

**DECLARAÇÃO**

**Declara estar ciente que o preenchimento dos campos obrigatórios do FormRol, bem como o envio dos documentos obrigatórios, são requisitos para análise de elegibilidade da proposta de atualização do Rol?**

Sim

**Declara estar ciente que o preenchimento do FormRol com conteúdo inespecífico, pouco abrangente ou incompatível com as perguntas formuladas poderá trazer prejuízo para análise de elegibilidade da proposta de atualização do Rol?**

Sim

**Declara estar ciente que os documentos de envio obrigatório deverão ser elaborados em conformidade com o disposto nos incisos XII a XIV do art. 9º da RN nº 439/2018?**

Sim

**Declara estar ciente que é obrigatório o envio dos textos completos das evidências científicas referenciadas no parecer técnico-científico - PTC/revisão sistemática?**

Sim

**Declara que as informações prestadas neste formulário eletrônico são verdadeiras?**

Sim

**BLOCO I - IDENTIFICAÇÃO DO PROPONENTE****Proponente:**

Pessoa Jurídica

**CNPJ :**

05.404.321/0001-75

**Razão social :**

Abrale - Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia

**E-mail da pessoa jurídica:**

abrale@abrale.org.br

**Telefone da pessoa jurídica :**

(11) 3149-5190

**Endereço da pessoa jurídica :**

Rua Dr. Fernandes Coelho, 64

**Cidade da pessoa jurídica:**

São Paulo

**Unidade Federativa (UF) da pessoa jurídica:**

SP

**CEP da pessoa jurídica:**

05423-040

**Representação no âmbito do COSAÚDE:**

Associação ou representante de pacientes

**CPF do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:**

08572754881

**Nome completo do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol :**

Merula Emmanoel Anargyrou Steagall

**E-mail para contato com o responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:**

fabio@abrale.org.br

**Telefone para contato com o responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:**

(11) 3149-5190

**Formação profissional do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol :**

Administrador

**Declaro que me foram outorgados poderes para submeter a presente proposta em nome do proponente pessoa jurídica:** Sim

**BLOCO II - PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO DO ROL****Nome da tecnologia em saúde objeto da proposta de atualização do Rol:**

IMBRUVICA® (ibrutinibe)

**Tipo de proposta de atualização do Rol:**

Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol

**Justifique o porquê da proposta de atualização do Rol:**

Existe hoje uma grande necessidade não atendida para o tratamento de Linfoma de Células do Manto (LCM), a qual poderia ser suprida com a incorporação de Imbruvica (ibrutinibe):

O LCM é um subtipo raro de linfoma não- Hodgkin (LNH), que corresponde de 3-6% destes linfomas, com uma incidência anual de apenas 0,5 por 100.000 habitantes na população ocidental. O LCM acomete predominantemente indivíduos idosos (idade média de 60-65 anos), do sexo masculino, e geralmente apresenta características bastante agressivas. O manejo do LCM Refratário/Recidivado (LCM RR) é bastante desafiador e depende de vários fatores inerentes ao paciente (como idade e comorbidades), tipo e número de terapias prévias, duração da remissão e elegibilidade a transplante alogênico. A imunoquimioterapia, o transplante e o rituximabe de manutenção representaram uma evolução no tratamento de primeira linha, porém; a taxa de sucesso ainda é baixa e associada a uma alta toxicidade. Uma vez que o paciente recai, não existe um tratamento padrão estabelecido e até 2016 (ano da aprovação regulatória de Imbruvica) não havia nenhum medicamento com indicação em bula para este tratamento.

O Imbruvica® (ibrutinibe), um inibidor da tirosina quinase de bruton, foi o primeiro agente oral aprovado pelo FDA para LCM RR com base em nível de resposta até então nunca visto nestes pacientes: 68% de resposta global (RG), 21% de remissão completa (RC), mediana da sobrevida livre de progressão (SLP) de 16,5 meses e da sobrevida global (SG) de 22,5 meses, com perfil de segurança tolerável, comprovados pelas duas publicações do estudo RAY ( análise primária e follow up de 3,2 anos). Somado a isto, uma análise agrupada dos estudos fase 2 e fase 3 mostrou que a mediana da SLP em pacientes que receberam Imbruvica® (ibrutinibe) na primeira recaída foi 33,6 meses, comprovando seu grande benefício em linhas precoces. Inclusive, existe uma tendência das entidades internacionais de preconizar seu uso logo após 1º linha em função das melhores taxas SLP e pelo fato de que aqueles pacientes que progrediram após Imbruvica® (ibrutinibe) não tiveram suas respostas a terapias subsequentes comprometidas.

Diante do exposto, mostra-se urgente a incorporação de Imbruvica® (ibrutinibe) no rol da ANS para LCM RR, pois atualmente estes pacientes estão amparados apenas por protocolos tóxicos baseados em imunoquimioterapia e fadados a respostas cada vez mais curtas e a morrerem com a progressão de seu linfoma.

**Apresente a proposta de atualização do Rol, especificando a indicação de uso da tecnologia em saúde no âmbito da Saúde Suplementar:**

Imbruvica (Ibrutinibe) para o tratamento de Linfoma de Células do Manto Recidivado/Refratário (2ª Linha e seguintes).

**BLOCO III - PROBLEMA DE SAÚDE****Descrição da doença/condição de saúde relacionada a proposta de atualização do Rol:**

O Linfoma de Células do Manto (LCM) é um subtipo raro de linfoma não Hodgkin (LNH) com particulares características clínicas, biológicas e moleculares. Acomete predominantemente indivíduos idosos (idade média de 60-65 anos), do sexo masculino, e geralmente apresenta características mais agressivas do que outros LNH de baixo grau.

Além disso, costuma ser uma doença resistente com recaída precoce e incurável aos tratamentos atuais. O período de remissão é curto (até 3 anos) com uma mediana de sobrevida global de 3 a 4 anos. As características dos pacientes (isto é, comorbidades e nível de condição física) frequentemente influenciam a escolha de tratamento no LCM.

**Diagnóstico - Padrão ouro para o diagnóstico da doença/condição de saúde:**

O diagnóstico do LCM pode ser feito por biópsia excisional do linfonodo envolvido, biópsia endoscópica do trato gastrointestinal, biópsia da medula óssea ou análise do sangue periférico nos casos com apresentação leucêmica. Além da avaliação morfológica, o diagnóstico de LCM necessita ser confirmado pela análise imunofenotípica, seja por imunohistoquímica do material biopsiado ou por citometria de fluxo do sangue periférico e/ou medula óssea.

**Tratamento - Conjunto de intervenções em saúde atualmente utilizado no manejo da doença/condição de saúde:**

Não existe consenso para o tratamento padrão nos pacientes com LCM RR. Internacionalmente, especialistas tem recomendado regimes de imunoquimioterapia diferentes daqueles usados em primeira linha ou a substituição destes regimes por terapias alvo como Imbruvica® (ibrutinibe) e tencirolimo. A diretriz da ESMO considera para LCM RR as

opções lenalidomida, bortezomibe, tensirolimo e Imbruvica® (ibrutinibe), e destaca que maiores taxas de reposta foram observadas com Imbruvica® (ibrutinibe).

No Brasil, a diretriz mais atualizada sobre o tratamento de LCM RR, Manual de Oncologia clínica do Brasil, recomenda e considera como excelente opção o uso de Imbruvica® (ibrutinibe) entre as opções terapêuticas disponíveis de imunoterapia, haja visto que não temos aprovação pela ANVISA de tensirolimo e bortezomibe e lenalidomida tem aprovação no Brasil mas sem indicação em bula para LCM RR.

#### **Prognóstico da doença/condição de saúde:**

Costuma ser uma doença resistente com recaída precoce e incurável aos tratamentos atuais. O período de remissão é curto (até 3 anos) com uma mediana de sobrevida global de 3 a 4 anos.

#### **Qual a incidência da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?**

5,2 por 100.000 habitantes ( linfoma não Hodgkin)

#### **Qual a prevalência da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?**

9,8 por 100.000 habitantes

#### **Qual a taxa de mortalidade da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?**

1,92 mortes por linfoma não Hodgkin a cada 100.000 habitantes no Brasil, considerando a população de 2010.

### **População-alvo**

Delimitar a população-alvo para a tecnologia em saúde em proposição.

#### **A população-alvo para a utilização da tecnologia em proposição é composta por um grupo específico da população de pacientes com a doença/condição de saúde?**

Sim, a população alvo é formada por um grupo específico de pacientes com a doença/condição de saúde.

#### **Defina a população-alvo para utilização da tecnologia em saúde:**

Pacientes com Linfoma de Células do Manto Refratários e/ou Recidivados

#### **A população-alvo representa que percentual da população com a doença/condição de saúde?**

3% dos pacientes diagnosticados com Linfoma não-Hodgkin apresentam o subtipo Linfoma de Células do Manto, dos quais 36,69% são refratários/recidivados.

### **População-alvo - Estimativas anuais**

Considerando a população-alvo e na perspectiva da Saúde Suplementar, fornecer uma estimativa anual quanto ao número de indivíduos que poderá utilizar a tecnologia nos primeiros cinco anos.

#### **1º ano:**

46

#### **2º ano:**

46

#### **3º ano:**

47

#### **4º ano:**

47

#### **5º ano:**

48

### **Referências Bibliográficas**

**Referências bibliográficas completas utilizadas para citação dos dados epidemiológicos da doença/condição de saúde, bem como para delimitação da população-alvo (quando possível, incluir identificador de objeto digital - DOI/link para acesso web):**

1 IBGE. Projeção de crescimento populacional 2018.

2 ANS Tabnet. Taxa de cobertura – Maio/2018.

3 Callera F, Vital Brasil A, Casali AR, Mulin CC, Rosa E, Barbosa M, et al. Oncohematological diseases in the Vale do

Paraíba, State of São Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. Rev Bras Hematol Hemoter 2011;33(2):120-5.

4 National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma - Resource impact template.

5 Ladha A, Zhao J, Epner EM, Pu JJ. Mantle cell lymphoma and its management: where are we now? Exp Hematol Oncol. 2019 Jan 30;8:2.

6 Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. [cited 2018 Feb 26]. Available from: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml#panelResultado>

#### BLOCO IV - TECNOLOGIA EM SAÚDE

##### **Categorização da tecnologia em saúde:**

Inovação tecnológica

##### **Caracterização da tecnologia em relação à(s) existente(s) no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde vigente:**

Até o momento não há tecnologia existente no Rol para a indicação proposta

##### **Número de registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:**

1123634120019

##### **Princípio ativo do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:**

Ibrutinibe

##### **Classe terapêutica do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:**

Inibidor da tirosina quinase de Bruton (BTK).

##### **Indicação de uso do medicamento, conforme bula profissional registrada na ANVISA :**

Imbruvica® - é indicado para o tratamento de pacientes adultos com LCM que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe.

##### **Nome comercial do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:**

IMBRUVICA®

##### **Nome da empresa detentora do registro, conforme informações de registro na ANVISA:**

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

##### **Data do registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:**

27/07/2015

##### **Vencimento do registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:**

07/2020

##### **Apresentação do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:**

Cápsulas gelatinosas duras com 140 mg de ibrutinibe em frasco com 90 ou 120 cápsulas.

##### **Forma farmacêutica do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:**

Cápsulas gelatinosas duras.

##### **Via de administração do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:**

Oral.

##### **Posologia do medicamento, conforme bula profissional registrada na ANVISA:**

A dose recomendada de Imbruvica® para LCM é 560 mg (quatro cápsulas de 140 mg) via oral uma vez ao dia, até a progressão da doença ou até não mais tolerado pelo paciente.

##### **A administração do medicamento é permitida apenas em ambiente hospitalar?**

Não

##### **A administração do medicamento poderá ocorrer em ambiente:**

Hospitalar  
Ambulatorial  
Domiciliar

##### **Descrever os impactos da tecnologia, em termos de benefícios clínicos, para a morbimortalidade e para**

**qualidade de vida associada a doença/condição de saúde:**

O Imbruvica® (ibrutinibe) apresenta nível de resposta até então nunca verificados em pacientes com LCM RR: 68% de resposta global (RG), 21% de remissão completa (RC), mediana da sobrevida livre de progressão (SLP) de 16,5 meses e da sobrevida global (SG) de 22,5 meses, com perfil de segurança tolerável, comprovados pelas duas publicações do estudo RAY (análise primária e follow up de 3,2 anos). Somado a isto, uma análise agrupada dos estudos fase 2 e fase 3 mostrou que a mediana da SLP em pacientes que receberam Imbruvica® (ibrutinibe) na primeira recaída foi 33,6 meses, comprovando o grande benefício em linhas precoces.

Como a maioria dos pacientes com LCM que recaem pós terapia tem um prognóstico pobre, é relevante avaliar a reposta sustentada dos pacientes com Imbruvica® (ibrutinibe) e a eficácia das terapias subsequentes pós progressão com Imbruvica® (ibrutinibe). A forma científica de avaliar o primeiro parâmetro é pelo tempo mediano para o próximo tratamento (TTNT) e do segundo parâmetro é o tempo mediano desde a randomização para o estudo clínico do agente experimental até progressão ou morte depois da terapia subsequente (SLP2). Rule et al, no seguimento de 3 anos do estudo RAY-Dreyling, demonstrou que tanto o TTNT (31,8 vs 11,6 meses) quanto a SLP2 (26,2 vs. 15,4 meses) foram superiores no grupo Imbruvica® (ibrutinibe) versus o comparador tensirolimo, respectivamente.

**Descrever os eventos adversos associados a utilização do medicamento, a gravidade destes eventos e a frequência com que ocorrem:**

Os dados de segurança em favor de Imbruvica® (ibrutinibe) se mostraram favoráveis. Apesar de um maior tempo de exposição no grupo Imbruvica® (ibrutinibe) versus o grupo tensirolimo, as frequências de eventos adversos de grau  $\geq 3$  (75% vs 87%), eventos adversos graves de qualquer grau (57% vs 60%) e eventos adversos que levaram à descontinuidade do tratamento foram mais baixas no grupo Imbruvica® (ibrutinibe) do que no tensirolimo, respectivamente. Com relação à toxicidade hematológica, altamente relevante no tratamento do LCM RR, ela foi também menos frequente no grupo Imbruvica® (ibrutinibe) em especial anemia (9 vs. 20% respectivamente). As reações adversas mais comumente apresentadas ( $\geq 20\%$ ) foram: diarreia, neutropenia, hemorragia (ex.: contusões), dor musculoesquelética, náusea, erupção cutânea e febre. As reações adversas de graus 3 e 4 mais comuns apresentadas ( $\geq 5\%$ ) foram: neutropenia, pneumonia, trombocitopenia e neutropenia febril. Fadiga e dor abdominal também foram reportadas durante os estudos clínicos.

**Existe a necessidade de outras tecnologias de apoio (diagnóstico ou terapêutico) para execução da tecnologia proposta?**

Não

**Considerando a indicação proposta para a tecnologia, quanto a avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC:**

A tecnologia não foi submetida a avaliação da CONITEC

**A tecnologia em proposição está contemplada em um PCDT do Ministério da Saúde?**

Não

**No âmbito da Saúde Suplementar, a tecnologia em proposição demanda o estabelecimento de uma DUT ou a alteração de uma DUT já existente (caso o procedimento já esteja contemplado no Rol)?**

Não

**Anexar bula profissional do medicamento registrada na ANVISA - ENVIO OBRIGATÓRIO:**

[Download](#)

**BLOCO V - TECNOLOGIA ALTERNATIVA (COMPARADOR)****O Rol de Procedimentos possui uma ou mais tecnologias alternativas a tecnologia em saúde em proposição?**

Não

**Listar, caso existentes, tecnologias alternativas que não estão contempladas no Rol (quando pertinente, fazer referência ao nome e código da tecnologia em tabela profissional e/ou na TUSS):**

CALQUENCE (acalabrutinibe) – não possui código TUSS até o momento

**BLOCO VI - EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS****Anexar parecer técnico-científico - PTC/revisão sistemática - ENVIO OBRIGATÓRIO:**

[Download](#)

**Pergunta de Pesquisa**

Apresentação da estratégia PICO formulada para busca das evidências científicas incluídas no parecer técnico-científico – PTC/revisão sistemática.

**Definir a População:**

Pacientes LCM RR

**Definir a Intervenção:**

Ibrutinibe

**Definir o Comparador:**

placebo ou outras alternativas

**Definir o Desfecho (Outcome):**

eficácia e segurança

**Textos completos**

Anexar somente um documento em cada caixa de seleção. Tamanho máximo do arquivo em cada caixa: 1 mb.

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**BLOCO VII - DADOS ECONÔMICOS****Qual tipo de estudo de avaliação econômica em saúde (AES) foi realizado?**

Custo-efetividade

Custo-utilidade

**Anexar estudo de avaliação econômica em saúde (AES) - ENVIO OBRIGATÓRIO:**

[Download](#)

**Anexar análise de impacto orçamentário (AIO) - ENVIO OBRIGATÓRIO:**

[Download](#)

**Planilha - Modelo econômico (OPCIONAL):**

[Download](#)

**BLOCO VIII - CAPACIDADE INSTALADA****A administração do medicamento requer recursos físicos ou humanos especializados?**

Não

**Criação** : 02/05/2019 14:30:05**Atualização** : 02/05/2019 15:58:53**Enviar por Email**

Caso queira enviar essa ficha por email preencha o nome e email do destinatário.

Nome:\* 

Texto:

Email:\* **Enviar Email**