

# ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

**CICLO 2019/2020**

RESUMO EXECUTIVO		
<b>Ciclo</b>	2019/2020	
<b>Nº UAT</b>	255	
<b>Fonte</b>	FormRol	
<b>Tecnologia em Saúde</b>	Venetoclax	
<b>Indicação de uso</b>	Em combinação com rituximabe no tratamento da leucemia linfocítica crônica, em pacientes que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia	
<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>
43637.86ZXmXEP**HME	9730990	Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular
43637.176aYCyjff23g	9742698	Associação Brasileira de Linfomas e Leucemias - Abrale

\*PAR – Proposta de Atualização do Rol

## CONTEXTO

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma doença linfoproliferativa caracterizada pelo acúmulo e proliferação de células B monoclonais no sangue, linfonodos, medula óssea e baço. Ao diagnóstico, até 60% dos pacientes podem ser assintomáticos, enquanto o restante pode apresentar diversas alterações, muitas vezes inespecíficas como fadiga e fraqueza, ou mais específicas como linfadenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia, citopenias por mecanismos autoimunes (anemia e plaquetopenia autoimune) e sintomas constitucionais como febre, perda de peso e sudorese noturna. O prognóstico de LLC é variado, com alguns pacientes apresentando uma sobrevida prolongada sendo a doença muito indolente, enquanto em outros pacientes, a doença apresenta um curso mais agressivo e prognóstico muito ruim. No Brasil, apesar de não existirem dados específicos para LLC, o Instituto Nacional do Câncer prevê para cada ano entre 2018 e 2019, 5.940 casos novos de leucemias gerais em homens e 4.860 em mulheres. Já em estudo conduzido no estado de São Paulo, a incidência de LLC foi de 0,4 casos por 100.000 habitantes e a prevalência de 2,4 casos por 100.000 habitantes. Considerando que uma doença rara pode ser definida como aquela com prevalência entre 10 a 80 casos por 100.000 habitantes e que no Brasil, assim como para Organização Mundial da Saúde, uma doença rara tem prevalência inferior a 65 casos por 100.000 habitantes, ou 1,3 pessoas por 2.000 habitantes, a LLC pode ser classificada como doença rara de acordo com critérios nacionais e internacionais.

## TECNOLOGIA EM SAÚDE

O Venclexta® (venetoclax) é o primeiro medicamento oral, inibidor específico da BCL-2, molécula essencial no bloqueio da apoptose. Em pacientes com LLC, e em outras neoplasias hematológicas, ocorre uma hiperexpressão do BCL-2, o que favorece a transformação maligna dos linfócitos através do bloqueio da apoptose. Venetoclax mimetiza moléculas do tipo BH3, que são os antagonistas fisiológicos do BCL-2, levando ao restabelecimento do equilíbrio entre apoptose e anti-apoptose dentro das células leucêmicas. A superexpressão da BCL-2 tem sido demonstrada em várias doenças malignas hematológicas e tumores sólidos, e tem sido implicada como um fator de resistência para determinados agentes terapêuticos. Venclexta® (venetoclax) se liga diretamente ao canal de ligação-BH3 da BCL-2 induzindo diretamente a morte celular programada.

## SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Foi identificado um único estudo: um ensaio clínico randomizado de fase 3, com 389 participantes (estudo MURANO), que comparou venetoclax + rituximab com bendamustine + rituximab. Este estudo apresentou alto risco de viés performance (domínio mascaramento dos participantes) e equipes e baixo risco de viés para outros domínios. Os resultados do MURANO mostraram benefício do venetoclax quanto à sobrevida global (HR: 0,48; IC95%: 0,25-0,90), sobrevida livre de progressão (0,17; IC95%: 0,11-0,25). Não foram encontradas evidências diretas de efetividade comparando o venetoclax com o comparador mais relevante ibrutinibe (incluído no rol da ANS para mesma condição). Deste modo, qualquer conclusão de efetividade comparativa entre as duas tecnologias não pode ser tomada. Os resultados do estudo foram descritos de acordo com os seguintes desfechos de maior relevância clínica, como foco no paciente: sobrevida global, sobrevida livre progressão e eventos adversos.

- ✓ Sobrevida global (avaliada em 2 anos de seguimento): HR: 0,48 (IC95%: 0,25-0,90)
- ✓ Sobrevida livre progressão (avaliada em 2 anos de seguimento): HR: 0,17 (IC95%: 0,11-0,25)
- ✓ Qualquer evento adverso: Venetoclax+rituximab 100% (194/194) versus bendamustine+rituximab 98,4% (185/188)
- ✓ Eventos adversos graves (grau 3 ou maior): venetoclax+rituximab 82% (159/194) versus bendamustine+rituximab 70,2% (132/188)
- ✓ Eventos adversos que levaram à morte: venetoclax+rituximab 5,2% (10/194) versus bendamustine+rituximab 5,9% (11/188)

## SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

O proponente apresentou uma análise de custo-minimização da introdução de venetoclax, em combinação com rituximab, para pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia. O estudo foi realizado na perspectiva da saúde suplementar, considerando um horizonte temporal de dois anos e apenas os custos diretos da utilização dos medicamentos apurados a partir das tabelas da CMED (abril/2019). O comparador utilizado foi ibrutinibe e o estudo apurou um custo incremental negativo de -R\$ 49,5 mil com venetoclax.

Os pareceristas externos apontaram que a análise de custo minimização apresentada deve ser avaliada com extrema cautela, pois não há evidência de alta qualidade mostrando que as duas alternativas apresentam mesmo resultado de efetividade. Logo, não há indicação para a escolha do método adotado. Além disso, as seguintes inconsistências foram identificadas no estudo:

- somente os custos diretos dos medicamentos são utilizados;
- não descreve a utilização de métodos analíticos de apoio;
- não descreve medidas de incerteza associadas a estimativa;
- a premissa de custo-minimização não é justificada nem discutida como limitação.

Quanto ao estudo de impacto orçamentário apresentada pelo proponente foi realizada na perspectiva da saúde suplementar e tendo como comparador ibrutinibe, considerando os seguintes parâmetros:

**População elegível:** considerada a população de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia, com estimativa de 341 pacientes, em média, a cada ano, realizada a partir de abordagem epidemiológica, considerando a incidência de 4,7 / 100 mil e percentuais de redução para pacientes que requerem tratamento e para os que falham a primeira linha.

**Market share:** no cenário de referência, ibrutinibe tem 100% do mercado nos cinco anos da análise e no cenário alternativo, venetoclax em combinação com rituximabe variou de 25% no primeiro ano e chegando à substituição do comparador (100% do mercado) no quinto ano.

**Cenário incluindo taxa de descontinuidade:** como a previsão do tratamento com venetoclax é de 2 anos e com ibrutinibe é contínuo durante o horizonte temporal (até a progressão ou interrupção por toxicidade), também foi considerado o cenário de população após aplicação de taxa de descontinuação anual do medicamento de 16,5% para venetoclax e 13,5% para ibrutinibe, sendo a ele aplicado o *market share* supra citado.

**Custos:** mantidos os custos diretos apresentados pelos demandantes.

O estudo apresentado pelos proponentes foi validado pelos pareceristas externos e resultou em impacto orçamentário incremental negativo (economia) na comparação com ibrutinibe da ordem de -R\$ 221,5 milhões em cinco anos (média anual de -R\$ 44,3 milhões) quando considerada a taxa de descontinuação dos tratamentos, e de -R\$ 300,2 milhões em cinco anos (média anual de -R\$ 60 milhões) quando não considerada a taxa de descontinuação.

#### CAPACIDADE INSTALADA

Existente.

#### ANÁLISE TÉCNICA

O estudo MURANO [Seymour 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. O comparador mais adequado seria o ibrutinibe, que já é incorporado no rol da ANS. No entanto, nenhum estudo comparativo foi encontrado avaliando o venetoclax com o ibrutinibe. Qualquer conclusão de efetividade entre os dois fica comprometida devido à ausência de evidências, e as estimativas econômicas ficam limitadas por este mesmo motivo.

#### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta análise crítica identificou um ensaio clínico fase 3 com resultados divulgados, financiado pelo fabricante. O ensaio clínico, com 389 participantes, mostrou benefício na sobrevida global e sobrevida livre de progressão para o venetoclax associado ao rituximabe quando comparado com o bendamustine associado ao rituximabe para pacientes com leucemia linfocítica crônica que receberam uma terapia prévia. Vale ressaltar que o bendamustine não é o comparador mais adequado. O comparador mais adequado seria o ibrutinibe (incorporado no rol da ANS para a mesma indicação clínica), porém não foram encontrados estudos diretos de efetividade comparando o ibrutinibe com o venetoclax. O proponente apresentou um estudo de custo-minimização, devido à ausência de evidências comparativas entre o venetoclax e o ibrutinibe. Esta justificativa não é adequada pois não há evidências robustas que as duas alternativas tem a mesma efetividade. O estudo de custo-minimização mostrou um custo incremental de R\$ -49.535,42 com o venetoclax e o impacto orçamentário incremental com o cenário projetado em cinco anos considerando a disponibilização de venetoclax foi de R\$ -300.170.524 em comparação com o cenário atual (ibrutinibe).

**OBSERVAÇÕES:**

Os campos “Contexto” e “Tecnologia em Saúde” foram extraídos do parecer do proponente.

**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:

2/3 dos pacientes com a doença precisarão de uma intervenção terapêutica. Trata-se de uma alta necessidade não atendida para pacientes que não respondem ao tratamento quimioterápico convencional. O tratamento com o medicamento tem duração finita (após 24 meses). A toxicidade hematológica é previsível e manejável. As evidências científicas selecionadas demonstram melhores resultados de sobrevida livre de progressão e na sobrevida global em comparação com a quimioterapia, com resultados sustentados no longo prazo. Possui recomendações positivas de agências internacionais de ATS e foi incluído em guidelines para o tratamento da doença.

Em relação aos dados econômicos o proponente compara o Venetoclax com ibrutinibe justificando que dentre os comparadores disponíveis os novos agentes apresentam superioridade de eficácia dentre os demais tratamentos disponíveis. A avaliação econômica apresentada é uma análise de custo minimização que aponta para economia com o uso do Venetoclax para pacientes que já têm acesso ao ibrutinibe (pacientes com deleção do 17p). Além disso ao migrarem os pacientes que já fazem uso de ibrutinibe para o Venetoclax poderá haver possibilidade de ampliação do tratamento pois com esta economia é possível tratar 60% dos pacientes que atualmente não são tratados (pacientes sem deleção do 17p). Ressalta que é uma tecnologia com boa previsão financeira pois o tratamento dura no máximo 25 meses. Finaliza afirmando que o tratamento com Venetoclax é a melhor alternativa ao Ibrutinibe devido ao preço muito alto desta segunda tecnologia.

Representante da FenaSaúde e Abramge:

Considera o nível de evidência baixo e a escolha do comparador inadequada. Afirma que não há respaldo científico para a comparação com o ibrutinibe, visto que não há estudos que respaldem essa comparação.

Aponta que se deve levar em consideração a incerteza nos resultados da AIO pela ausência de ensaios clínicos e que na análise de sensibilidade realizada por eles os resultados variam tanto de redução de custos quanto de incremento orçamental. Sugere a não incorporação devido à ausência de evidências e análise de custo minimização inapropriada, uma vez que não possui o respaldo clínico apropriado.

Questões adicionais:

Foi apontado que o Venetoclax representa uma alternativa com menor custo que o ibrutinibe, o que pode estimular a concorrência. Foi advogada a instituição de uma linha de cuidado que permita o sequenciamento adequado das alternativas terapêuticas para os pacientes com LLC.

**RECOMENDAÇÃO TÉCNICA****NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL****RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP**

Recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral VENETOCLAX para a LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA 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 Venetoclax, em combinação com rituximabe, para o tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC) em pacientes que tenham recebido pelo menos uma terapia prévia.”

#### **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: Venetoclax para pacientes com leucemia linfocítica crônica que receberam pelo menos uma terapia prévia. Abril, 2020.