

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

RESUMO EXECUTIVO		
Ciclo	2019/2020	
Nº UAT	253	
Fonte	FormRol	
Tecnologia em Saúde	Ibrutinibe	
Indicação de uso	Leucemia linfocítica crônica (LLC) recidivada e refratária	
Tipo de Tecnologia em Saúde	Medicamento	
Tipo de PAR*	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
PAR vinculadas		
Nº de protocolo	Unidade	Proponente
43637.18dsvKqZsJ*4g	9701715	Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular
43637.20prlqd79HOqU	9737247	Abrale - Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia
43637.12xJbzzZ7pXY2	9745462	JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA

*PAR – Proposta de Atualização do Rol

CONTEXTO

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é definida como doença linfoproliferativa que possui como característica a proliferação e o acúmulo de células B monoclonais no sangue, linfonodos, medula óssea e baço. Possui curso clínico heterogêneo e a sobrevida dos pacientes varia de acordo com diversos fatores de risco, principalmente a deleção (17p) e a mutação da cadeia pesada da região variável da imunoglobulina (IGHV).

Doença rara com estimativa de incidência mundial entre <1 e 5,5 casos por 100.000 habitantes. Em estudo conduzido no Brasil, no Vale do Paraíba, a prevalência detectada foi de 2,4 casos por 100.000 habitantes. É mais comum em idosos, com incidência significativamente maior nos pacientes com 65 anos de idade ou mais.

A maioria dos pacientes é assintomático no momento do diagnóstico, sendo a LLC identificada através de exames de rotina. Dada a ausência de sintomas e evolução dos métodos de diagnóstico, muitos pacientes são identificados em fases iniciais da doença e nas quais o tratamento ainda não é recomendado. Dentre aqueles pacientes que necessitam de tratamento alguns evoluem de forma refratária ou com recaídas apesar dos avanços terapêuticos já existentes. Estes pacientes em geral apresentam fatores de risco como deleção (17p) e IGHV não-mutado, que configuram contra-indicações para quimioterapia.

O curso da LLC é heterogêneo, com variações clínicas, laboratoriais, moleculares e genéticas. Os sistemas de estadiamento Rai e Binet focam em aspectos clínicos. Entretanto, juntamente com os aspectos clínicos, variáveis moleculares e genéticas também são de interesse para o prognóstico de pacientes com LLC.

A LLC recidivada ou refratária é a forma da doença mais complicada. Pacientes que vivenciaram tempo para falha do tratamento menor que 36 meses apresentaram sobrevida global de 12 meses, enquanto aqueles que tiveram tempo para falha de tratamento igual ou superior a 36 meses, apresentaram sobrevida global de 44 meses.

De acordo com o algoritmo de tratamento da LLC, adaptado de Kipps, 2017, pacientes com deleção (17p) e mutação TP53 devem ser direcionados para tratamentos que não requerem TP53 funcional, como o ibrutinibe, um inibidor de BTK. Em função do TP53 não estar funcional, estes pacientes têm respostas ruins à quimioterapia. Por outro lado, em pacientes sem deleção (17p) ou mutação TP53, o status mutacional da IGHV ajuda a determinar o tipo de tratamento (pacientes com IGHV não-mutados possuem resposta insuficiente a quimioterapia), com pacientes não mutados sendo indicados para ibrutinibe e pacientes com mutação sendo indicados para quimioterapia.

Os demandantes fizeram a seguinte proposta para o uso do medicamento “no tratamento de pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica/ linfoma linfocítico de pequenas células que receberam no mínimo um tratamento anterior”.

TECNOLOGIA EM SAÚDE

O ibrutinibe é uma molécula inibidora da tirosina quinase de Bruton (BTK). O ibrutinibe forma uma ligação covalente com um resíduo de cisteína (Cys-481) no sítio ativo da BTK, levando a inibição prolongada da atividade enzimática da BTK. A BTK, um membro da família Tec quinase, é uma importante molécula de sinalização do receptor antigênico da célula B (BCR) e vias de receptor de citocina. A via BCR está envolvida na patogênese de várias malignidades de células B, incluindo linfoma de células do manto (LCM), linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular e LLC. O papel central da BTK na sinalização pelos receptores de superfície de células B resulta na ativação de vias necessárias para circulação de células B, quimiotaxia e adesão.

A bula do medicamento aprovada pela ANVISA possui indicação “para Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC)” sem mencionar a indicação de pacientes refratários/recidivados, ou seja, sem a necessidade de tratamento anterior diferentemente do que foi proposto pelos demandantes.

SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

As evidências foram extraídas de dois ensaios clínicos fase 3, financiados pela indústria para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica ou linfoma linfocítico de células pequenas refratária ou recidiva. Estudo RESONATE: 391 pacientes, avaliou o ibrutinibe versus ofatumumabe (terapia antineoplásica intravenoso). Estudo de Huang, 2018: 160 pacientes comparando ibrutinibe versus rituximabe (terapia antineoplásica intravenosa).

Desfechos:

- Sobrevida livre de progressão: 78% de redução no risco de progressão da doença ou morte no grupo do ibrutinibe quando comparado a terapia antineoplásica com ofatumumabe; HR: 0,22 [IC95% 0,15-0,32]; p-valor<0,001. Nível de certeza da evidência moderada;
Redução de 82% de progressão da doença ou morte no grupo do ibrutinibe quando comparado ao rituximabe; HR: 0,18 [IC95% 0,105-0,308]; p-valor<0,0001. Nível de certeza da evidência baixo;
- Sobrevida global: o tratamento com ibrutinibe evidenciou uma redução de 57% de morte quando comparado ao ofatumumabe; HR: 0,43 [IC95%: 0,24-0,79]; p-valor=0,005; nível de certeza da evidência moderado;
Melhora na taxa de sobrevida global em um seguimento mediano de 17,8 meses com ibrutinibe quando comparado ao rituximabe; HR: 0,446 [IC95% 0,221-0,900]; p-valor=0,0206. Nível de certeza de evidência: baixo.
- Taxa global de resposta: benefício para os pacientes tratados com ibrutinibe com resposta parcial de 43% quando comparado a 4% no grupo ofatumumabe; OR: 17,4 [IC95% 8,1-37,3]; p-valor<0,001. Nível de certeza da evidência: moderada.
Da mesma maneira, o tratamento com ibrutinibe apresentou uma taxa de resposta de 7,32 (IC95% 2,79-19,18; p-valor<0,0001) quando comparado ao rituximabe em um seguimento mediano de 17,8 meses. Nível da certeza da evidência: baixo.
- Eventos Adversos: o tratamento com ibrutinibe se associou a uma maior ocorrência de eventos adversos grau 3 e 4 em ambos os estudos.

Agências Internacionais de Avaliação de Tecnologia:

NICE recomendada o ibrutinibe sozinho como uma opção para o tratamento de leucemia linfocítica crônica em adultos: (i) que tiveram pelo menos 1 terapia anterior ou (ii) com deleção 17p ou mutação TP53 e em quem a quimioterapia é inadequada e (iii) somente quando a empresa fornece ao ibrutinibe o desconto acordado no esquema de acesso ao paciente.

A CADTH recomenda o tratamento com ibrutinibe para pacientes com LLC / SLL com ou sem deleção 17p que receberam pelo menos uma terapia anterior e não são considerados adequados para o tratamento ou retratamento com um análogo de purina (por exemplo, fludarabina).

O SMC - em avaliação da indicação do ibrutinibe para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica (LLC) que receberam pelo menos uma terapia anterior.

SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

Os três proponentes apresentaram análises de custo-efetividade e utilizaram como cenários, diferentes comparadores para desenvolver a análise econômica com Ibrutinibe. A Figura 1 sumariza as características e os resultados de cada uma das análises:

Figura 1 – Estudos de custo-efetividade apresentados pelos proponentes

Proponente	Tipo de estudo	Resultado
Assoc. Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Célula	Análise de custo-efetividade e custo-utilidade em modelo particionado de sobrevida (PMS) em horizonte temporal de 20 anos	Ibrutinibe x Ofatumumabe – RCEI de R\$ 702 mil / QALY Ibrutinibe x Fludarabina + Ciclosporina + Rituximabe (FCR) – RCEI de R\$ 570 mil /QALY
Abrale - Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia	Análise de custo efetividade em modelo particionado de sobrevida (PMS) em horizonte temporal de 10 anos	Ibrutinibe x Clorambucila + Rituximabe – RCEI de R\$ 519 mil por sobrevida livre de progressão Ibrutinibe x associação de Fludarabina + Ciclosporina + Rituximabe (FCR) – RCEI de R\$ 562 mil por sobrevida livre de progressão
Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda	Análise de custo-efetividade e custo-utilidade em modelo particionado de sobrevida (PMS) em horizonte temporal de 30 anos	Ibrutinibe x Ofatumumabe – RCEI de R\$ 661 mil por anos de vida ganho (AVG) Ibrutinibe x associação de Fludarabina + Ciclosporina + Rituximabe (FCR) – RCEI de R\$ 621 mil por anos de vida ganho (AVG) Ibrutinibe x Rituximabe – RCEI de R\$ 702 mil por anos de vida ganho (AVG)

Fonte: Elaboração própria.

Em avaliação crítica, a equipe de pareceristas não apontou falhas graves nos estudos econômicos apresentados.

Com relação ao impacto orçamentário, os proponentes encaminharam estudos diferentes e os pareceristas sumarizaram seus métodos e resultados, ressaltando que todos os cenários contemplam o rol de medicamentos da ANS, por se tratar de drogas antineoplásicas orais e intravenosas com indicação de bula para o tratamento da LLC refratária e recidivada. Dessa forma, os pareceristas mantiveram as análises de cada proponente, que foram validadas em análise crítica e que foram realizadas na perspectiva da saúde suplementar.

A Figura 2 sumariza os principais elementos e resultados de cada estudo de impacto orçamentário apresentado. Nos três casos a estimativa da população elegível foi realizada pelo método epidemiológico, com base na incidência de LLC no Brasil, tendo considerado que 45% dos pacientes são recidivados ou refratários. As variações nas populações estimadas devem-se a pequenas variações nos métodos utilizados.

Figura 2 – Estudos de impacto orçamentário apresentados pelos proponentes

Proponente	População elegível (média anual)	Comparadores	Market share	IO Incremental (5 anos) (R\$ milhões)	IO Incremental (média anual) (R\$ milhões)
Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Célula	650	Ofatumumabe e associação de Fludarabina + Ciclosporina + Rituximabe (FCR)	30% a 75%	547,8	109,6
Abrale - Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia	797	Rituximabe e associação de Fludarabina + Ciclosporina + Rituximabe (FCR)	30% a 65%	619,3	123,9
Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda	627	Rituximabe, associação de Fludarabina + Ciclosporina + Rituximabe (FCR) e Ofatumumabe	40% a 70%	387,2	77,4

Fonte: Elaboração própria.

Os pareceristas apontam que ao comparar os custos incrementais de cada proponente, percebe-se que o menor cenário de valor incremental é o do proponente Janssen-Cilag que está cerca de 40% menor do que o proponente Abrale, que, por sua vez, possui o maior valor incremental entre os três proponentes.

CAPACIDADE INSTALADA

Existente. Considerando o fato de já existir, na Saúde Suplementar, obrigatoriedade de disponibilização de antineoplásicos de uso oral, entende-se não haver problemas com a capacidade instalada.

ANÁLISE TÉCNICA

A evidência atualmente disponível para análise de eficácia e segurança do uso do ibrutinibe para leucemia linfocítica crônica recidivada ou refratária é proveniente de dois estudos fase 3, com total de 551 pacientes, financiados pelo fabricante comparando ibrutinibe vs ofatumumabe ou ibrutinibe vs rituximabe e mostraram resultados que evidenciam benefício quanto à sobrevida livre de progressão e sobrevida global. A avaliação de taxa global de resposta demonstrou benefício para os pacientes tratados com ibrutinibe. O tratamento com ibrutinibe se associou a uma maior ocorrência de eventos adversos grau 3 e 4. O nível de certeza das evidências é de baixa a moderada.

OBSERVAÇÕES

Alterado o tipo de PAR para Alteração de DUT e não de incorporação.

PARTICIPAÇÃO SOCIAL

REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 10

Data: 08/01/2020

URL: <https://www.youtube.com/watch?v=8W4crHcvYGY&list=PLiEVRL51iPY-k1o-uzs4TYBT2SyDYRzQ>

Representante do proponente:

É uma doença considerada rara, incurável, heterogênea e que acomete, usualmente, pacientes idosos. A porcentagem de pacientes recidivados/refratários é de cerca de 45%. Atualmente, o tratamento da doença é baseado em quimioterapia, que pode estar associada a alta toxicidade. As evidências científicas selecionadas demonstram que medicamento promove aumento importante da sobrevida livre de progressão e melhora da qualidade de vida. Para pacientes com LLC recaída ou refratária sem deleção 17p, o medicamento comprovou eficácia e segurança superiores às quimioimunoterapias disponíveis. Os dados apresentados demonstram eficácia e segurança em longo prazo. Para a indicação de uso proposta, possui recomendações positivas emitidas por agências internacionais de ATS.

A análise econômica foi apresentada por uma representante do laboratório Janssen que informou que os comparadores utilizados nas análises foram aqueles com indicação em bula, disponibilizados pela saúde suplementar e validados pela opinião de especialistas. Foi realizada análise de custo efetividade com dados nacionais e preço de fábrica + 18%. O resultado da análise econômica demonstra um ganho expressivo em sobrevida livre de progressão. O Impacto orçamentário apresentado é alto, mas segundo o demandante se justifica pela altíssima eficácia do medicamento.

Representante da UNIMED Brasil:

Trata-se de uma proposta de alteração de DUT, visto que, atualmente, o Rol estabelece a cobertura obrigatória do medicamento para pacientes que apresentam Leucemia linfocítica crônica (LLC) com deleção de 17p, que receberam no mínimo um tratamento anterior. Há ganho expressivo na SLP. O medicamento é eficaz e apresenta resultados favoráveis para outros fatores de risco relacionados a doença. No entanto, o medicamento não foi considerado custo-efetivo por algumas agências internacionais de ATS, que condicionaram a incorporação a uma redução do preço do medicamento. Nesse sentido, uma negociação do preço do medicamento seria benéfica no âmbito da saúde suplementar.

RECOMENDAÇÃO TÉCNICA

NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP

Recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral IBRUTINIBE para a LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA/LINFOMA LINFOCÍTICO DE PEQUENAS CÉLULAS 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:

"Leucemia linfocítica crônica - LLC: cobertura obrigatória do medicamento antineoplásico oral Ibrutinibe para o tratamento da leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células que receberam no mínimo um tratamento anterior".

DOCUMENTOS VINCULADOS

Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde - Ibrutinibe (Imbruvica®) para tratamento de leucemia linfocítica crônica / linfoma linfocítico de pequenas células refratário ou recidivado. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, abril, 2020.

