

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

RESUMO EXECUTIVO		
Ciclo	2019/2020	
Nº UAT	259	
Fonte	FormRol	
Tecnologia em Saúde	Ruxolitinibe	
Indicação de uso	Tratamento de pacientes com Policitemia Vera (PV) que são intolerantes ou resistentes à hidroxiureia.	
Tipo de Tecnologia em Saúde	Medicamento	
Tipo de PAR*	Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol	
PAR vinculadas		
Nº de protocolo	Unidade	Proponente
43637.20cnHKgHMiNPw	9643145	Novartis Biociencias SA
43637.15u0XxbdgogeQ	9741943	Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

*PAR – Proposta de Atualização do Rol

CONTEXTO

A policitemia vera (PV) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica caracterizada pela ativação constitutiva da hematopoiese, com conseqüente presença de eritrocitose e algum grau de leucocitose e trombocitose em cerca de 40% dos pacientes. Fadiga, dispnéia e anemia são os sintomas mais comuns e aproximadamente 30% dos indivíduos desenvolvem esplenomegalia. Os eventos tromboembólicos e as doenças cardiovasculares são as complicações mais prevalentes em pacientes com PV, em comparação com outros distúrbios mieloproliferativos e são a principal causa de morbidade e mortalidade nessa população.

A PV é uma doença hematológica rara, apesar de ser a neoplasia mieloproliferativa mais comum. A doença pode ocorrer em todas as idades, no entanto, é mais comum em pessoas entre 50 e 70 anos. As estimativas de incidência anual da PV variam de acordo com as diferentes regiões geográficas e/ou origem étnica, com estimativas variando entre 0,02 a 2,8/100.000. A incidência aumenta com a idade (média de idade do diagnóstico de entre 60 e 65 anos), com relatos de valores maiores entre homens. Com relação à mortalidade, pacientes com PV apresentam um risco aproximadamente 1,6 vezes maior do que a população geral. A sobrevida global em cinco anos estimada para uma coorte de 3.941 pacientes foi de 79,5%.

O medicamento está incluído no Rol, através do procedimento “Terapia Antineoplásica Oral para Tratamento do Câncer”, associado à DUT 64, para a indicação: Pacientes com mielofibrose de risco intermediário ou alto, incluindo mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial.

TECNOLOGIA EM SAÚDE

Medicamento oral da Novartis Biociencias S.A., patenteado, com registro ANVISA 100681121, nome comercial Jakavi e princípio ativo fosfato de ruxolitinibe. Registro válido para quatro apresentações: comprimidos de administração oral, de 5, 10, 15 e 20 mg. Na consulta à CMED de 02 de março de 2020, apenas a apresentação de 10 mg não está presente.

Conforme informações apresentadas pelo proponente, “O fosfato de ruxolitinibe é indicado para o tratamento de pacientes com PV que são intolerantes ou resistentes à hidroxiureia ou à terapia citorrredutora de primeira linha.

O ruxolitinibe é um inibidor seletivo das enzimas JAK 1 e 2. O medicamento é indicado como segunda linha de tratamento de pacientes com PV que apresentaram intolerância ou resistência à hidroxiureia ou à terapia citorrredutora de primeira linha. (...)

Inibe seletivamente a sinalização de JAK-STATs e proporciona a redução da proliferação celular e dos níveis de citocinas inflamatórias circulantes, como o fator de necrose tumoral (TNF)- α e interleucina (IL)-6, promovendo a regulação hematopoiética e imunológica. As principais consequências da ação do ruxolitinibe sobre pacientes com PV são a redução do volume do baço e o controle do hematócrito, favorecendo a remissão hematológica.”

A dose inicial recomendada em bula para o tratamento de PV é de 10 mg (2 comprimidos de 5 mg) administrados por via oral duas vezes por dia. Entretanto, a dose recomendada pelo estudo RESPONSE e indicada pelo proponente é de 20 mg/dia, 10 mg duas vezes ao dia.

SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

A busca de literatura incluiu dez referências relativas aos dois estudos, RESPONSE e RESPONSE-2 que utilizaram como comparadores a “melhor terapia disponível”. No caso da PV, não existe terapia incluída no rol e a escolha do comparador é problemática. No entanto, a maior limitação dos dois estudos incluídos que foram usados como base nas análises de efetividade e segurança apresentadas pelos proponentes é que a avaliação do efeito do ruxolitinibe é feita de maneira agregada entre os diversos comparadores de forma que aferir de maneira segura os resultados do efeito do ruxolitinibe fica prejudicada. Deste modo, os estudos preenchem o critério de inclusão, mas nenhuma análise isolada do ruxolitinibe, considerando-se os elementos do PICO proposto pela análise crítica, é possível de ser realizada considerando-se a heterogeneidade de comparadores utilizados. Por este motivo, não foi realizada avaliação do risco de viés e, tampouco, a análise da força das evidências apresentadas. Assim, a confiabilidade nos resultados é problemática.

O RESPONSE, ECR de fase 3, multicêntrico e aberto, com *crossover* após 32 semanas comparou o ruxolitinibe à terapia padrão, que incluiu Hidroxiureia, interferon, anagrelida, imunomoduladores, pipobroman e nenhuma droga para pacientes com PV com resistência ou intolerância ao tratamento prévio com hidroxiureia.

Resposta primária:

- **Semana 32:** Ruxolitinibe: 20,9% *versus* terapia padrão: 0,9%; $p < 0,001$;
- **Semana 80:** Ruxolitinibe: 22,7% *versus* terapia padrão: 0%;
- O tratamento com ruxolitinibe resultou em aumento do controle do hematócrito em relação à terapia padrão (60,0% *versus* 19,6%, respectivamente - 32 semanas);
- Entre os pacientes originalmente randomizados para o ruxolitinibe, a probabilidade de manutenção do controle do hematócrito até a semana 80 foi de 89%;
- Houve maior redução de pelo menos 35% do volume do baço em relação ao *baseline* para pacientes tratados com ruxolitinibe (38,2% *versus* 0,9%, respectivamente, em 32 semanas) → resultado mantido até a semana 80 para ruxolitinibe e 18,8% para os pacientes que realizaram *crossover*;

Resposta hematológica completa:

- **Semana 32:** 23,6% ruxolitinibe *versus* 8,9% terapia padrão; $p=0,003$;
- **Semana 80:** Redução para 8% na terapia padrão. Para ruxolitinibe a probabilidade de manter a remissão hematológica completa por pelo menos 80 semanas foi de 69%;

Duração da resposta:

- 19,1% dos pacientes tratados com ruxolitinibe e 0,9% dos indivíduos tratados com terapia padrão alcançaram o desfecho primário na semana 32 e sustentaram a resposta até a semana 48 ($p<0,001$);
- A probabilidade da resposta primária ao tratamento com ruxolitinibe se manter por um ano, a partir da resposta inicial, foi de 94% e de 92% ≥ 80 semanas;

Redução dos sintomas e qualidade de vida:

- Houve redução geral dos sintomas e aumento na qualidade de vida nas escalas MPN-SAF, PSIS, EORTC QLQ-C30 e PGIC para pacientes tratados com ruxolitinibe, enquanto pacientes tratados com terapia padrão relataram pouca ou nenhuma melhora, ou piora.

Segurança:

- **Semana 32:**

Ambos os grupos relataram poucos EAs não-hematológicos de grau 3 ou 4

Eventos tromboembólicos foram observados em um paciente do grupo de ruxolitinibe e em seis pacientes do grupo de terapia padrão.

Nenhum paciente morreu durante o tratamento;

2 participantes morreram após o *crossover* (uma morte por hemorragia no sistema nervoso central e uma por falência de múltiplos órgãos).

- **Semana 80:**

EAs não-hematológicos mais comuns no grupo tratado originalmente com ruxolitinibe foram cefaleia, diarreia, prurido e fadiga;

No geral, a incidência de outros EAs hematológicos e não-hematológicos foi consistente entre os pacientes que fizeram *crossover* e os originalmente tratados com ruxolitinibe;

Não foram registradas novas mortes.

ESTUDO RESPONSE -2, ECR de fase 3b, multicêntrico e aberto, avaliou a eficácia e segurança de ruxolitinibe, em comparação à terapia padrão (hidroxiureia, interferon ou interferon peguado, pipobroman, anagrelida, imunomoduladores ou sem tratamento citorrredutor), como segunda linha de tratamento para pacientes com policitemia vera resistentes ou intolerantes ao tratamento com hidroxiureia que não apresentavam esplenomegalia.

Controle do hematócrito:

- 62% dos pacientes tratados com ruxolitinibe e 19% do grupo de terapia padrão alcançaram o controle do hematócrito (OR: 7,28; IC 95%: 3,43 a 15,45; $p<0,001$);

Remissão hematológica completa:

- 23% dos pacientes que receberam ruxolitinibe alcançaram remissão hematológica completa *versus* 5% dos indivíduos tratados com terapia padrão (OR: 5,58 [IC 95%: 1,73 a 17,99]; $p=0,0019$);

Redução dos sintomas e qualidade de vida:

Pacientes do grupo ruxolitinibe apresentaram uma melhora global nos sintomas relacionados a policitemia vera e qualidade de vida quando comparados aos pacientes do grupo da terapia padrão;

Segurança:

- 80% dos pacientes de ambos os grupos relataram um ou mais EAs;
- No grupo tratado com ruxolitinibe, os EAs mais comuns foram cefaleia, constipação, hipertensão e ganho de peso (9% cada), enquanto os EAs mais comuns no grupo de terapia padrão foram prurido (20%), cefaleia (11%) e infecção no trato respiratório superior (9%);

- Ambos os grupos relataram poucos eventos não-hematológicos de grau 3 ou 4, sendo que os mais comuns foram hipertensão e prurido;
- Um paciente tratado com ruxolitinibe e três pacientes tratados com terapia padrão apresentaram eventos trombóticos.
- EASs mais frequentes: trombocitopenia (3% terapia padrão) e angina pectoris (3% ruxolitinibe).
- Óbitos: 0% com ruxolitinibe e 3% com a terapia padrão.

SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

A análise de custo-utilidade (ACU) apresentada pelo proponente para o uso do ruxolitinibe em comparação com terapias de suporte (TS) foi baseada em um dos ensaios clínicos randomizados incluídos (RESPONSE) e estimada por meio de um modelo de Markov. Foi aplicado o horizonte temporal de 40 anos (*lifetime*), segundo a perspectiva da saúde suplementar, e os desfechos principais foram Anos de Vida Ajustados por Qualidade (AVAQ) e Anos de vida ganhos (AV). A taxa de desconto de 5% foi aplicada para custos e desfechos. Foi calculada uma razão de custo utilidade incremental (RCUI) de R\$ 212.961,00 por ganho de AVAQ, e uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 267.919,00 por AV para ruxolitinibe em comparação ao tratamento de suporte.

Em análise crítica, os pareceristas externos destacaram algumas inconsistências no estudo apresentado pelo proponente, a saber: (a) interpretação limitada dos resultados, pois o ruxolitinibe foi comparado em uma análise combinada de diversos comparadores; (b) como os dados de comparação isolada não foram apresentados e nem encontrados na literatura, não foi possível se realizar uma análise relevante *head-to-head*.

Quanto ao impacto orçamentário apresentado pelo proponente, os pareceristas externos indicaram que incluía outras terapias que não são custeadas, atualmente, pela saúde suplementar. Foi baseada na composição de comparadores referentes ao estudo RESPONSE e com um *market share* progressivo para a incorporação do novo medicamento variando de 10 a 30%, em 5 anos. Os pareceristas optaram por recalcular o impacto orçamentário, utilizando o comparador mais adequado para o escopo da saúde suplementar, em horizonte temporal de cinco anos.

O novo cálculo considerou a incorporação de ruxolitinibe em segunda linha de tratamento, em comparação com o tratamento de suporte (nenhum tratamento específico). A população elegível de pacientes com policitemia vera intolerantes ou resistentes ao tratamento com hidroxiureia, foi calculada pelo método epidemiológico e estimada em 320 pacientes, em média, a cada ano.

Os custos diretos do medicamento foram calculados usando-se como referência as tabelas da CMED (PF 18% ICMS), tendo sido considerada a apresentação de 5mg, para se adequar a posologia de 10mg/2x ao dia.

No cenário de referência (atual), 100% dos participantes receberiam apenas o tratamento de suporte, e no cenário projetado haveria a cobertura do ruxolitinibe para o tratamento em segunda linha, em participação progressiva do novo medicamento no mercado de 70% a 100%, em cinco anos.

O resultado apurado pelos pareceristas da incorporação do medicamento foi de impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos de R\$ 471,9 milhões, correspondendo ao impacto médio anual de R\$ 94,4 milhões.

CAPACIDADE INSTALADA

Considerando que já existe obrigatoriedade de disponibilização do Ruxolitinibe para outra indicação, entende-se que há capacidade instalada na Saúde Suplementar.

ANÁLISE TÉCNICA

A policitemia vera é doença rara e sem opção de tratamento prevista no Rol.

Em que pese os ensaios clínicos com alto risco de viés terem apresentado resultados favoráveis ao uso do ruxolitinibe, nos dois estudos utilizados para análise, a comparação do ruxolitinibe foi realizada utilizando-se um comparador que combinou intervenções ativas e nenhum tratamento específico, o que impede uma análise isolada do efeito do ruxolitinibe em confrontação a comparadores relevantes. Não foram apresentados dados de desfechos duros, por exemplo sobrevida global, apenas desfechos intermediários e combinados (desfecho primário: controle de hematócrito e redução de baço). A análise de eficácia, efetividade e segurança foram realizadas em comparação aos resultados de todas as outras terapias, sem comparações isoladas por terapia.

Não foi possível avaliar o risco de viés e a força das evidências apresentadas considerando que o desenho do estudo disponível compara o ruxolitinibe com outras terapias de maneira agregada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos benefícios apresentados na resposta primária, no controle do hematócrito, na redução de pelo menos 35% do volume do baço, na resposta hematológica completa, e na duração da resposta, os pacientes do grupo controle dos estudos primários utilizaram diferentes comparadores e análise não foi realizada de maneira isolada para o ruxolitinibe, o que diminuiu a confiança nos achados não sendo possível avaliar os desfechos com segurança.

PARTICIPAÇÃO SOCIAL

REUNIÕES TÉCNICAS

Nº: 10

Data: 08/01/2020

Vídeos dos proponentes: <https://www.youtube.com/watch?v=i9BbiwazVgo&t=5672s>

Representante do proponente:

A Policitemia Vera é um câncer hematológico raro, de curso progressivo. Cerca de 15% dos pacientes não respondem ao tratamento convencional e possuem maior chance de evoluir para óbito, trata-se de uma necessidade não atendida para esse nicho de pacientes. A doença tem impacto em sobrevida, com carga sintomática intensa, com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. O controle do hematócrito é importante, a hiperviscosidade aumenta o risco de trombose e eventos cardiovasculares. Ruxolitinibe é o único medicamento que possui a indicação de tratamento de pacientes com PV de alto risco que apresentaram intolerância ou resistência à hidroxiureia. As evidências científicas selecionadas demonstram controle significativo dos sintomas com o uso de Ruxolitinibe, com redução do baço, do

hematócrito e da necessidade de flebotomias, bem como menores taxas de eventos trombóticos, com bom perfil de segurança. Qualidade da evidência classificada como alta. Foi apresentada uma análise de impacto orçamentário variando de 10 milhões (1º ano) a 31 milhões (5º ano).

Representante da FenaSaúde e Abramge:

Os estudos selecionados apresentam alto risco de viés. Desfechos primários não são desfechos duros como mortalidade ou qualidade de vida, controle do hematócrito ou esplenomegalia são desfechos intermediários. E não foi apresentado estudo relevante mostrando o impacto do medicamento em desfechos duros, logo sua real utilidade clínica é questionável. O controle do hematócrito proporciona evidência indireta para prevenção de eventos tromboembólicos e complicações cardiovasculares. Comparador utilizado é inadequado. Qualidade da evidência é baixa ou muito baixa.

A análise econômica deve ser interpretada com cautela, uma vez que não são suportadas pelos dados clínicos (evidência baixa). Aponta para incertezas em relação ao modelo econômico que partiu de uma base para população que não a brasileira para estimar as curvas de sobrevida, além disso usou como dosagem do estudo a apresentação de 10mg que não está registrada na Anvisa e nem apresenta preço na CMED o que aumenta o risco de viés nos resultados apresentados. Embora, os resultados clínicos sejam promissores, há muitas incertezas que justifiquem o alto impacto econômico à Saúde Suplementar.

RECOMENDAÇÃO TÉCNICA

NOTA TÉCNICA DE CONSOLIDAÇÃO DAS PROPOSTAS DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - RP:

Não recomendar a incorporação do medicamento antineoplásico oral RUXOLITINIBE para o tratamento da Policitemia Vera na Diretriz de Utilização - DUT do procedimento TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER.

DOCUMENTOS VINCULADOS

Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde - Ruxolitinibe como segunda linha de tratamento para Policitemia Vera - Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês de março de 2020.