

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Zanubrutinibe para linfoma de células do manto recidivado ou refratário (UAT 61)

No dia 16 de novembro de 2022, na 11ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Zanubrutinibe* para *linfoma células do manto recidivado ou refratário*.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 14.307/2022 e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente ZODIAC-PRODUTOS FARMACEUTICOS S.A. seguida da apresentação do Relatório de Análise Crítica pela ANS e de contrapontos por representantes da UNIMED DO BRASIL.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- Unidas não recomenda a incorporação da tecnologia proposta, devido à baixa evidência apresentada no momento;
- CNS, COFEN, CFO, Federação Brasileira de Hospitais, AMB, Fundação Procon-SP, NUDECON, CFM e Ministério da Justiça manifestaram posicionamento favorável à incorporação;
- Unimed do Brasil, FENASAÚDE, ABRAMGE e CMB se posicionaram, no momento, contra a incorporação de zanubrutinibe, em vista da fragilidade da evidência e da existência de duas alternativas para a mesma indicação clínica;
- Federação Brasileira de Hemofilia se posicionou favorável à incorporação, acompanhando a AMB, desde que seja seguro e traga economia para os planos de saúde.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

**Zanubrutinibe para o tratamento de pacientes com
Linfoma de Células do Manto Recidivado ou Refratário
(LCM R/R)**







Dr. Guilherme Perini

Médico Hematologista Hospital Albert Einstein

Endosso e apoio:

ABHH[®]
Associação Brasileira
de Hematologia, Hemoterapia
e Terapia Celular

Sumário Executivo | Aspectos Científicos

	TECNOLOGIA PROPOSTA	Zanubrutinibe (Brukinsa®)
	TIPO DE TECNOLOGIA	Medicamento
	CLASSE TERAPÊUTICA	Inibidor da tirosina quinase de Bruton (iBTK) de 2º geração
	INDICAÇÃO	Pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) que receberam pelo menos uma terapia anterior
	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	02 ECs fase II BGB-3111-AU-003 e BGB-3111-206
	MOTIVAÇÃO	LCM é uma neoplasia maligna rara e fatal , que acomete principalmente idosos polimedicados , acarretando em importante impacto clínico e econômico É necessário um tratamento mais seguro , com menor ocorrência de EAs, menor taxa de descontinuação melhorando a adesão ao tratamento, menor interação medicamentosa e com maior flexibilidade e conforto posológico , ainda trazendo economia de recursos em saúde

Epidemiologia

- **Linfoma de Células do Manto (LCM)** é uma **neoplasia maligna rara** de **células B**, correspondendo a aprox. **6% dos casos** de **Linfoma Não-Hodgkin (LNH)**



Prevalência LNH - 9,8 por 100 mil hab.



70% dos pacientes com doença em **estágio avançado**



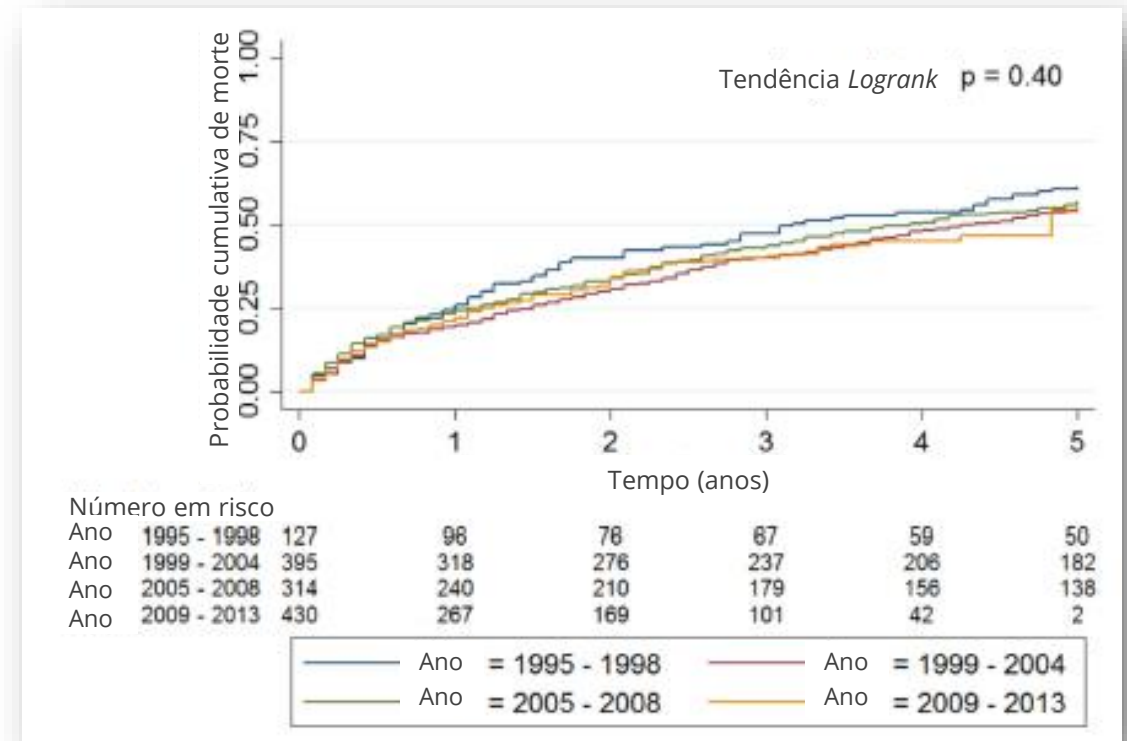
Acomete **3x mais homens**



Maior parte dos pacientes irá apresentar **recidiva ou refratariedade**



Apesar dos avanços, o **LCM continua sendo uma doença fatal**



Escolha do tratamento

A **maioria** dos **pacientes são idosos, polimedicados e possuem comorbidades, fatores** que **devem ser considerados no tratamento** de **LCM R/R**

Decisão terapêutica no tratamento de LCM R/R

Características da doença

Agressividade

Estadiamento

Sintomas secundários

Características do paciente

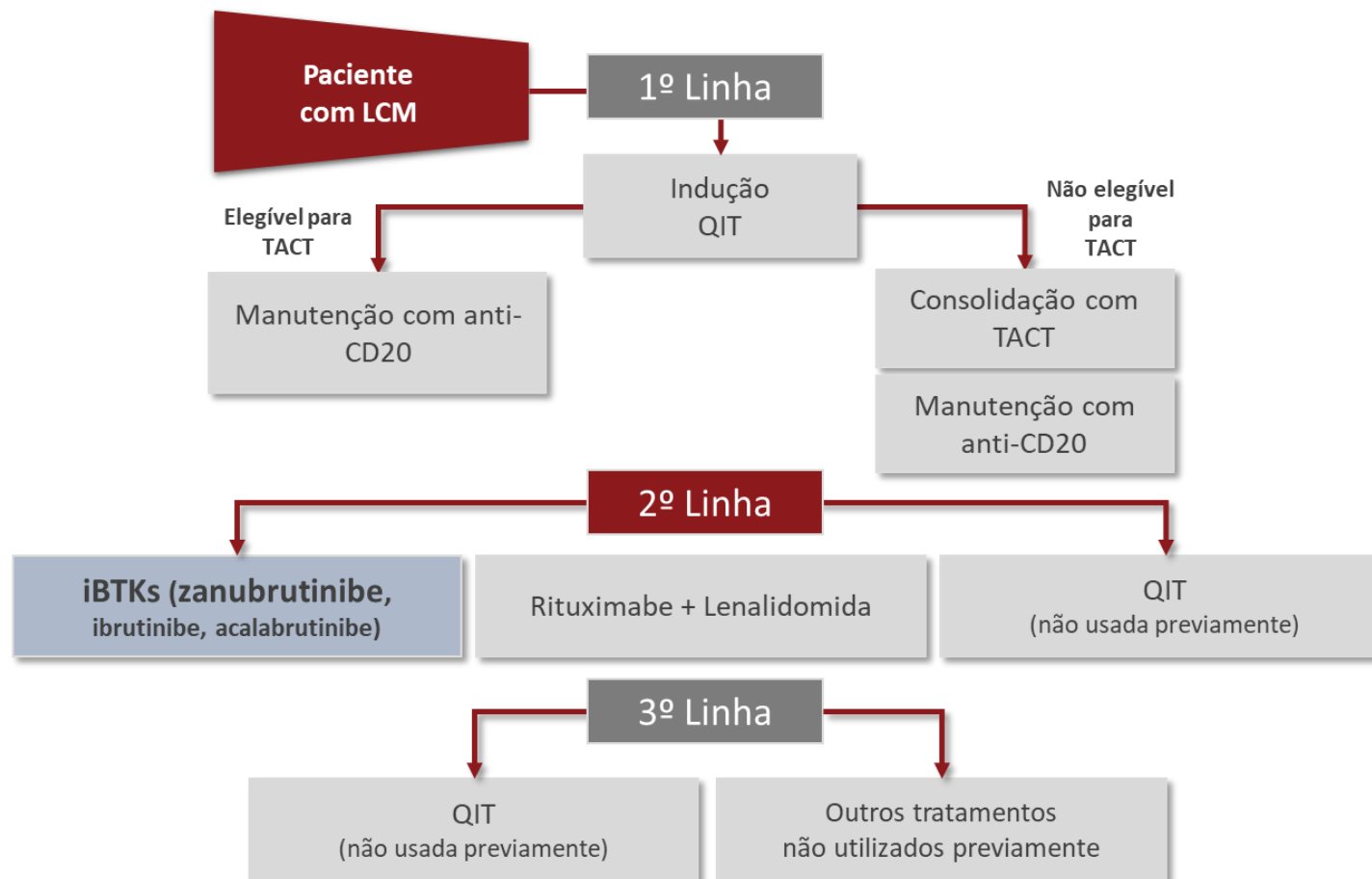
Performance clínica

Fragilidade

Comorbidades e Polifarmácia

Tratamento atual

Os **iBTKs mudaram o cenário** do **tratamento de LCM**, sendo a **1ª escolha** para o tratamento de **pacientes recidivados ou refratários**



iBTKs: Inibidores da tirosina quinase de Bruton; QIT: Quimioimunoterapia; TACT: Transplante Autólogo de Células-Tronco.

Fonte: Adaptado de Dreyling, M. no EHA 2022 (11 Junho de 2022). National Comprehensive Cancer Network. B-Cell Lymphomas - Version 4.2021 - May 5, 2021 [Internet]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.

Tratamentos para LCM R/R aprovados no Brasil

Zanu foi **aprovado** pela **ANVISA** em **2021**, sendo atualmente o **único iBTK de 2º geração não disponível no Rol da ANS**




					
<u>2016</u> iBTK de 1º geração		✓	<u>2021</u> iBTK de 1º geração		✓
<u>2019</u> 1º iBTK de 2º geração		✓	<u>2022</u> 1º iBTK de 2º geração		✓
<u>2021</u> Zanubrutinibe Novo iBTK de 2º geração		✓	<u>Julho 2022</u> Submissão Zanubrutinibe		

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; iBTK: Inibidor da tirosina quinase de Bruton.

Fonte: 1. Brasil. ANVISA, Consulta Medicamentos. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/?substancia=25587>. 2. Brasil. ANS. Cobertura assistencial. Disponível em: <https://www.ans.gov.br/ROL-web/>.

Recomendações agências internacionais

Zanu foi aprovado por importantes agências de ATS e Sociedades Médicas

AGÊNCIAS DE ATS	LCM R/R	Macroglobulinemia de Waldenström
CADTH 	-	✓
NICE 	-	✓
PBAC 	✓	-

CADTH: Canada's Drug and Health Technology Agency; **NICE:** National Institute for Health and Care Excellence; **PBAC:** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; LCM R/R: Linfoma de Células do Manto Recidivado/Refratário



National Comprehensive Cancer Network®

Targeted therapy

Targeted therapy drugs attack certain cancer cells to slow their growth and spread. Targeted therapy harms normal cells less than chemotherapy does.

There are three main targeted therapies for MCL:

- **Kinase inhibitors.** Kinases are enzymes with many cell functions, some of which control cell growth. Drugs that block the activity of kinases in cancer cells are called **kinase inhibitors**. Ibrutinib, acalabrutinib, and **zanubrutinib** are drugs that stop a kinase called Bruton's tyrosine kinase (BTK). This lowers the number of new MCL cells being made. BTK inhibitors are given as pills.

Principais características de zanubrutinibe

Zanu é um **novo iBTK 2º geração** com **maior ocupação** da **BTK** e **altamente seletivo**
Menor toxicidade vs. **ibrutinibe** e **menor interação medicamentosa** vs. **acalabrutinibe** e **ibrutinibe**

Zanu foi desenvolvido para

1

Máxima ocupação da BTK - Alta Eficácia

2

Maior seletividade para BTK - menos ação fora de alvo
vs. outras quinases

3

Maior biodisponibilidade vs. outros iBTKs
Ex.: sem impacto pelo uso de IBPs

4

Menor interação medicamentosa
Ex.: uso concomitante com ACOs ou inibidores potentes da CYP 450

ACOs: Anticoagulantes Orais; BTK: tirosina quinase de Bruton; iBTKs: inibidores da BTK; IBPs: inibidores da bomba de prótons

Fonte: 1. BeiGene data on file; 2. Advani RH, et al., J Clin Oncol 2013;31:88-94; 3. Byrd JC, Harrington B, et al., N Engl J Med 2016;374:323-2; 4. NDA/BLA Multi-disciplinary Review and Evaluation (NDA 210259, acalabrutinib); 5. Kaptein A, de Bruin G, Emmelot-van Hoek M, et al., Blood 2018;132(Suppl.1):1871 (ASH). 6. Wen, T et al. Leukemia 35, 312–332 (2021). 7. Owen C et al, Curr Oncol, 2019; 26(2):e233-e240. 8. Tam CS. Blood. 2019;134(11):851-859. 9. Song y. Blood. 2022; 139 (21): 3148-3158. 10. Zhou et al. J Hematol Oncol (2021) 14:167. 11. Tam et al. Blood Adv. 2021;5(12):2577–85.

PICOT – Revisão da literatura

População (P)

- Adultos com LCM que receberam pelo menos uma terapia prévia

Intervenção (I)

- Zanubrutinibe

Comparador (C)

- Sem restrição

Desfechos/*Outcomes* (O)

- **Eficácia:** taxa de resposta global, taxa de resposta completa, taxa de resposta parcial, mortalidade, resposta tumoral, qualidade de vida relacionada à saúde.
- **Segurança:** tipo e frequência de eventos adversos, descontinuação do tratamento por eventos adversos.

Tipos de Estudos

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, estudos clínicos randomizados ou não-randomizados, estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos).



Zanubrutinibe é eficaz e seguro no tratamento de adultos com LCM que receberam pelo menos uma terapia prévia?

PICOT | Síntese das evidências científicas

○ programa de desenvolvimento clínico de **Zanu** contemplou **dois ensaios clínicos** e um total de **108 pacientes** com **LCM R/R**

Autor, ano	Tipo de estudo	População	Intervenção	Amostra	Foco da avaliação
NCT02343120 Tam et al., 2021 (Estudo 003)	EC fase 2, aberto e multicêntrico (24 centros em 6 países)	Adultos com neoplasias malignas de células B (VT ou R/R)	Parte 1: Zanubrutinibe – escalonamento de dose “3+3”. Parte 2: 160 mg 2x/dia ou 320 mg 1x/dia	32 pacientes LCM R/R na parte 2	Desfechos primários: TRG (TRP + TRC) Desfechos secundários: DoR e SLP
NCT03206970 Song et al., 2022 (Estudo 206)	EC fase 2, aberto e multicêntrico (13 centros na China)	Adultos com LCM R/R	Zanubrutinibe (160 mg 2x/dia)	86 pacientes	Desfechos primários: TRG (TRP + TRC) Desfechos secundários: RC; RP; DoR, Segurança, R2PD

DoR: Duração de Resposta; LCM R/R: Linfoma de Células do Manto Recidivado/Refratário; TRC: Taxa de Resposta Completa; TRG: Taxa de Resposta Global; TRP: Taxa de Resposta Parcial; RC: Resposta Completa; RP: Resposta Parcial; SLP: Sobrevida Livre de Progressão.

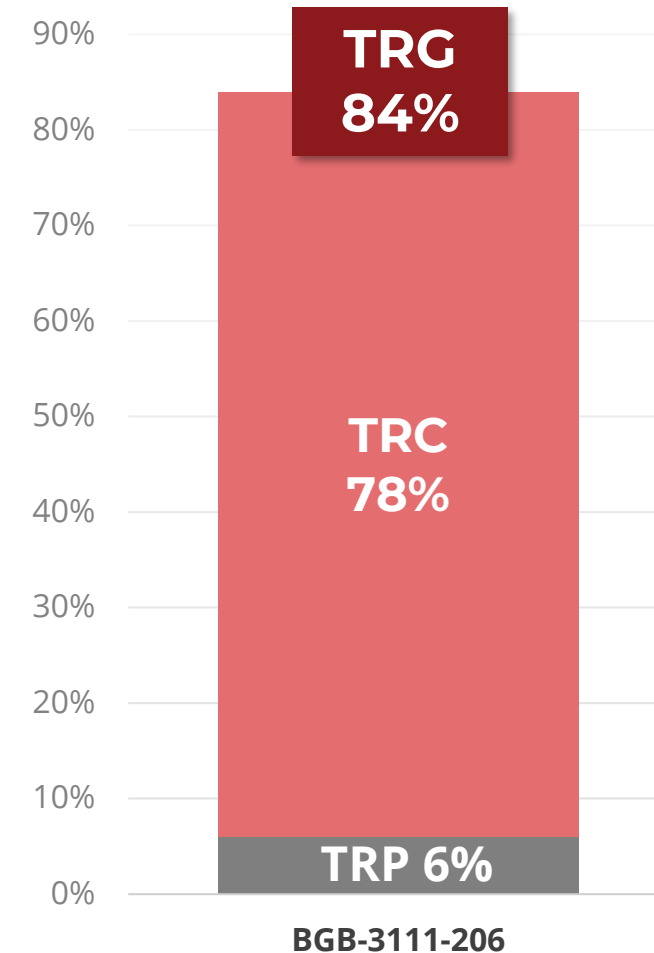
Fonte: Song y. Blood. 2022; 139 (21): 3148-3158. 10. .2. Tam et al. Blood Adv. 2021;5(12):2577-85.

Eficácia de zanubrutinibe

Estudos

BGB-3111-AU-003 e BGB-3111-206

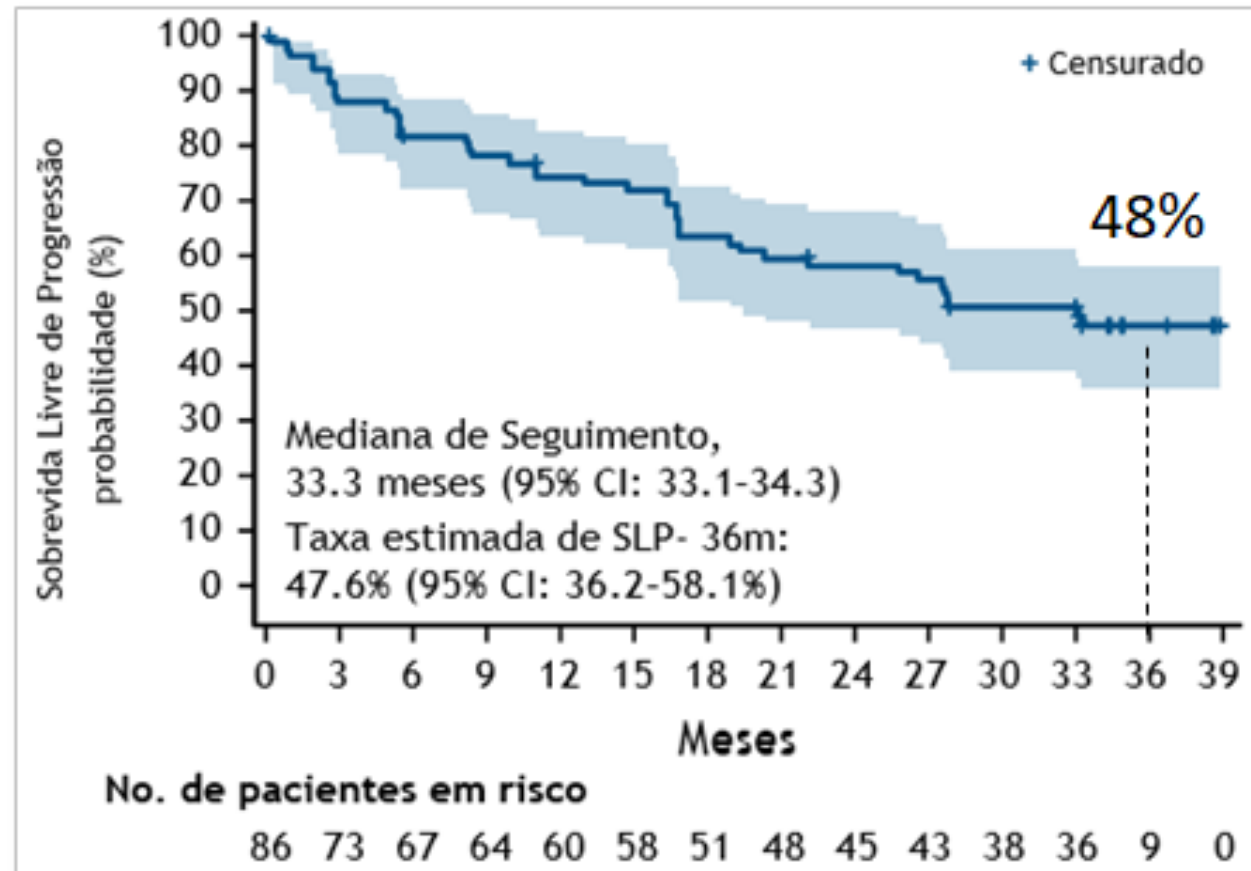
- **Zanu** mostrou **alta eficácia** em **dois estudos de fase 2**
- No **total, 118 pacientes** com **LCM R/R** de **vários continentes** receberam **Zanu 320mg/dia**



Eficácia de zanubrutinibe

Zanu alcançou mediana de SLP de 33 meses

48% dos pacientes estavam vivos e sem progressão aos 35,3 meses de seguimento



Eficácia de zanubrutinibe

Após 3 anos de seguimento, a maioria (75%) dos pacientes que receberam Zanu permaneciam vivos

	Mediana de SLP	Mediana de SG
Zanubrutinibe¹ <i>(Seguimento 35 meses)</i>	33 meses	75% em 36 meses
Ibrutinibe² <i>(Seguimento 27 meses)</i>	13 meses	23 meses
Acalabrutinibe³ <i>(Seguimento 38 meses)</i>	22 meses	59 meses

Nota: Dados provenientes de comparação indireta

Segurança de zanubrutinibe

Zanu é altamente seletivo resultando em **menor toxicidade** e **maior tolerabilidade**
A **maioria** dos **EAs ocorreram** no **início do tratamento** e **foram manejáveis**

Estudos **BGB-3111-AU-003** e **BGB-3111-206**

EAs mais frequentes foram **laboratoriais** (neutropenia e plaquetopenia), infecção do trato respiratório superior e erupção cutânea

BGB-3111-206: EAs grau ≥ 3 foram **maioria laboratoriais** (neutropenia, anemia e plaquetopenia) e **não houve descontinuação associada a esses eventos**

BGB-3111-206: não houve casos de FA
BGB-3111-AU-003: houve apenas 01 caso novo de FA

Segurança de zanubrutinibe

Estudos Clínicos mostram a **alta seletividade de Zanu** resultando em **menor toxicidade** e **maior tolerabilidade vs. outros iBTKs**

Comparação indireta (censurada pelo tempo) vs. outros iBTKs

Eventos clínicos com **alto impacto** na **QoL** e na **adesão ao tratamento**:

Outros iBTKs

- **Diarreia: Zanu 23%** ^{2;3} *versus* **Acala 35%**⁴ e **Ibruti 46%**⁴
- **Artralgia: Zanu <3%**¹ *versus* **Acala 16%**⁴ e **Ibruti 23%**⁴

Acalabrutinibe

- **Cefaleia: Zanu 13%** ³ *versus* **Acala 39%**⁴

Zanu após toxicidade por Acala ou Ibruti

Resultados preliminares do **estudo de Fase 2** de **zanu** em pacientes com malignidades de células B **previamente** tratadas intolerantes a **ibruti e/ou acala**⁵

Os EAs surgidos em vigência de acala ou ibruti não recorreram em mais de 70% dos casos nos pacientes expostos ao Zanu⁵

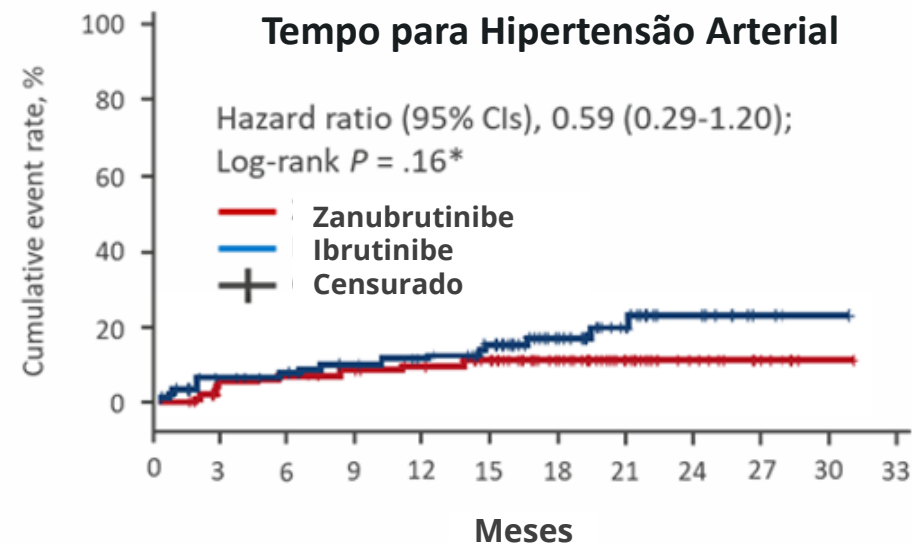
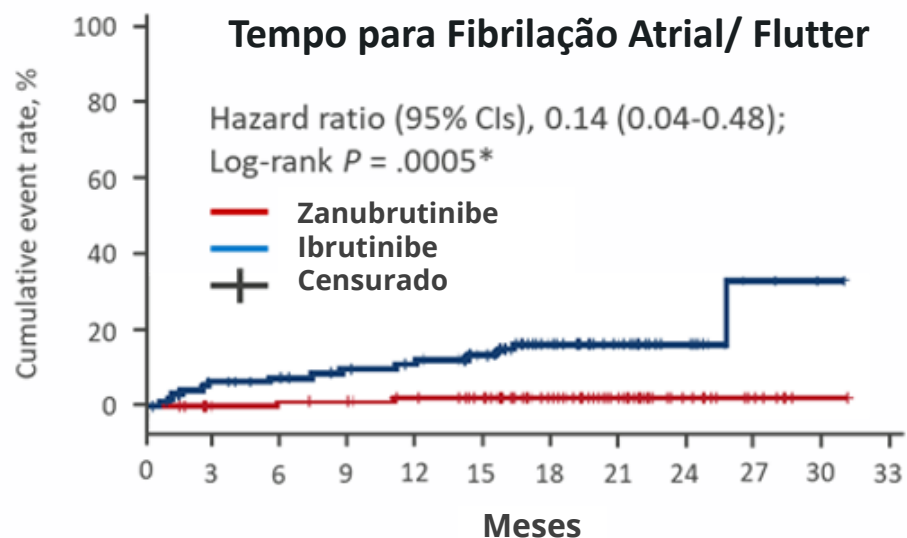
EAs: Eventos Adversos FA: Fibrilação Atrial; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; iBTK: Inibidores da tirosina quinase de Bruton; QoL: Qualidade de Vida

Fonte: 1. Tam CS. Blood. 2019;134(11):851-859. 2. Song Y. Blood. 2022; 139 (21): 3148-3158. 3. Zhou K. J Hematol Oncol. 2021;14(167). 4. Shirley M. Targeted Oncology (2022) 17:69–84. 5. Mazyar Shadman Blood 2021; 138 (Supplement 1): 1410

Segurança de zanubrutinibe

ESTUDO ASPEN (MW) | FASE 3 Head-to-Head

Zanu mostrou **redução significativa** no surgimento de **FA, HAS e diarreia** vs. Ibruti



Descontinuação por toxicidade: Zanu 8,9% vs. Ibruti 19,4%

FA: Zanu 7,9% versus Ibruti 23,5%

Diarreia: Zanu 21,8% versus Ibruti 34,7%

HAS: Zanu 14,9% versus Ibruti 25,5%

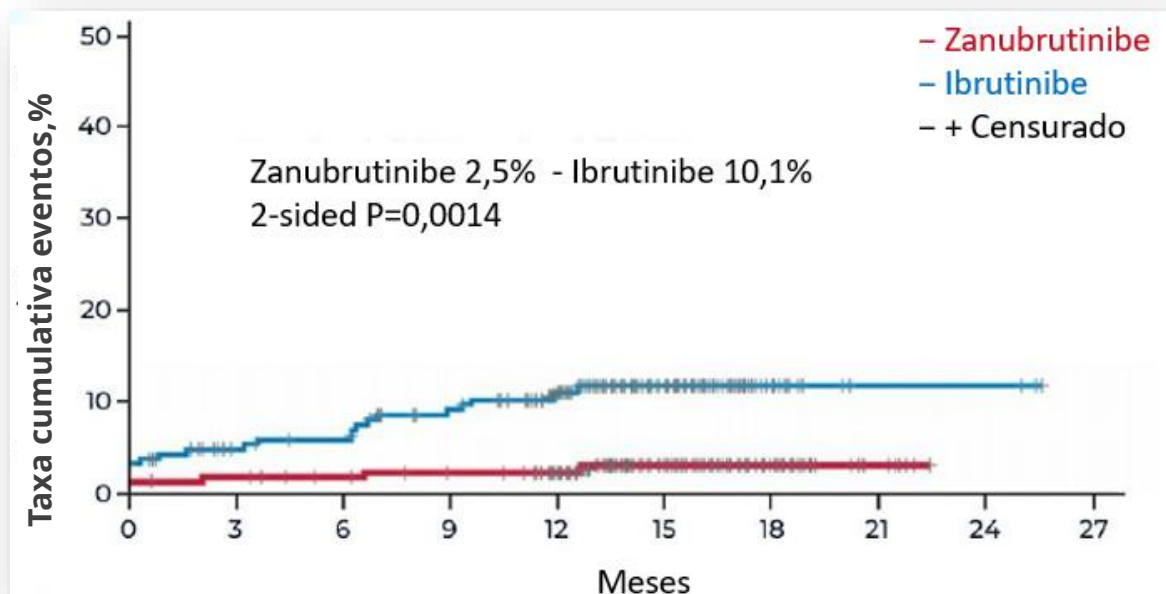
Sangramento maior: Zanu 7,9% versus Ibruti 12,2%

As infecções foram semelhantes para os dois iBTKs

Segurança de zanubrutinibe

ESTUDO ALPINE (LLC) | FASE 3 Head-to-Head Zanu possui menor toxicidade e maior segurança vs. Ibruti

Tempo para Fibrilação Atrial/ Flutter

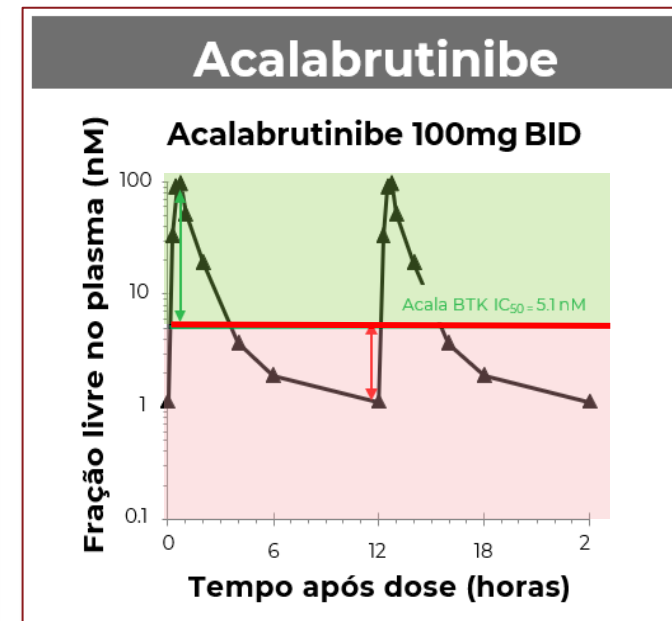
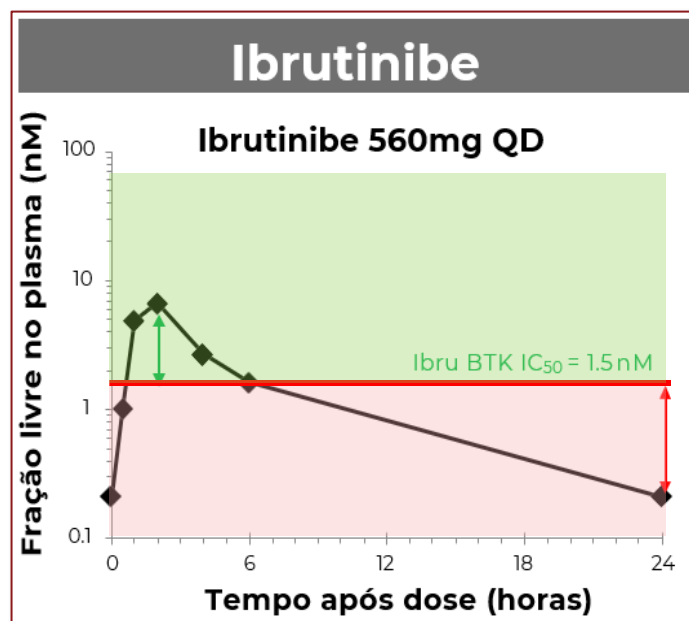
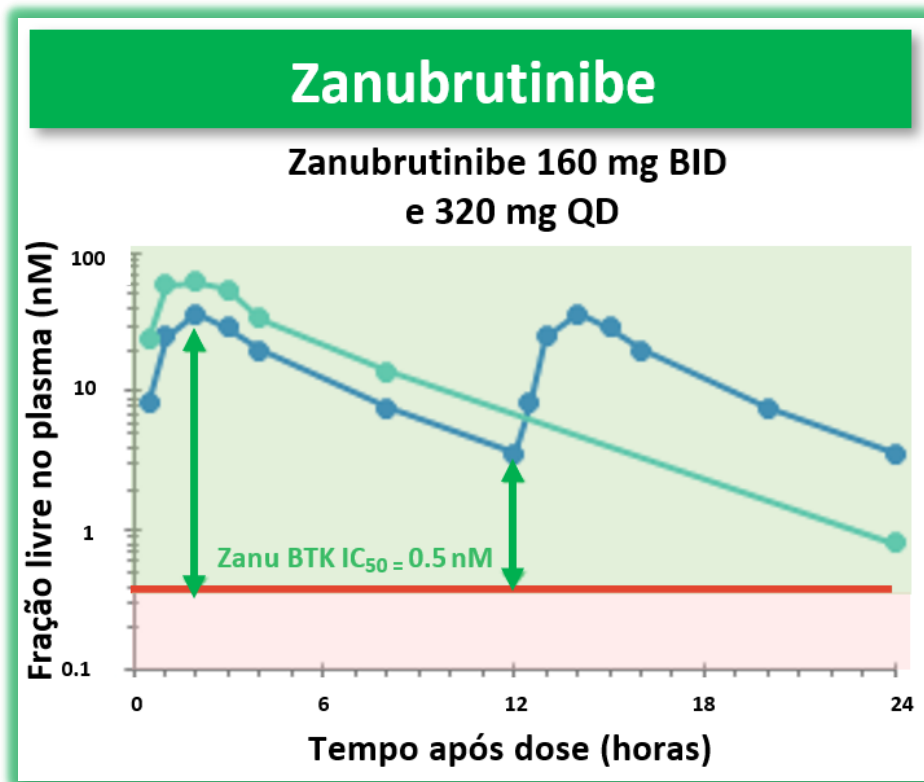


**Descontinuação por toxicidade:
Zanu 7,8% vs. Ibruti 13,0%**

- ❑ **FA: Zanu 7,9% versus Ibruti 23,5%**
 - ❑ **Sangramento maior: Zanu 2,9% versus Ibruti 3,9%**
 - ❑ **Infecções Grau ≥ 3 : Zanu 12,7% versus Ibruti 17,9%**
- Houve menos mortes por EAs com Zanu (3,9%)
vs. Ibruti (5,8%)**

Características farmacológicas

Zanu mantém 24 horas de inibição sustentada se mantendo acima do nível terapêutico, ao contrário dos outros iBTKs



Nota: Dados provenientes de comparação indireta

iBTK: inibidor da tirosina quinase de Bruton

Fonte: 1. Tam C, et al. Blood. 2015;126(23):832. 2. Seymour JF, et al. Hematol Oncol. 2017;35:234-5. 3. Advani R, et al. J Clin Oncol. 2013 Jan 1;31(1):88-94. 4. Byrd JC, et al. N Engl J Med. 2016 Jan 28;374(4):323-32. 5. Tam CS, et al. Blood. 2020 Oct 29;136(18):2038-2050.

Características farmacológicas

Zanu permite **maior flexibilidade** e **menor interação medicamentosa vs. outros iBTKs**¹⁻³

Uso concomitante	Zanu
ACOs incluindo AVKs Ex.: Warfarina	✓
IBPs e Anti-H2 Omeprazol Esomeprazol Pantoprazol Lanzoprazol Rebeprazol Ranitidina Cimetidina Famotidina	✓
Inibidores potentes da CYP3A Ex.: Claritromicina	!

Flexibilidade e Comodidade posológica

Zanu pode ser administrado com ou sem alimentos, 01x/dia ou 02x/dia

Considerações finais

1

Bloqueio sustentável da BTK no nível terapêutico em 24h

Bloqueio completo e contínuo da BTK

Flexibilidade posológica (1x/dia ou 2x/dia)

2

Eficácia comprovada em pacientes com LCM R/R

**84% de TRG
33 meses de SLP**

3

Bom perfil de segurança e EAs manejáveis

**Menos EAs de interesse
Menor taxa de descontinuação**

4

Menor interação medicamentosa vs. outros iBTKs

**Maior comodidade posológica
Maior segurança medicamentosa**



Economia de recursos de 25% vs. ibrutinibe, sendo mais uma opção com melhor custo comparado ao inibidor de iBTK de 1º geração

Avaliação Econômica

Haline Bianca Fujita

Gerente de Estratégia de Acesso e Farmacoeconomia na Zodiac

Endosso e apoio:

ABHH[®]
Associação Brasileira
de Hematologia, Hemoterapia
e Terapia Celular

Avaliação Econômica | Análise de Custo-Minimização

Parâmetros considerados

Tipo de Análise

Custo-Minimização

Perspectiva

Sistema Suplementar de Saúde

Tecnologia Proposta

Zanubrutinibe (novo iBTK 2º geração)

Horizonte de tempo

01 ano

População

Pacientes adultos com LCM R/R

Desfechos Clínicos

Foi considerada eficácia semelhante entre os iBTKs

Comparadores

Ibrutinibe (iBTK 1º geração)
Acalabrutinibe (iBTK 2º geração)

Desfechos Econômicos

Custos aquisição dos medicamentos (CMED PF 18%);
Custos monitoramento; Custos manejo de EAs

Avaliação Econômica | Análise de Custo-Minimização – Resultado vs. Ibruti

Zanu resultou em economia de 25% vs. ibrutinibe no tratamento de LCM R/R, sendo mais uma opção com melhor custo comparado ao iBTK de 1ª geração

Parâmetros	Zanubrutinibe	Ibrutinibe	Diferença	% Redução
Aquisição dos Medicamentos	R\$ 589.479,80	R\$ 785.973,15	- R\$ 196.493,35	- 25%
Monitoramento	R\$ 5.480,44	R\$ 5.480,44	-	-
Manejo de Eventos Adversos	R\$ 843,50	R\$ 684,58	R\$ 158,91	Não significativo
TOTAL	R\$ 595.795,87	R\$ 792.130,51	- R\$ 196.334,64	- 25%

Avaliação Econômica | Análise de Custo-Minimização – Resultado vs. Acala

Zanu é equiparável ao custo de tratamento de acalabrutinibe, sendo mais uma opção com melhor custo comparado ao iBTK de 1ª geração

Parâmetros	Zanubrutinibe	Acalabrutinibe	Diferença	% Redução
Aquisição dos Medicamentos	R\$ 589.479,80	R\$ 589.479,80	-	-
Monitoramento	R\$ 5.480,44	R\$ 5.480,44	-	-
Manejo de Eventos Adversos	R\$ 843,50	R\$ 660,43	R\$ 183,07	Não significativo
TOTAL	R\$ 595.795,87	R\$ 595.613,62	R\$ 183,07	0,03%

Diferença de custo relacionados aos EAs é irrelevante, dado que representa menos de 0,03% dos custos totais com zanubrutinibe.

A frequência de EAs é derivada de ECs distintos (não de comparação direta ou meta-análise) podendo haver imprecisões.

Portanto, **é plausível assumir uma paridade de custo entre zanubrutinibe e acalabrutinibe no tratamento de pacientes com LCM R/R**

Avaliação Econômica | Análise de Impacto Orçamentário

Parâmetros considerados

Tipo de Análise

Impacto orçamentário

Perspectiva

Sistema Suplementar de Saúde

Tecnologia Proposta

Zanubrutinibe (novo iBTK 2º geração)

Horizonte de tempo

05 anos

Comparadores

Ibrutinibe (iBTK 1º geração)
Acalabrutinibe (iBTK 2º geração)

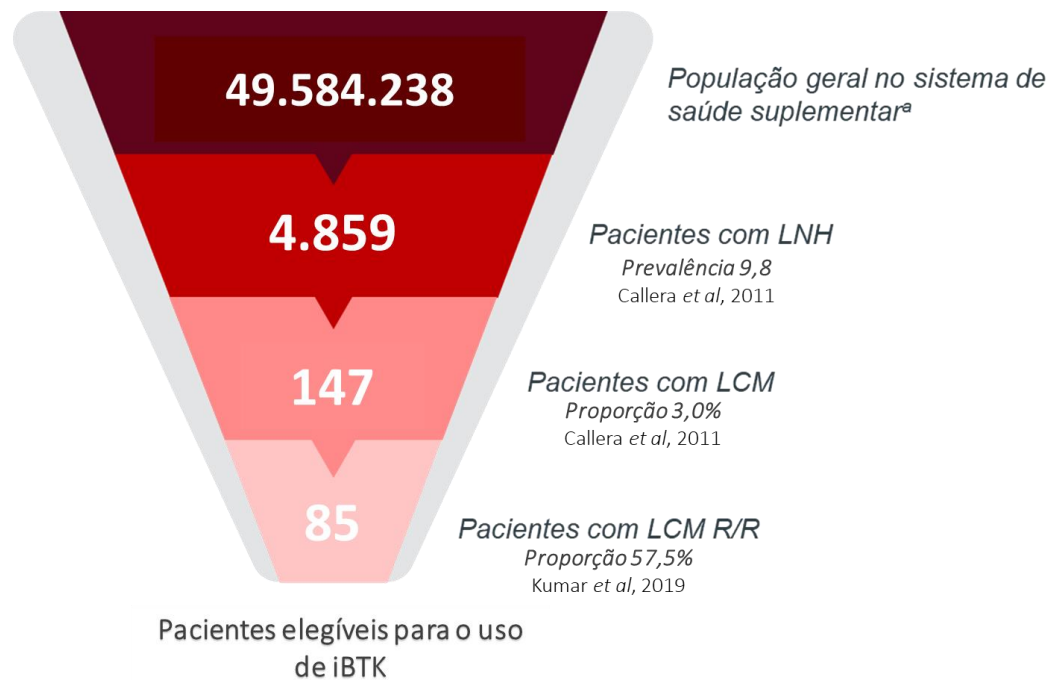
Desfechos Econômicos

Custos aquisição dos medicamentos (CMED PF 18%);
Custos monitoramento; Custos manejo de EAs

Avaliação Econômica | Análise de Impacto Orçamentário – vs. Ibruti

Parâmetros considerados

Estimativa população elegível



Estimativa de participação de mercado

Cenário vs. Ibrutinibe

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Zanubrutinibe	0%	0%	0%	0%	0%
Ibrutinibe	100%	100%	100%	100%	100%

Cenário projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Zanubrutinibe	16%	30%	40%	45%	50%
Ibrutinibe	84%	70%	60%	55%	50%

Avaliação Econômica | Análise de Impacto Orçamentário – Resultado vs. Ibruti

Zanu mostrou **economia** de recursos vs. Ibrutinibe (iBTK de 1ª geração)

Quanto maior a participação de Zanu, maior economia é observada

Cenário projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Zanubrutinibe	16%	30%	40%	45%	50%
Ibrutinibe	84%	70%	60%	55%	50%

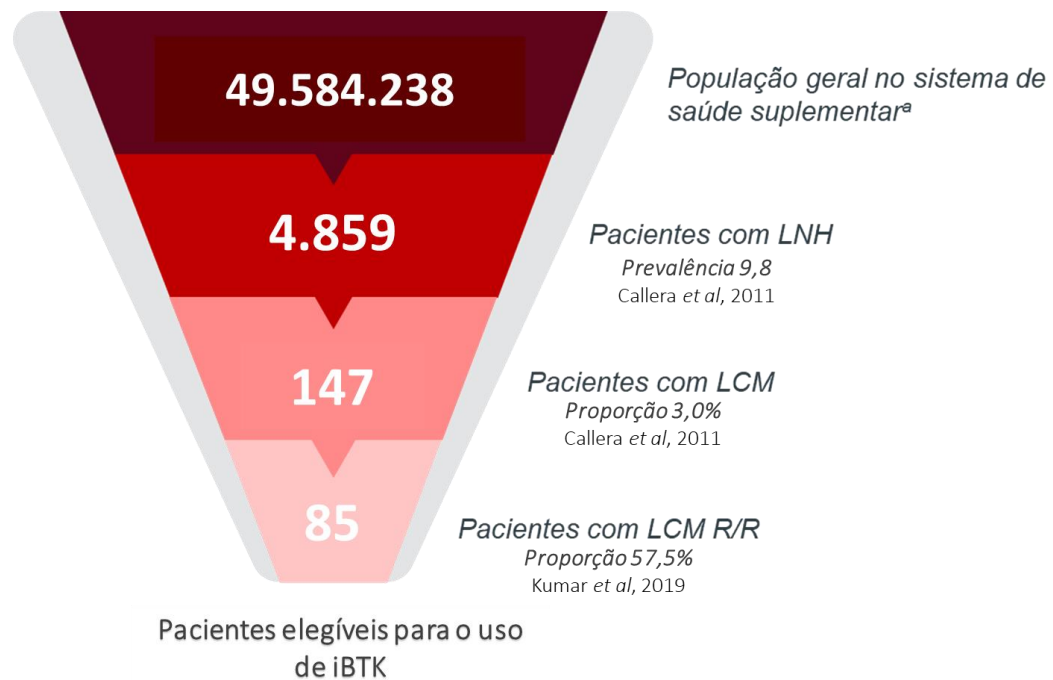
Parâmetros	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Cenário Atual	R\$ 68.123.882	R\$ 68.916.020	R\$ 69.708.158	R\$ 70.500.297	R\$ 71.292.435	R\$ 348.540.792
Cenário Projetado	R\$ 65.422.320	R\$ 63.791.691	R\$ 62.797.186	R\$ 62.637.102	R\$ 62.457.385	R\$ 317.105.686
Diferença	-R\$ 2.701.562	-R\$ 5.124.329	-R\$ 6.910.972	-R\$ 7.863.194	-R\$ 8.835.050	-R\$ 31.435.106

**Economia de aprox. 31.4 milhões
no acumulado de 5 anos**

Avaliação Econômica | Análise de Impacto Orçamentário – Resultado vs. Ibruti e Acala

Parâmetros considerados

Estimativa população elegível



Estimativa de participação de mercado

Cenário vs. Ibrutinibe e Acalabrutinibe

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Zanubrutinibe	0%	0%	0%	0%	0%
Ibrutinibe	84%	70%	60%	55%	50%
Acalabrutinibe	16%	30%	40%	45%	50%

Cenário projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Zanubrutinibe	2%	14%	23%	29%	35%
Ibrutinibe	83%	68%	53%	45%	38%
Acalabrutinibe	15%	18%	24%	26%	27%

Avaliação Econômica | Análise de Impacto Orçamentário – Resultado vs. Ibruti e Acala

Zanu mostrou **economia** de recursos frente ao cenário atual de tratamentos (iBTKs) disponíveis no Rol da ANS. **Quanto maior a participação de Zanu, maior economia** é observada

Cenário projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Zanubrutinibe	2%	14%	23%	29%	35%
Ibrutinibe	83%	68%	53%	45%	38%
Acalabrutinibe	15%	18%	24%	26%	27%

Parâmetros	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Cenário Atual	R\$ 65.419.801	R\$ 63.786.913	R\$ 62.790.742	R\$ 62.629.771	R\$ 62.449.147	R\$ 317.076.375
Cenário Projetado	R\$ 65.251.111	R\$ 63.447.203	R\$ 61.583.900	R\$ 60.885.490	R\$ 60.332.525	R\$ 311.500.228
Diferença	-R\$ 168.690	-R\$ 339.711	-R\$ 1.206.843	-R\$ 1.744.281	-R\$ 2.116.622	-R\$ 5.576.147

**Economia de aprox. 5.5 milhões
no acumulado de 5 anos**

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Proposta de Diretriz de Utilização – **DUT**

Tecnologia em Saúde	Zanubrutinibe
Tipo de tecnologia em saúde	Medicamento
DUT sugerida	Tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) que receberam pelo menos uma terapia anterior

Considerações finais | ZANUBRUTINIBE para o tratamento de linfoma de células do manto

MOTIVOS PARA A INCLUSÃO DE ZANUBRUTINIBE NO ROL DA ANS



Nova opção **mais segura** e **tolerável**, com **maior flexibilidade** e **conforto posológico** vs. outros iBTKs disponíveis¹⁻⁶



Recomendada pela **agência de ATS australiana (PBAC)** e **diretrizes de tratamento internacionais**^{7,8}



Sem necessidade de **alteração da capacidade instalada** ou **alteração do fluxo de tratamento**



Promove economia vs. o **cenário atual de iBTKs incluídos na ANS**

iBTK: inibidores de tirosina quinase de Bruton.

Fonte: 1. Tam CS. Blood. 2019;134(11):851-859. 2. Song Y. Blood. 2022; 139 (21): 3148-3158. 4. Bula ANVISA zanubrutinibe, 2022. 5. Bond DA, Maddocks KJ. Vol. 34, Hematology/Oncology Clinics of North America. W.B. Saunders; 2020. p. 903-21. 6. Lee HH, et al. (2020). PLoS ONE 15(9): e0239740. 7. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/12891L-13041J>. 8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) for B-cell Lymphomas V.5.2021.

UAT 61

ZANUBRUTINIBE PARA O TRATAMENTO DO LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

11ª REUNIÃO TÉCNICA DA COMISSÃO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

16/11/2022

- **Protocolo:** 2022.2.000090
- **Nº UAT:** 61
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Zanubrutinibe
- **Indicação de uso:** Tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) que receberam pelo menos uma terapia anterior. Cabe informar que o LCM é uma doença rara
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol para a mesma indicação de uso:** Ibrutinibe e Acalabrutinibe

PERGUNTA DE PESQUISA

Zanubrutinibe é eficaz e seguro para o tratamento de adultos com linfoma de células do manto (LCM) recidivado ou refratário (que receberam pelo menos uma terapia anterior) quando comparado ao Ibrutinibe e Acalabrutinibe?

P (população)	Pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) recidivado ou refratário (que receberam pelo menos uma terapia anterior)
I (intervenção)	Zanubrutinibe, associado ou não ao tratamento de suporte
C (comparadores)	Placebo, tratamento de suporte ou tecnologias constantes no rol da ANS (Ibrutinibe e Acalabrutinibe), associadas ou não ao tratamento de suporte
O (desfecho)	Primários: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos graves Secundários: quaisquer eventos adversos, qualidade de vida, taxa de resposta tumoral global (completa e parcial)
T (tipos de estudos)	Ensaio clínico randomizado (ECR); na ausência dos mesmos, foram considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais)

Estudo (Autor, ano)	Song 2020 Ensaio clínico fase II	Tam 2021 Ensaio clínico fase I/II
País	13 centros China	24 centros Seis países
População de interesse (n)	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos (entre 18 e 75 anos) com diagnóstico confirmado de LCM. • Superexpressão de ciclina D1, translocação t (11;14) ou ambas, confirmadas por biópsia recente. • Que já tenham recebido pelo menos uma linha de terapia e recidivaram ou foram refratários (não atingiram resposta parcial nem completa) ao último regime de tratamento. • ECOG 0, 1 ou 2. • Funções adequadas dos órgãos. • 86 participantes incluídos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico confirmado de LCM recidivado ou refratário sem exposição prévia a inibidores de BTK. • ECOG 0 a 2. • Funções hematológica, renal e do fígado normais no início do estudo. • 32 participantes incluídos.
Intervenção (n)	<p>Todos os participantes receberam zanubrutinibe (administração oral) em monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg duas vezes ao dia; • Ciclos de 28 dias; • Por 3 anos ou até a progressão da doença, morte, retirada do consentimento, finalização do estudo ou toxicidade inaceitável para o participante. 	<p>Zanubrutinibe (administração oral) em monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 participantes receberam 320mg uma vez ao dia; • 14 participantes receberam 160mg duas vezes ao dia; • Ciclos de 28 dias.

Análise baseada em dois estudos clínicos (sem grupo controle):

- fase II (Song 2020)
- fase I/II (Tam 2021)

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Análise baseada em dois estudos clínicos (sem grupo controle):

- fase II (Song 2020)
- fase I/II (Tam 2021)

Comparadores (n)	Não houve grupo comparador	Não houve grupo comparador
Desfechos e <i>time point</i> de avaliação (conforme relatado pelo estudo)	<p>Primário</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de resposta tumoral (avaliada por um comitê independente). 	<p>Primário</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número de participantes com eventos adversos.
	<p>Secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida livre de progressão; • Tempo para resposta; • Duração da resposta; • Resposta tumoral (avaliada pelo investigador); • Número de participantes experienciando eventos adversos relacionados ao tratamento; • Número de participantes experienciando eventos adversos levando a descontinuação do tratamento. <p>Todos os desfechos secundários foram avaliados após 6 meses e 6 anos de tratamento.</p>	<p>Secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de resposta tumoral; • Taxa de resposta completa; • Melhor resposta ou resposta parcial; • Sobrevida livre de progressão; • Sobrevida global; • Duração da resposta; • Número de participantes com mais de 75% de ocupação de tirosina quinase de Bruton (BTK). <p>Todos os desfechos secundários foram avaliados após 7 meses e 6 anos de tratamento.</p>
Financiamento	BeiGene (Beijing) Co., Ltd	BeiGene (Beijing) Co., Ltd

Quadro 14. Resultados, por desfecho, na análise do PARECERISTAS.




Desfechos	Resultados	
	Song 2020	Tam 2021
Sobrevida global	<ul style="list-style-type: none"> 18 meses: 84,1% 36 meses: 74,8% (IC 95% 63,7 a 83) 	<ul style="list-style-type: none"> 12 meses: 83% 24 meses: 64,4%
Sobrevida livre de progressão	<ul style="list-style-type: none"> 12 meses: 75,5% (IC 95% 36,2 a 58,1) 36 meses: 47,6% (IC 95% 36,2 a 58,1) 	<ul style="list-style-type: none"> 6 meses: 87,3% 12 meses: 73%
Eventos adversos graves	<ul style="list-style-type: none"> Participantes com ≥ 1 evento grave: 34/86 (41,9%) Eventos mais comuns: neutropenia (19,8%), infecção pulmonar (9,3%). 	<ul style="list-style-type: none"> Participantes com ≥ 1 evento grave: 19/32 (59,5%) Eventos mais comuns: infecção (18,8%), anemia (12,5%).
Quaisquer eventos adversos	<ul style="list-style-type: none"> Frequência de participantes com ≥ 1 evento: 83/86 (96,5%) Eventos mais comuns: neutropenia (48,8%), leucopenia (34,9%), infecção do trato respiratório superior (34,9%). 	<ul style="list-style-type: none"> Frequência de participantes com ≥ 1 evento: 19/32 (96,9%) Eventos mais comuns: diarreia (43,8%), contusão (37,5%), constipação (31,3%).
Qualidade de vida	Desfecho não avaliado	Desfecho não avaliado
Resposta tumoral global (completa e parcial)	<ul style="list-style-type: none"> 72/86 (84%; IC 95% 74,2 a 90,8) 	<ul style="list-style-type: none"> 27/32 (84,4%; IC 95% 67,2 a 94,7)

Os resultados descritos foram derivados de estudos clínicos de fases I/II não comparativos.

Importante ressaltar as incertezas relacionadas a esse desenho de estudo na interpretação das estimativas de eficácia e segurança.

QUALIDADE METODOLÓGICA

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida global	Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida livre de progressão	Blinding of participants and personnel (performance bias): Eventos adversos graves	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualquer evento adverso	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualidade de vida	Blinding of participants and personnel (performance bias): Resposta tumoral objetiva	Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida global	Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida livre de progressão	Blinding of outcome assessment (detection bias): Eventos adversos graves	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualquer evento adverso	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualidade de vida	Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida global	Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida livre de progressão	Incomplete outcome data (attrition bias): Eventos adversos graves	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualquer evento adverso	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualidade de vida	Incomplete outcome data (attrition bias): Resposta tumoral objetiva	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Song 2020	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tam 2021	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

 alto risco de viés
  baixo risco de viés
  o estudo não avaliou o desfecho

1. Utilizada a 1ª versão da ferramenta RoB da Cochrane.
2. Justificativa: ausência de ferramenta específica para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos fase I/II.
3. O risco de viés foi classificado como alto para maioria dos domínios avaliados.
4. A ferramenta ROBINS-I, utilizada pelo proponente, apresenta alguns itens que não são passíveis de serem respondidos em caso de estudos de braço único, esta limitação pode superestimar a qualidade ou subestimar o risco de viés dos estudos.

Zanubrutinibe para o tratamento de pacientes com linfoma de células do manto (LCM) recidivado ou refratário

População: adultos com linfoma de células do manto (LCM) recidivado ou refratário (que receberam pelo menos uma terapia anterior).

Contexto: ambulatorial

Intervenção: zanubrutinibe, associado ou não a tratamento de suporte

Comparação: -

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI) Risco com zanubrutinibe	Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
Sobrevida global 24 meses	64,4% vivos após 24 meses	-	32 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	Há incertezas sobre o efeito do zanubrutinibe.
36 meses	74,8% vivos após 36 meses	-	86 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	Há incertezas sobre o efeito do zanubrutinibe.
Sobrevida livre de progressão (36 meses)	47,6% dos participantes livres de progressão	-	86 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	Há incertezas sobre o efeito do zanubrutinibe.
Eventos adversos graves (36 meses)	41,9% dos participantes apresentaram pelo menos um evento adverso grave	-	86 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	Há incertezas sobre o efeito do zanubrutinibe.
Quaisquer eventos adversos (36 meses)	96,5% dos participantes apresentaram pelo menos um evento adverso	-	86 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	Há incertezas sobre o efeito do zanubrutinibe.
Resposta tumoral global (completa e parcial) (18 meses)	84% dos participantes obtiveram resposta tumoral global	-	86 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	Há incertezas sobre o efeito do zanubrutinibe.

Ainda não há uma versão específica da ferramenta GRADE para avaliar a certeza das evidências originadas de ensaios clínicos fase I/II sem grupo comparador. Contudo, para fins de avaliação crítica do documento apresentado pelo proponente, o GRADE foi adaptado considerando essa especificidade. A avaliação da certeza da evidência realizada neste RAC apresenta **limitações relacionadas à ausência de grupo comparador dos ensaios clínicos fase I/II incluídos, o que impede o completo julgamento dos seguintes domínios do GRADE:**

- imprecisão, evidências indiretas (indirectness) e inconsistência, e adiciona incertezas às estimativas de eficácia e segurança da tecnologia avaliada.

A certeza da evidência foi classificada como muito baixa para todos os desfechos (sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos graves, quaisquer eventos adversos e resposta tumoral global) devido às **limitações relacionadas ao desenho de estudo incluído (sem grupo comparador).**

- Sugere-se uma **interpretação cautelosa** dos achados devido às incertezas das estimativas de eficácia, segurança e custo-efetividade associadas a ausência de estudos comparativos.
- Para adultos com linfoma de células do manto recidivado ou refratário (que receberam pelo menos uma terapia anterior) há **evidências de certeza muito baixa**, originadas de dois ensaios clínicos fase I/II (sem grupo comparador), sobre os efeitos do zanubrutinibe para sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos graves, quaisquer eventos adversos e resposta tumoral global.
- O desfecho qualidade de vida não foi avaliado.
- Para o tratamento do LCM, o medicamento ainda não foi avaliado/ou não tem avaliação concluída pela CONITEC, NICE (Reino Unido) e SMC (Escócia).

CADTH (Canadá) não recomenda reembolso (Jul 27, 2022).

O medicamento foi recomendado pelo PBAC (Austrália) para tratamento do LCM.

- **Tipo de estudo:** custo-minimização
- **Comparadores:** ibrutinibe e acalabrutinibe
- **Diferença de custo estimada:** - R\$ 196.334,41 em comparação ao ibrutinibe e R\$ 183,07 em comparação ao acalabrutinibe
- **Elementos para cautela na interpretação dos resultados:** modelo de custo-minimização foi inapropriado pois considerou a similaridade entre as tecnologias sem reconhecer as incertezas nas estimativas de efetividade, uma vez que não há estudos comparativos entre a tecnologia avaliada e os comparadores utilizados.


AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS (Análise principal)

- **População-alvo calculada pelo método epidemiológico:** 57 pacientes por ano em média
- **Comparadores:** ibrutinibe e acalabrutinibe
- **Difusão:** 6,6% a 33,3% em 5 anos
- **Custos:** custo dos medicamentos na tabela CMED (PF + 18% ICMS)
- **Impacto orçamentário incremental:** - R\$ 1,1 milhão por ano em média





Obrigado!

 DISQUE ANS
0800 701 9656

 Formulário eletrônico
www.gov.br/ans

 Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS

 Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105

 [ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)  [@ANS_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)  [compay/ans_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)  [@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)  [ansreguladoraofic](https://www.youtube.com/ansreguladoraofic)



Zanubrutinibe (BRUKINSA®) para o tratamento de pacientes adultos com Linfoma de Células do Manto (LCM) que receberam pelo menos uma terapia anterior.

ROL – ANS

Novembro de 2022

Declaração de possíveis conflitos de interesses

Mariana Michel Barbosa – Representante da Unimed do Brasil

Consultoria	Ministério da Saúde CCATES/UFMG CGATS/DGITS/SCTIE/MS – Fiotec CONITEC – Avaliação de Tecnologias – OPAS SCMED/ANVISA – OPAS
Financiamento para pesquisa	CNPq/MS- Revisão sistemática sobre a custo-efetividade da atenção domiciliar. CAPES– Caracterização do acesso aos medicamentos no estado de minas gerais: uma análise dos serviços farmacêuticos
Palestras e conferências	Nenhum
Outras fontes de remuneração	UNIMED Belo Horizonte Professora e orientadora do MBA em ATS do HAOC via PROADI - MS

Propostas de DUT apresentadas pelos solicitantes

Proposta 1 – O uso aqui proposto para o tratamento de pacientes adultos com Linfoma de Células do Manto (LCM) que receberam pelo menos uma terapia anterior (recidivado/refratário).

De acordo com a **DUT nº 64**, em relação às terapias antineoplásicas orais, atualizada em **2022**, as terapias disponíveis com indicação específica **para o tratamento de LCM** são o **ibrutinibe** e o **acalabrutinibe**, recomendado para pacientes que receberam **pelo menos uma terapia anterior**.

Mecanismo de ação – O zanubrutinibe é uma enzima inibidora da tirosina quinase de Bruton (BTK).

Indicação de bula ANVISA

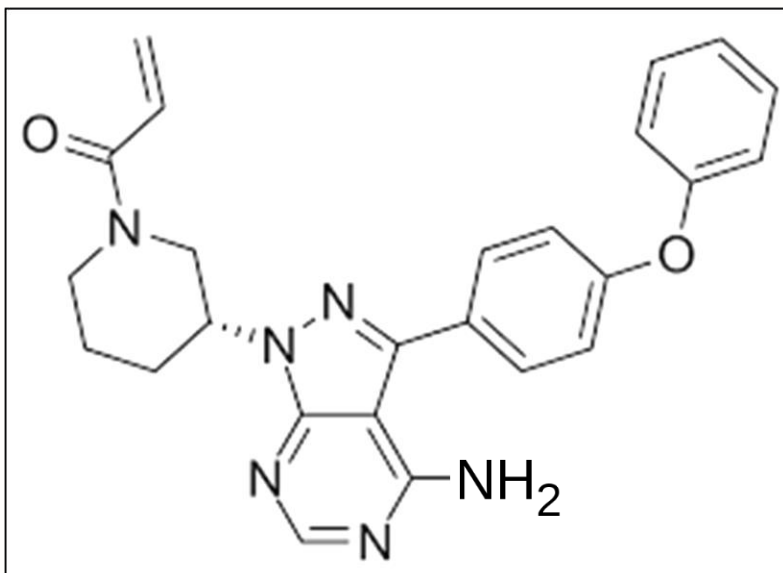
INDICAÇÕES

BRUKINSA® está indicado no tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) que receberam pelo menos uma terapia anterior

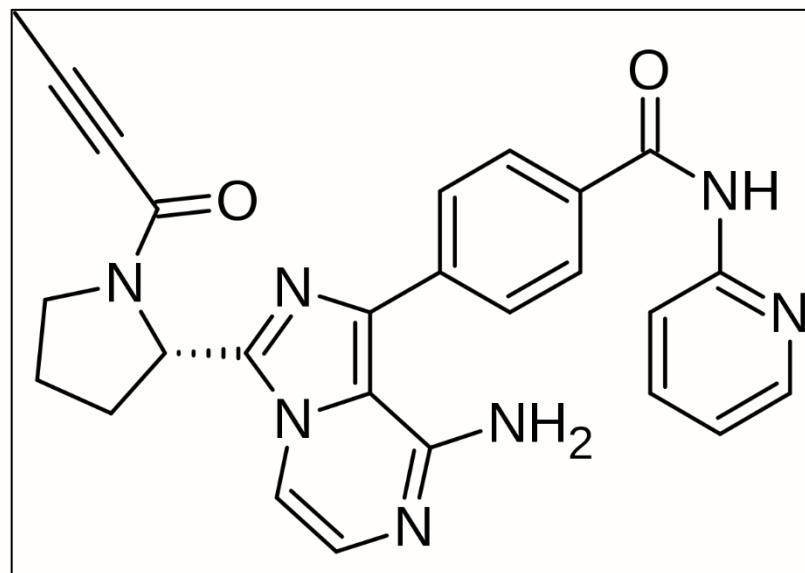
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=BRUKINSA>

Acesso em 25/09/2022

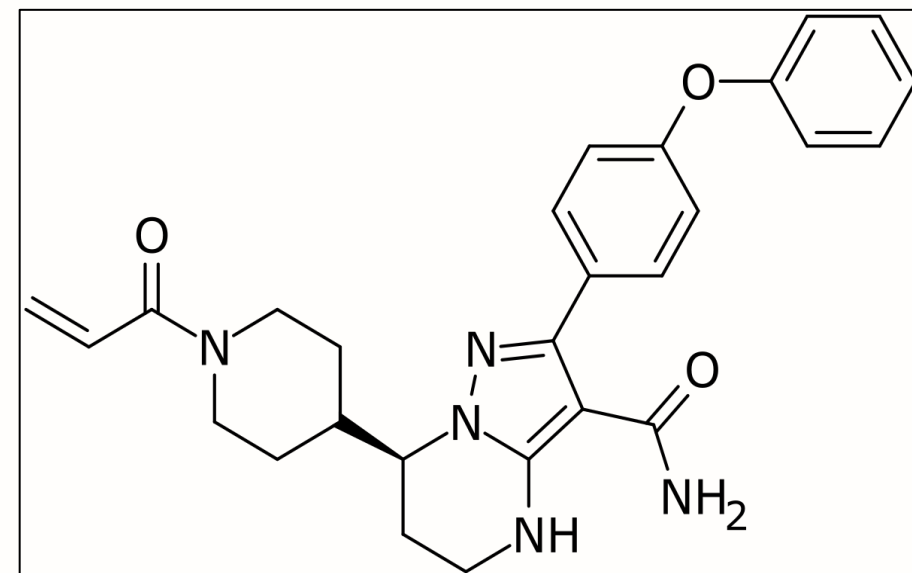
iBTK



Ibrutinibe



Acalabrutinibe



Zanubrutinibe

Racional da busca por novo tratamento

Ibrutinibe

iBTK de 1° geração



Pouca seletividade



Eventos Adversos (EA)



Limitações importantes de uso

Acalabrutinibe

iBTK de 2° geração



Maior seletividade

Incompatibilidade com inibidores de bomba de prótons (IBPs)

Zanubrutinibe

iBTK de 2° geração



Maior seletividade



Hipotética menor toxicidade



Proposta de menor custos

Estudos enviados pelo solicitante para embasar a inclusão no ROL
Foram enviados 6 estudos (7 relatos). Segue análise de cada um →

População (P)	Adultos com LCM que receberam pelo menos uma terapia prévia
Intervenção (I)	Zanubrutinibe
Comparador (C)	Sem restrição
Desfechos (O)	Eficácia: taxa de resposta global, taxa de resposta completa, taxa de resposta parcial, mortalidade, resposta tumoral, qualidade de vida relacionada à saúde.
	Segurança: tipo e frequência de eventos adversos, descontinuação do tratamento por eventos adversos.
Tipos de estudos (T)	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, estudos clínicos randomizados ou não-randomizados, estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos).

Nota: LCM = linfoma de células do manto.

Pergunta: Zanubrutinibe é eficaz e seguro no tratamento de adultos com linfoma de células do manto (LCM) que receberam pelo menos uma terapia prévia?

Estudos enviados pelo solicitante

Ordem	Título e ano	Tipo de estudo	Incluído na análise?
1.	Zanubrutinib for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Blood, 2021	NCT02343120 Fase 1/2, aberto, multicêntrico (24 centros em 6 países)	SIM
2.	Treatment of Patients with Relapsed or Refractory MantleCell Lymphoma with Zanubrutinib, a Selective Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. Clin Cancer Res, 2020	NCT03206970 Fase 2, aberto e multicêntrico (13 centros na China)	SIM
3.	Zanubrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: long-term efficacy and safety results from a phase 2 study. Blood, 2022		SIM
4.	A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood, 2020	A população não atende ao PICO	NÃO
5.	Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinemia: a substudy of the phase 3 ASPEN trial. Blood, 2020	A população não atende ao PICO	NÃO
6.	Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenström macroglobulinemia: 3 years of follow-up. Blood, 2020	A população não atende ao PICO	NÃO
7.	Zanubrutinib (zanu) in patients (pts) with Relapsed/refractory (r/r) mantle cell lymphoma (mcl): long-term efficacy and safety results from a Phase 2 study EHA2021 Virtual Congress	Resumo de congresso	NÃO

Estudo 1

NCT02343120
Tam et al., 2020.

Tipo de estudo	População	Intervenção	Comparador	Resultados
EC fase 1/2, aberto e multicêntrico (24 centros em 6 países)	Adultos com neoplasias malignas de células B (VT ou R/R)	Parte 1: Zanubrutinibe – escalonamento de dose “3+3”. Parte 2: 160 mg duas vezes por dia ou 320 mg uma vez por dia	Sem comparador	TRG: 91% dos pacientes pela avaliação do investigador e 84% pelo CRI. TRC: 31% e 25% dos pacientes pela avaliação do investigador e CRI, respectivamente. DR: 18,5 meses (IC95%: 12,6 – NE). SLP: 21,1 meses (IC95%: 13,2 – NE). SG: 83% e 64,4% em 12 e 24 meses. EA: 96,9% dos pacientes

Análise crítica: Estudo aberto. A população da análise era muito heterogênea e na análise de subgrupo, alguns grupos apresentaram altas taxas de imprecisão. Dois pacientes (6,3%) apresentaram progressão da doença. Não há estudos disponíveis comparando diretamente os iBTKs.

EA: Eventos adversos; EC: Ensaio clínico; R/R = recidivante/refratário; LCM = linfoma de células do manto; NE: Não Estimável; TRG = taxa de resposta global; IC = intervalo de confiança; CRI = Comitê de Revisão Independente; DR = duração de resposta; SLP = sobrevida livre de progressão; SG = sobrevida global; VT: Virgens de tratamento.

Estudo 2

NCT03206970
Song et al., 2020
Song et al., 2022

Tipo de estudo	População	Intervenção	Comparador	Resultados
EC de fase 2, aberto e multicêntrico (13 centros na China)	INCLUÍDOS Adultos com LCM R/R	Zanubrutinibe (160 mg duas vezes por dia)	Sem comparador	TRG: 84% (IC95%: 74,2–90,8; P < 0,0001) por CRI. TRC: 77,9%. DR: NE (IC95%: 24,9 meses - NE), (acompanhamento mediano= 30,6 meses após resposta inicial). SLP: 33,0 meses. SG: 74,8% em 36 meses. EA: grau ≥ 3 foram neutropenia (19,8%) e infecção pulmonar (9,3%).

Análise crítica: Estudo aberto. A população da análise era muito heterogênea e na análise de subgrupo, alguns grupos apresentaram altas taxas de imprecisão, inclusive com IC cruzando a linha de não efeito. Não há estudos disponíveis comparando diretamente os iBTKs.

EA: Eventos adversos; EC: Ensaio clínico; R/R = recidivante/refratário; LCM = linfoma de células do manto; TRG = taxa de resposta global; IC = intervalo de confiança; CRI = Comitê de Revisão Independente; DR = duração de resposta; SLP = sobrevida livre de progressão; SG = sobrevida global.

Agências internacionais

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): **ainda não avaliou o zanubrutinibe** para tratamento de pacientes com LCM, está atualmente avaliando para o tratamento de Macroglobulinemia de Waldenström (MW).
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH): **não recomenda o uso do zanubrutinibe** para e o tratamento de pacientes com LCM recidivado/refratário.
- Haute Autorité de Santé (HAS): apresenta **um documento recusando a autorização de acesso antecipado e um parecer desfavorável ao reembolso do zanubrutinibe** para o tratamento de pacientes com WM.
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC): da Austrália, **aprovou zanubrutinibe** para o tratamento de pacientes com LCM, com critérios.

Impacto orçamentário

Market share inicial do zanubrutinibe **baixo** → **Não compatível com a argumentação** de maior seletividade, melhor perfil farmacológico, menor toxicidade.

Tabela 3. Taxa de difusão no cenário projetado do caso base.

CENÁRIO ATUAL	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Zanubrutinibe	2%	14%	23%	29%	35%
Ibrutinibe	83%	68%	53%	45%	38%
Acalabrutinibe	15%	18%	24%	26%	27%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Market share sem considerar o acalabrutinibe **não se justifica**, pois ele está no rol e é atualmente utilizado.

Tabela 5. Taxa de difusão no cenário projetado do caso alternativo.

CENÁRIO ATUAL	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Zanubrutinibe	16%	30%	40%	45%	50%
Ibrutinibe	84%	70%	60%	55%	50%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Impacto orçamentário

Tabela 9. Resultados de impacto orçamentário do caso base.

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Atual	R\$ 65.419.801	R\$ 63.786.913	R\$ 62.790.742	R\$ 62.629.771	R\$ 62.449.147	R\$ 317.076.375
Projetado	R\$ 65.251.111	R\$ 63.447.203	R\$ 61.583.900	R\$ 60.885.490	R\$ 60.332.525	R\$ 311.500.228
Incremental	-R\$ 168.690	-R\$ 339.711	-R\$ 1.206.843	-R\$ 1.744.281	-R\$ 2.116.622	-R\$ 5.576.147

Tabela 12. Resultados de impacto orçamentário do caso alternativo.

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Atual	R\$ 68.123.882	R\$ 68.916.020	R\$ 69.708.158	R\$ 70.500.297	R\$ 71.292.435	R\$ 348.540.792
Projetado	R\$ 65.422.320	R\$ 63.791.691	R\$ 62.797.186	R\$ 62.637.102	R\$ 62.457.385	R\$ 317.105.686
Incremental	-R\$ 2.701.562	-R\$ 5.124.329	-R\$ 6.910.972	-R\$ 7.863.194	-R\$ 8.835.050	-R\$ 31.435.106

Avaliação de eficiência

Análise de custo-minimização sem nenhum estudo que **comprove** pelo menos a **não inferioridade** do zanubrutinibe em relação aos medicamentos iBTK incluídos no ROL da ANS.

Tabela 1. Posologia dos medicamentos para a indicação proposta

MEDICAMENTO	MG/CÁPSULA	DOSE DIÁRIA	DOSE SEMANAL	Nº CÁPSULAS SEMANA	FONTE
Zanubrutinibe	80 mg	320 mg	2.240 mg	28	Bula Brukinsa (15)
Ibrutinibe	140 mg	560 mg	3.920 mg	28	Bula Imbruvica (13)
Acalabrutinibe	100 mg	200 mg	1.400 mg	14	Bula Calquence (14)

Tabela 2. Custos de aquisição dos medicamentos.

MEDICAMENTO	APRESENTAÇÃO	PREÇO (R\$) POR APRESENTAÇÃO (PF 18%)	PREÇO (R\$) POR CÁPSULA (PF 18%)	FONTE
Zanubrutinibe	80mg x 120 cápsulas	R\$ 47.666,83	R\$ 397,22	CMED, 06/2022 (16)
Ibrutinibe	140mg x 120 cápsulas	R\$ 63.555,78	R\$ 529,63	CMED, 06/2022 (16)
Acalabrutinibe	100mg x 60 cápsulas	R\$ 47.666,83	R\$ 794,45	CMED, 06/2022 (16)

Nota: PF = Preço Fábrica; CMED = Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

Avaliação de eficiência

EVENTOS ADVERSOS	ZANUBRUTINIBE	IBRUTINIBE	ACALABRUTINIBE	VALOR ORIGINAL	VALOR INFLACIONADO PARA 2022	FONTE
Neutropenia	12,5%	16,2%	10,5%	R\$ 1.343,71	R\$ 1.343,71	ANS, 2020
Leucopenia	5,4%			R\$ 1.343,71	R\$ 1.343,71	ANS, 2020
Trombocitopenia	7,1%	10,8%		R\$ 2.593,20	R\$ 2.593,20	ANS, 2020
Anemia	8,0%		10,5%	R\$ 4.350,53	R\$ 4.350,53	ANS, 2020
Hipertensão				R\$ 325,30	R\$ 325,30	ANS, 2020
Infecção pulmonar/pneumonia	6,3%		5,6%	R\$ 816,86	R\$ 1.124,00	ANS, 2016
Diarreia		6,3%		R\$ 1.860,65	R\$ 1.860,65	ANS, 2020
Dor abdominal		5,4%		R\$ 927,67	R\$ 1.276,48	ANS, 2016

As frequências dos eventos adversos foram dos estudos pivotais que tiveram tempos diferentes de seguimentos e deveriam ter sido ajustados para 1 ano.

Eventos Adversos

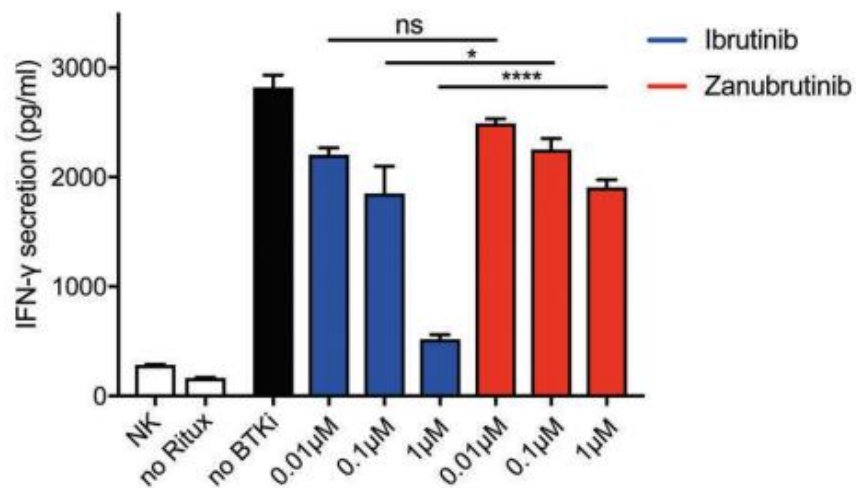
A

Enzyme	IC ₅₀ (nM)		
	Ibrutinib	Zanubrutinib	Zanu/Ibru
BTK	0.18	0.3	1.7
ITK	3	56	18.7
Selectivity	17	187	

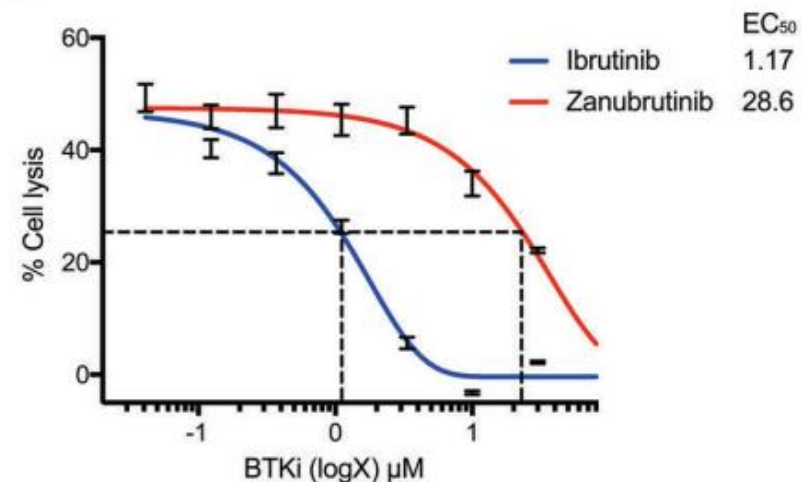
B

Targets	Assays	IC ₅₀ (nM)		
		Ibrutinib	Zanurutinib	Zanu/Ibru
BTK	BTK-pY223	3.5	1.8	0.5
	Rec-1 proliferation	0.34	0.36	1.1
	BTK occupation	2.4	2.2	0.9
ITK	ITK occupation	130	3290	25
	p-PLCy1	77	3477	45
	IL-2 production	260	2536	9.8

C



D



Estudo farmacocinético sugere que o zanubrutinibe possa ter menos EA que o ibrutinibe, uma vez que ele tem menor afinidade com o receptor não específico.

Avaliação de eficiência

Tabela 7. Resultados do Cenário 1: Comparação com ibrutinibe

TRATAMENTO	MEDICAMENTO	MONITORAMENTO	EVENTOS ADVERSOS	TOTAL
Zanubrutinibe	R\$ 589.479,80	R\$ 5.480,44	R\$ 843,50	R\$ 595.803,75
Ibrutinibe	R\$ 785.973,15	R\$ 5.480,44	R\$ 684,58	R\$ 792.138,16
Diferença	-R\$ 196.493,35	R\$ 0,00	R\$ 158,91	-R\$ 196.334,41

Note: EA = evento adverso, ACM = análise de custo-minimização.

Tabela 8. Resultados do caso alternativo da ACM.

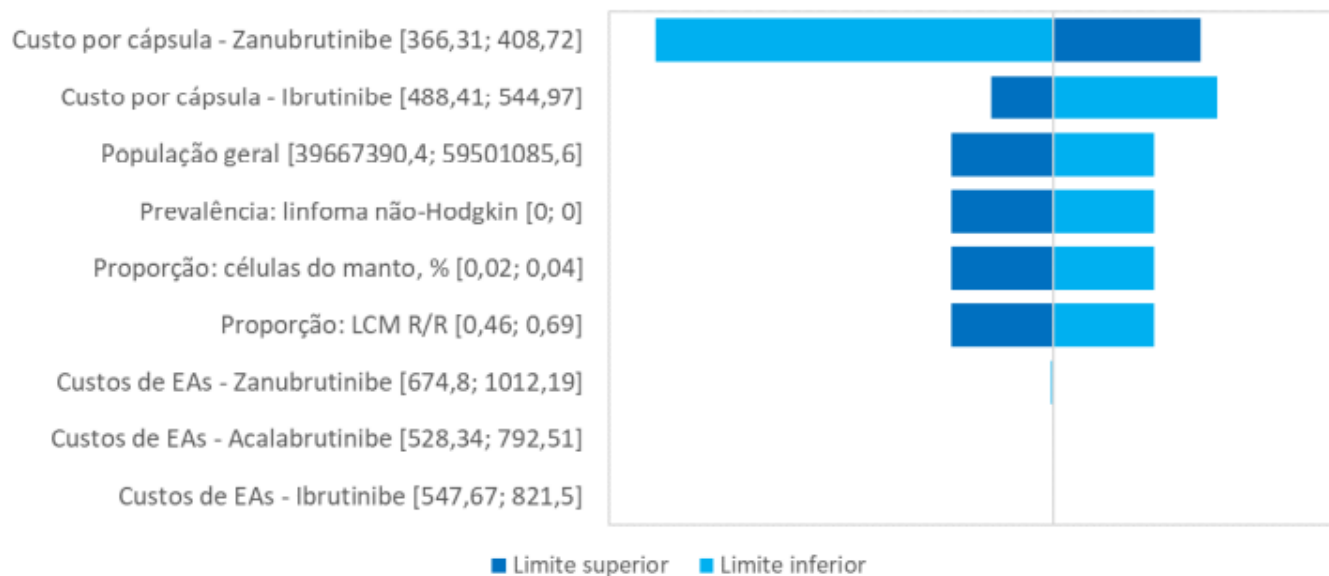
TRATAMENTO	MEDICAMENTO	MONITORAMENTO	EVENTOS ADVERSOS	TOTAL
Zanubrutinibe	R\$ 589.479,80	R\$ 5.480,44	R\$ 843,50	R\$ 595.803,73
Acalabrutinibe	R\$ 589.479,80	R\$ 5.480,44	R\$ 660,43	R\$ 595.620,66
Diferença	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 183,07	R\$ 183,07

Note: EA = evento adverso; ACM = análise de custo-minimização.

Análise de sensibilidade

Na análise do demandante só foram variados pelos Preços Fábrica com o menor (12%) e maior (20%) percentuais de ICMS.

Resultados: ASD



	Valor do IO em 5 anos Inferior		Valor do IO em 5 anos Superior
R\$	6.882.987,87	-R\$	5.663.112,08
R\$	5.543.456,97	-R\$	6.091.532,84



Comentários finais



A evidência é proveniente de 2 estudos fase II, sem comparador.



Não há evidências direta ou indiretamente.



Análise de custo-minimização pode não ser adequada.



Agências internacionais não recomendam o uso do zanubrutinibe.



O zanubrutinibe apresenta custos ligeiramente superior ao acalabrutinibe e custos inferiores ao ibrutinibe.



Inclusão pode gerar economia ou aumento de custos.



Proporção de migração e do preço de cada iBTK.



Há incertezas em relação aos EA



custos com suas resoluções.



Recomendação
Contrário à inclusão no Rol da ANS.

Obrigada



somoscoop

11ª Reunião da COSAÚDE - Discussão de tecnologias

16/11/2022

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
3	AVILA TEIXEIRA VIDAL	MINISTÉRIO DA SAÚDE
4	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
5	CAMILA PEPE	ORIGIN HEALTH
6	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
7	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
8	CASSIO IDE ALVES	CASSIO IDE ALVES
9	CECILIA PESSANHA LIMA	ANS
10	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
11	CLÁUDIA PIRES AMARAL MAIA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA
12	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA
13	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
14	CRISTINA NOBUKO ONO	ANS - AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
15	DANIEL BARAUNA	CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS
16	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
17	DANIELE PINTO DA SILVEIRA	ANS
18	DAVY DOURADO SOUZA SILVA	SECRETARIA NACIONAL DO CONSUMIDOR - MJSP
19	DEISE ARAUJO SOUZA	CNC
20	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E PREVIDÊNCIA
21	FELIPE UMEDA VALLE	ANS (CAECS)
22	FERNANDO SEIXAS ALVES	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
23	FLAVIA CRISTINA CORDEIRO BIESBROECK	ANS

24	GUILHERME BENEDINI DAMIAN	UCB BIOPHARMA
25	GUILHERME FLEURY PERINI	HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN
26	HALINE BIANCA SQUIASSI FUJITA	ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS
27	HAROLDO ZILLIG PORTO	FUNDAÇÃO PROCON-SP
28	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
29	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
30	JORGE VAZ PINTO NETO	ABHH - AMB
31	LORENZO MERLO BANDONI	ASSOCIAÇÃO NACIONAL DAS ADMINISTRADORAS DE BENEFÍCIOS - ANAB
32	LUIS GUILHERME TEIXEIRA DOS SANTOS	CFM
33	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
34	MARIA ALICE MELLO CHAVES	UNIDAS
35	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMEDBH
36	MARTA SUNDFELD	ANS
37	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
38	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
39	PABLO MIBIELLI FREDERICO	ANS - DIPRO
40	PATRICIA GÓES	ANS
41	PAULO ANTONIO OLDANI FELIX	SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA
42	PRISCILA TORRES	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
43	RAFAEL PEDREIRA VINHAS	ANS
44	RENATA DE CAMPOS LOPES DA SILVA	ANS
45	ROGERIO MEDEIROS	CMB CONFEDERAÇÃO SANTAS CASAS E HOSPITAIS FILANTRÓPICOS
46	SILVANA M B KELLES	UNIMED BRASIL - UNIMEDB BH
47	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
48	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA
49	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE