

**Relatório Final da COSAÚDE – Ibrutinibe em combinação com venetoclax para tratamento de adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC), em primeira linha de tratamento (UAT 127)**

No dia 16 de julho de 2024, na 31ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a análise das contribuições da Consulta Pública n.º 129, em relação à proposta de atualização do Rol para o *Ibrutinibe em combinação com venetoclax para tratamento de adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC), em primeira linha de tratamento*.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9.656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em [www.gov.br/ans](http://www.gov.br/ans) e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

A área técnica da ANS apresentou o relatório de análise das contribuições da participação social para a proposta de atualização do Rol.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

**Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:**

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE declararam sua manifestação para registro no presente Relatório Final quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde:

- A Associação Médica Brasileira (AMB) endossa a posição da Associação Brasileira de Hematologia Hemoterapia e Terapia Celular ABHH e é favorável à incorporação da tecnologia UAT 127;
- A Unimed do Brasil se posiciona desfavoravelmente à incorporação de I+V na LLC em 1ª linha de tratamento, visto não se tratar de necessidade não atendida e observados os dados imaturos e a fragilidade das evidências de eficácia e segurança (baixa e muito baixa certeza) conforme apresentado no RAC da ANS;
- Federação Nacional de Saúde Suplementar (FenaSaúde) não recomenda a incorporação de Ibrutinibe + Venetoclax para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células em primeira linha de tratamento. A evidência clínica principal apresenta limitações importantes por se tratar de um estudo aberto e com resultado dos desfechos de sobrevida imaturos. A SG publicada no estudo GLOW não atingiu a mediana para nenhum dos braços avaliados. Em relação aos desfechos de segurança, os eventos adversos mais frequentes no grupo ibrutinibe + venetoclax são eventos cardíacos importantes, morte súbita e ocorrência de

neoplasias malignas. A única comparação com outros inibidores da TKB consta em MAIC publicada em resumo de congresso, o que impede melhor avaliação da evidência dada ausência do estudo completo. Não foram identificados novos fatos nas contribuições da CP nº 129 avaliadas, sem dados que pudessem suprir as lacunas das evidências inicialmente apresentadas. Ainda, vale destacar que pareceristas da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) no RAC ratificaram que as evidências diretas e indiretas possuem baixa ou muito baixa certeza da evidência. Esse cenário reforça incertezas da eficácia de ibrutinibe + venetoclax e da economia apresentada na AIO, visto que não foram apresentados dados novos que confirmassem a interrupção do ibrutinibe em mundo real, após a duração fixa. Foi observada a adição do estudo de fase III ERADIC pelo parecerista da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) no RAC da tecnologia. Entretanto, esse estudo não foi publicado na íntegra na literatura e seus resultados estão dispostos em resumo de congresso. Reiteramos que a inclusão de dados de estudos não publicados é uma prática pouco utilizada na ATS e pode introduzir vieses importantes na análise da tecnologia. Por fim, agências internacionais de ATS incorporaram a tecnologia mediante redução do preço ou acordo comercial, visando redução impacto das incertezas do estudo GLOW;

- A União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) se mantém contrária à proposta de incorporação acompanhando as posições da Federação Nacional de Saúde Suplementar (FenaSaúde) e da UNIMED do Brasil;
- Conselho Federal de Odontologia (CFO), Conselho Nacional de Saúde (CNS) e Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) são favoráveis à incorporação;
- O Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) manifesta voto favorável a incorporação da tecnologia, corroborando com a Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (SBHH);
- Confederação Nacional do Comércio de Bens, Serviços e Turismo (CNC) segue a Associação Brasileira de Hematologia Hemoterapia, favorável à incorporação;
- Associação Brasileira de Planos de Saúde (ABRAMGE) - acompanhamos integralmente a manifestação desfavorável da Federação Nacional de Saúde Suplementar (FenaSaúde);
- Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG) - acompanha manifestação da Federação Nacional de Saúde Suplementar (FenaSaúde);
- A Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA) corrobora, diante das evidências, dados e informações apresentadas, por se tratar de uma terapia oral, de duração fixa, com impactos significativos na qualidade de vida dos pacientes com significativos impactos sociais positivos, voto favorável à incorporação, endossando a recomendação da sociedade médica, a Associação Brasileira de Hematologia Hemoterapia e Terapia Celular ABHH.

**ANEXOS:**

**Apresentações**

**Lista de presença**

**UAT 127**

**IBRUTINIBE EM COMBINAÇÃO COM VENETOCLAX PARA O TRATAMENTO DE  
PACIENTES ADULTOS COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA/LINFOMA  
LINFOCÍTICO DE PEQUENAS CÉLULAS (LLC/LLPC) EM PRIMEIRA LINHA**

**CONSULTA PÚBLICA Nº 129/2024**

**31ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE**

**16/07/2024**

- **Protocolo:** 2024.2.000180
- **Proponente:** JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA LTDA
- **Nº UAT:** 127
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Ibrutinibe em combinação com venetoclax
- **Indicação de uso:** Pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) em primeira linha de tratamento

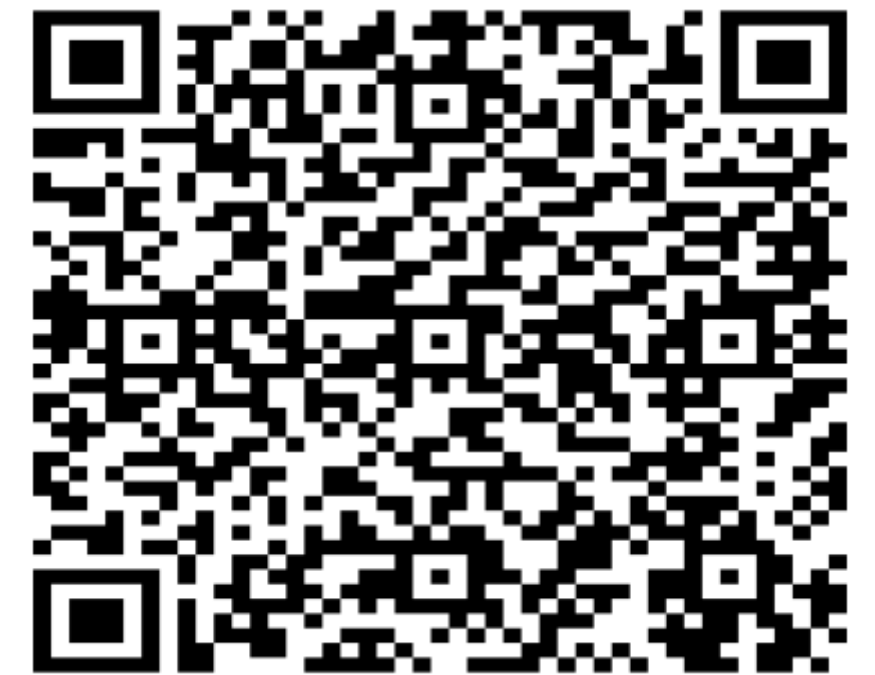
## Tecnologias alternativas disponíveis no Rol - mesma indicação:

- Ibrutinibe em monoterapia (I mono)
- Ibrutinibe em combinação com obinutuzumabe (I+O)
- Ibrutinibe em combinação com rituximabe (I+R)
- Ibrutinibe em combinação com rituximabe e bendamustina (I+BR)
- Acalabrutinibe em monoterapia (A mono)
- Acalabrutinibe em combinação com obinutuzumabe (A+O)
- Fludarabina em combinação com ciclofosfamida e rituximabe (FCR)
- Bendamustina em combinação com rituximabe (BR)
- Venetoclax em combinação com obinutuzumabe (V+O)
- Obinutuzumabe em combinação com clorambucila (O+Clb)

- **Recomendação preliminar:** Favorável, conforme Nota Técnica de Recomendação Preliminar NTRP Nº 21/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO
- **Motivação:** A evidência atualmente disponível para a combinação Ibrutinibe associada ao Venetoclax (I+V) em pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica em primeira linha de tratamento é baseada em dois ECR (GLOW e ERADIC). Na comparação com obinutuzumabe associado à clorambucila, I + V reduz o risco de morte em 53% (evidência de baixa certeza), reduz em 79% o risco de progressão da doença (evidência de muito baixa certeza), e é incerto seu efeito na incidência de eventos adversos graves (evidência de muito baixa certeza). No entanto, subsistem dúvidas quanto aos benefícios do uso de I + V para a população com deleção 17p, tendo em vista as limitações atuais do estudo GLOW, sendo esperado que a participação social ampliada possa colher subsídios que contribuam para o esclarecimento desses benefícios. A estimativa de impacto orçamentário para uma população-alvo média anual de 524 pacientes é de economia de R\$ 17,9 milhões ao ano. A economia gerada deriva do fato de o regime proposto ter duração fixa e os regimes comparadores em monoterapia com ibrutinibe ou acalabrutinibe serem contínuos, e depende da efetividade e tolerabilidade do tratamento com medicamentos comparadores, que têm duração contínua.

**Consulta Pública nº 129/2024:** realizada entre 16/05/2024 a 04/06/2024

**Link:** <https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consultas-publicas-encerradas/consulta-publica-129>





# CONSULTA PÚBLICA Nº 129/2024





Quantidade de contribuições por tipo de opinião, após análise dos aportes:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a incorporação	483	98
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	1	0,20
Discordo da incorporação	9	1,82
Total	493	100

## Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil de contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	165	33,47%
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	74	15,01%
Interessado no tema	64	12,98%
Conselho Profissional	50	10,14%
Outro	49	9,94%
Paciente	31	6,29%
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	15	3,04%
Empresa/Indústria	12	2,43%
Consultoria	5	1,01%
Entidade representativa de operadoras	5	1,01%
Instituição de saúde	5	1,01%
Grupos/associação/organização de pacientes	4	0,81%
Operadora	4	0,81%
Sociedade médica	4	0,81%
Instituição acadêmica	2	0,41%
Órgão de defesa do consumidor	2	0,41%
Prestador	2	0,41%
<b>Total</b>	<b>493</b>	<b>100%</b>

### Argumentos que concordam com a incorporação da tecnologia:

- Aumento da sobrevida global.
- Tratamento finito.
- Redução de custo.
- Terapia oral facilitando adesão ao tratamento.

### Argumentos que discordam da incorporação da tecnologia:

- Incertezas no efeito da associação ibrutinibe + venetoclax principalmente para sobrevida livre de progressão e eventos adversos.
- Incertezas no *market share*.
- As incertezas das análises de efetividade afetaram as análises econômicas.
- As intervenções consideradas como comparadores afetaram as análises de impacto orçamentário.

## ❖ Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica):

### Concordam com a incorporação da tecnologia

*"...pontos para discussão.. : - Necessidade médica não atendida: não há disponíveis no rol da ANS regimes terapêuticos 100% orais com duração fixa e que estejam associados a ganhos significativos de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG), além de serem seguros e bem tolerados; - Evidências científicas: O conjunto de evidências apresentados por meio dos estudos GLOW e CAPTIVATE comprova que I V é uma terapia eficaz e segura como 1ª linha de tratamento para pacientes como LLC, demonstrando benefícios claros em todos os perfis de paciente. Incluindo para pacientes com del17p e/ou mutação TP53, conforme demonstrado no estudo CAPTIVATE; - **Análise da certeza da evidência: Entendemos e reavaliamos a certeza da evidência por meio da abordagem GRADE e enquadramos como “alta” para os desfechos de SLP e Eventos Adversos (EA) graves e “moderada” para SG, EA quaisquer e taxa de resposta completa, conforme os argumentos apresentados pelo parecerista..”** – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*

*"GRADE Em relação a avaliação da qualidade do estudo de fase III GLOW (24,25) o parecerista reduziu em dois níveis o grau de certeza da evidência para os desfechos de SLP, eventos adversos (EAs) graves e TRG, e em um nível para SG e EAs quaisquer avaliados. **Embora o tamanho da amostra não atinja o tamanho ótimo, a consistência dos resultados entre diferentes estudos e coortes pode fornecer suporte adicional à robustez das estimativas de efeito (18,19,24–26). Outro fator a ser considerado é a grandeza da magnitude do efeito observada, o que pode compensar em parte a imprecisão devido ao tamanho da amostra. Estudos com grandes efeitos podem precisar de tamanhos amostrais menores para atingir significância estatística, sobretudo quando ocorre a redução de 78,6% no risco de progressão ou morte (HR: 0,214 [IC 95% 0,138–0,334]; p"** – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada*

- Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica):

## Análise

- Em relação a certeza da evidência e qualidade metodológica:

Tanto para a comparação ibrutinibe associado ao venetoclax *versus* obinutuzumabe associado ao clorambucila quanto *versus* fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe, a certeza da evidência foi penalizada pelo alto risco de viés de performance. O estudo GLOW, apesar de ser um estudo aberto, no seu protocolo consta que *“For the purpose of study analyses, responses during the Treatment Phase will be determined by an IRC blinded to study treatment information and independent of investigators and personnel involved in the conduct of the study. As part of the central IRC review, imaging studies will be assessed by independent radiologists and relevant clinical data will be assessed by an independent oncologist”*, e por isso o risco de viés foi ajustado no Relatório de Análise Crítica. Contudo, mesmo após a reavaliação das limitações metodológicas do estudo, a certeza da evidência permaneceu classificada como baixa ou muito baixa devido ao limitado tamanho de amostra (n=211), imprecisão nos resultados, os quais contemplam tanto redução importante quanto aumento dos eventos adversos; estes aspectos refletem pouca confiança nas estimativas de efeitos apresentadas.



## ❖ Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica):

### Concordam com a incorporação da tecnologia

- “...*Estudo CAPTIVATE 3.1.1 Critérios para inclusão na revisão sistemática* **A ANS questionou a inclusão do estudo CAPTIVATE na revisão sistemática, alegando que o estudo não preenche os critérios de inclusão deste relatório de análise crítica...** entendemos que esta coorte do estudo CAPTIVATE contempla pacientes sem tratamento prévio, além de uma subpopulação jovem e com doença de altíssimo risco, como pacientes com del(17p) e/ou TP53. Assim, este estudo incluiu uma coorte significativa de pacientes não tratados anteriormente, fornecendo dados valiosos sobre a eficácia da combinação de I V. Além disso, embora a coorte de duração fixa não possua um grupo comparador direto, os resultados demonstram benefícios clínicos substanciais que justificam sua consideração. A inclusão deste estudo é essencial para uma avaliação abrangente e precisa das opções terapêuticas disponíveis para pacientes com LLC/LLPC, especialmente aqueles com mutação del17p, garantindo que as decisões clínicas sejam informadas pelas melhores evidências disponíveis.” – Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada

- **Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica):**

### Análise

- Em relação a exclusão do estudo CAPTIVATE:

Este é um estudo fase II que compreende um período pré-randomização para confirmação de doença residual mínima (DRM) e avaliação da resposta tumoral. Todos os participantes do estudo CAPTIVATE receberam, pré randomização, o tratamento oral com agente único ibrutinibe (420 mg/dia) durante 3 ciclos de 28 dias, seguidos por 12 ciclos de ibrutinibe associado a venetoclax (400 mg/dia). Foram realizadas duas randomizações de acordo com o status de DRM: (i) ibrutinibe monoterapia versus placebo para DRM indetectável [DRMi] confirmada e (ii) ibrutinibe monoterapia versus I+V para DRMi não confirmada. O estudo avaliou separadamente um grupo de participantes não-randomizados (braço único, n = 159) que receberam o mesmo esquema de tratamento inicial, porém com duração fixa (coorte de duração fixa). Deste modo, o estudo não preenche os critérios de inclusão deste relatório de análise crítica. Todos os pacientes randomizados já tinham recebido tratamento prévio, ou seja, estão fora do escopo da proposta de submissão, a qual é direcionada para pacientes sem tratamento prévio. Os pacientes da coorte de duração fixa não possuem grupo comparador e, portanto, não são elegíveis para análise. Cabe destacar que, havendo ensaios clínicos randomizados comparativos, não há motivo para considerarmos resultados de estudos de braço único.



## ❖ Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica):

### Discordam da incorporação da tecnologia

- “Discordo da incorporação do esquema proposto (ibrutinibe venetoclax) pois não se trata de uma necessidade não atendida para LLC /LLPC. Não existe evidência de não inferioridade com uma das opções de terapia alvo usadas como comparador (acalabrutinibe em monoterapia), e nem dados de segurança em longo prazo. Existem incertezas quanto ao benefício e quanto ao impacto orçamentário.” - Entidade representativa de operadoras

### • Análise

1- Os estudos incluídos no Relatório de Análise Crítica avaliaram a combinação ibrutinibe associado ao venetoclax versus obinutuzumabe associado ao clorambucila e versus fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe, ambas cobertas pelo rol de procedimentos da ANS. Para ambas, há evidências de certeza baixa ou muito baixa apontando que o ibrutinibe associado ao venetoclax pode aumentar a sobrevida global e resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos.

## ❖ Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica):

### Discordam da incorporação da tecnologia

- *“...Avaliando as evidências disponíveis, a evidência clínica principal apresenta limitações importantes por se tratar de um estudo aberto e com resultado dos desfechos de sobrevida ainda imaturos, além disso o tamanho da amostra estudada foi pequeno, o que demonstra incerteza no benefício. A sobrevida global publicada no estudo GLOW não atingiu a mediana para nenhum dos braços avaliados. Em relação aos desfechos de segurança, não há dados de segurança em longo prazo do novo esquema, e os eventos adversos de maior proporção no grupo ibrutinibe venetoclax envolveram eventos cardíacos importantes, morte súbita e ocorrência de neoplasias malignas. A única comparação disponível da medicação com outros inibidores da tirosina quinase de bruton consta em MAIC publicada em resumo de congresso, sem disponibilidade do estudo completo, impossibilitando sua avaliação...” – Operadora*

- **Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica):**

## Análise

Por meio do estudo de comparação direta GLOW é possível observar, com baixa ou muito baixa certeza da evidência, que a combinação ibrutinibe associada ao venetoclax pode aumentar a sobrevida livre de progressão e resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos. O efeito da combinação na incidência de eventos adversos graves pode resultar tanto em um aumento com uma redução dos eventos. A taxa de resposta completa apresenta um amplo intervalo de benefício. A certeza da evidência foi classificada como baixa ou muito baixa devido ao limitado tamanho de amostra (n=211), e imprecisão nos resultados, os quais contemplam tanto redução importante quanto aumento dos eventos adversos. Estes aspectos refletem pouca confiança nas estimativas de efeitos apresentadas. Não foram considerados no Relatório de Análise Crítica dessa proposta os estudos com evidências indiretas.

## ❖ Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica):

### Discordam da incorporação da tecnologia

*"Apesar da PICO estabelecida pelo proponente não contemplar o tipo de estudo de braço único, foi incluída a publicação de Tam et al. (2022), na qual apresenta os resultados do estudo CAPTIVATE, de fase II, com uma coorte única de pacientes que receberam ibrutinibe venetoclax. Já o estudo GLOW, com grupo comparador obinutuzumabe clorambucila, apresentou resultados imaturos de sobrevida global (SG) [HR=0,487; IC 95%: 0,262-0,907; p=0,021] e sobrevida livre de progressão (SLP) [HR=0,214; IC 95%: 0,138-0,334..."* **Entidade representativa de operadoras**

- **Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica):**

## Análise

Para o Relatório de Análise Crítica, os PARECERISTAS seguiram o mesmo PICO proposto e incluíram dois ensaios clínicos randomizados (GLOW e ERADIC) para análise que compararam a combinação ibrutinibe associado ao venetoclax versus obinutuzumabe associado ao clorambucila e versus fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe. O CAPTIVATE não foi considerado pelos pareceristas visto que é um estudo fase II que compreende um período pré-randomização para confirmação de doença residual mínima (DRM) e avaliação da resposta tumoral, o que não contempla os critérios de elegibilidade deste relatório.

## ❖ Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica):

### Discordam da incorporação da tecnologia

*"... os dados de segurança após a utilização da associação ibrutinibe venetoclax, apresentados nos estudos GLOW e CAPTIVATE, demonstraram toxicidades hematológicas importantes. Além disso, apesar das altas taxas de hipertensão pré-existente em pacientes tratados com ibrutinibe venetoclax, a incidência de hipertensão grau  $\geq 3$  foi de 7,5% e 6% nos estudos GLOW e CAPTIVATE, respectivamente... a superioridade da combinação ibrutinibe venetoclax quando comparada a clorambucila obinutuzumabe ainda é debatida, assim como o uso comparador no estudo GLOW, que seria uma opção obsoleta em diversos países para o tratamento de pacientes idosos ou com outras comorbidades... as taxas de SLP alcançadas no tratamento com ibrutinibe venetoclax não divergem substancialmente daquelas apresentadas nos ensaios clínicos da terapia contínua com ibrutinibe ou da combinação de venetoclax obinutuzumabe. A taxa de SLP em 42 meses de acompanhamento foi de 74,6% (IC 95% 65,0–82,0) no grupo ibrutinibe venetoclax (estudo GLOW). No estudo RESONATE-24, 23% dos pacientes do braço do ibrutinibe progrediram durante o acompanhamento de 7 anos, mas 10% progrediram após a descontinuação do medicamento. Ainda, a taxa de SLP em 24 meses foi de 88,2% (IC 95%, 83,7 a 92,6) no grupo venetoclax obinutuzumabe, no estudo CLL145. Os dados reforçam a necessidade de uma comparação, mesmo que indireta, entre os tratamentos disponíveis na saúde suplementar..."* - Entidade representativa de operadoras



- **Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica):**

## Análise

Os resultados oriundos dos estudos GLOW e ERADIC, quando comparado à obinutuzumabe associado à clorambucila, mostram o efeito do ibrutinibe associado ao venetoclax em termos de aumento da sobrevida livre de progressão (reduzindo 79% o risco de progressão da doença, com intervalo de redução de 87% a 67% (evidência de muito baixa certeza)) e eventos adversos graves (aumentando 9% no risco, com intervalo de redução de 8% a um aumento de 28% (evidência de muito baixa certeza)), e pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos (quase todos os pacientes nos dois grupos tiveram pelo menos um evento adverso).

Ensaio clínico randomizado (estudos de comparação direta) são o desenho de estudo mais adequado para se avaliar a efetividade e segurança de uma intervenção. Apesar dos dados de apenas dois estudos incluídos, comparações indiretas são suscetíveis a mais fatores de confusão, por consequência, seus resultados são afetados por mais vieses.

O PROPONENTE apresenta como evidência adicional um resumo de congresso com dados dos resultados de comparação indireta de dois ECR por MAIC (Matching Adjusted Indirect Comparison): estudo GLOW, comparando ibrutinibe + venetoclax, e o estudo CLL14, comparando obinutuzumabe + venetoclax, para pacientes com LLC não tratado e comorbidades. Contudo, há diferenças entre as populações dos estudos incluídos, reforçando as incertezas relacionadas às análises de comparação indireta realizadas por meio de MAIC. Por esta razão os resultados deste estudo não foram considerados pelos PARECERISTAS.

•

## ❖ Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica):

### Discordam da incorporação da tecnologia

"... Como já citado anteriormente, a taxa de SLP do grupo ibrutinibe venetoclax foi de 74,6% (IC 95% 65,0–82,0) em 42 meses (estudo GLOW) [3]. E o resumo de congresso de Ghia e colaboradores (2023) [6] descreve que 53 (23,2%) pacientes no braço de tratamento ibrutinibe venetoclax apresentaram a progressão da doença, após 2 anos ou mais de conclusão do regime de duração fixa (estudo CAPTIVATE). Adicionalmente, no estudo CAPTIVATE, dos 149 pacientes tratados previamente com a combinação ibrutinibe venetoclax em duração fixa, 63 pacientes (42,3%) não apresentaram confirmação da doença residual mínima indetectável (uMRD) e foram randomizados para a continuação do tratamento com ibrutinibe em monoterapia ou ibrutinibe venetoclax..."

### Análise

O estudo CAPTIVATE foi excluído das análises dos PARECERISTAS pois, como os participantes iniciaram o tratamento antes da randomização, não foi considerado esquema em primeira linha de tratamento. Com dados do estudo GLOW, de comparação direta, houve redução de 67% a 87% do risco de progressão da doença com o uso de Ibrutinibe + Venetoclax comparado a Clorambucil + Obinutuzumabe.



## ❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

### A favor da incorporação

1. *"4. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO Conforme mencionado no Relatório de Análise Crítica (RAC) da Unidade de Análise Crítica (UAT) 127, foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário pelo parecerista incluindo as seguintes alterações: market share com distribuição homogênea entre todos os comparadores no cenário atual; curva de adoção de I V chegando a 25% ao final de 5 anos, ao invés de 35%; atualização da base populacional de beneficiários do setor da saúde suplementar; e uso do preço de aquisição dos medicamentos considerando 18% de ICMS em todos os casos, mesmo naqueles que possuem isenção. Os resultados obtidos pelo parecerista demonstram que a incorporação de I V proporcionará uma economia de R\$ 89,5 milhões em 5 anos ao sistema de saúde suplementar, sendo que já irá gerar economia de R\$ 1,6 milhão no primeiro ano após a incorporação (...)" – **Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada***

## ❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

### A favor da incorporação

2. *“Redução de custo no longo prazo, maior previsibilidade dos custos e sem riscos infusionais (terapia oral).” – Familiar, amigo ou cuidador de paciente*
3. *“Terapias finitas oferecem boa taxa de resposta aos pacientes de LLC sem apresentar custos a longo prazo ofertados por drogas de uso contínuo. Venetoclax ibrutinibe parece a escolha lógica para o sistema de saúde.” – Conselho profissional*

## ❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

### Análise

- As contribuições a favor da incorporação de ibrutinibe + venetoclax apontam para uma economia de recursos para a saúde suplementar.
- A ANS, em seu Relatório de Avaliação Crítica, recalculou a Análise de Impacto Orçamentário frente a uma possível incorporação de ibrutinibe + venetoclax, chegando a uma estimativa de economia de R\$ 17,9 milhões ao ano, para uma população-alvo média anual de 524 pacientes.
- A economia gerada deriva do fato do regime proposto ter duração fixa e os regimes comparadores em monoterapia com ibrutinibe ou acalabrutinibe serem contínuos, e dependem da efetividade e tolerabilidade do tratamento com medicamentos comparadores, que têm duração contínua.

## ❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

### Contra a incorporação

1. *"(...) Quanto à avaliação econômica, o modelo de custo-minimização apresentado pelo proponente apontou uma economia de R\$ 665.246,96 na análise comparativa com as terapias-alvo, ibrutinibe em monoterapia, acalabrutinibe em monoterapia e venetoclax obinutuzumabe. Porém, tal achado estaria relacionado à comparação com os custos médios do conjunto das três terapias comparadoras, o que incorre em interpretação inadequada. Haja visto que o cenário da combinação ibrutinibe venetoclax frente ao tratamento venetoclax obinutuzumabe, também em regime de duração fixa, não apresenta economia, mas sim um custo incremental de R\$ 380.402,67, em um horizonte temporal de 5 anos. Diante do exposto, salientamos que as análises devem ser interpretadas separadamente, por comparador."* – **Entidade representativa de operadoras**

## ❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

### Contra a incorporação

2. “(...) Por fim, o impacto orçamentário apresentado pelo proponente foi de uma economia de cerca 44 milhões em 5 anos, utilizando um market share de 15 a 35%. Em uma revisão do modelo pelos pareceristas da ANS, a população foi ampliada, assim como foi considerada uma difusão mais lenta da tecnologia, com market share de 5 a 25%. Com os ajustes, o resultado apresentado foi uma economia de cerca de 89 milhões em 5 anos. Mais uma vez o proponente desconsidera no modelo outros comparadores, como as quimioterapias disponíveis na saúde suplementar. Segundo o proponente, “As principais diretrizes clínicas recomendam o uso preferencial de regimes com terapias-alvo”, e, por isso, não seria necessária a inclusão desses comparadores na avaliação. O modelo elaborado pelos pareceristas da ANS também não contemplou esses comparadores, assim como não justificou o market share para a difusão lenta da tecnologia (5 a 25%). As justificativas apresentadas pelo proponente para excluir comparadores, tanto na avaliação econômica quanto no impacto orçamentário, não procedem, assim como acarretam ainda mais incertezas aos resultados. Ademais, os modelos também desconsideram a proporção de pacientes que poderiam continuar com o ibrutinibe em monoterapia, após o uso da combinação proposta.” – **Entidade representativa de operadoras**

## ❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

### Contra a incorporação

3. "(...) o resultado de economia apresentado no modelo de *impacto orçamentário* pode estar superestimado ou até mesmo indicando erroneamente uma economia para o sistema, visto que uma proporção de pacientes poderia necessitar da continuidade do tratamento com ibrutinibe em monoterapia por não alcançarem a resposta desejada com o regime de duração fixa. (...)" – **Entidade representativa de operadoras**



## ❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

### Análise

1. A diferença de custo, resultado da análise de custo-minimização foi apresentada em comparação com cada alternativa disponível no resumo executivo e no Quadro 25 do relatório de análise crítica.
2. Para a análise de impacto orçamentário, os pareceristas consideraram os comparadores ibrutinibe em monoterapia, acalabrutinibe em monoterapia e venetoclax + obinutuzumabe, recomendados pelas diretrizes atuais e estão disponíveis atualmente no rol. É improvável que regimes de quimioterapia isolados, apesar de contempladas no rol, possam ter qualquer market share relevante frente à forte recomendação dos inibidores da tirosina quinase de Bruton. Portanto, os pareceristas optaram por adotar uma distribuição homogênea entre as intervenções por ausência de referências sobre o market share: o cenário de referência adotado para a avaliação de impacto orçamentário foi considerando Ibrutinibe (33,3%), Acalabrutinibe (33,3%) e Venetoclax + obinituzumabe (33,3%) em participação no mercado, com um cenário projetado de incorporação progressiva de ibrutinibe + venetoclax (alvo de 25% em 5 anos).

## ❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos):

### Análise

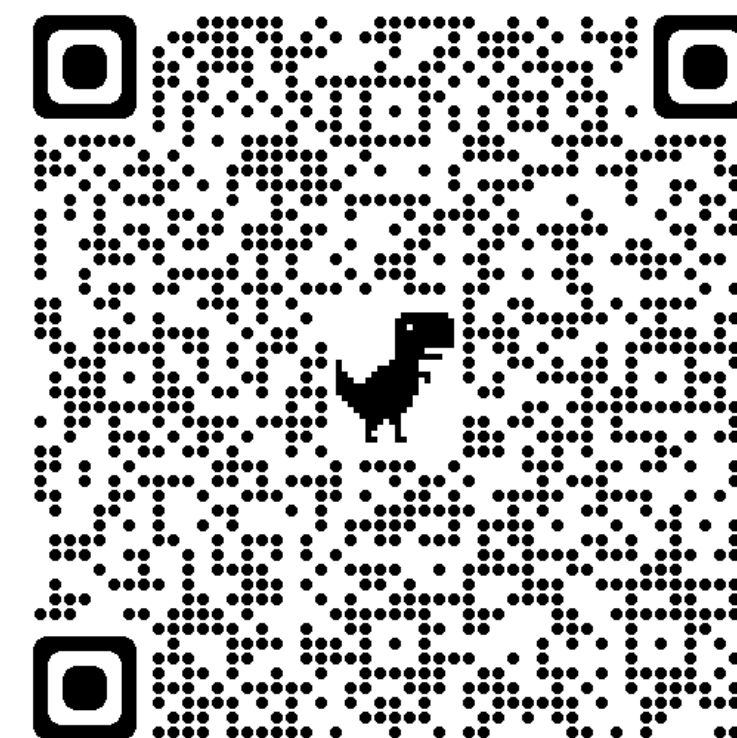
3. As limitações da análise envolvem as incertezas na estimativa populacional, market share e duração de tratamento e das evidências de efetividade. A economia projetada deriva da duração fixa do regime proposto (ibrutinibe + venetoclax) uma vez que os regimes em monoterapia com ibrutinibe ou acalabrutinibe são contínuos. No entanto, existem incertezas quanto ao tempo de seguimento e utilização destas terapias num horizonte temporal de 5 anos. A AIO apresentada no relatório de avaliação crítica considera que os pacientes em regime de monoterapia receberão o tratamento até o final do horizonte temporal. É válida a afirmação de que o modelo não contempla o cenário de pacientes que possam utilizar ibrutinibe isolado após a combinação de ibrutinibe + venetoclax, entretanto, este fato não alteraria a direção do impacto projetado (economia) pois, tanto as diretrizes clínicas quanto a bula do medicamento recomendam a interrupção do tratamento após o regime fixo com a combinação de ibrutinibe + venetoclax. Assim, mesmo que alguns pacientes continuem com ibrutinibe isolado, o número provavelmente será pequeno em comparação com aqueles que seguem as recomendações de interrupção após o regime combinado.



O conteúdo integral do relatório de consulta pública, bem como a planilha de contribuições, estão disponíveis para consulta no sítio institucional da ANS dedicado à apresentação das consultas públicas encerradas. Nesta página, deverá ser localizada a CP de interesse para acesso à documentação.

### Consultas Públicas encerradas:

<https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consultas-publicas-encerradas>





DISQUE ANS  
0800 701 9656



Formulário eletrônico  
[www.gov.br/ans](http://www.gov.br/ans)



Atendimento presencial  
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo  
para deficientes auditivos  
0800 021 2105



[ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)



[@ANS\\_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)



[company/ans\\_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)



[@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)



[ansreguladoraoficial](https://www.youtube.com/ansreguladoraoficial)



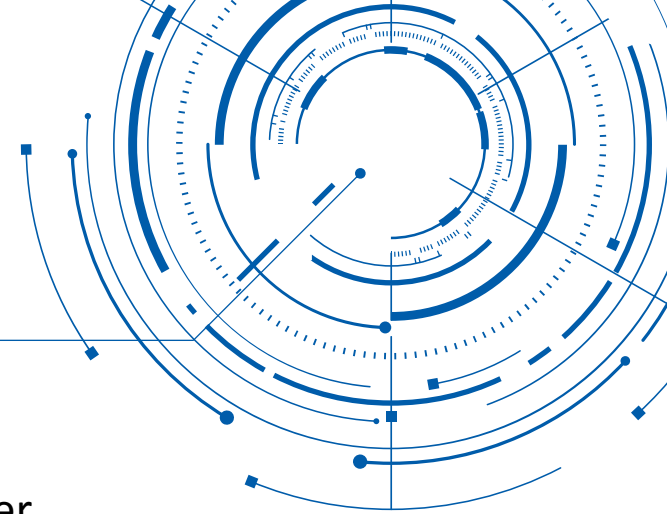
UAT- 127 Ibrutinibe em combinação com  
venetoclax para pacientes adultos com Leucemia  
Linfocítica Crônica/Linfoma linfocítico de  
pequenas células (LLC/LLPC) em primeira linha de  
tratamento

Março/2024



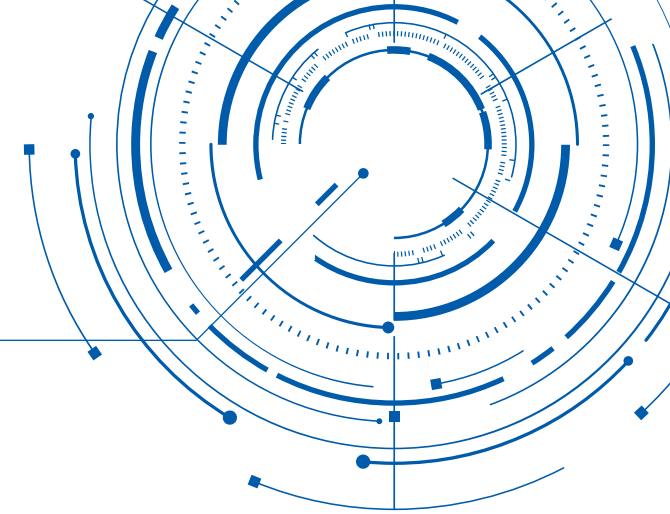
## Esquema terapêutico

**Posologia e forma de administração:** Em combinação com venetoclax, ibrutinibe deve ser administrado em monoterapia por três ciclos (sendo um ciclo 28 dias), seguido por doze ciclos da combinação de Imbruvica® com venetoclax



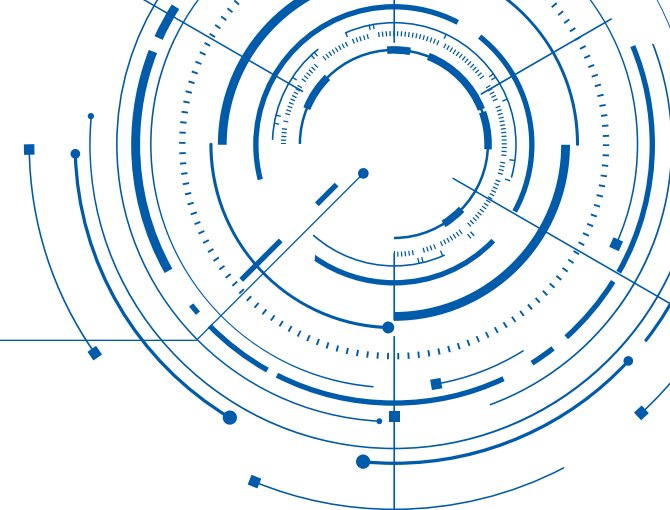


# Preços CMED



Produto	Apresentação	Nº De Registro	Preço-Fábrica (R\$)	Fonte
IMBRUVICA	140 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120	1123634120019	R\$ 53.558,63	PF 0%* Lista de agosto/23**
IMBRUVICA	140 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 90	1123634120027	R\$ 40.168,96	PF 0%* Lista de agosto/23**
IMBRUVICA	140 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 30	1123634390016	R\$ 13.389,64	PF 0%* Lista de agosto/23**
IMBRUVICA	420 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 30	1123634390032	R\$ 40.168,96	PF 0%* Lista de agosto/23**
IMBRUVICA	560 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 30	1123634390040	R\$ 53.558,62	PF 0%* Lista de agosto/23**
VENCLEXTA	10 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 14	1986000140015	R\$ 540,74	PF 18% Lista de jan/24
VENCLEXTA	100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120	1986000140023	R\$ 46.341,30	PF 18% Lista de jan/24
VENCLEXTA	100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 100 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7 + 10 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 14 + 50 MG COM REV CX BL AL PLAS TRANS X 7	1986000140031	R\$ 10.002,01	PF 18% Lista de jan/24
VENCLEXTA	50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 7	1986000140041	R\$ 1.351,47	PF 18% Lista de jan/24

Fonte: CMED (1).



## Caraterísticas principais da LLC (PTC)

1. Diagnosticada entre 67 e 73 anos
2. Incidência no Brasil (INCA) de 5,33 casos por 100.000 habitantes
3. Curso clínico heterogêneo variar de linfocitose assintomática a doença avançada
4. Alguns pacientes (não informa proporção) permanecem com doença estável após o diagnóstico por um longo período (alguns pelo resto da vida) não necessitando de terapia
5. Fatores de risco: idade, comorbidades, função renal, tempo de dobra de linfócitos, anormalidades citogenéticas, status mutacional do IGHV e marcadores séricos (CD 23+, LDH e Microglobulina Beta-2)
6. Escore de prognóstico – Índice de Prognóstico Internacional de LLC (IPI-LLC)

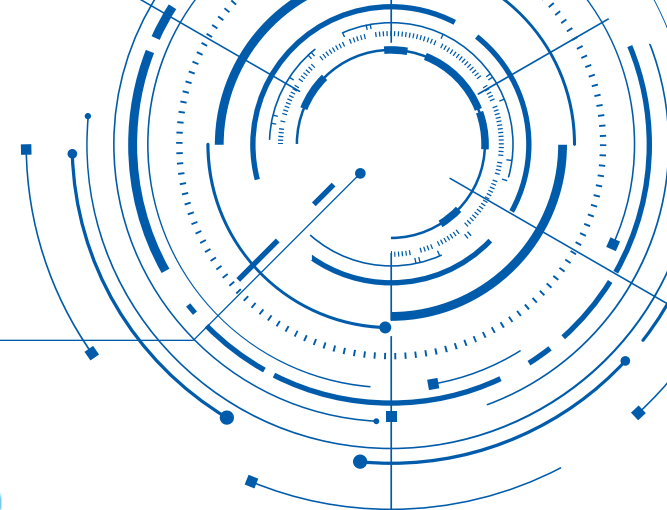
**Tabela 2. Diferentes classificações do IPI-LLC de acordo com a sobrevida global em cinco anos.**

Categoria IPI-LLC	SG em 5 anos	Consequência clínica potencial
Baixo	93,2%	Não tratar
Intermediário	79,3%	Tratar apenas se a doença for sintomática
Alto	63,3%	Não tratar apenas se a doença for assintomática
Muito alto	23,3%	Se necessário tratar, não utilizar quimioterapia, dê preferência a terapias alvo ou inclusão em estudos clínicos

Adaptado de Hallek e Al-Sawaf 2021 (37)

Legenda: SG: sobrevida global; IPI-LLC: índice prognóstico internacional em leucemia linfocítica crônica.

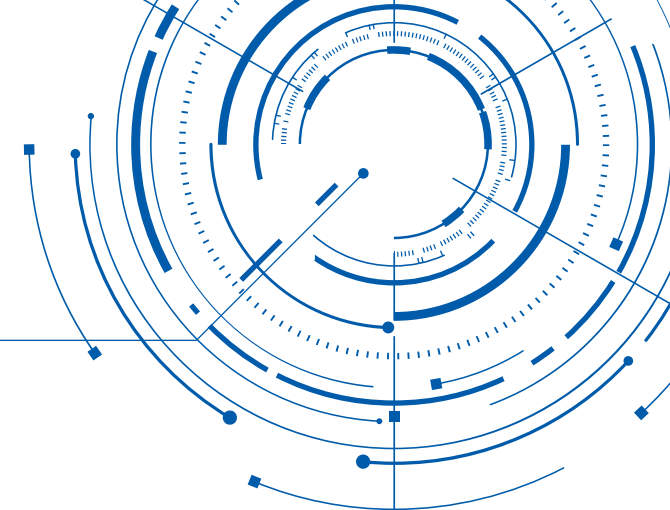
# Tratamentos disponíveis Saúde Suplementar (PTC)



De acordo com as DUTs e as bulas dos medicamentos, os esquemas disponíveis no sistema de saúde suplementar (SSS) para o tratamento da LLC em primeira linha são:

- Ibrutinibe em monoterapia (I mono);
- Ibrutinibe em combinação com obinutuzumabe (I+O);
- Ibrutinibe em combinação com rituximabe (I+R);
- Ibrutinibe em combinação com rituximabe e bendamustina (I+BR);
- Acalabrutinibe em monoterapia (A mono);
- Acalabrutinibe em combinação com obinutuzumabe (A+O);
- Fludarabina em combinação com ciclofosfamida e rituximabe (FCR);
- Bendamustina em combinação com rituximabe (BR);
- Venetoclax em combinação com obinutuzumabe (V+O); e
- Obinutuzumabe em combinação com clorambucila (O+Clb).

# Tratamentos disponíveis Saude Suplementar (PTC)



## 2.4 Futuro do tratamento de pacientes com LLC

O surgimento das terapias-alvo mudou o curso do tratamento de pacientes com LLC (51,52). No entanto, há necessidade de novos regimes que oferecem uma opção de tratamento com duração fixa. O uso contínuo de longa duração das terapias está associado ao desenvolvimento de resistência aos medicamentos e toxicidade (53).

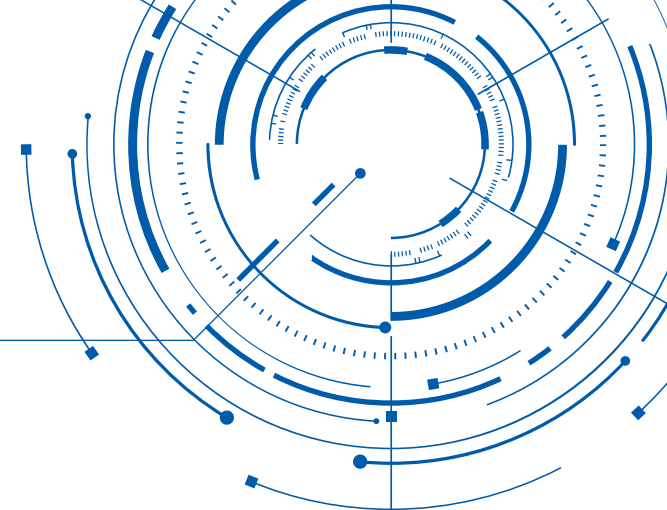
Os regimes de quimioterapia, associados ou não a imunoterapia, como a fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe (FCR), são frequentemente associados a pior prognóstico e maior toxicidade quando administrados a pacientes idosos e/ou frágeis (60–62).

Embora FCR apresente bons resultados de eficácia no tratamento de pacientes *fit* com com IGHV mutado e jovens (60,63,64), os eventos adversos contribuem muito para a carga geral da doença, esgotando ainda mais a reserva de medula óssea e a capacidade de reconstituir a imunidade normal (65–67). No estudo CLL8, quase 80% dos pacientes com idade  $\geq 65$  anos tratados com FC/FCR tiveram pelo menos um EA de grau 3 ou 4 e >50% experimentaram toxicidades hematológicas (68).

O proponente ao justificar o tratamento em regime duração fixa (“novos regimes”) indica que as terapias de longa duração (aquelas atualmente cobertas) são associadas a resistência e toxicidade



## Necessidade não atendida (PTC)



Até então, não há disponíveis no SSS do Brasil regimes terapêuticos 100% orais com duração fixa e que estejam associados a ganhos significativos de SLP e SG, além de serem seguros e bem tolerados.

*A priori* a não cobertura de um esquema terapêutico específico não é justificativa de necessidade não atendida – o próprio proponente indica uma série de tratamentos já disponíveis, ainda que indique também que podem gerar toxicidade e resistência terapêutica

O Acalabrutinibe também é um inibidor da tirosina quinase (iBTK) e é coberto

*Para aceitar a afirmação é necessário estudo comparativo entre os dois esquemas terapêuticos considerando desfechos e segurança.*

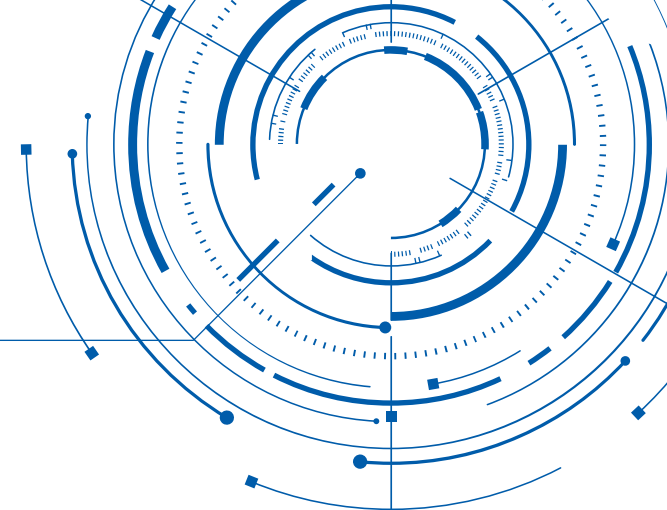
## Necessidade não atendida (PTC)

Acalabrutinibe, um iBTK de segunda geração, também demonstrou ser mais eficaz tanto no regime de monoterapia (A mono) quanto na combinação com obinutuzumabe (A+O) na comparação com O+Clb no estudo ELEVATE-TN (80). Pesquisas adicionais são necessárias para avaliar o impacto da adição de obinutuzumabe a acalabrutinibe, com o objetivo de entender a relação de eficácia e toxicidade versus outras terapias alvo com dados de longo prazo. Uma análise post-hoc sugere que, embora A+O potencialmente melhore a SLP com relação a A mono (resultado sem significância estatística), também aumenta o número de EAs, incluindo infecções graves (80).

Proponente não apresentou estudos comparando os esquemas terapêuticos já cobertos e nova proposta de esquema terapêutico

Proponente indica que esquema terapêutico coberto atual é pior que proposta – é preciso ECR para avaliar a afirmação

PTC de inclusão de cobertura do Acalabrutinibe (a frente) sugere o oposto a essa afirmação



# Necessidade não atendida (PTC)

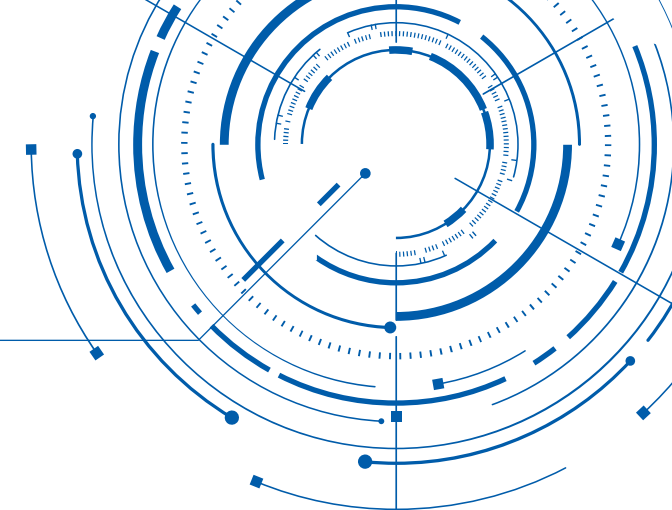
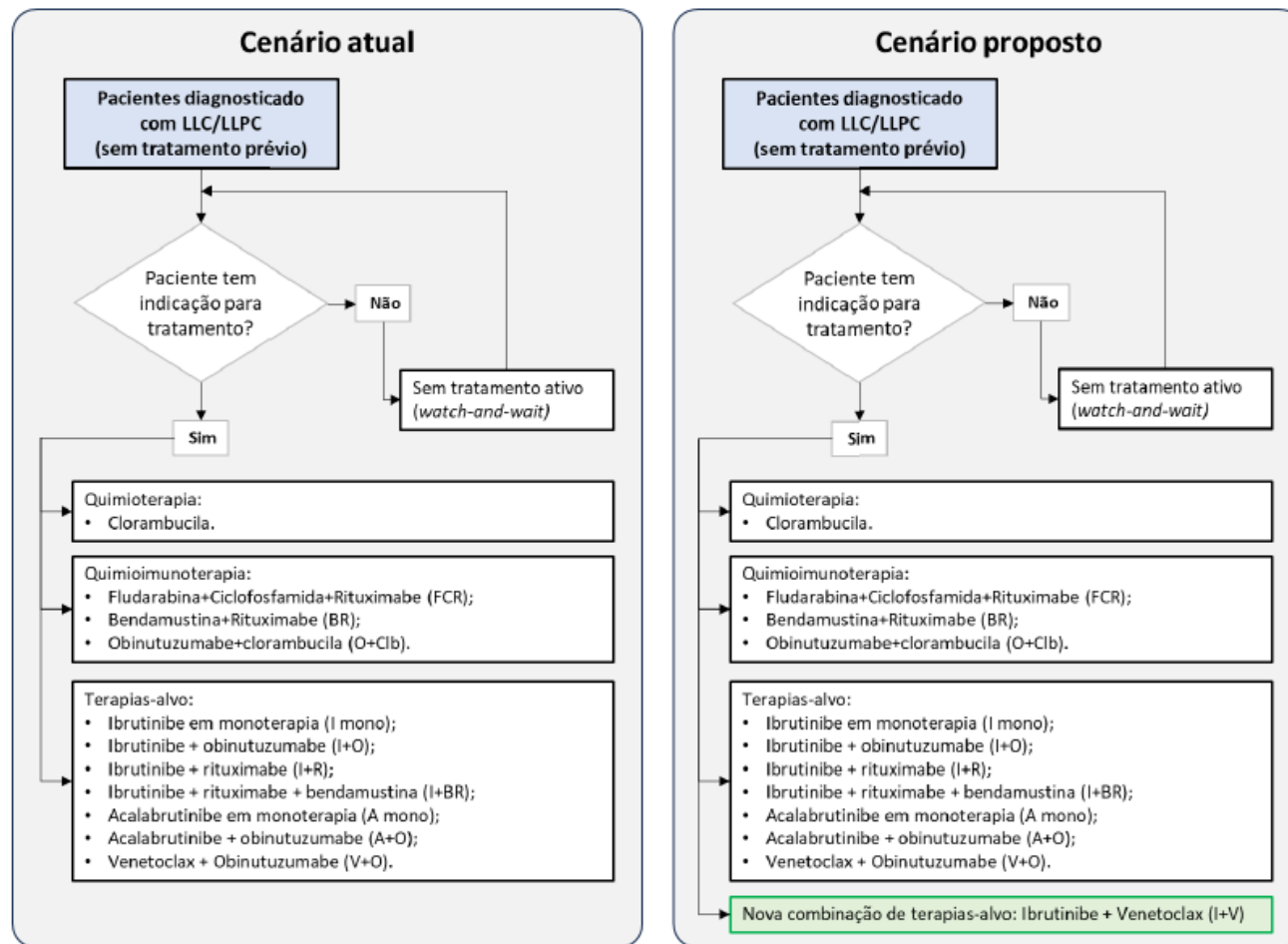
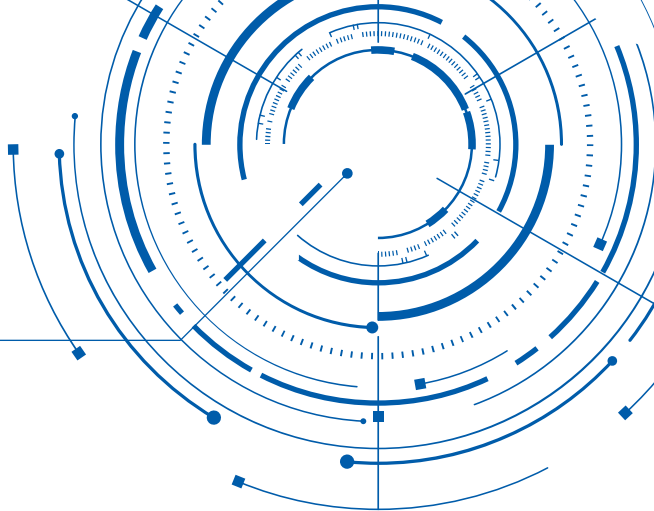


Figura 4. Fluxogramas da jornada do paciente nos cenários atual e proposto



*Não está claro qual é a necessidade não atendida.*



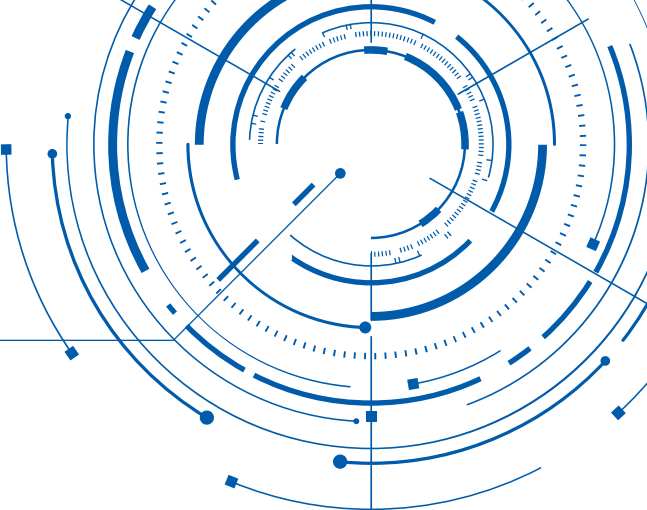
# PICO

Tabela 5. Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT.

P – População	Pacientes com leucemia linfocítica crônica em primeira linha de tratamento
I – Intervenção	Ibrutinibe + venetoclax
C – Comparação	Esquemas terapêuticos recomendados no sistema de saúde suplementar (ibrutinibe, venetoclax, acalabrutinibe, clorambucila, ciclofosfamida, fludarabina, obinutuzumabe, bendamustina ou rituximabe) ou ausência de comparador
O – Desfechos	Eficácia: Sobrevida livre de progressão, sobrevida global, doença residual mínima, resposta completa, resposta parcial, taxa de resposta global, tempo até o próximo tratamento, qualidade de vida relacionada à saúde Segurança: eventos adversos comuns, eventos adversos graves, descontinuação do tratamento e eventos adversos de interesse especial (por exemplo, síndrome de lise tumoral)
T - Tipo de Estudo	Estudos clínicos randomizados ou não, e revisões sistemáticas com metanálise

Proponente apresentou apenas ECR comparado com esquema terapêutico obinutuzumabe + clorambucila

**Questão de pesquisa:** O uso de ibrutinibe + venetoclax no tratamento da LLC em primeira linha é eficaz e seguro quando comparado aos comparadores disponíveis no sistema de saúde suplementar?



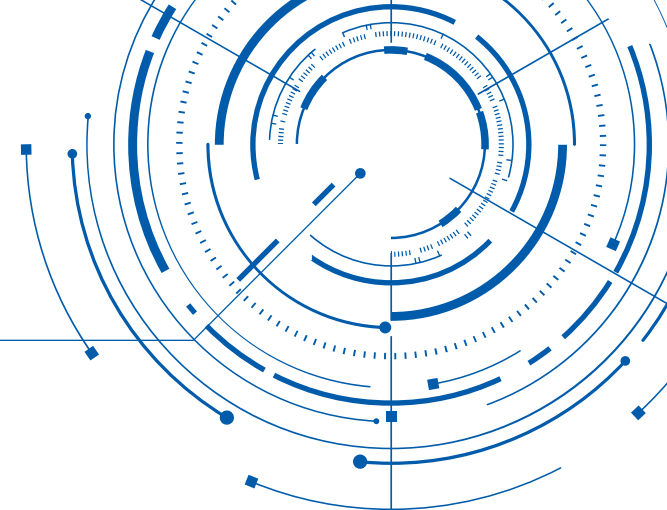
# Estudos incluídos na revisão sistemática

Tabela 7. Estudos selecionados para análise qualitativa.

Estudo	Delineamento	População	Intervenção e comparadores	Principais Resultados
Niemann e cols, 2023 (102) - Estudo GLOW	ECR de fase III, aberto, multicêntrico com follow-up de 46 meses	Critérios de inclusão de acordo com Kater et al, 2022	I+V versus Clb+O	<u>SLP (mediana de tempo em meses)</u> I+V: Não alcançado Clb+O: 21,7 meses HR: 0,214 (IC 95%, 0,138–0,334; p<0,001)  <u>SG</u> HR: 0,487 (IC 95%, 0,262–0,907; p=0,021)  <u>Taxa de SLP (em 2 anos):</u> I+V: 93,0% Clb+O: 66,6%  <u>TTNT</u>  HR: 0,155 (IC 95%, 0,072–0,333]; p<0,001)
Kater e cols., 2022 (103) - Estudo GLOW	ECR de fase III, aberto, multicêntrico com follow-up de 27,7 meses	Pacientes com 65 anos de idade ou mais ou indivíduos de 18 a 64 anos de idade com uma pontuação na Escala Cumulativa de Avaliação de Doenças (CIRS) maior que 6 (as pontuações	I+V versus Clb+O	<u>SLP (mediana de tempo em meses)</u> I+V: Não alcançado Clb+O: 21,0 meses HR: 0,216 (IC 95%, 0,131 - 0,357; p<0,001)  <u>Taxa de SLP (em 24 meses):</u> I+V: 84,4% Clb+O: 44,1%  <u>Taxa de DRMi na MO (em 24 meses):</u> I+V: 55,7% Clb+O: 21,0%
Estudo	Delineamento	População	Intervenção e comparadores	Principais Resultados
				p<0,001  <u>Taxa de DRMi após 3 meses*:</u> I+V: 51,9% Clb+O: 17,1%  <u>EAs graves:</u> I+V: 68,9% Clb+O: 67,6%

Comparadores:

Clb+O = Obinutuzumabe (anticorpo monoclonal humanizado recombinante Tipo II anti-CD20 do isotipo IgG1) + clorambucila



# Estudos incluídos na revisão sistemática

Munir e cols, 2023 (104) - Estudo GLOW	ECR de fase III, aberto, multicêntrico <i>follow-up</i> de 34,1 meses	Critérios de inclusão de acordo com Kater et al., 2022	I+V <i>versus</i> Clb+O	<u>SLP</u> I+V: NA Clb+O: 21,0 meses HR: 0,216 (IC 95%, 0,131 – 0,357; p<0,001)  <u>SG</u> HR: 0,76; IC 95%, 0,352 – 1,642; p < 0,484  <u>Taxa de SLP (30 meses)</u> I+V: 80,5% Clb+O: 35,8%  <u>TTNT</u> HR: 0,147 (IC 95%, 0,062 – 0,350; p < 0,0001)  <u>Taxa de DRMi na MO após 3 meses*</u> : I+V: 40,6% Clb+O: 7,6%
Estudo	Delineamento	População	Intervenção e comparadores	Principais Resultados
Wierda e cols, 2021 (105) - Estudo CAPTIVATE	ECR de fase II, randomizado, multicêntrico <i>follow-up</i> de 31,3 meses	Pacientes com LLC sem tratamento prévio	I+V <i>versus</i> placebo‡	<u>Taxa de ILD após 1 ano</u> Ibrutinibe: 100,0% Placebo: 95,3%  <u>DRMi na MO</u> Ibrutinibe: 42% I+V: 66%
Tam e cols, 2022 (54) - Estudo CAPTIVATE	ECR de fase II, aberto, multicêntrico <i>follow-up</i> de 27,9 meses	Pacientes com LLC sem tratamento prévio	I+V	<u>Taxa de RC</u> I+V: 60% (IC 95%, 52-67)  <u>Taxa de SLP</u> I+V: 95% (IC 95%, 90-97)  <u>Taxa de SG</u> I+V: 98% (IC 95%, 94-99)  <u>EAs graves</u> I+V: 23%

Comparadores:

Clb+O = Obinutuzumabe (anticorpo monoclonal humanizado recombinante Tipo II anti-CD20 do isotipo IgG1) + clorambucila

Placebo

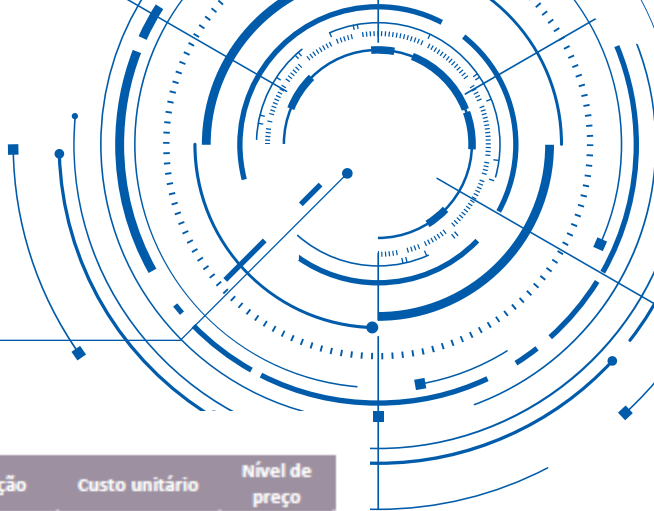


# PTC Acalabrutinibe e ROL

- Apesar da mudança de paradigma no tratamento, ganhos de eficácia e bom perfil de tolerabilidade *versus* imunoterapia, o BTKi de primeira geração (ibrutinibe) está associado a eventos adversos (EAs) cardiovasculares, como hipertensão grau 3 e fibrilação atrial, ocorrência de sangramentos e descontinuação por EAs entre 10 a 30% nos estudos pivotais (1–6)
- Acalabrutinibe é um BTKi de segunda geração com melhor perfil de tolerabilidade o que pode estar relacionado ao fato de acalabrutinibe ter sido desenvolvido para ser mais seletivo e com menor ação *off target* em quinases com estrutura semelhante à BTK. (8)
- Para pacientes em primeira linha de tratamento, uma comparação indireta ajustada por pareamento (MAIC) demonstrou que acalabrutinibe e ibrutinibe apresentam mesma eficácia, sendo que acalabrutinibe possui um melhor perfil de tolerabilidade *vs* ibrutinibe (11). Esta mesma conclusão sobre a comparação da eficácia entre os dois inibidores de BTK foi encontrada em duas revisões sistemáticas com meta-análise em rede avaliando as evidências para pacientes com LLC em primeira linha (76,77). Além disso, corrobora para este achado o estudo comparativo direto (*head to head*) entre acalabrutinibe e ibrutinibe no cenário de LLC recidivado/refratário.(12) Nesta

- Na análise econômica (apresentada em documento específico), o valor dos tratamentos de acalabrutinibe e ibrutinibe, calculados utilizando os preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) é o mesmo, mas acalabrutinibe demonstrou economia de recursos quando considerado o manejo de EA grau III e IV com uma economia de R\$914.975 acumulada em cinco anos.
- A inclusão de acalabrutinibe representa então uma nova opção de BTKi para beneficiários, médicos e operadoras no sistema de saúde suplementar brasileiro com mesma eficácia, melhor perfil de tolerabilidade, menor taxa de descontinuação e mesmo custo de tratamento, podendo ter uma redução de custo de manejo de EAs *versus* ibrutinibe.

Acalabrutinibe	LLC - Leucemia Linfocítica Crônica	Tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica (LLC) / Linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) em primeira linha de tratamento. <a href="#">(Incluído pela RN nº 537, a partir de 31/05/2022)</a>
	LLC - Leucemia Linfocítica Crônica	Tratamento de pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica (LLC) / Linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) recidivada ou refratária. <a href="#">(Incluído pela RN nº 537, a partir de 31/05/2022)</a>
	LCM - Linfoma de células do manto	Tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto (LCM) que receberam pelo menos uma terapia anterior. <a href="#">(Incluído pela RN nº 537, a partir de 31/05/2022)</a>



# AES

Tabela 1. Posologia dos regimes de tratamento considerados na análise.

Regime	Medicamento	Forma farmacêutica	Administração	Duração	Dose
I+V	Ibrutinibe	Comprimido	Oral	15 ciclos	Ciclo 1 a 15: 420 mg/dia
	Venetoclax	Comprimido	Oral	12 ciclos	Ciclo 4 até 5: <ul style="list-style-type: none"><li>Semana 1: 20 mg/dia</li><li>Semana 2: 50 mg/dia</li><li>Semana 3: 100 mg/dia</li><li>Semana 4: 200 mg/dia</li><li>Semana 5: 400 mg/dia</li></ul> Ciclo 5 até 15: 400 mg/dia
Venetoclax + obinutuzumabe	Venetoclax	Comprimido	Oral	12 ciclos	Ciclo 1 até 2: início no dia 22 do ciclo 1 e término no dia 28 do ciclo 2 <ul style="list-style-type: none"><li>Semana 1: 20 mg/dia</li><li>Semana 2: 50 mg/dia</li><li>Semana 3: 100 mg/dia</li><li>Semana 4: 200 mg/dia</li><li>Semana 5: 400 mg/dia</li></ul> Ciclo 3 até 12: 400 mg/dia
	Obinutuzumabe	Solução injetável	IV	6 ciclos	Ciclo 1: <ul style="list-style-type: none"><li>Semana 1: 1000 mg</li><li>Semana 2: 1000 mg</li><li>Semana 3: 1000 mg</li></ul> Ciclo 2 até 6: 1000 mg no dia 1 de cada ciclo
Ibrutinibe monoterapia	Ibrutinibe	Comprimido	Oral	Tratar até progressão	420 mg por dia
Acalabrutinibe monoterapia	Acalabrutinibe	Comprimido ou cápsula	Oral	Tratar até progressão	200 mg por dia

Fontes: bulas de Imbruvica (16), Calquence (17,18), Venclexta (19) e Gazyva (20).

Tabela 3. Preço dos medicamentos considerados na análise.

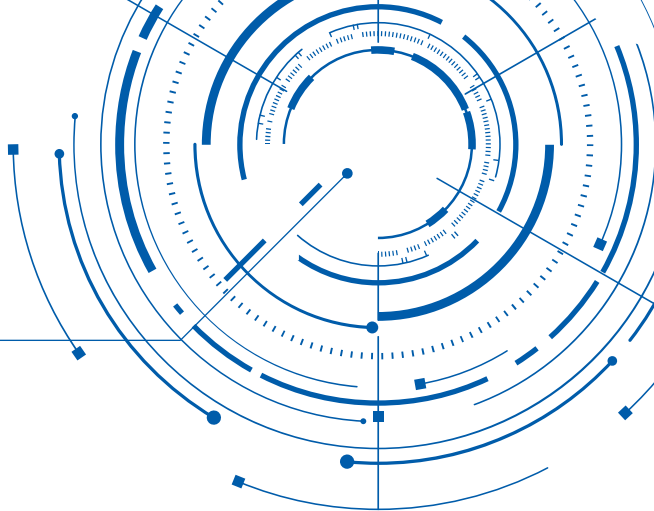
Medicamentos	Forma	Apresentação	Custo unitário	Nível de preço
Imbruvica® (ibrutinibe)	Comprimidos	420 mg x 30	R\$ 40.168,96*	PF 0%
Venclexta® (venetoclax)	Comprimidos	100 mg x 120	R\$ 46.341,30	PF 18%
Gazyva® (obinutuzumabe)	Solução injetável	1000 mg x 1	R\$ 26.694,36	PF 18%
Calquence Comprimidos® (acalabrutinibe)	Comprimidos	100 mg x 60	R\$ 27.226,27	PF 0%
Calquence® (acalabrutinibe)	Cápsulas	100 mg x 60	R\$ 40.168,96	PF 0%

Fonte: CMED (acessado em janeiro/2024) (23).  
\*O preço de Imbruvica na lista da CMED de janeiro de 2024 é R\$ 40.755,85. No entanto, se trata de preço em conformidade com ação judicial que já não é mais válida. Porém, a CMED ainda não ajustou a lista para refletir o preço anterior (pré-ação judicial). Por isso, no caso específico de Imbruvica, adota-se o preço referente a lista CMED de agosto de 2023.

Tabela 5. Custo de tratamento por ano.

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado 5 anos
I mono	R\$ 487.383,38	R\$ 487.383,38	R\$ 487.383,38	R\$ 487.383,38	R\$ 487.383,38	R\$ 2.436.916,91
A mono	R\$ 330.345,41	R\$ 330.345,41	R\$ 330.345,41	R\$ 330.345,41	R\$ 330.345,41	R\$ 1.651.727,05
I+V	R\$ 886.652,24	R\$ 161.485,82	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 1.048.138,06
V+O	R\$ 667.735,39	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 667.735,39

Os resultados desta análise demonstram que o tratamento com I+V é menos custoso que os tratamentos que não utilizados atualmente na prática clínica em pacientes com LLC 1L no SSS.



# AES

Tabela 3. Preço dos medicamentos considerados na análise.

Medicamentos	Forma	Apresentação	Custo unitário	Nível de preço
Imbruvica® (ibrutinibe)	Comprimidos	420 mg x 30	R\$ 40.168,96*	PF 0%
Venclexta® (venetoclax)	Comprimidos	100 mg x 120	R\$ 46.341,30	PF 18%
Gazyva® (obinutuzumabe)	Solução injetável	1000 mg x 1	R\$ 26.694,36	PF 18%
Calquence Comprimidos® (acalabrutinibe)	Comprimidos	100 mg x 60	R\$ 27.226,27	PF 0%
Calquence® (acalabrutinibe)	Cápsulas	100 mg x 60	R\$ 40.168,96	PF 0%

Fonte: CMED (acessado em janeiro/2024) (23).  
\*O preço de Imbruvica na lista da CMED de janeiro de 2024 é R\$ 40.755,85. No entanto, se trata de preço em conformidade com ação judicial que já não é mais válida. Porém, a CMED ainda não ajustou a lista para refletir o preço anterior (pré-ação judicial). Por isso, no caso específico de Imbruvica, adota-se o preço referente a lista CMED de agosto de 2023.

Tabela 5. Custo de tratamento por ano.

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado 5 anos
I mono	R\$ 487.383,38	R\$ 487.383,38	R\$ 487.383,38	R\$ 487.383,38	R\$ 487.383,38	R\$ 2.436.916,91
A mono	R\$ 330.345,41	R\$ 330.345,41	R\$ 330.345,41	R\$ 330.345,41	R\$ 330.345,41	R\$ 1.651.727,05
I+V	R\$ 886.652,24	R\$ 161.485,82	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 1.048.138,06
V+O	R\$ 667.735,39	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 667.735,39

Os resultados desta análise demonstram que o tratamento com I+V é menos custoso que os tratamentos que não utilizados atualmente na prática clínica em pacientes com LLC 1L no SSS.

No cálculo do proponente o esquema A mono (acalabrutinibe) tem custo final menor

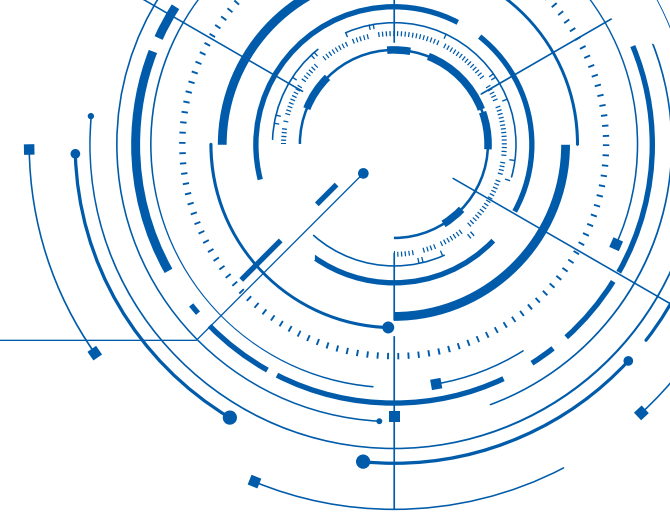
# AES – análise de custo utilidade

## 3.5. Intervenção e Comparador

A intervenção avaliada nesta análise é I+V, objeto desta PAR.

O comparador incluído nesta análise é O-Clb. O estudo GLOW, conforme já mencionado, avaliou a eficácia e segurança de I+V comparativamente a O-Clb, demonstrando que I+V é superior a O-Clb em termos de SLP e SG, além de ser uma terapia segura e bem tolerada (4,6,13).

Proponente não utiliza todos os comparadores disponíveis na saúde suplementar para análise



## Parecer

---

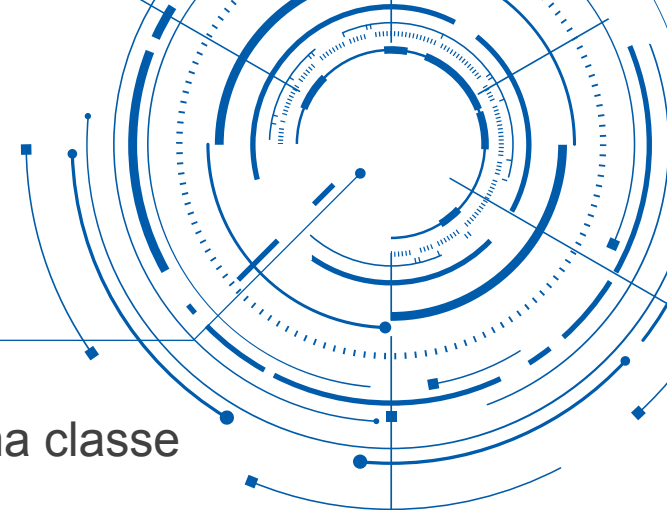
Considerando que existem opções terapêuticas para a doença inclusive na mesma classe terapêutica do proponente

Considerando que o proponente não apresentou ECR com comparadores equivalentes e já cobertos na saúde suplementar

Considerando que um dos medicamentos já cobertos e de mesma classe terapêutica tem custos menores que a tecnologia proposta

Considerando que há divergências de informação entre PTC de medicamentos já cobertos e os apresentados pelo proponente

Sugerimos não incluir o medicamento proposto e que o proponente reapresente a proposta com comparadores equivalentes







## Núcleo de Avaliação em Tecnologia em Saúde(NATS)

Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão  
Preto - HC-FMRP

Universidade de São Paulo - USP



**31ª Reunião Técnica da COSAÚDE**
**16/07/2024**

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANDRE LUIZ SHINJI HAYATA	SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA
3	ANETE MARIA GAMA	ANS
4	ANNA SOUSA	ANS
5	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
6	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
7	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
8	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
9	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	COFEN
10	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
11	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
12	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
13	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS
14	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CFO
15	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
16	DANIEL BARAUNA	CMB - CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS
17	DANIEL HENRIQUE OLIVEIRA FONSECA	LEO PHARMA
18	EMILIA INOUE SATO	REPRESENTANTE DA SBR / AMB
19	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
20	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS
21	FERNANDO CESAR VICENTE DE PAULA	CMB
22	FERNANDO SEIXAS ALVES	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
23	FLÁVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS

24	FLAVIA TANAKA	ANS
25	FRANCISCO JOSE DE FREITAS LIMA	UNIMED DO BRASIL
26	GEORGINA CONCEIÇÃO TEIXEIRA DE SOUZA	ABRACE - ASSOCIAÇÃO BAIANA DE PESSOAS REUMÁTICAS
27	GRAZIELA BERNARDINO	GSK
28	GUILHERME MUZY	CRÔNICOS DO DIA A DIA
29	GUSTAVO BRAGA HALLAIS FRANÇA	CNS - REPRESENTANTE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA
30	HELGA REGINA BRESCIANI	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
31	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
32	ISABELLA V DE OLIVEIRA	UNIDAS
33	JEANE MACHADO	ANS
34	JULIA SIMÕES CORRÊA GALENDI	NATS UB
35	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA - ABRATA
36	LUCIANA PARENTE COSTA SEGURO	SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA
37	LUÍS GUILHERME TEIXEIRA DOS SANTOS	CFM
38	MARCOS	JNJ
39	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MTE
40	MARIANA RODRIGUES GAZZOTTI	GSK
41	MARTA SUNDFELD	ANS
42	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
43	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
44	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
45	NELSON A MUSSOLINI	CNS
46	PAULO ANTONIO OLDANI FELIX	PAULO ANTONIO OLDANI FELIX
47	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
48	ROBERTO DE OLIVEIRA VELLASCO	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
49	RODOLFO STAICO	DANTE PAZZANESE
50	ROMULO MARQUES	FEBRARARAS
51	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
52	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAÚDE

53	THIAGO GODOY DE OLIVEIRA	MAPESOLUTIONS
54	THIAGO LUIZ BONFANTI WOLLINGER	MAPESOLUTIONS
55	THIAGO PINHEIRO CORRÊA	MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL
56	VALERIA NASCIMENTO BRION	CNC
57	WAGNER GUIMARAES GALVAO CESAR	CNS