser mantido, continuamente, até a progressão da doença ou toxicidade intolerável.

Ibrutinibe está incorporado no rol de procedimentos da ANS apenas para pacientes com LLC recidivados/refratários, com deleção (17p). No entanto, a prática clínica vigente demonstra

sua utilização e aprovação por deliberação em algumas operadoras de saúde para pacientes sem deleção (17p).

1.4 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SSS como fonte pagadora de serviços de saúde. Uma vez que se trata de análise de custo-minimização, de medicações de administração oral na maior parte do período avaliado, foram considerados apenas os custos de aquisição das intervenções avaliadas.

1.5 Comparadores

A intervenção avaliada neste estudo foi venetoclax associado a rituximabe tendo ibrutinibe como comparador.

De acordo com o NCCN (Tabela 1), os regimes de preferência para pacientes recidivados/refratários, independentemente de presença de comorbidades ou *status* mutacional, são:

- Ibrutinibe;
- Venetoclax + rituximabe;
- Idelalisibe + rituximabe.

Destes, o idelalisibe não apresenta registro no país. Desta forma, considerando as recomendações do NCCN, ibrutinibe apresenta-se como o melhor comparador.

Já o Grupo Brasileiro de LLC recomenda o tratamento com ibrutinibe para pacientes recidivados/refratários, com progressão precoce (dentro de 24 meses), hígidos ou não, independentemente do *status* mutacional. Já para pacientes com recidiva tardia (progressão após 24 meses), a diretriz recomenda a repetição do tratamento em primeira linha com adição de anticorpo anti-CD-20 (rituximabe), caso não usado previamente.

Vale considerar que o retratamento com esquemas de primeira linha implica na utilização de quimioimunoterapia, que sabidamente apresenta um alto perfil de toxicidade, mesmo em baixas doses. Novas drogas, como as pequenas moléculas (ibrutinibe e venetoclax) apresentam um melhor perfil de tolerabilidade e eficácia superior ao retratamento com esquema de quimioimunoterapia. O estudo REACH comprovou a perda de eficácia de FCR em segunda linha. (2) Outros tratamentos, como a associação de bendamustina e rituximabe (BR), são citados como tratamentos alternativos e não como regime de escolha.

Além das limitações acima, ibrutinibe é o único medicamento indicado para pacientes com LLC com deleção (17p) (17), que receberam no mínimo um tratamento prévio, de reembolso obrigatório, incluído no *rol* de procedimentos da ANS.

O estudo MURANO apresentou a combinação de BR como comparador por se tratar do padrão de tratamento internacional durante o desenho do estudo, em 2013. (3) No entanto, BR não foi incluída nesta análise econômica, pois não possui indicação para o tratamento em pacientes com deleção (17p) tratados previamente, segundo o Grupo Brasileiro de LLC. (4) Além disso, a bula de bendamustina registrada no Brasil apresenta indicação apenas para a primeira linha de tratamento. (5)

Outras opções de primeira linha que também não são consideradas como regime de escolha para pacientes recidivados/refratários pelo Grupo Brasileiro de LLC são o obinutuzumabe e o ofatumumabe. O obinutuzumabe não possui indicação em bula para tratamento de pacientes recidivados/refratário. (11) Enquanto o obinutuzumabe não possui indicação para pacientes com deleção (17p) e apresenta baixa SLP para pacientes sem deleção (17p) (7), como observado abaixo na Tabela 1.

A Tabela 1 resume as principais informações quanto aos desfechos e diretrizes clínicas, classificação e bula dos tratamentos atualmente disponíveis na Saúde Suplementar.

Tabela 1. Principais desfechos de estudos que avaliaram tratamento para LLC recidivada ou refratária. (2,6–11)

Esquema	Classe	Bula	Guideline (Terapia de escolha)		Desfecho SLP mediana		Desfecho SG mediana		Desfecho (fim do tratamento) DRM(-)	
			NCCN	Local	com del(17p)	sem del(17p)	com del(17p)	sem del(17p)	com del(17p)	sem del(17p)
Venetoclax + rituximabe	Pequenas moléculas	Sim	Sim	Recidiva precoce, paciente <i>fit</i> e <i>unfit</i> ¹	Não atingida (follow-up 3 anos: 64%)	Não atingida (follow-up 3 anos: 71,4%)	Não atingida (follow-up 3 anos: 87,9%)		64%	
Ibrutinibe	Pequenas moléculas	Sim	Sim	Recidiva precoce, paciente <i>fit</i> e <i>unfit</i>	31,7 meses	Não atingida (follow-up 3 anos: 59%)	Não atingida (follow-up 3 anos: 74%)		Não mensurada	
Fludarabina + ciclofosfamida +rituximabe	Quimio- imunoterapia	Sim	Não	Restrito recidiva >24m e paciente <i>fit</i>	Sem indicação	27 meses	Sem Indicação	Não atingida	Sem Indicação	Não Conclusiva ²
Bendamustina + rituximabe	Quimio- imunoterapia	Não	Não	Restrito recidiva >24m e paciente <i>unfit</i>	Sem indicação	13,9 meses	Sem Indicação	Não atingida (follow-up 3 anos: 72,9%)	Sem Indicação	6,20%
Ofatumumabe	Anti CD-20	Sim	Não	Restrito recidiva >24m e paciente <i>unfit</i>	Sem indicação	5,7 meses	Sem Indicação	13,7 meses	Sem Indicação	Não Mensurada
Obinutuzumab e+clorambucil	Anti CD-20	Não	Não	Restrito recidiva >24m e paciente <i>unfit</i>	Não estudado		Não estudado		Não estudado	

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; DRM(-): doença residual mínima indetectável; NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*.

¹ Venetoclax+rituximabe está incluído na recomendações do Grupo Brasileiro de Estudos em LLC na condição de terapia alternativa, uma vez que a última versão do documento é de 2016 e o registro regulatório desta combinação é de abril de 2019.

² A análise de DRM no estudo foi realizada em apenas 16 pacientes (6,5%) de um total de 276 pacientes tratados com FCR.

Agências de ATS

Além dos *guidelines* internacional (NCCN) e brasileiro (Grupo Brasileiro de LLC), as principais agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) ressaltaram que ibrutinibe mostrou-se o melhor comparador para a combinação de venetoclax + rituximabe, em suas análises econômicas.

NICE

A agência britânica destaca que, embora o comparador utilizado no estudo MURANO tenha sido bendamustina + rituximabe, esta combinação não é mais o padrão de tratamento para LLC em pacientes recidivados/refratários.

O comitê de avaliação do NICE destaca que ibrutinibe é o atual padrão de tratamento para essa população e, por isso, torna-se o comparador relevante para a análise econômica. Embora não existam estudos de comparação direta entre venetoclax + rituximabe e ibrutinibe, a comparação indireta, mesmo com suas limitações, pode ser utilizada no processo de tomada de decisão. (12)

Segundo o comitê, a combinação de venetoclax + rituximabe apresenta eficácia similar ou melhor quando comparada à ibrutinibe, sendo improvável que seja inferior à ibrutinibe. O fabricante realizou as análises de comparação de custos com base na premissa de igualdade de eficácia entre venetoclax + rituximabe e ibrutinibe. Segundo o comitê a premissa é apropriada, considerando a opinião dos especialistas consultados e por não existirem evidências de eficácia diferente entre os tratamentos.

PBAC

O comitê australiano, em sua avaliação sobre a incorporação de venetoclax + rituximabe na lista de reembolso obrigatório, para pacientes com LLC recidivados/refratários, conclui que ibrutinibe, em monoterapia, é o melhor comparador para a análise econômica.

CADTH/pCODR

O comitê revisor da agência canadense, CADTH *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR), aprovou o reembolso de venetoclax + rituximabe para pacientes com LLC que receberam pelo menos uma terapia prévia. O comitê reconheceu que diante das necessidades não atendidas em LLC, venetoclax em combinação com rituximabe oferece benefícios adicionais em termos de eficácia e perfil de segurança. Destaca a experiência positiva dos médicos com venetoclax + rituximabe, e considera a opção de tratamento finito com venetoclax + rituximabe como sendo mais atrativa para pacientes e pagadores. Segundo o comitê, ibrutinibe é o comparador mais relevante para análise econômica.

Portanto, diante da perspectiva das sociedades médicas e das principais agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais, ibrutinibe, em monoterapia, mostra-se como o melhor comparador para venetoclax + rituximabe em pacientes com LLC recidivados /refratários.

1.6 Taxa de desconto

A aplicação de taxa de desconto não deve ser realizada em análises com horizonte temporal de até um ano, conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde. (13)

1.7 Desfechos considerados

Por se tratar de análise de custo-minimização foram considerados apenas desfechos econômicos. Foram considerados os custos médicos diretos, incluindo apenas os custos de aquisição de medicamentos. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada.

1.8 Modelo econômico

Uma vez que não existem estudos de comparação direta entre as intervenções terapêuticas abordadas nesta análise (venetoclax + rituximabe *versus* ibrutinibe) e a comparação indireta apresenta limitações, conforme evidenciado também nas discussões conduzidas pelo NICE, (12) optou-se por uma análise de custo-minimização.

Este tipo de análise é definida como uma avaliação econômica em saúde que compara diferentes alternativas em relação apenas aos seus custos, pois se assume que os desfechos são similares na prática clínica.

Para o cálculo do custo anual de tratamento foram utilizados apenas os custos unitários de aquisição dos medicamentos e a posologia recomendada pelo fabricante. Os regimes posológicos basearam-se nas recomendações de bula de venetoclax, rituximabe e ibrutinibe. (14–16)

O modelo de custo-minimização comparou, em termos de custos incrementais, o custo total de tratamento dos medicamentos, no horizonte temporal pré-estabelecido (24 meses) para o ano de iniciação do tratamento e para o segundo ano de tratamento. Vale ressaltar que, embora tenham sido comparados custos de tratamento com a mesma duração para ambos os comparadores, o tratamento com venetoclax associado à rituximabe oferece duração fixa, com parada de tratamento (dose de iniciação mais 24 meses de manutenção), ao contrário de ibrutinibe, cujo o tratamento deve ser mantido até a progressão da doença ou interrupção por toxicidade (Figura 1 e Figura 2 para venetoclax + rituximabe e ibrutinibe, respectivamente).

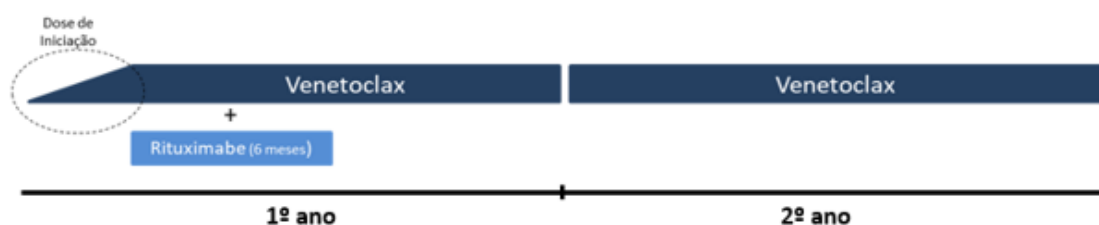


Figura 1. Esquema de tratamento – venetoclax + rituximabe.



Figura 2. Esquema de tratamento – ibrutinibe.

O cenário com diferentes tempos de tratamento para venetoclax + rituximabe e ibrutinibe, foi explorado em análise de sensibilidade, com base no relatório de avaliação do NICE, que considerou que a média de tempo de tratamento dos pacientes recidivados/refratários com ibrutinibe foi de 56 meses, e de 22 meses para venetoclax + rituximabe (12). Ou seja, o tempo de tratamento com ibrutinibe é 2,5 vezes maior o tempo de tratamento com venetoclax + rituximabe, com eficácia similar ou superior. No entanto, adotou-se uma abordagem mais conservadora, considerando 25 meses de tratamento (iniciação mais dose de manutenção) para venetoclax + rituximabe.

1.9 Dados de eficácia

Uma vez que a revisão sistemática, apresentada no PTC associado a esta proposta de incorporação, não encontrou estudos que comparem diretamente venetoclax à ibrutinibe, assumiu-se a equivalência de eficácia terapêutica entre as intervenções avaliadas.

Considera-se esta uma abordagem conservadora uma vez que não é possível estabelecer a superioridade de um tratamento sobre o outro. Vale ressaltar que, no processo de incorporação de venetoclax + rituximabe, em pacientes refratários ou recidivados, ao sistema de saúde britânico, os especialistas consultados pelo NICE afirmaram que não existe a perspectiva de que o regime terapêutico seja inferior ao ibrutinibe. (12)

Além disso, a opção por uma análise de custo-minimização, torna a avaliação econômica mais palatável, uma vez que evita premissas não justificáveis, com resultados de fácil assimilação.

1.10 Uso de recursos e custos

Custo de aquisição de medicamentos

Os custos de aquisição de medicamentos foram extraídos da lista de preços de referência, publicada pela Câmara de Regulamentação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando o preço fábrica (PF), com 18% de imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços (ICMS). Os valores consideraram a edição de abril de 2019. (17)

Os preços utilizados na análise estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Preço dos medicamentos utilizados na análise.

Medicamento	Apresentação	PF 18%
Venetoclax	Kit de iniciação*	R\$ 7.445,12
	(10 mg x 14 comprimidos – semana 1)	
	(50 mg x 7 comprimidos – semana 2)	
	(100 mg x 7 comprimidos – semana 3)	
	100 mg x 14 comprimidos – semana 4)	
Venetoclax	100 mg x 120 comprimidos (manutenção)	R\$ 34.494,71
Rituximabe	10 mg/mL x 10 mL por frasco	R\$ 1.368,33**
Ibrutinibe	140 mg x 90 cápsulas	R\$ 38.622,66

* Correspondente ao primeiro mês de tratamento.

** PF 0%: produto isento de ICMS.

Para o cálculo do custo anual de tratamento recorreu-se às posologias de bula dos medicamentos:

- **Venetoclax:** apresentado na Tabela 3;
- **Rituximabe:** Ciclo 1: 375 mg/m² de superfície corporal; Ciclo 2-6: 500 mg/m² de superfície corporal. Duração máxima de 6 ciclos (1 ciclo = 28 dias); (15)
- **Ibrutinibe:** 420 mg uma vez ao dia (3 cápsulas de 140 mg). (16)

Tabela 3. Escalonamento de dose durante o primeiro mês de tratamento. (14)

Semana	Dose Diária de Venclexta® (venetoclax)
1	20 mg (02 comprimidos de 10 mg)
2	50 mg (01 comprimidos de 50 mg)
3	100 mg (01 comprimidos de 100 mg)
4	200 mg (02 comprimidos de 100 mg)
A partir da Semana 5	400mg (04 comprimidos de 100 mg)

A Tabela 4 apresenta o custo mensal de tratamento com venetoclax, rituximabe e ibrutinibe, enquanto a Tabela 5, apresenta os custos anuais para o primeiro e segundo ano de tratamento para ambos os comparadores (venetoclax + rituximabe e ibrutinibe). Para o cálculo do custo mensal assumiu-se um mês com 30 dias.

A área de superfície corporal dos pacientes, utilizada para o cálculo da dose de rituximabe, foi definida de acordo com a fórmula de Mosteller, baseada em dados antropométricos obtidos da Pesquisa de Orçamentos Familiares, de 2009, publicada pelo IBGE: (18)

- **Peso:** 67,2 kg;
- **Altura:** 164,5 cm;
- **Área de superfície corporal:** 1,75 m².

Tabela 4. Custo mensal de tratamento.

Medicamento	Tempo de tratamento	Custo mensal
Venetoclax	Mês 1 (equivalente ao kit de iniciação)	R\$ 7.445,12
Venetoclax	Meses subsequentes (equivalente à apresentação de manutenção)	R\$ 34.494,71
Rituximabe	Ciclo 1: 375 mg/m ² (mês 1)	R\$ 8.990,36
	Ciclos 2-5: 500 mg/m ² (meses 2-5)	R\$ 11.987,14
Ibrutinibe	30 dias (equivalente a uma apresentação de 90 comprimidos)	R\$ 38.622,66

Tabela 5. Custo anual de tratamento.

Medicamento	1º ano	2º ano
Venetoclax + rituximabe	R\$ 455.813,03	R\$ 413.936,54
Ibrutinibe	R\$ 463.471,96	R\$ 463.471,96

1.11 Resultados

Em uma análise de custo-minimização os resultados são medidos pela comparação direta dos custos totais de tratamento de cada um dos comparadores em um horizonte temporal pré-estabelecido. Desta forma, a partir dos dados de custo de tratamento para venetoclax + rituximabe e ibrutinibe, considerando-se a equivalência de eficácia entre as intervenções, pode-se avaliar o impacto econômico do tratamento com venetoclax + rituximabe quando comparado ao ibrutinibe, sob a perspectiva do SSS.

A Tabela 6 apresenta os resultados da análise de custo-minimização. Os mesmos resultados estão apresentados graficamente na Figura 3.

Tabela 6. Resultados da análise de custo-minimização (por paciente).

Medicamento	1º ano de tratamento	Incremental	% de economia	2o ano de tratamento	Incremental	% de economia
Venetoclax + rituximabe	R\$ 455.813,03	-	0%	R\$ 413.936,54	-	0%
Ibrutinibe	R\$ 463.471,96	-R\$ 7.658,93	-2%	R\$ 463.471,96	-R\$ 49.535,42	-11%

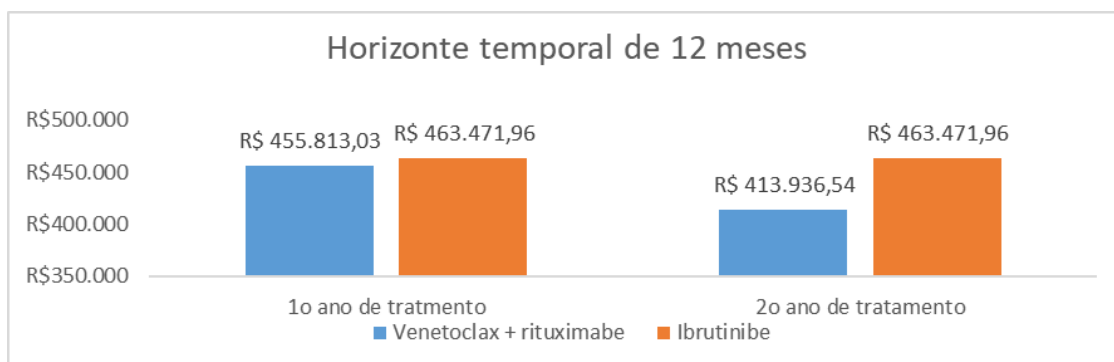


Figura 3. Resultados da análise de custo-minimização (por paciente).

De acordo com os custos de tratamento estabelecidos, venetoclax + rituximabe mostra-se uma alternativa de tratamento mais econômica quando comparado à ibrutinibe em pacientes adultos com LLC que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia. Considerando o primeiro ano de tratamento, o medicamento proporciona uma economia de recursos da ordem de R\$ 8 mil (2%) por paciente, mesmo considerando a adição de rituximabe ao tratamento com venetoclax. Já no segundo ano de tratamento, a economia proporcionada passa a ser significativamente superior, em aproximadamente R\$ 49 mil (11%) por paciente. Vale lembrar que o tratamento com venetoclax + rituximabe apresenta duração fixa, com interrupção de tratamento (dose de iniciação mais 24 meses de tratamento de manutenção), com resposta clínica sustentada mesmo após interrupção do tratamento (10), enquanto o tratamento com ibrutinibe deve ser mantido até a progressão da doença, em 56 meses de média segundo análise do NICE (12). Dessa forma, é esperado que a economia proporcionada seja ainda maior do que a estimada nesta análise.

1.12 Análise de sensibilidade

1.12.1 Análise de sensibilidade univariada

Uma vez que a análise de custo-minimização apresentada se baseia exclusivamente em dois parâmetros, preço do medicamento e posologia, o único dos parâmetros sujeito a incertezas é o custo de aquisição dos medicamentos.

No entanto, sabe-se que este parâmetro é incerto e dependente da negociação entre fabricante e operadora de saúde, o que torna injusta a comparação de preços diferentes daqueles apresentados em lista. Desta forma, como um exercício de análise de sensibilidade dos resultados apresentados na Tabela 6 foi aplicada uma variação de -10% sobre o PF 18% dos medicamentos (venetoclax, rituximabe e ibrutinibe) (Tabela 7) para avaliar o seu impacto nos custos de tratamento. Um limite superior não foi aplicado, uma vez que o PF representa o teto de preço de um medicamento.

Os resultados da análise de sensibilidade estão apresentados na **Error! Reference source not found.** e no diagrama de tornado, na Figura 4, para o 1º e 2º ano de tratamento, conforme os parâmetros da Tabela 7.

Tabela 7. Parâmetros avaliados em análise de sensibilidade univariada.

Custo de aquisição de...	Valor Base	Limite inferior	Limite superior
Ibrutinibe	R\$ 38.622,66	R\$ 34.760,40	-
Venetoclax (kit de iniciação)	R\$ 7.445,12	R\$ 6.700,61	-
Venetoclax (manutenção)	R\$ 34.494,71	R\$ 31.045,24	-
Rituximabe	R\$ 1.368,33	R\$ 1.231,50	-

Tabela 8. Resultados da análise de sensibilidade univariada (custo incremental de venetoclax + rituximabe versus ibrutinibe considerando o limite inferior dos preços avaliados).

Parâmetros avaliados	1º ano	2º ano
Custo de venetoclax (kit de iniciação)	-R\$ 8.403,44	-R\$ 49.535,42
Custo de venetoclax (manutenção)	-R\$ 45.603,11	-R\$ 90.929,08
Custo de rituximabe	-R\$ 14.551,54	-R\$ 49.535,42
Custo de ibrutinibe	R\$ 38.688,27	-R\$ 3.188,23

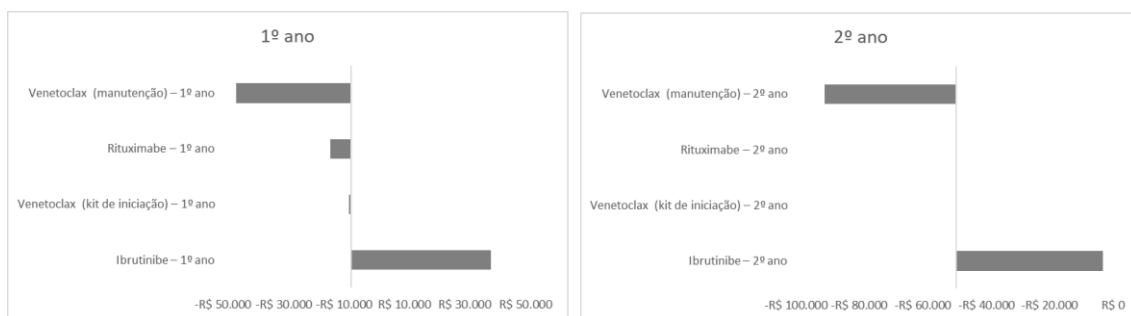


Figura 4. Análise de sensibilidade univariada – Diagrama de tornado.

Os resultados da análise de sensibilidade univariada indicam que, com a aplicação de um desconto de 10% sobre o PF 18% de ibrutinibe, o primeiro ano de tratamento com a combinação venetoclax + rituximabe passa a apresentar um custo incremental de aproximadamente R\$ 39 mil. Este resultado é relacionado diretamente à adição dos 6 ciclos de rituximabe ao tratamento com venetoclax em comparação a um tratamento em monoterapia (ibrutinibe). No entanto, mesmo com a aplicação deste desconto, os anos subsequentes passam a apresentar uma economia de R\$ 3 mil, favorecendo o tratamento com venetoclax + rituximabe. A aplicação de uma taxa de desconto de aproximadamente 10% aos demais parâmetros não influenciou de maneira significativa os resultados da análise, isto é, independente do desconto aplicado aos demais medicamentos (venetoclax e rituximabe), o tratamento com venetoclax + rituximabe permanece como o de menor custo na comparação com ibrutinibe.

1.12.2 Análise de Custo-minimização (56 meses)

Além do parâmetro de custo, considerou-se também um cenário alternativo, com um horizonte de tempo de 56 meses de acordo com avaliação do NICE (12), que considerou que a média de tempo de tratamento dos pacientes recidivados/refratários com ibrutinibe foi de 56 meses, e de 22 meses para venetoclax + rituximabe. No entanto, adotou-se uma abordagem

mais conservadora, considerando 25 meses de tratamento para venetoclax + rituximabe (iniciação mais dose de manutenção).

Tabela 9. Resultados da análise de custo-minimização (por paciente).

Medicamento	Venetoclax + rituximabe	Ibrutinibe	Incremental	% de economia
Custo de tratamento	R\$ 904.244	R\$ 2.162.869	-R\$ 1.258.625	-58%
Tempo em tratamento	25 meses (curso completo de tratamento)	56 meses (tempo mediano de tratamento)	-	-

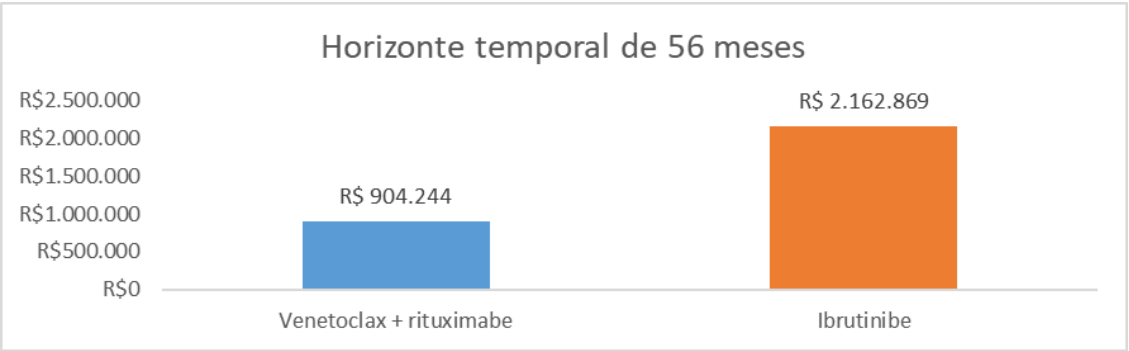


Figura 5. Resultados da análise de custo-minimização (por paciente).

Considerando o tempo mediano de tratamento com ibrutinibe (56 meses) e o tempo total de tratamento com venetoclax + rituximabe (25 meses), o tratamento com o regime combinado proporciona uma economia de recursos de aproximadamente R\$ 1,3 milhão por paciente (redução de custo de 58%). A diferença de custos encontrada permitiria tratar para cada 10 pacientes com ibrutinibe aproximadamente 24 pacientes com venetoclax + rituximabe.

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 a 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 ao *rol* de procedimentos de reembolso obrigatório da ANS de venetoclax + rituximabe *versus* ibrutinibe para pacientes adultos que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia.

2.1 Modelo de impacto orçamentário

O modelo de impacto orçamentário adotou uma perspectiva epidemiológica para a definição da população elegível ao tratamento com venetoclax + rituximabe e ibrutinibe, ou seja, partindo-se da população adulta de beneficiários de planos de saúde no Brasil, parâmetros epidemiológicos foram aplicados com o objetivo de estimar a população elegível ao tratamento, conforme o fluxo apresentado na Figura 6. Uma sub-análise de pacientes com deleção (17p) foi realizada com a finalidade de apresentar os dados do impacto orçamentário com mais acuracidade, visto que essa é uma população mais difícil de tratar e que já apresenta cobertura obrigatória no *rol* de procedimentos da ANS. (37) Ainda neste sentido, assumiu-se como premissa que, apenas 50% dos pacientes que não apresentam a deleção (17p) seriam tratados com ibrutinibe no SSS, uma vez que o medicamento não está incorporado para esta indicação. No entanto, a prática clínica demonstra que pacientes tem acesso ao tratamento via operadoras de saúde que reembolsam o medicamento por liberalidade.

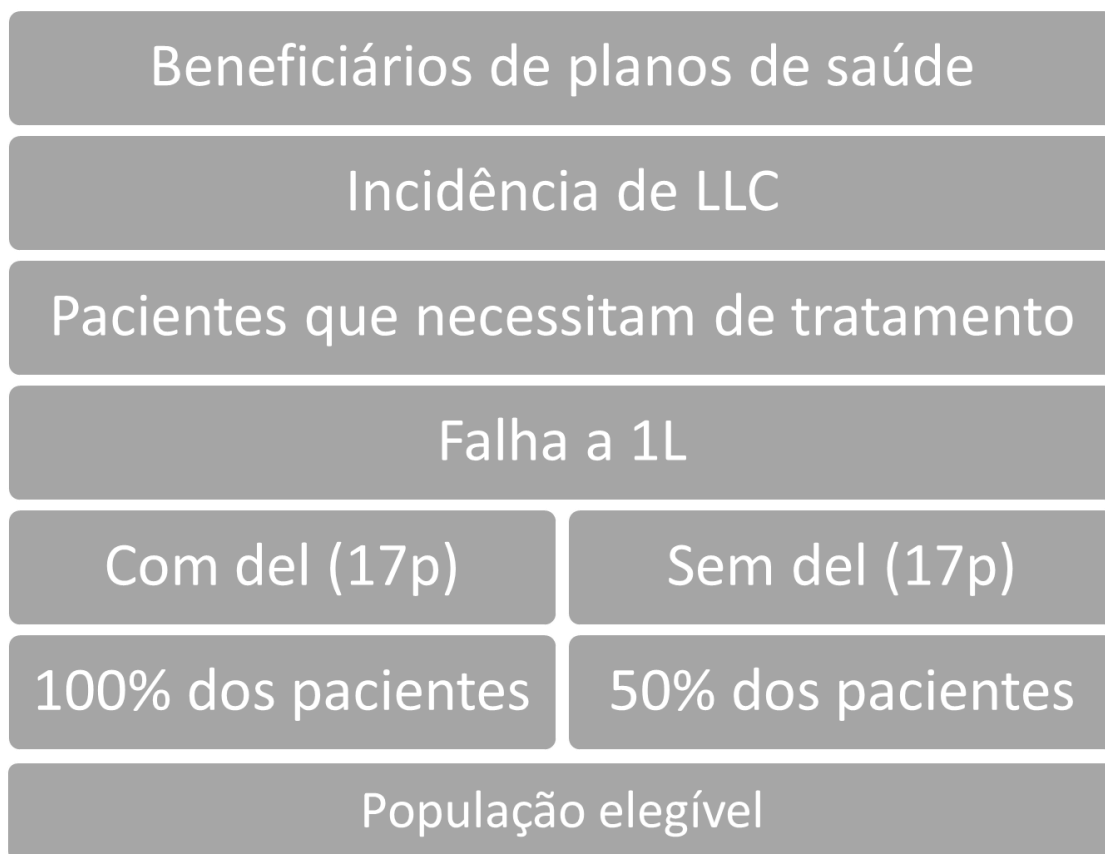


Figura 6. Fluxo para determinação da população elegível ao tratamento.

2.2 Cálculo da população elegível

Os parâmetros utilizados para o cálculo da população elegível estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. Definição da população elegível (2018).

Parâmetro	Valor	Referência
Beneficiários de planos de saúde (≥18 anos)	36.340.289	ANS Tabnet. Setembro/2018. (19)
Incidência de LLC (por 100 mil habitantes)	4,7	(20)

Pacientes que necessitam de tratamento (sem indicação para <i>watch and wait</i>)	66,7%	(21)
Pacientes que falham ao tratamento de 1ª linha	44,7%	(22)
Presença da deleção (17p)	30%	(23)
Ausência da deleção (17p)	70%	Complementar de 30%
Pacientes sem deleção (17p) tratados com ibrutinibe no SSS	50%	Premissa
Crescimento populacional brasileiro		(24)
2018-2019	0,79%	
2019-2020	0,77%	
2020-2021	0,74%	
2021-2022	0,71%	
2022-2023	0,68%	
2023-2024	0,65%	

A partir dos parâmetros apresentados na Tabela 10 foi possível calcular a população elegível ao tratamento, conforme apresentado na Tabela 10 e Figura 7.

Tabela 11. Projeção da população elegível iniciando o tratamento (2020-2024).

	2020	2021	2022	2023	2024
População geral	336	338	341	343	345
Com deleção (17p)	155	156	157	158	159
Sem deleção (17p)*	181	182	184	185	186

* Valor referente ao total de pacientes que potencialmente poderiam ser tratados nesta indicação. O modelo considerou apenas aqueles tratados com ibrutinibe, equivalente a 50% do valor apresentado.

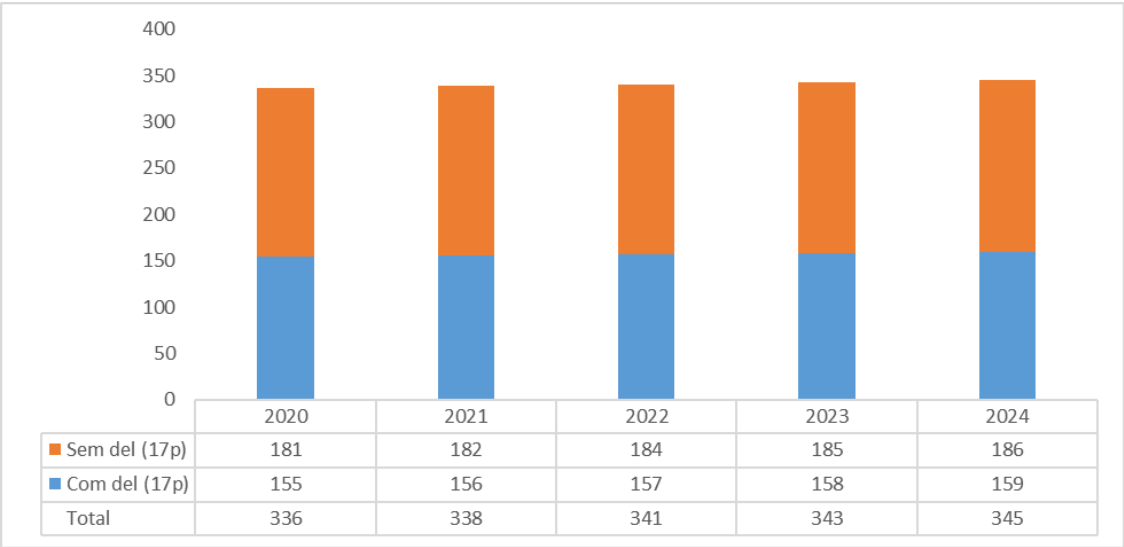


Figura 7. Pacientes elegíveis iniciando o tratamento (2020-2024).

2.3 Participação de mercado

Adotou-se um cenário de penetração de mercado gradual, com venetoclax atingindo 25% do mercado no primeiro ano após a incorporação, chegando a 100% no quinto ano (Tabela 12).

Tabela 12. Participação de mercado projetada.

Período	2020	2021	2022	2023	2024
Venetoclax	25%	40%	60%	80%	100%
Ibrutinibe	75%	60%	40%	20%	0%

2.4 Custos de tratamento

O custo de tratamento foi determinado com base no custo anual de tratamento com venetoclax + rituximabe e ibrutinibe, conforme a Tabela 5.

2.5 Análise de impacto orçamentário

Cenário 1: Pacientes novos + 100% do ano anterior

Este cenário considerou que todos os pacientes iniciando a medicação (Tabela 11) seriam tratados por um ano completo, assumindo o custo do primeiro ano de tratamento para ambos os comparadores. Já para os anos subsequentes, considerou-se que 100% dos pacientes tratados no ano anterior permaneceriam em tratamento no ano seguinte, considerando o custo de manutenção para ambos os comparadores. É importante ressaltar que os pacientes tratados com venetoclax + rituximabe interrompem o tratamento após dose de iniciação e 24 meses de manutenção, enquanto os pacientes tratados com ibrutinibe se mantêm em tratamento até o final do horizonte de tempo, com média de 56 meses, como já descrito anteriormente.

Assumiu-se ainda a premissa de que apenas 50% dos pacientes sem deleção (17p) seriam tratados com ibrutinibe no SSS, uma vez que mesmo não incorporado para essa indicação no rol de procedimentos da ANS, pacientes tem acesso ao tratamento via operadoras de saúde que reembolsam o medicamento por liberalidade.

O objetivo deste cenário é demonstrar o impacto ao orçamento da continuidade do tratamento na população elegível, considerando o tratamento contínuo por até 5 anos. Trata-se de um cenário hipotético, causado pela incorporação de venetoclax ao rol de procedimentos de reembolso obrigatório da ANS.

A Tabela 13 e Figura 8 apresentam o total de pacientes tratados ano a ano considerando este racional, enquanto a Tabela 14 e Tabela 15 apresentam os resultados de impacto orçamentário para as populações com e sem a del (17p). A Tabela 16 apresenta os resultados para a população elegível, que considera a soma dos dois subgrupos previamente mencionados.

Tabela 13. População tratada considerando a continuidade do tratamento em 100% dos pacientes.

	2020	2021	2022	2023	2024
Venetoclax + rituximabe	84	219	424	615	825
Com del (17p)	39	101	196	284	381
Sem del (17p)	45	118	228	331	444
Ibrutinibe	252	455	591	660	660
Com del (17p)	116	210	273	305	305
Sem del (17p)	136	245	318	355	355

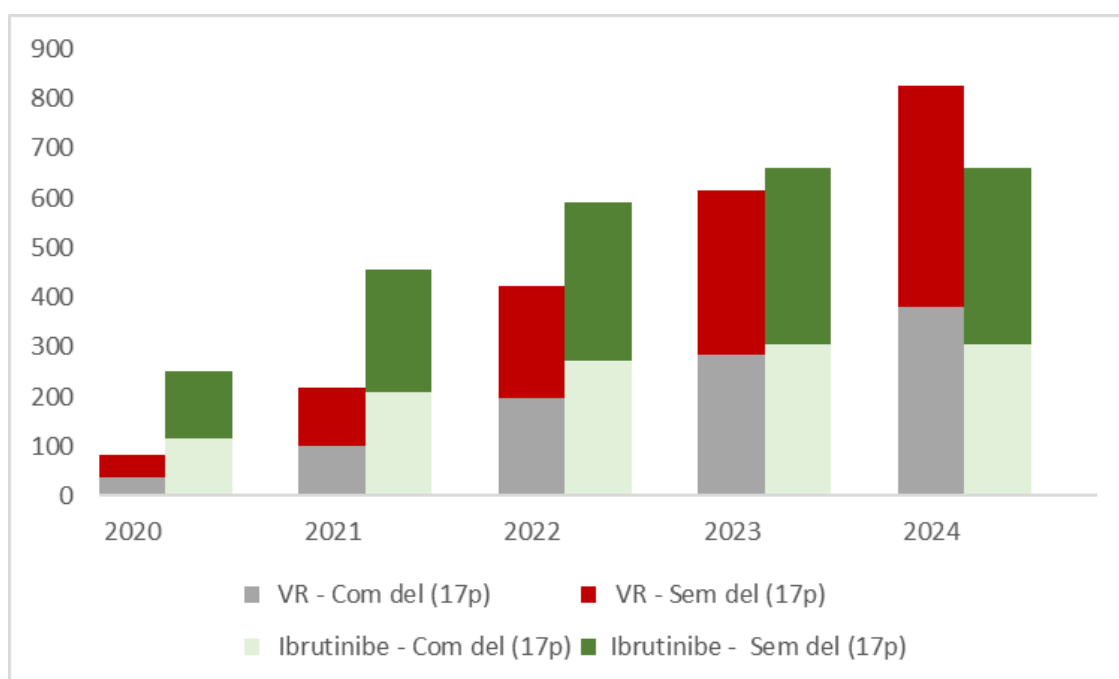


Figura 8. Pacientes tratados com venetoclax + rituximabe e ibrutinibe, por ano de tratamento e *status* mutacional.

Tabela 14. Cenário 1: Impacto orçamentário (em R\$) – Pacientes com deleção (17p).

Cenário	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Projetado	71.579.551	141.884.025	196.752.429	240.193.438	269.579.883	919.989.325
Referência	71.876.493	144.283.159	217.202.672	272.647.182	317.573.417	1.023.582.922
Incremental	-296.942	-2.399.134	-20.450.243	-32.453.744	-47.993.534	-103.593.597

Tabela 15. Cenário 1: Impacto orçamentário (em R\$) – Pacientes sem deleção (17p).

Cenário	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Projetado	83.509.476	165.531.363	229.544.500	280.225.677	314.509.863	1.073.320.879
Referência	83.855.908	168.330.352	253.403.117	339.052.355	425.256.075	1.269.897.807
Incremental	-346.432	-2.798.989	-23.858.617	-58.826.678	-110.746.211	-196.576.928

Tabela 16. Cenário 1: Impacto orçamentário (em R\$) – População geral.

Cenário	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Projetado	155.089.026	307.415.388	426.296.929	520.419.115	584.089.746	1.993.310.205
Referência	155.732.401	312.613.510	470.605.789	611.699.537	742.829.492	2.293.480.729
Incremental	-643.374	-5.198.123	-44.308.860	-91.280.422	-158.739.746	-300.170.524

O resultado da análise de impacto orçamentário, no cenário 1, estima uma economia de recursos de aproximadamente R\$ 643 mil somente no primeiro ano, sendo cerca de R\$ 346 mil na população sem deleção e de aproximadamente R\$300 mil na população com deleção (17p).. Em cinco anos, esta economia pode chegar a R\$ 300 milhões, da qual R\$ 196 milhões seria resultante dos pacientes sem deleção (17p) e R\$ 104 milhões resultantes da população com deleção (17p).

Ou seja, apenas a economia de recursos gerada com a população de pacientes com deleção (17p) possibilitaria o tratamento sem custo adicional de aproximadamente 332 pacientes sem deleção, considerando o curso completo de tratamento com venetoclax + rituximabe.

Cenário 2: Pacientes novos + taxa de descontinuação dos medicamentos

Este cenário considerou que todos os pacientes iniciando o tratamento (Tabela 11) seriam tratados por um ano completo, assumindo o custo do primeiro ano de tratamento para ambos os comparadores. Já para os anos subsequentes, considerou-se que 83% e 90% dos pacientes tratados no ano anterior com venetoclax + rituximabe e ibrutinibe, respectivamente, permaneceriam em tratamento no ano seguinte, considerando o custo de manutenção para ambos os comparadores. Os valores mencionados consideram a taxa estimada de descontinuação dos medicamentos de acordo com dados de seus respectivos estudos clínicos (33%, em 2 anos de acompanhamento, e 54%, em 3,6 anos, para venetoclax + rituximabe e ibrutinibe, respectivamente). (1,25) É importante ressaltar que após a dose de iniciação e 24 meses de manutenção de tratamento os pacientes tratados com a combinação de venetoclax + rituximabe interromperiam o tratamento, enquanto os pacientes tratados com ibrutinibe teriam o tratamento mantido.

Novamente, considerou-se a premissa de que apenas 50% dos pacientes sem deleção (17p) seriam tratados com ibrutinibe no SSS.

O objetivo deste cenário é demonstrar o impacto ao orçamento da continuidade do tratamento na população elegível, havendo um acúmulo de pacientes ao longo dos anos (Tabela 17 e Figura 9) que seja mais próximo a prática clínica do que aquele apresentado no cenário 1.

Os resultados desta análise estão apresentados na Tabela 18 e Tabela 19 (presença ou não de deleção (17p), respectivamente). Já a Tabela 20 apresenta os resultados para a população geral, que soma ambas as populações.

Tabela 17. População tratada considerando a continuidade do tratamento.

	2020	2021	2022	2023	2024
Venetoclax + rituximabe	84	206	377	540	717
Com del (17p)	39	95	174	249	331
Sem del (17p)	45	111	203	291	386
Ibrutinibe	252	421	501	502	434
Com del (17p)	116	194	231	232	200
Sem del (17p)	136	227	270	270	234

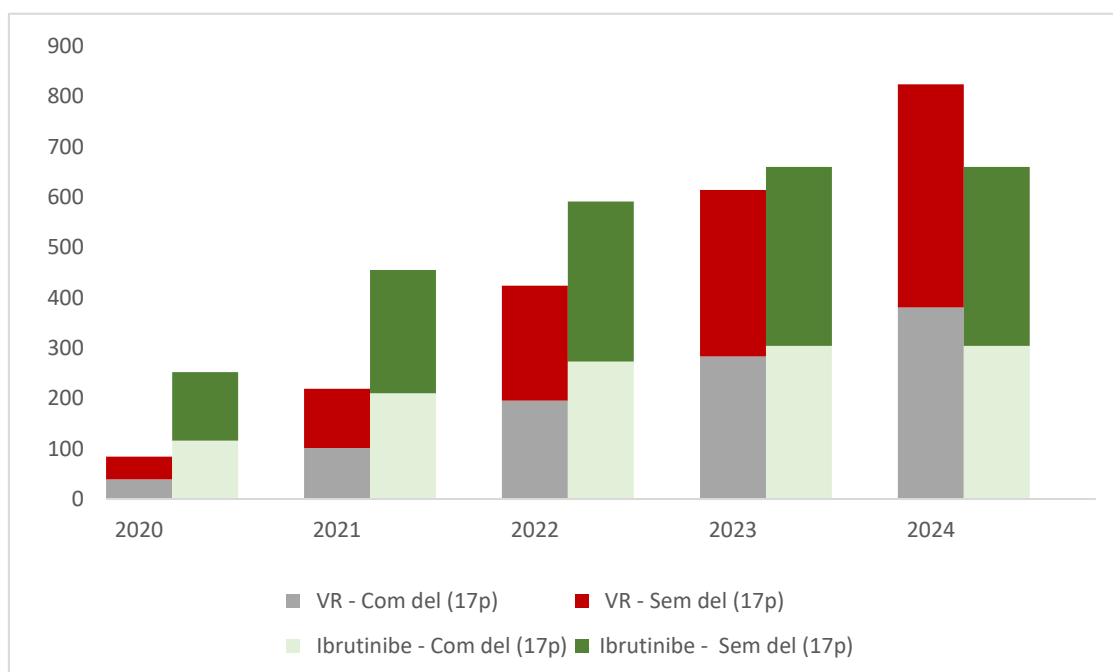


Figura 9. Pacientes tratados com venetoclax + rituximabe e ibrutinibe, por ano de tratamento e *status* mutacional.

Tabela 18. Cenário 2: Impacto orçamentário (em R\$) – Pacientes com deleção (17p).

Cenário	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Projetado	71.579.551	133.845.269	177.492.620	207.313.271	222.616.856	812.847.566
Referência	71.876.493	135.927.516	192.396.430	230.878.941	257.313.670	888.393.051
Incremental	-296.942	-2.082.247	-14.903.810	-23.565.670	-34.696.815	-75.545.485

Tabela 19. Cenário 2: Impacto orçamentário (em R\$) – Pacientes sem deleção (17p).

Cenário	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Projetado	83.509.476	153.951.596	201.415.611	232.399.778	246.818.771	918.095.233
Referência	83.855.908	157.009.804	220.886.246	276.715.841	325.562.922	1.064.030.721
Incremental	-346.432	-3.058.208	-19.470.635	-44.316.063	-78.744.150	-145.935.488

Tabela 20. Cenário 2: Impacto orçamentário (em R\$) – População geral.

Cenário	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Projetado	155.089.026	285.910.107	374.057.563	431.599.588	458.377.718	1.705.034.003
Referência	155.732.401	291.050.563	408.432.009	499.481.321	571.818.684	1.926.514.977
Incremental	-643.374	-5.140.455	-34.374.445	-67.881.733	-113.440.965	-221.480.973

O resultado da análise de impacto orçamentário, no cenário 2, estima uma economia de recursos de aproximadamente R\$ 643 mil somente no primeiro ano, sendo cerca de R\$ 346 mil relacionados aos pacientes sem deleção (17p) e de aproximadamente R\$ 296 mil na população com deleção (17p). Em cinco anos, esta economia pode chegar a R\$ 220 milhões, da qual cerca de R\$ 145 milhões seriam resultantes dos pacientes sem deleção (17p) e R\$ 75 milhões seriam da população com deleção (17p).

Ou seja, apenas a economia de recursos gerada com a população de pacientes com deleção (17p) possibilitaria o tratamento sem custo adicional de aproximadamente 83 pacientes sem deleção, considerando o curso completo de tratamento com venetoclax + rituximabe.

Cenário 3: Curva de adoção da tecnologia

Neste cenário considerou-se a curva de adoção das tecnologias (venetoclax + rituximabe e ibrutinibe) tendo em vista a ampliação de acesso do rol de procedimentos da ANS para o ano de 2021 aos pacientes de LLC recidivados/refratários, sem deleção do (17p).

Adotou-se novamente que todos os pacientes iniciando a medicação (Tabela 11) seriam tratados por um ano completo, assumindo o custo do primeiro ano de tratamento para ambos os comparadores. Já para os anos subsequentes, considerou-se que 100% dos pacientes tratados no ano anterior permaneceriam em tratamento no ano seguinte, considerando o custo de manutenção para ambos os comparadores. É importante ressaltar que os pacientes tratados com venetoclax + rituximabe interrompem o tratamento após dose de iniciação e 24 meses de manutenção, enquanto os pacientes tratados com ibrutinibe se mantêm em tratamento até o final do horizonte de tempo, com média de 56 meses, como já descrito anteriormente.

Assumiu-se ainda a premissa para o cenário de referência de que 50% dos pacientes sem deleção (17p) seriam tratados com ibrutinibe no SSS, uma vez que mesmo não incorporado para essa indicação no rol de procedimentos da ANS, e pacientes tem acesso ao tratamento via operadoras de saúde que reembolsam o medicamento por liberalidade. Considerando-se a incorporação da indicação de tratamento para pacientes de LLC recidivados/refratários, sem deleção (17p), foi elaborada uma curva de adoção das tecnologias, conforme tabela abaixo.

Tabela 21. Curva de adoção das tecnologias

	2020	2021	2022	2023	2024
Cenário referência	50%	50%	50%	50%	50%
Referência projetado	50%	55%	60%	65%	70%

O objetivo deste cenário é demonstrar o impacto ao orçamento máximo, uma vez que considera-se o impacto em 5 anos para disponibilização da tecnologia para os pacientes, com e sem deleção.

Adotou-se premissas de evolução de *market share* mais agressivas no cenário projetado quando comparadas aos cenários anteriores, uma vez que este cenário é o que mais se aproxima da realidade de mercado.

A Tabela 22 e Figura 10. Pacientes tratados com venetoclax + rituximabe e ibrutinibe, por ano de tratamento e *status* mutacional. apresentam o total de pacientes tratados ano a ano considerando este racional, enquanto a Tabela 23. Cenário 3: Impacto orçamentário (em R\$) – Pacientes com deleção (17p). e Tabela 24 apresentam os resultados de impacto orçamentário para as populações com e sem a del (17p). A Tabela 25 apresenta os resultados para a população elegível, que considera a soma dos dois subgrupos previamente mencionados.

Tabela 22. População tratada considerando cobertura de 100% dos pacientes elegíveis e a continuidade do tratamento em 100% dos pacientes.

	2020	2021	2022	2023	2024
Venetoclax + rituximabe	101	315	579	797	1.003
Com del (17p)	47	140	250	331	396
Sem del (17p)	54	175	329	467	607
Ibrutinibe	235	378	491	571	571
Com del (17p)	109	171	218	250	250
Sem del (17p)	127	207	273	321	321

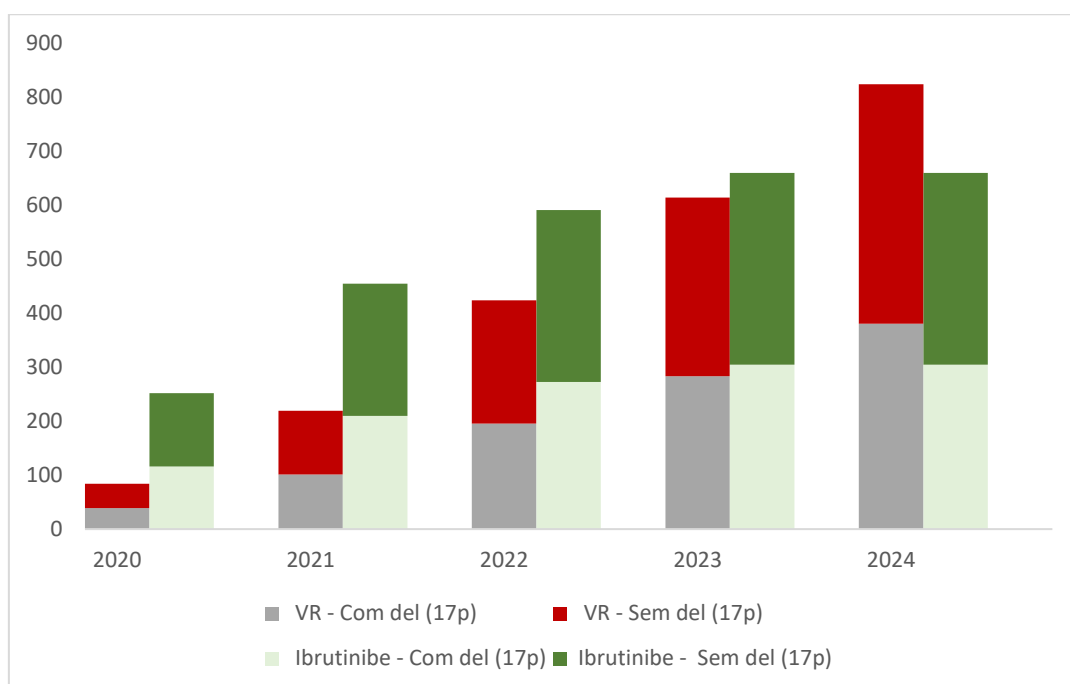


Figura 10. Pacientes tratados com venetoclax + rituximabe e ibrutinibe, por ano de tratamento e *status* mutacional.

Tabela 23. Cenário 3: Impacto orçamentário (em R\$) – Pacientes com deleção (17p).

Cenário	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Projetado	71.520.162	141.260.615	191.757.830	222.416.722	244.755.490	871.710.819
Referência	71.876.493	144.283.159	217.202.672	269.053.357	299.498.259	1.001.913.939
Incremental	-356.330	-3.022.544	-25.444.842	-46.636.635	-54.742.770	-130.203.120

Tabela 24. Cenário 3: Impacto orçamentário (em R\$) – Pacientes sem deleção (17p).

Cenário	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Projetado	83.440.189	173.167.738	248.440.936	304.339.071	352.327.315	1.161.715.249
Referência	83.855.908	168.330.352	253.403.117	339.052.355	425.256.075	1.269.897.807
Incremental	-415.719	4.837.386	-4.962.181	-34.713.284	-72.928.760	-108.182.558

Tabela 25. Cenário 3: Impacto orçamentário (em R\$) – População geral.

Cenário	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Projetado	154.960.352	314.428.353	440.198.766	526.755.793	597.082.805	2.033.426.068
Referência	155.732.401	312.613.510	470.605.789	608.105.712	724.754.334	2.271.811.746
Incremental	-772.049	1.814.843	-30.407.023	-81.349.919	-127.671.529	-238.385.678

O resultado da análise de impacto orçamentário, no cenário 3, estima uma economia de recursos de aproximadamente R\$ 772 mil somente no primeiro ano, sendo cerca de R\$ 415 mil na população sem deleção e de aproximadamente R\$356 mil na população com deleção (17p). Em cinco anos, esta economia pode chegar a R\$ 238 milhões, da qual R\$ 108 milhões seria resultante dos pacientes sem deleção (17p) e R\$ 130 milhões resultantes da população com deleção (17p).

Ou seja, apenas a economia de recursos gerada com a população de pacientes com deleção (17p) possibilitaria o tratamento sem custo adicional de aproximadamente 144 pacientes sem deleção, considerando o curso completo de tratamento com venetoclax + rituximabe.

2.6 Análise de Expansão de Cobertura

A análise considerou os dados epidemiológicos para definir o número de pacientes elegíveis por ano para tratamento da LLC recidivada/refratária, com a finalidade de avaliar a relação de custos de venetoclax + rituximabe *versus* ibrutinibe em um cenário no qual apenas um dos tratamentos fosse utilizado para a totalidade da população de pacientes com deleção (17p). Uma vez que, atualmente, esta é a indicação com cobertura obrigatória no rol de procedimentos da ANS.

Além do parâmetro de custo, considerou-se novamente um horizonte de tempo de 56 meses, conforme tempo mediano de tratamento com ibrutinibe, de acordo com avaliação do NICE (12), que considerou que a média de tempo de tratamento dos pacientes recidivados/refratários com ibrutinibe foi de 56 meses, e de 22 meses para venetoclax +

rituximabe. No entanto, optou-se pela abordagem mais conservadora, considerando 25 meses de tratamento (iniciação mais dose de manutenção) para venetoclax + rituximabe.

A **Error! Reference source not found.** apresenta os custos de tratamento da população com deleção (17p) com venetoclax + rituximabe o número estimado de pacientes adicionais que poderiam ser tratados com a economia proporcionada pelo regime de tratamento quando comparado ao ibrutinibe.

Tabela 26. Análise de expansão do tratamento.

Ano	Pacientes com deleção (17p)	Venetoclax + rituximabe	Ibrutinibe	Pacientes adicionais
2020	155	R\$ 140.232.663	R\$ 335.423.632	216
2021	156	R\$ 141.267.043	R\$ 337.897.775	217
2022	157	R\$ 142.267.619	R\$ 340.291.061	219
2023	158	R\$ 143.231.659	R\$ 342.596.954	220
2024	159	R\$ 144.158.920	R\$ 344.814.877	222

A Tabela 27. Pacientes adicionais em tratados sem deleção (17p). apresenta o percentual da população sem deleção (17p) que seria potencialmente tratada com a economia proporcionada pela adoção de venetoclax + rituximabe em contraponto ao tratamento com ibrutinibe.

Tabela 27. Pacientes adicionais em tratados sem deleção (17p).

Ano	Pacientes adicionais	Pacientes sem deleção (17p)	% da população sem deleção (17p)
2020	216	362	60%
2021	217	365	60%
2022	219	367	60%

2023	220	370	60%
2024	222	372	60%

Desta forma, conclui-se que o tratamento integral da população com deleção (17p), utilizando venetoclax + rituximabe, seria capaz de produzir uma economia de recursos suficiente para financiar 60% da população total sem a deleção.

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da análise econômica conduzida sugerem que venetoclax + rituximabe tem o potencial para trazer economia de recursos ao sistema quando comparado ao ibrutinibe. Este resultado é diretamente guiado pela definição posológica do regime de tratamento que, por apresentar uma duração fixa, com possibilidade de interrupção do tratamento, mostra-se economicamente mais vantajoso quando comparado à vinculação da interrupção do tratamento à progressão ou toxicidade intolerável. Além disso, torna o provisionamento do orçamento necessário para a aquisição de medicamentos mais previsível, uma vez que sabe-se exatamente o tempo máximo em que o paciente se manterá em tratamento, facilitando, assim, o planejamento orçamentário. Traz também benefícios aos pacientes reduzindo a carga do tratamento, uma vez que o mesmo tem consciência de que se trata de um tratamento com duração pré-determinada, além de reduzir o tempo de exposição à medicação, com redução consequente das comorbidades relacionadas a sua toxicidade.

Os cenários apresentados nesta análise, considerando a população brasileira com acesso a planos de saúde, demonstraram que a incorporação do medicamento tem o potencial de proporcionar uma economia de recursos de até R\$ 238 milhões acumulados em 5 anos. É importante destacar a magnitude dessa economia frente ao número reduzido de pacientes tratados anualmente. Por fim, vale ressaltar que a economia de recursos proporcionada pela utilização de venetoclax + rituximabe, além de beneficiar o sistema de saúde suplementar, pode viabilizar o tratamento de mais de 260 pacientes com LLC recidivados/refratários, ou mesmo outras indicações, conforme resultados da análise de expansão de cobertura.

A possibilidade de aumento do número de pacientes tratados se dá, pois o *rol* atual, da ANS, permite apenas o tratamento de pacientes com status não-mutado do IGVH para a del (17p). Desta forma, os pacientes com status não-mutado do IGVH, atualmente, são tratados com o medicamento apenas na condição em que planos específicos reembolsam o medicamento ou de acordo com a disponibilidade financeira do paciente. A incorporação de venetoclax ao *rol* de procedimentos da ANS traz economia de recursos ao sistema de saúde suplementar, por ser um tratamento de duração definida, com consequente redução de custos frente a um tratamento de uso contínuo. A economia apresentada com a incorporação de venetoclax +

rituximabe permitirá a expansão de acesso aos pacientes de LLC recidivados/refratários, sem deleção de (17p) que não são atualmente tratados para essa condição de saúde.

Assim, pode-se afirmar que a incorporação de venetoclax + rituximabe ao *rol* de procedimentos de reembolso obrigatório da ANS, além de representar economia significativa de recursos, é capaz de suprir uma necessidade médica atualmente não atendida.

3. REFERÊNCIAS

1. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D’Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Mar 22;378(12):1107–20.
2. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1756–65.
3. Schenkel B, Ellis L, Korrer S, Byfield S. Real-world treatment patterns and health care resource utilization (HRU) among patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) by regimen. *J Clin Oncol*. 2016;34(Suppl. 7):15.
4. Rodrigues CA, Gonçalves MV, Ikoma MRV, Lorand-Metze I, Pereira AD, Farias DLC de, 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.
5. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Ribomustin (cloridrato de bendamustina) [Bula]. São Paulo; 2018.
6. Fraser G, Cramer P, Demirkan F, Silva RS, Grosicki S, Pristupa A, et al. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia*. 2019 Apr 12;33(4):969–80.
7. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab As Single-Agent CD20 Immunotherapy in Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Apr;28(10):1749–55.
8. Byrd JC, Hillmen P, Brien SO, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, et al. Long-Term Follow-Up of the RESONATE™ Phase 3 Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab. 2019;1–37.

9. Eichhorst B, Fink A-M, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):928–42.
10. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2019 Dec 3;37(4):269–77.
11. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014;370(12):1101–10.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). V enetoclax with rituximab for pre previously viously treated chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance TA561. Geneva: NICE; 2019.
13. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
14. AbbVie Farmacêutica Ltda. Venclexta (venetoclax) [Bula]. 2019. p. 1–19.
15. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. MabThera (rituximabe) [Bula]. Rio de Janeiro; 2018.
16. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Imbruvica (ibrutinibe) [Bula]. São Paulo; 2018. p. 40.
17. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Listas de preços de medicamentos [Internet]. 2018. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares: 2008-2009. Análise do Consumo Alimentar Pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2011. 150 p.

19. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). ANS TABNET – Informações em Saúde Suplementar [Internet]. 2018. Available from: <http://www.ans.gov.br/anstabnet/>
20. Surveillance, Epidemiology and ERP (SEER). Chronic Lymphocytic Leukemia - Cancer Statistics Facts [Internet]. 2018 [cited 2018 Jun 25]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
21. Dighiero G. Unsolved issues in CLL biology and management. *Leukemia*. 2003;17(12):2385–91.
22. Ahn IE, Farber CM, Davids MS, Grinblatt DL, Kay NE, Lamanna N, et al. Early progression of disease as a predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2017;1(25):2433–43.
23. Döhner H, Fischer K, Bentz M, Hansen K, Benner A, Cabot G, et al. p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. *Blood*. 1995 Mar 15;85(6):1580–9.
24. 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>
25. Byrd JC, Hillmen P, O’Brien SM, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, et al. Long-term efficacy and safety with ibrutinib (ibr) in previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL): Up to four years follow-up of the RESONATE study. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2017 May 20;35(15_suppl):7510.
26. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Venclexta in combo Rituximab for Chronic Lymphocytic Leukemia – Details [Internet]. 2018 [cited 2018 April 24]. Available from: <https://www.cadth.ca/venclexta-combo-rituximab-chronic-lymphocytic-leukemia-details>
27. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). VENETOCLAX, Tablet 10 mg, 50 mg and 100 mg, Venclexta®, AbbVie Pty Ltd. 2018. p. 30.