

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

<b>RESUMO EXECUTIVO</b>		
<b>Ciclo</b>	2019/2020	
<b>Nº UAT</b>	254	
<b>Fonte</b>	FormRol	
<b>Tecnologia em Saúde</b>	Ibrutinibe	
<b>Indicação de uso</b>	1ª linha de tratamento em leucemia linfocítica crônica (LLC)	
<b>Tipo de Tecnologia em Saúde</b>	Medicamento	
<b>Tipo de PAR*</b>	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
<b>PAR vinculadas</b>		
<b>Nº de protocolo</b>	<b>Unidade</b>	<b>Proponente</b>
43637.13mqCorLeZuj6	9701078	Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular
43637.65KCJBV7h5BHY	9736772	Abrale - Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia
43637.151A5b7h7VFpE	9745843	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 acúmulo de células B monoclonais no sangue, linfonodos, medula óssea e baço. Estima-se que a incidência mundial de LLC seja entre <1 e 5,5 casos por 100.000 habitantes, o que a caracteriza como uma doença rara. Em estudo conduzido no Brasil, no Vale do Paraíba, a prevalência detectada foi de 2,4 casos por 100.000 habitantes. A LLC é mais comum em idosos, com incidências significativamente maiores nos pacientes com 65 anos de idade ou mais. A etiologia da LLC ainda é desconhecida, mas acredita-se que fatores genéticos e ambientais tenham uma importante participação no desenvolvimento da doença. A maioria dos pacientes é assintomática e a doença é detectada pelo aumento do número de linfócitos no sangue em hemograma de rotina. Quando presentes, os sintomas são pouco específicos, como febre e fadiga. Apesar dos avanços terapêuticos, a LLC ainda configura uma doença incurável, com risco de morte.

**TECNOLOGIA EM SAÚDE**

Imbruvica® (ibrutinibe) é uma pequena molécula potente inibidora da tirosina quinase de Bruton (BTK). Imbruvica® (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 quimiocina. A via BCR está envolvida na patogênese de várias malignidades de células B como a LLC, incluindo LCM, linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular e leucemia linfocítica

crônica de células B. 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. Portanto, com a inibição da BTK Imbruvica® (ibrutinibe) inibe a proliferação e a sobrevivência de células B malignas, bem como a migração celular e a adesão ao substrato, o que leva a morte celular.

A dose recomendada de Ibrutinibe para LLC/LLPC é de 420 mg (três cápsulas de 140 mg) uma vez ao dia, até a progressão da doença ou até não mais tolerado pelo paciente.

**Bula da ANVISA:** Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) - Imbruvica® é indicado para o tratamento de pacientes que apresentam Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC).

## SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Foram incluídos dois estudos (ensaio clínico randomizado fase 3, aberto): RESONATE- 2 e Woyach 2018 (ALLIANCE). A população dos estudos era composta por adultos maiores de 65 anos, com diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crônica sem tratamento prévio. Os ensaios clínicos possuíam boa qualidade metodológica, exceto pelo fato de não serem mascarados (alto risco de viés de detecção e performance). Contudo, apesar do estudo ter sido aberto, o desfecho sobrevivência global sofre pouca influência na falta de mascaramento. O estudo Woyach 2018 utilizou como comparador o bendamustine, tecnologia que não é mais comumente utilizada para tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica com um tratamento prévio. A comparação mais relevante para este relatório, considerando a perspectiva da saúde suplementar, é a apresentada pelo estudo RESONATE-2 (ibrutinibe versus clorambucil). Os resultados dos estudos foram descritos de maneira sumarizada considerando os seguintes desfechos de maior relevância clínica, como foco no paciente: sobrevivência global, sobrevivência livre progressão e eventos adversos.

### 1) RESONATE-2:

- Sobrevivência global : Mediana não atingida em nenhum dos grupos. Sobrevivência em 24 meses: 98% ibrutinibe e 85% clorambucil. (Hazard ratio = 0.16 (IC 95% 0.05 a 0.56; P<0.001). 3 eventos no grupo ibrutinibe / 17 eventos no grupo clorambucil (18,4 meses de seguimento)
- Sobrevivência livre progressão: Ibrutinibe: Mediana não atingida. Clorambucil: Mediana 18.9 meses. Hazard ratio = 0.16 (IC 95% 0.09 a 0.28; P<0.001). Em 18 meses, a taxa de sobrevivência livre de progressão no grupo ibrutinibe era de 90% e 52% no grupo clorambucil.
- Eventos adversos: Os eventos adversos foram frequentes nos dois grupos. Os mais comuns foram: diarreia, fadiga, tosse, náusea, neutropenia, pneumonia. Cinco pacientes no grupo ibrutinibe apresentaram carcinoma basocelular.

### 2) Woyach 2018:

- Sobrevivência global : Sobrevivência em 24 meses: 95% bendamustina + rituximab e 90% ibrutinibe (p>0.65)
- Sobrevivência livre progressão: Pacientes com sobrevivência livre de progressão em 24 meses: Ibrutinibe (87%) versus Bendamustina + rituximab (74%) Hazard ratio = 0.39 (IC 95% 0.26 a 0.58; P<0.001)
- Eventos adversos: Os eventos adversos foram frequentes nos dois grupos. Os principais eventos graves foram: Eventos hemorrágicos grau 3 foram mais frequentes no grupo bendamustina (61%) do que no grupo ibrutinibe (41%) p<0.001. Fibrilação atrial de qualquer grau foi superior com ibrutinibe (17% versus 3%).

## SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

Foram apresentadas 3 propostas de incorporação da tecnologia ao Rol, portanto, 3 análises econômicas de custo-efetividade que, segundo os pareceristas, devido ao elevado custo da intervenção, todas apresentaram RCEI alto.

Proposta 1: para o desfecho anos de vida livre de progressão a tecnologia avaliada apresentou RCEI de R\$ 537.375,74 comparada a bendamustina + rituximab e de R\$ 348.641,50 comparada a clorambucila + rituximab.

Proposta 2: para o desfecho anos de vida ajustados por qualidade a tecnologia avaliada apresentou RCEI de R\$ 615.521 comparada a bendamustina + rituximab e de R\$ 849.979 comparada a clorambucila + rituximab.

Proposta 3: para o desfecho sobrevida livre de progressão a tecnologia avaliada apresentou RCEI de R\$ 333.204,39 comparada a bendamustina + rituximab e de R\$ 388.534,29 comparada a clorambucila.

Em relação à AIO, como foram apresentadas 3 propostas distintas, os pareceristas apresentaram um novo cálculo baseado em parâmetros apresentados pelos proponentes.

**População elegível:** pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica sem tratamento prévio, sem considerar pacientes com deleção do 17p, pois a proposta de alteração de DUT não delimita este subgrupo, chegando a uma população alvo média de 696 pacientes por ano.

**Horizonte temporal:** 5 anos a partir de 2021.

**Custos:** custo do ibrutinibe na tabela CMED (março/2019).

**Cenários:** no cenário 1 foi considerado que a tecnologia não seria incorporada e que cada um dos comparadores bendamustina + rituximab e clorambucila teriam participação de 50% cada um ao longo dos 5 anos. O cenário 2 considerou que a partir da incorporação da tecnologia, sua participação no mercado assumiria de 10% no 1º ano até 90% no 5º ano e os comparadores dividiriam igualmente as fatias restantes.

**Resultado:** O impacto orçamentário incremental calculado pelos pareceristas nos 5 anos de análise foi de R\$ 460.027.020, o que dá em média R\$ 92.005.404 por ano.

#### CAPACIDADE INSTALADA

Existente.

#### ANÁLISE TÉCNICA

A análise crítica identificou dois ensaios clínicos fase 3 com resultados divulgados, financiado pelo fabricante. Nestes dois ensaios clínicos, o ibrutinibe foi utilizado em pacientes idosos com LLC não tratada previamente e comparado com o clorambucil (um ECR, 547 participantes) e com a bendamustina + rituximab (um ECR, 269 participantes). Em ambos os estudos, foi encontrado benefício de sobrevida livre de progressão favorecendo o ibrutinibe. O benefício na sobrevida global foi encontrado apenas na comparação ibrutinibe versus clorambucil. Eventos adversos (incluindo-se eventos adversos graves) foram frequentes tanto com ibrutinibe quanto com os comparadores. As análises de custo efetividade apresentada pelos proponentes mostram um RCEI alto, devido ao custo elevado da intervenção. O impacto orçamentário projetado por este relatório de avaliação crítica estimou um impacto de 460.027.020,00 em 5 anos.

Atualmente, o Rol de Procedimentos contempla dois medicamentos orais para LLC em primeira linha, quais sejam: Clorambucila e Fludarabina. Além disso, possuem cobertura os medicamentos injetáveis com indicação em bula para LLC e o Ibrutinibe para pacientes que apresentam Leucemia linfocítica crônica (LLC) com deleção de 17p, que receberam no mínimo um tratamento anterior.

O NICE possui avaliação de 2017 do Ibrutinibe para pacientes com LLC e deleção do 17p sem tratamento prévio. A recomendação é favorável, porém mediante a negociação de desconto com a indústria farmacêutica (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta429/chapter/1-Recommendations>). Esta avaliação se refere apenas a um subgrupo da população proposta. Há uma página no NICE avaliando para qualquer paciente com LLC, porém é afirmado na página que o NICE não realizou a avaliação, pois o proponente não apresentou evidências de efetividade (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta452>).

O CADTH possui avaliação de 2016 do Ibrutinibe para pacientes com LLC sem tratamento prévio. Na recomendação final, é recomendada a utilização do ibrutinibe em pacientes inelegíveis ao tratamento com fludarabina, porém mediante a negociação de custo a um limiar aceitável. (<https://www.cadth.ca/imbruvica-chronic-lymphocytic-leukemia-previously-untreated-details>)

#### **OBSERVAÇÕES:**

Os campos “Contexto” e “Tecnologia em saúde” foram extraídos do parecer do proponente (ABHH)

### **PARTICIPAÇÃO SOCIAL**

#### **REUNIÕES TÉCNICAS**

Nº: 10

Data: 08/01/2020

URL: <https://www.youtube.com/watch?v=8W4crHcvYGY&list=PLiEVR51iPY-k1o-uzs4TYBT2SyDYZQ>

##### Representante do proponente:

É uma doença considerada rara, incurável, heterogênea e que acomete, usualmente, pacientes idosos. Tratamento indicado apenas para pacientes sintomáticos. Atualmente, os pacientes são tratados com quimioterapia que pode estar associada a alta toxicidade, especialmente, por se tratar de pacientes idosos. Os esquemas quimioterápicos diferem de acordo com o status clínico e funcional dos pacientes (fit e unfit). As evidências clínicas selecionadas demonstram que o medicamento comprovou eficácia e segurança superiores às quimioimunoterapias disponíveis. Os dados apresentados demonstram eficácia e segurança em longo prazo. Há impacto importante na sobrevida livre de progressão e ganho de sobrevida global. O medicamento foi incluído em guidelines internacionais para tratamento da doença. Possui recomendações positivas emitidas por agências internacionais de ATS (NICE e CADTH). Apresentada proposta de diretriz de utilização que contempla o tratamento de todos os pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células que não receberam tratamento prévio.

A análise econômica foi apresentada por uma representante do laboratório Janssen que informou foi realizada análise de custo efetividade com dados nacionais e preço de fábrica + 18%. O resultado da análise econômica demonstra um ganho de mais de 8 anos de vida. O Impacto orçamentário apresentado utiliza dados epidemiológicos internacionais e considera que em torno de metade dos pacientes não será tratado por serem assintomáticos.

##### Representante da UNIMED Brasil:

Há aumento da sobrevida livre de progressão com o medicamento. Por se tratar de uma doença crônica, os dados de sobrevida global podem ser considerados imaturos. Guidelines internacionais e agências de ATS indicam a medicação para grupo selecionado de pacientes, inelegíveis a quimioimunoterapia. Visto o custo atual do medicamento, a utilização do medicamento em primeira linha por todos os pacientes com LLC pode se tornar economicamente inviável. Uma negociação do preço do medicamento seria benéfica no âmbito da saúde suplementar. Apresentada sugestão de diretriz de utilização focada em pacientes com deleção 17p ou mutação TP53 inelegíveis a quimioterapia, bem como acompanhamento de estudos e vida real para verificação de ganho em sobrevida global.

##### Questões adicionais:

Caso seja incorporado para um grupo específico de pacientes, foram apresentadas dúvidas sobre a disponibilidade e cobertura do estudo genético necessário para avaliação dos pacientes e definição quanto à conduta terapêutica. Foram apresentados questionamentos quanto à adequação e real necessidade do estabelecimento de uma DUT que faça previsão de cobertura para apenas um grupo selecionado de pacientes.

## 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 (LLC/LLPC) 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/Linfoma linfocítico de pequenas células - LLC/LLPC: cobertura obrigatória do medicamento antineoplásico oral Ibrutinibe para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica /Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC).

## DOCUMENTOS VINCULADOS

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês. Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde: Ibrutinibe em primeira linha para pacientes com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células. Maio, 2020.