

ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE**CICLO 2019/2020**

RESUMO EXECUTIVO		
Ciclo	2019/2020	
Nº UAT	250	
Fonte	FormRol	
Tecnologia em Saúde	Lenalidomida	
Indicação de uso	Pacientes com anemia dependente de transfusões decorrente de síndrome mielodisplásica de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais	
Tipo de Tecnologia em Saúde	Medicamento	
Tipo de PAR*	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
PAR vinculadas		
Nº de protocolo	Unidade	Proponente
43637.27*BhytElwYY*	9739063	Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda

Legenda:

PAR – Proposta de Atualização do Rol

UAT – Unidade de Análise Técnica

DUT – Diretriz de Utilização

CONTEXTO

Trata-se de proposta de atualização do Rol que tem como objeto a incorporação do medicamento antineoplásico oral Lenalidomida para o tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusões decorrente de síndrome mielodisplásica de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais.

As síndromes mielodisplásicas (SMD) correspondem a um conjunto diverso de desordens hematopoiéticas de caráter clonal, ou seja, que se originam de uma única célula precursora na medula óssea que tenha sofrido alterações moleculares e adquirido capacidade de autorrenovação que resultam em citopenias no sangue periférico e medula óssea hiperclular, com risco de transformação para leucemia mielóide aguda (LMA). A SMD é mais prevalente em homens brancos idosos, especialmente aqueles com idade superior a 70 anos. Sua incidência anual é de 3 a 5 casos para cada 100.000 indivíduos, entretanto nos pacientes adultos com mais de 70 anos a incidência sobe para 20 casos a cada 100.000 indivíduos, muitos deles portadores de comorbidades. A doença é considerada majoritariamente primária com etiologia ainda pouco definida, podendo estar relacionada a diversos fatores, dentre os quais podem ser citados: processos imunológicos, exposição a altos níveis de benzeno, agrotóxicos/solventes, tabagismo e histórico familiar de neoplasias hematológicas. A patogênese da doença secundária pode estar relacionada a terapias que utilizam agentes mielotóxicos, como a quimioterapia e a radioterapia.

Pacientes com SMD, em geral, têm alta carga sintomática e risco de morte por complicações das citopenias e LMA. O desfecho dos pacientes com SMD é bastante variável com mediana de sobrevida variando entre mais de 5 anos a menos de 6 meses. O diagnóstico e o prognóstico individualizado são essenciais para a escolha do tratamento adequado e neste contexto, a classificação das SMDs em subtipos distintos assume um importante papel. O sistema estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) tornou-se o padrão para a classificação. Os pacientes podem ainda, ser reagrupados em cinco classes de risco (muito baixo, baixo, intermediário, alto e muito alto), que diferem sobretudo no risco de desenvolvimento de LMA e tempo de sobrevida. A principal classificação dos pacientes em grupos de risco é baseada no Sistema Internacional de Escore Prognóstico Revisado (IPSS-R). Os fatores prognósticos considerados para esta avaliação correspondem aos dados de citogenética, contagem de blastos, número e gravidade de citopenias. Antes da revisão, o IPSS original classificava os pacientes em: risco baixo, risco intermediário-1, risco intermediário-2 e risco alto. A determinação do grupo de risco de cada paciente é muito importante na escolha do tratamento, visto que a abordagem terapêutica difere de acordo com o prognóstico.

Os objetivos terapêuticos dos pacientes com SMD são reduzir os sintomas associados à doença e seu risco de progressão ou morte, melhorando assim a quantidade e qualidade de vida. Como a mediana de idade ao diagnóstico é de cerca de 70 anos, os pacientes frequentemente apresentam comorbidades que podem influenciar os desfechos e abordagens terapêuticas. As opções terapêuticas para SMD incluem: cuidados de suporte, terapia de baixa intensidade e terapia de alta intensidade, bem como, uso de imunomoduladores.

A SMD associada à deleção isolada no braço longo do cromossomo 5 (del(5q)) é considerada de bom prognóstico quando comparada aos outros subgrupos da SMD, com baixa probabilidade de evolução para LMA e maior expectativa de vida (>30 meses). Estes pacientes tipicamente apresentam acentuada anemia macrocítica com ou sem outras citopenias, e contagem normal ou aumentada de plaquetas no sangue periférico. As opções terapêuticas para a SMD del(5q) incluem cuidados de suporte, como transfusão de concentrado de hemácias, reposição de eritropoietina e uso de imunomoduladores. O transplante halogênico de células tronco também pode ser uma opção de tratamento.

Apesar de se apresentar como uma doença de baixo risco, a SMD com del(5q) com necessidade transfusional possui um impacto negativo evidente para paciente e cuidadores, além de um custo alto para pagadores, podendo ser considerada uma necessidade não atendida. A principal opção terapêutica atualmente disponível é a transfusão de concentrado de hemácias. A necessidade de repetidas transfusões de sangue, indicadas após avaliações dos níveis de hematócrito e hemoglobina, muitas vezes torna os pacientes dependentes transfusionais e gera uma série de consequências ao paciente ao longo do tempo, como reações transfusionais e sobrecarga de ferro (que pode levar a insuficiência cardíaca e hepática, disfunções das glândulas endócrinas e maior risco de quedas). Estudos retrospectivos mostram que pacientes que se tornam dependentes de transfusão de hemácias têm uma sobrevida global significativamente menor do que aqueles que não dependem de transfusões.

Atualmente, o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde não contempla terapia antineoplásica oral para o tratamento da síndrome mielodisplásica.

TECNOLOGIA EM SAÚDE

A lenalidomida é um composto imunomodulador oral com um mecanismo de ação pleiotrópico envolvendo atividade tumoricida direta, imunomodulação, pró-eritropoiese e anti-angiogênese. Entre outras indicações, lenalidomida é indicado para o tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusões decorrente e síndrome mielodisplásica de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais. A dose

inicial recomendada de lenalidomida para Síndrome mielodisplásica é 10 mg administrados via oral uma vez ao dia nos Dias 1-21, repetidos em ciclos de tratamento a cada 28 dias.

SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Conforme o relatório de análise crítica, foi realizada a análise de um único ensaio clínico randomizado – ECR de fase III, multicêntrico, patrocinado pelo fabricante, com 205 pacientes diagnosticados com anemia dependente de transfusões decorrente de SMD de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais refratários. Os pacientes foram randomizados para um de 3 grupos: placebo (n=67), lenalidomida 5mg (n=69) ou lenalidomida 10mg (n=69). Os desfechos considerados para análise foram aqueles relacionados aos ganhos para o paciente: independência transfusional (IT) \geq 26 semanas consecutivas (desfecho primário); duração da resposta eritrocitária, resposta citogenética, tempo para progressão (time to progression – TTP) citogenética, TTP para leucemia mieloide aguda (LMA); qualidade de vida; morte e eventos adversos.

A avaliação de qualidade da evidência foi realizada pelo GRADE.

Os resultados deste ECR indicam que a lenalidomida (5mg ou 10 mg) leva a significativamente maior independência transfusional (IT) (> 28 semanas) que placebo (RR = 5,83; IC95% 2,14 – 15,90 (lenalidomida 5mg); RR = 9,2; IC95% 3,48 – 24,43 (lenalidomida 10 mg); certeza da evidência moderada).

Há muito baixa certeza de que a lenalidomida é superior a placebo quanto a taxa de resposta citogenética (completa e parcial), quanto ao tempo para progressão citogenética e quanto ao tempo para progressão para Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Por outro lado, não houve diferença significativa quanto à progressão e tempo até progressão citogenética, e tempo de progressão para LMA, bem como quanto à sobrevida global entre os grupos (muito baixa certeza).

O uso de lenalidomida melhora significativamente a qualidade de vida dos pacientes quando comparado a placebo (Diferença de média (DM) = 8,4, IC95% 1,06 – 15,73, lenalidomida 5mg; certeza da evidência baixa; e DM = 8,3, IC95% 0,03 – 16,57, lenalidomida 10mg; certeza da evidência baixa).

Em relação a mortalidade, foi evidenciado uma taxa de 52,2% no grupo placebo e nos grupos lenalidomida (5 e 10 mg) uma taxa de 49,3% (certeza da evidência baixa). Através de análise com modelo de Cox, a IT \geq 8 semanas associou-se com uma redução significativa (em 47%) no risco de morte (RR = 0,53, IC95% 0,31 - 0,91; certeza da evidência baixa).

Com relação aos efeitos adversos, há baixa a muito baixa certeza de que o uso de lenalidomida leva significativamente a maior risco de neutropenia (RR 5,05 IC95% 2,81 – 9,08), trombocitopenia (RR 27,19 IC 95% 3,81 – 194,20), leucopenia (0% no grupo placebo e 8,7% nos grupos lenalidomida (5 e 10mg) – RR não calculável e trombose venosa profunda (RR 3,88 IC 95% 0,45 – 33,86%).

SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade/utilidade tendo como comparador, o “cuidado padrão” (inclui transfusão de hemácias e plaquetas). Utilizou o modelo de Markov com 14 estados de saúde, com um período de 20 anos, sob a perspectiva da saúde suplementar.

As RCEI calculadas foram de R\$ 332.031/QALY e R\$ 333.613/AVG. Foram incluídos custos de aquisição de Lenalidomida, de transfusão, monitoramento clínico (consultas, hemogramas e ferritina) e custos de eventos adversos e complicações. As medidas de utilidade, por sua vez, foram baseadas em estudo com

47 pacientes com SMD em alguns países ocidentais. Não foram tecidas críticas fundamentais ao modelo de custo-efetividade pelos pareceristas.

No impacto orçamentário foi adotado como comparador “cuidados usuais” (transfusão). O estudo foi realizado sob perspectiva da saúde suplementar para o período de 5 anos, utilizando dados da CMED 2018 e da CBHPM.

Os pareceristas ratificaram a metodologia da estimativa da população-alvo e do AIO conforme se segue. O proponente não considerou crescimento orgânico do tamanho da população coberto pela ANS, justificando que o mesmo está estável (com pequenas oscilações positivas e negativas) há pelo menos 7 anos. Para a prevalência e incidência da SMD, foi utilizado de dados epidemiológicos considerando uma prevalência de 17,8 casos por 100.000 habitantes e uma incidência de 4,15 em cada 100.000 indivíduos. Foi considerado uma proporção de 18,7% de pacientes com alteração citogênica (del(5q) e uma estimativa de 75,6% dos pacientes com risco baixo ou intermediário. Para a proporção de pacientes com dependência transfusional foram utilizados estudos europeus, justificado pela escassez de dados nacionais. A população alvo média estimada foi de 636 pessoas.

Foi apontado que o racional para o manejo do tratamento é complexo e seguir o modelo sugerido em bula (10 mg durante 21 dias a cada ciclo de 28 dias) poderia ser não acurado, pois os pacientes que necessitarem de interrupção (decorrente de eventos adversos, por exemplo) farão retomada com 5 mg diários, e, se for necessária nova interrupção, o uso passa a ser em 5 mg em dias alternados.

Assim, o custo projetado por paciente declinou de R\$ 120.114 no primeiro ano para R\$ 23.083 no último para os casos prevalentes. Adotou-se lógica similar para os casos incidentes, não tendo sido apurado custos para os pacientes que morrem.

As economias de transfusão por paciente também têm um efeito importante na AIO, decrescendo de R\$ 27.322 para R\$ 1.161 por paciente em igual período.

Foi construído um cenário que considerou uma taxa de adoção (*market share*) de 50-70% em cinco anos. Este cenário gerou um impacto incremental no primeiro e quinto anos de R\$ 24.564.607 e R\$ 22.484.827, respectivamente e em 5 anos de R\$ R\$ 108.611.389, correspondendo a um impacto médio anual de R\$ R\$21.722.278

Os pareceristas não teceram críticas fundamentais ao AIO do proponente.

CAPACIDADE INSTALADA

Trata-se de medicamento com via de administração oral, de uso domiciliar. Nesse sentido, não há questões de capacidade instalada a serem analisadas no âmbito da Saúde Suplementar.

ANÁLISE TÉCNICA

Conforme relatório de análise crítica, as evidências científicas relacionadas a Lenalidomida no tratamento de pacientes diagnosticados com anemia dependente de transfusões decorrente de SMD de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas, estão fundamentadas em um único ensaio clínico randomizado de fase III, multicêntrico, com 205 pacientes. Há evidência de certeza moderada que o tratamento com Lenalidomida leva a maior independência transfusional em pacientes com SMD del(5q) em comparação ao placebo. Ademais, o uso da Lenalidomida está associado a melhoria de qualidade de vida. A incorporação da Lenalidomida pode, portanto, representar uma alternativa para o tratamento de pacientes com SMD del(5q) no cenário nacional, que hoje se restringe, basicamente, a tratamento de suporte (sucessivas transfusões de hemácias e transfusões plaquetárias, que demandam estrutura para

sua realização, bem como podem ter importantes consequências negativas para morbidade associada a doença no longo prazo).

PARTICIPAÇÃO SOCIAL

REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 9

Data: 07/01/2020

URL: <https://www.youtube.com/watch?v=mCYAeRPH1po&list=PLiEVR51iPY8Aiorl9d5D1pidGhSKQXp4>

Tecnologia Proposta: Lenalidomida apresenta 2 mecanismos de ação imunomodulatória e apoptótica do MM. 5 apresentações que possibilitam ajuste de dose. Entre os efeitos adversos, o mais importante é a potencial teratogenicidade.

Indicação de uso: tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusões decorrente de síndrome mielodisplásica de risco baixo ou intermediário-1, associada a anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais [SMD del(5q)].

Patologia: Grupo heterogêneo de distúrbios neoplásicos de origem mielóide que leva a diminuição de uma ou mais tipos de células do sangue. Maior frequência em indivíduos expostos a agentes mutagênicos. Alto risco de evolução para Leucemia Mielóide Aguda (LMA). Necessidade transfusional e anemia. (Fonte: CELGENE, 2020)

Proposta de DUT: Lenalidomida em monoterapia para tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusões decorrente de síndrome mielodisplásica de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais [SMD del(5q)].

Informações e dados apresentados pelo representante da Proponente:

- ➔ População-Alvo: 529 pacientes em 2021 e 744 pacientes em 2025
- ➔ Tecnologia Alternativa do Rol: não há tratamento específico para essa patologia, somente transfusão de concentrado de hemácias e agentes estimulantes de eritropoiese.
- ➔ Informam que essa é a única tecnologia aprovada no Brasil para a indicação em tela.
- ➔ Informam que mais de 23 países já incorporaram essa tecnologia incluindo Canadá, Austrália e Reino Unido - agências de avaliação de tecnologias em saúde CADTH, PBS e NICE, respectivamente.
- ➔ Preveem impacto orçamentário de R\$ 108 milhões em 5 anos, com a incorporação da tecnologia em saúde.
- ➔ Informam que a patologia cursa com expressiva redução da necessidade transfusional com lenalidomida 10mg, com incremento em qualidade de vida;
- ➔ Evidências: apresentam estudos que indicam maior independência transfusional (IT > 26 semanas), qualidade de vida (FACT-Na), menor risco de progressão para LMA e melhor sobrevida global nos grupos de pacientes usando lenalidomida.
- ➔ Lembram da publicação das RDCs da ANVISA 191 e 192 – programa de prevenção de gravidez (PPG). Nesse contexto, informam que o gerenciamento de toda a cadeia de comercialização do medicamento será de responsabilidade da CELGENE.
- ➔ Levantam necessidades relativas à capacidade instalada:
 - ✓ Distribuidores, hospitais e clínicas precisam estar aptos à Portaria 344/98;
 - ✓ Médicos prescritores e farmacêuticos que a dispensarão precisam estar certificados no PPG. Os treinamentos/certificações são on-line, duram cerca de 30min.

Representante das operadoras apresentou rápido relato sobre as possibilidades de tratamento para a doença. Ponderou que o estudo apresentado demonstrou a redução, em 52 semanas, da dependência dos pacientes em relação às transfusões. Fez breve análise crítica do dossiê do proponente. Apontou que o RCEI é altíssimo, equivalente à dez vezes a renda per capita do país.

Apresentou as diferenças de indicação em bula registrada na ANVISA e na EMA apontando que a principal diferença é que a indicação é restritiva na EMA e que a bula registrada na ANVISA é muito mais abrangente. Apresentou, brevemente, estudos que usaram a talidomida para pacientes com anemia refratária a outros tratamentos e com resultados positivos apesar das fragilidades dos estudos. Informou que o NICE incorporou como uma possibilidade terapêutica, mas com as mesmas restrições em bula da EMA, com redução de preço e acordo comercial de que a empresa se responsabilizasse financeiramente por tratamentos que ultrapassassem 26 ciclos. Concluiu que o custo do tratamento desses pacientes com esta droga é elevadíssimo, que não é custo-efetivo, mesmo aceitando-se a plausibilidade de aumento de qualidade de vida e de sobrevida obtidas em estudos de coorte.

RECOMENDAÇÃO TÉCNICA

NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP

Recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral LENALIDOMIDA para SÍNDROME MIELODISPLÁSICA na Diretriz de Utilização - DUT do procedimento "TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER". A cobertura obrigatória do medicamento se dará de acordo com os seguintes critérios:

"SÍNDROME MIELODISPLÁSICA: cobertura obrigatória do medicamento antineoplásico oral LENALIDOMIDA para o tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusões decorrente de síndrome mielodisplásica de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais".

DOCUMENTOS VINCULADOS

1. Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, Lenalidomida no tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusões decorrente de síndrome mielodisplásica de risco baixo ou intermediário-1, associada à anormalidade citogenética de deleção 5q, com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais, 2020.