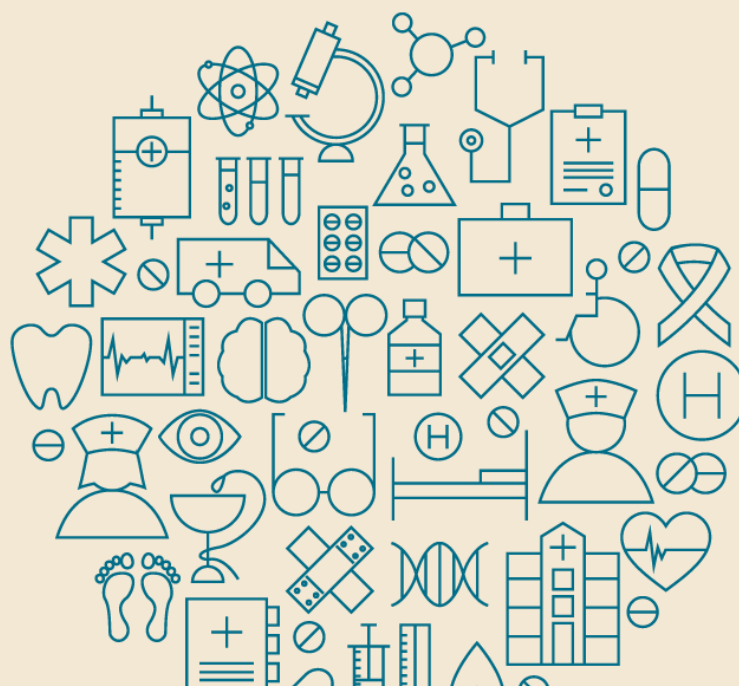


Ibrutinibe no tratamento de linfoma de células do manto



2019-2020

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

<p>Ibrutinibe no tratamento do linfoma de células do manto</p>

Elaborado por:

Instituto Nacional do Câncer

Rio de Janeiro - RJ

Mês/Ano

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	5
2. Resumo Executivo.....	6
3. Condição clínica	8
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	8
3.2. Tratamento recomendado.....	9
4. A Tecnologia	13
4.1. Descrição	13
4.2. Ficha técnica	13
5. Análise da evidência.....	15
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	15
5.2. Avaliação crítica da demanda	26
5.3. Resultados dos estudos incluídos	29
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	31
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	40
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	45
5.7. Implementação	46
5.8. Considerações finais.....	47
6. Referências	49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de tratamento proposto pela european society of medical oncology (esmo) ..11	11
Figura 2. Algoritmo sugerido de tratamento para pacientes com LCM refratário/recidivado. Adaptado de Cheah, 2016. ⁷12	12
Figura 3 -Fluxograma da busca do proponente.....17	17
Figura 4 - Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014.18	18
Figura 5 - Resumo do risco de viés.....19	19
Figura 6 Desfechos de eficácia para o acompanhamento de 3 anos dos pacientes do estudo RAY. (A) Sobrevida livre de progressão para ibrutinibe e tensirolimo por número de linhas prévias de tratamento. (B) Sobrevida global para ibrutinibe e tensirolimo por número de linhas prévias de tratamento. (C) Duração da resposta clínica por número de linhas prévias de tratamento em pacientes randomizados para ibrutinibe. (D) Tempo para a segunda progressão ou morte para ibrutinibe e tensirolimo.21	21
Figura 7 - Mudança média (DP) a partir do baseline durante os ciclos: (A) subscala de linfoma; (B) subscala de bem-estar físico; (C) Trial Outcome Index. Adaptado de Hess 2017. ¹⁴24	24
Figura 8 - Fluxograma da seleção das evidências28	28
Figura 9 - Representação esquemática do modelo de sobrevida particionada33	33
Figura 10 - Curvas de sobrevida livre de progressão consideradas no modelo para ibrutinibe e R-CHOP34	34
Figura 11 - Curva de sobrevida global consideradas no modelo para ibrutinibe e R-CHOP35	35
Figura 12 - Diagrama de Tornado39	39
Figura 13 - Diagrama de dispersão com os resultados da análise de sensibilidade probabilística40	40
Figura 14 - Diagrama de tornado dos resultados das análises de sensibilidade univariada sobre os parâmetros que influenciam os resultados de impacto orçamentário.....44	44

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -Pergunta estruturada para elaboração do relatório (pico)	15
Quadro 2 - Estratégias de busca utilizadas pelo proponente.....	16
Quadro 3 - Incorporação da tecnologia por outras agências	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.....	19
Tabela 2 - Eventos adversos emergentes do tratamento em $\geq 20\%$ dos pacientes em cada braço de tratamento. Adaptado de Rule 2018. ²⁴	22
Tabela 3 - Desfechos reportados pelos pacientes no início do tratamento. Adaptado de Hess 2017. ¹⁴	23
Tabela 4 - Classificação da qualidade da evidência	25
Tabela 5 - Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.	26
Tabela 6 - Valores de utility considerados na análise	35
Tabela 7 - Custos unitários de medicamentos	37
Tabela 8 - Custo de tratamento da progressão com FCR.....	37
Tabela 9 - Incidência de eventos adversos hematológicos grau 3 ou 4 observados nos estudos clínicos de r-chop	38
Tabela 10 - Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de XXX do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente	38
Tabela 11 - População estimada que seria elegível ao tratamento com ibrutinibe	41
Tabela 12 - Participação de mercado após a incorporação do ibrutinibe	41
Tabela 13 - Projeção do número de pacientes em acompanhamento antes da incorporação do ibrutinibe.....	42

Tabela 14 - Projeção do número de pacientes em acompanhamento depois da incorporação do ibrutinibe.....	42
Tabela 15 - Custo médio de tratamento por paciente vivo em acompanhamento a cada ano	43
Tabela 16 - Resultado do impacto orçamentário após correção dos valores	43
Tabela 17 - Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada e respectivos intervalos	43
Tabela 18 - Parâmetros de custo e fontes de dados	44
Tabela 19 - Impacto orçamentário total	45
Tabela 20 - Impacto orçamentário incremental	45

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Anexo 2: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo 3: Análise de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo 4: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo 5: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do ibritunibe para tratamento do linfoma de células do manto em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe, visando avaliar sua incorporação no Rol.

Figura [X] – Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
43637.11ja/EaQWaM*g	9686326	Associação Brasileira de Hematologia Hemoterapia e Terapia Celular
43637.21VAEYa3ihFk6	9736271	Abrale - Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia
43637.120Q7j4ePWqPM	9742475	JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ibrutinibe (Imbruvica®)

Indicação: tratamento do linfoma de células do manto em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe

Introdução: Linfoma de Células do Manto (LCM) é uma doença linfoproliferativa de células B maduras de caráter geralmente agressivo com rápida progressão e menor resposta à quimioterapia, correspondendo a aproximadamente 6% de todos os Linfomas Não Hodgkin (LNH). Os casos de LCM são frequentemente diagnosticados em estágios avançados, devido à sua natureza agressiva e à dificuldade de distinguir o LCM de outros linfomas. (8–10) O LCM é em grande parte incurável e, como tal, os pacientes com LCM em estágio avançado apresentam um pior prognóstico. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou, em âmbito nacional, 5.370 e 4.200 novos casos de LNH ao ano para homens e mulheres, respectivamente, no biênio 2018-2019. Os riscos estimados de novos casos de LNH são de 5,19 a cada 100.000 habitantes para homens e 4,55 para cada 100.000 mil mulheres. Internacionalmente, os regimes de segunda linha de tratamento estão baseados em quimioterapia em associação com rituximabe e outras classes de medicamentos específicas mais recentes. Não existe um protocolo nacional que se refira à doença e não existem terapias especificamente incorporadas no Rol da ANS para a doença em questão.

Pergunta: O uso do ibrutinibe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com LCM que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe quando comparado a qualquer outra opção de tratamento?

Evidências científicas: Após um seguimento mediano de 38,7 meses, 24% dos pacientes do grupo do ibrutinibe e nenhum paciente do grupo do tensirolimo continuava utilizando o tratamento para qual foram inicialmente alocados. Cinquenta e cinco (39%) dos pacientes inicialmente randomizados para o grupo tensirolimo foram transferidos para o tratamento com ibrutinibe. A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana foi maior para ibrutinibe que para o tensirolimo (15,6 *versus* 6,2 meses; HR: 0,45 [IC95% 0,35–0,60]; p-valor< 0,0001). A sobrevida global foi maior para os pacientes do ibrutinibe (30,3 *versus* 23,5 meses, respectivamente; HR: 0,74 [IC95%: 0,54–1,02]; p-valor: 0,0621). O mesmo ocorre com a taxa de resposta global análise (77% para ibrutinibe *versus* 47% para tensirolimo; OR: 4,27 [IC95%: 2,47–7,39]; p-valor<0,0001). O perfil de eventos adversos foi mais favorável para o

ibrutinibe com exceção da frequência de sangramento (9% versus 3%), e fibrilação atrial (5% versus 1%) ambos indicadores para eventos de grau 3 ou 4.

Avaliação econômica: O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade que comparou o uso do ibrutinibe com o protocolo de tratamento para linfoma não Hodgking R-CHOP em pacientes com LCM recidivado/refratário sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar. A RCEI encontrada foi de R\$1.296.427/QALY. Essa relação de custo-efetividade pode ser considerada elevada para a incorporação da tecnologia. A análise de sensibilidade mostrou que as variações dos parâmetros não resultaram em uma RCEI menores 1 milhão por QALY. O parâmetro de SLP foi estimado de maneira indireta utilizando dois estudos diferentes. A sobrevida global também utilizou uma medida indireta, sendo calculada como a soma da sobrevida livre de progressão com a sobrevida pós progressão. O proponente considera que a sobrevida livre de progressão é um bom preditor da sobrevida global baseado em estudos publicados. Esses métodos de aproximação trazem limitações importantes as interpretações dos resultados.

Avaliação de impacto orçamentário: Após o recálculo do modelo de impacto orçamentário os resultados variaram de R\$ 5.818.516,135 a R\$ 64.778.350,13 no primeiro e ao final de 5 anos respectivamente. Foram corrigidas algumas limitações na estimativa populacional e alguns erros contidos na planilha de cálculo de custos das alternativas. O market share proposto foi mantido.

Experiência internacional: O medicamento tem aprovação no NICE, no CADTH e no PBMC (Austrália)

Considerações Finais: A incorporação do ibrutinibe pode representar o preenchimento de uma lacuna terapêutica, onde não havia consenso sobre a forma de tratamento, tampouco medicamentos registrados na ANVISA para essa indicação, que já são incorporados ao SSS. Os resultados da avaliação econômica devem ser interpretados com cautela e a relação de custo-efetividade elevada deve ser observada antes de uma decisão sobre incorporação com vista a manter a saúde orçamentária dos planos de saúde.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O linfoma de Células do Manto (LCM) é uma doença linfoproliferativa de células B maduras de caráter geralmente agressivo com rápida progressão e menor resposta à quimioterapia, correspondendo a aproximadamente 6% de todos os Linfomas Não Hodgkin (LNH).¹ Os casos de LCM são frequentemente diagnosticados em estágios avançados,^{2,3} devido à sua natureza agressiva e à dificuldade de distinguir o LCM de outros linfomas.⁴⁻⁶ O LCM é em grande parte incurável e, como tal, os pacientes com LCM em estágio avançado apresentam um pior prognóstico.^{4,5}

A manifestação clínica mais frequente é a linfadenopatia, presente em 75% dos casos.⁷ Os sintomas também incluem linfadenomegalia generalizada, esplenomegalia maciça, manifestação em sangue periférico, infiltração na medula óssea e complicações no trato gastrointestinal, nos pulmões e no sistema nervoso central, causando lesões polipoides difusas.^{8,9}

No cenário mundial, a GLOBOCAN constatou em 2018 que o LNH foi a neoplasia mais comum entre os cânceres hematológicos, estimando o surgimento de 509,59 mil novos casos e 248,72 mil óbitos no mundo para o mesmo ano. (12) O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou, em âmbito nacional, 5.370 e 4.200 novos casos de LNH ao ano para homens e mulheres, respectivamente, no biênio 2018-2019. Os riscos estimados de novos casos de LNH são de 5,19 a cada 100.000 habitantes para homens e 4,55 para cada 100.000 mil mulheres.¹⁰

Em geral, o LCM é diagnosticado após os 60 anos. (16) A idade média dos pacientes diagnosticados é de 68 anos e é um tipo de neoplasia mais comum em homens que mulheres, com uma proporção homem: mulher de 3:1.⁷

O LCM é um linfoma geralmente diagnosticado em estágios mais avançados (III-IV) e associado a prognósticos ruins, com sobrevida global de aproximadamente 3-4 anos.³ Apresenta um curso variado, podendo se manifestar como doença indolente, mas geralmente tem comportamento agressivo. Comprometimento do trato gastrointestinal, baço e medula óssea são comuns. A doença é classificada em quatro estágios de acordo com a classificação de Ann Arbor e o estadiamento da doença é importante para a definição do tratamento a ser implementado¹¹. Geralmente está associada com a progressão rápida, apenas com respostas temporárias à quimioterapia, e uma alta taxa de recorrência, resultando em um mau prognóstico a longo prazo. Apesar dos avanços recentes, e com a exceção de

uma pequena população de pacientes elegível para o transplante de medula óssea (TMO), não há um padrão de tratamento na recaída do LCM reconhecido internacionalmente.¹¹

O LCM está associado a profundos prejuízos à qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), incluindo ansiedade, depressão, perda de apetite, dificuldades cognitivas, dificuldades com atividades diárias, problemas de mobilidade, autocuidado, dificuldades financeiras, estresse, insônia e impactos no funcionamento emocional, físico e social.^{12–17} Esses efeitos sobre a QVRS podem ser causados por sintomas B (febre, calafrios e sudorese noturna), além de outros sintomas de LCM, como dor associada a linfonodos edemaciados.¹² A classificação de Lugano é recomendada pela ESMO para o estadiamento do LCM (Tabela 1).¹¹

TABELA 1 - ESTÁGIOS DA CLASSIFICAÇÃO DE LUGANO

Estágio	Área de comprometimento
I (I_E)	Uma região do linfonodo ou sítio extranodal(I _E).
II (II_E)	Duas ou mais regiões de linfonodos ou sítios extranodais (II _E) do mesmo lado do diafragma.
III	Regiões de linfonodos ou estruturas linfóides (ex: timo, anel linfático de Waldeyer) em ambos os lados do diafragma.
IV	Comprometimento difuso ou disseminado em um órgão extralinfático.

Não há dados específicos sobre o impacto econômico do LCM. Entretanto, sabe-se que o LNH tem impacto significativo no orçamento dos sistemas de saúde, com estimativas de custo que variam entre U\$ 48.000 e U\$ 136.000 por paciente nos Estados Unidos. A hospitalização é o principal componente destes custos, sendo responsável por 71% deles.¹⁸ Estima-se que, no Reino Unido, o impacto anual do LNH para o *National Health System* gire em torno de £ 22 milhões, podendo chegar a £ 33 milhões quando os custos com utilização de quimioterapia de alta dose e transplante autólogo de células-tronco são considerados.¹⁹

3.2. Tratamento recomendado

De acordo com diretrizes internacionais o tratamento do LCM é dividido entre: a) tratamento de primeira linha convencional ou intensivo, consolidado com transplante de medula óssea; b) tratamento de recidiva da doença ou refratário ao tratamento de primeira linha.¹¹

A primeira linha dos pacientes com LCM pode ser realizada com quimioterapia convencional ou com protocolos agressivos. Entende-se como tratamento convencional, os protocolos COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona), CHOP (ciclofosfamida, doxarrubicina, vincristina e prednisona). O tratamento

agressivo é composto pela quimioterapia (QT) convencional seguida de transplante de medula óssea (TMO) autólogo ou Hyper-CVAD1 seguido ou não de TMO. Tanto os protocolos de QT convencional como o Hyper-CVAD podem ser associados ao rituximabe.²⁰

Para tratamento de recidiva e doença refrataria, as opções são variadas e estudos recentes têm avaliado o uso dos seguintes medicamentos para uso nesta condição: bortezomibe (com ou sem rituximabe), bendabustina (com ou sem rituximabe), tensirolimo (com ou sem rituximabe), everolimo, ibrutinibe e lenalidomida (com ou sem rituximabe).^{1,19} Destaca-se que, dentre os medicamentos listados, apenas ibrutinibe e acalabrutinibe apresentam registro para tratamento de LCM no Brasil.

Internacionalmente, os regimes de segunda linha de tratamento estão baseados em quimioterapia em associação com rituximabe e outras classes de medicamentos específicas mais recentes.^{11,19} Sabe-se que regimes de tratamento que contemplam diversos esquemas de quimioterapia acompanhados de rituximabe apresentam controle limitado do LCM, com mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) menor que dois anos.^{2,7} Além disso, esses esquemas com rituximabe estão associados à alta incidência de eventos adversos (EAs), provavelmente devido à quimioterapia ou aos componentes de terapia direcionados, e são frequentemente inadequados para pacientes que apresentam doença refratária/recorrente e que normalmente apresentam baixa aptidão física (idade avançada, mau desempenho e múltiplas comorbidades típicas dos idosos/ população com a doença). O fluxograma do tratamento proposto pela European Society of Medical Oncology (ESMO) está na figura 1:

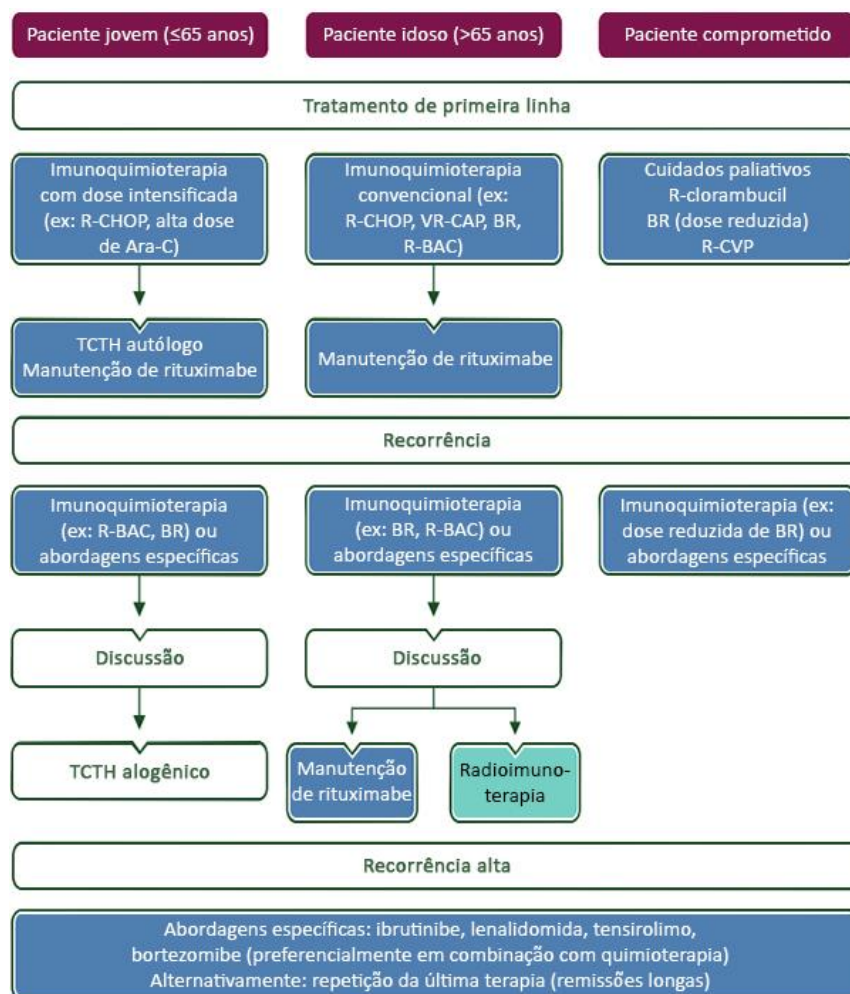


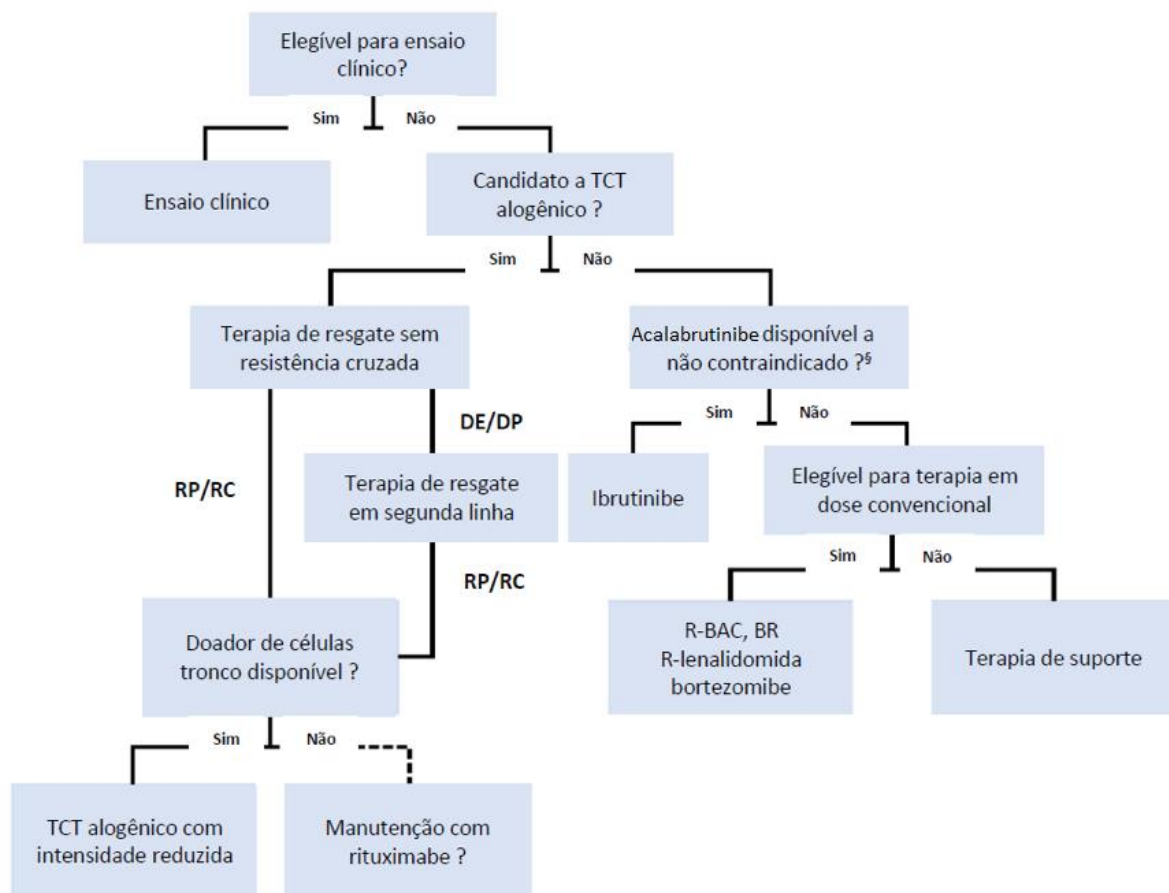
FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO PROPOSTO PELA EUROPEAN SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY (ESMO)

O National Comprehensive Cancer Network (NCCN) também sugere tratamento de acordo com idade e estadiamento da doença, com os esquemas divididos em primeira e segunda linhas.²¹ A segunda linha oferece opções de tratamento com ou sem associação ao rituximabe (ibrutinibe com ou sem rituximabe, acalabrutinibe, lenalidomida ± rituximabe, venetoclax, lenalidomida e rituximabe). Dentre os medicamentos listados apenas ibrutinibe e acalabrutinibe tem registro para tratamento de LCM R/R no Brasil.⁹

A progressão do LCM é de difícil tratamento, não havendo um padrão totalmente estabelecido para LCM refratária. Internacionalmente, os regimes de segunda linha de tratamento baseados em quimioterapia associado a rituximabe têm sido substituídos por novas classes de medicamento, mais eficazes e menos tóxicas como o ibrutinibe.²¹ No Brasil, até 2016, não havia nenhuma droga com registro em bula para tratamento desta população específica. Nestes aproximados 3 anos, muitos pacientes se beneficiaram com o uso de ibrutinibe; no entanto; este ainda não está coberto pelo SUS

e nem pelo Rol para esta doença. Recentemente, um novo medicamento (acalabrutinibe) também recebeu aprovação para o tratamento de pacientes adultos com LCM após primeira linha de tratamento, porém; esta indicação foi aprovada apenas com base em taxa de resposta global e a bula cita que o benefício clínico deverá ser validado por um estudo de fase 3.

O algoritmo sugerido de tratamento para pacientes com LCM refratário/recidivado se encontra na figura 2:



BAC: bendamustina e citarabina; BR: bendamustina e rituximabe; R: rituximabe; TCT: transplante de células-tronco; RC: resposta completa; RP: resposta parcial; DE: doença estável; DP: doença progressiva.

FIGURA 2. ALGORITMO SUGERIDO DE TRATAMENTO PARA PACIENTES COM LCM REFRATÁRIO/RECIDIVADO. ADAPTADO DE CHEAH, 2016. ⁷

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

Imbruvica® (ibrutinibe) é um potente inibidor da tirosina quinase de Bruton (BTK), de uso oral.²² A ANVISA aprovou ibrutinibe para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe.²²

4.2. Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio ativo: Ibrutinibe

Nome comercial: Imbruvica®

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

Detentor do registro: JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA

Fabricante: JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA

Indicação aprovada na Anvisa: tratamento de pacientes adultos com linfoma de células do manto que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe.

Indicação proposta pelo proponente: tratamento do linfoma de células do manto em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe

Posologia e forma de administração: Imbruvica® deverá ser administrado via oral uma vez ao dia com um copo de água, no mesmo horário a cada dia. As cápsulas deverão ser deglutidas inteiras com água e não deverão ser abertas, quebradas ou mastigadas. Imbruvica® não deverá ser administrado com suco de toranja (‘grapefruit’) ou Laranjas de Sevilha. Imbruvica® pode ser tomado antes ou após uma refeição. Imbruvica® deverá ser continuado até a progressão da doença ou até não mais tolerado pelo paciente.

Contraindicações: Imbruvica® é contraindicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida (por exemplo, reações anafiláticas e anafilactoides) ao ibrutinibe ou aos excipientes em sua formulação.

Precauções:

Eventos hemorrágicos graves, incluindo eventos fatais, foram relatados incluindo sangramento gastrointestinal, hemorragia intracraniana e hematúria. O uso de agentes anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários concomitantemente com Imbruvica® aumenta o risco de hemorragia grave. Foi observado maior risco de hemorragia grave com anticoagulante do que com agentes antiplaquetários. É preciso monitorar sinais e sintomas de sangramento. Infecções graves (bacterianas, virais ou fúngicas), algumas delas associadas a hospitalização e morte. Considerar profilaxia de acordo com o padrão de cuidados em pacientes que estão sob maior risco de infecções oportunistas. Os pacientes deverão ser monitorados para sinais e sintomas (febre, calafrios, fraqueza, confusão, vômito e icterícia) e a terapia adequada deverá ser instituída conforme indicado. Citopenia Grau 3 ou 4 (neutropenia, trombocitopenia e anemia) decorrente do tratamento foram reportadas em pacientes tratados com Imbruvica®. O hemograma completo deve ser monitorado mensalmente. O medicamento não deve ser usado por grávidas e nem em lactantes. Casos de doença pulmonar intersticial (DPI) foram relatados em pacientes tratados com Imbruvica®. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sintomas pulmonares indicativos de DPI. Se os sintomas se desenvolverem, o uso de Imbruvica® deve ser interrompido e a DPI deve ser controlada adequadamente. Não se sabe se é excretado pelo leite humano.

Eventos adversos: As reações adversas mais comumente apresentadas ($\geq 20\%$) foram: diarreia, erupção cutânea, neutropenia, hemorragia (ex.: contusões), dor musculoesquelética, náusea e trombocitopenia. As reações adversas de graus 3 e 4 mais comuns apresentadas ($\geq 5\%$) foram: neutropenia, pneumonia e trombocitopenia.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Ibrutinibe, para linfoma de células do manto em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no quadro 1.

QUADRO 1 - PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes adultos com linfoma de células do manto que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe
Intervenção (tecnologia)	Ibrutinibe
Comparação	Comparadores não definidos
Desfechos (outcomes)	Avaliação clínica: Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

Pergunta: O uso do ibrutinibe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com LCM que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe quando comparado a qualquer outra opção de tratamento?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), até junho de 2018 o proponente selecionou 3 referências a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos: Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECRs); contemplando pacientes adultos com LCM que receberam no mínimo um tratamento prévio contendo rituximabe e que estavam em uso de ibrutinibe; estudos comparação direta ou indireta sem restrições de desfechos e comparadores, incluindo avaliações de eficácia e segurança
- Critério de exclusão de artigos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos observacionais, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos sem grupo comparador.

As estratégias utilizadas estão descritas no quadro 2:

QUADRO 2 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS PELO PROPONENTE

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS
PUBMED	("Lymphoma, Mantle-Cell"[Mesh] OR "Lymphoma, Mantle Cell" OR "Lymphomas, Mantle-Cell" OR "Mantle-Cell Lymphomas" OR "Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Poorly Differentiated" OR "Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Poorly-Differentiated" OR "Mantle-Zone Lymphoma" OR "Lymphoma, Mantle-Zone" OR "Lymphomas, Mantle-Zone" OR "Mantle Zone Lymphoma" OR "Mantle-Zone Lymphomas" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Intermediate Differentiated" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Poorly-Differentiated" OR "Lymphoma, Small-Cell, Centrocytic" OR "Mantle-Cell Lymphoma" OR "Mantle Cell Lymphoma" OR "Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated" OR "Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly Differentiated" OR "Lymphoma, Centrocytic	("PCI 32765"[Supplementary Concept] OR "PCI32765" OR "PCI-32765" OR "ibrutinib" OR "imbruvica")	(((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study"[pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))

	Small-Cell" OR "Centrocytic Small-Cell Lymphoma" OR "Centrocytic Small-Cell Lymphomas" OR "Lymphoma, Centrocytic Small Cell" OR "Lymphomas, Centrocytic Small-Cell" OR "Small-Cell Lymphoma, Centrocytic" OR "Small-Cell Lymphomas, Centrocytic" OR "Lymphoma, Lymphocytic, Intermediate")		
LILACS	("Lymphoma, Mantle-Cell" OR "Linfoma de Células del Manto" OR "Linfoma de Célula do Manto")	("ibrutinibe" OR "imbruvica")	-
CRD	(Mantle-Cell Lymphoma)	(ibrutinib OR imbruvica)	-
BIBLIOTECA COCHRANE	(Mantle-Cell Lymphoma)	(ibrutinib OR imbruvica)	-

A seleção dos estudos seguiu o fluxograma a seguir:

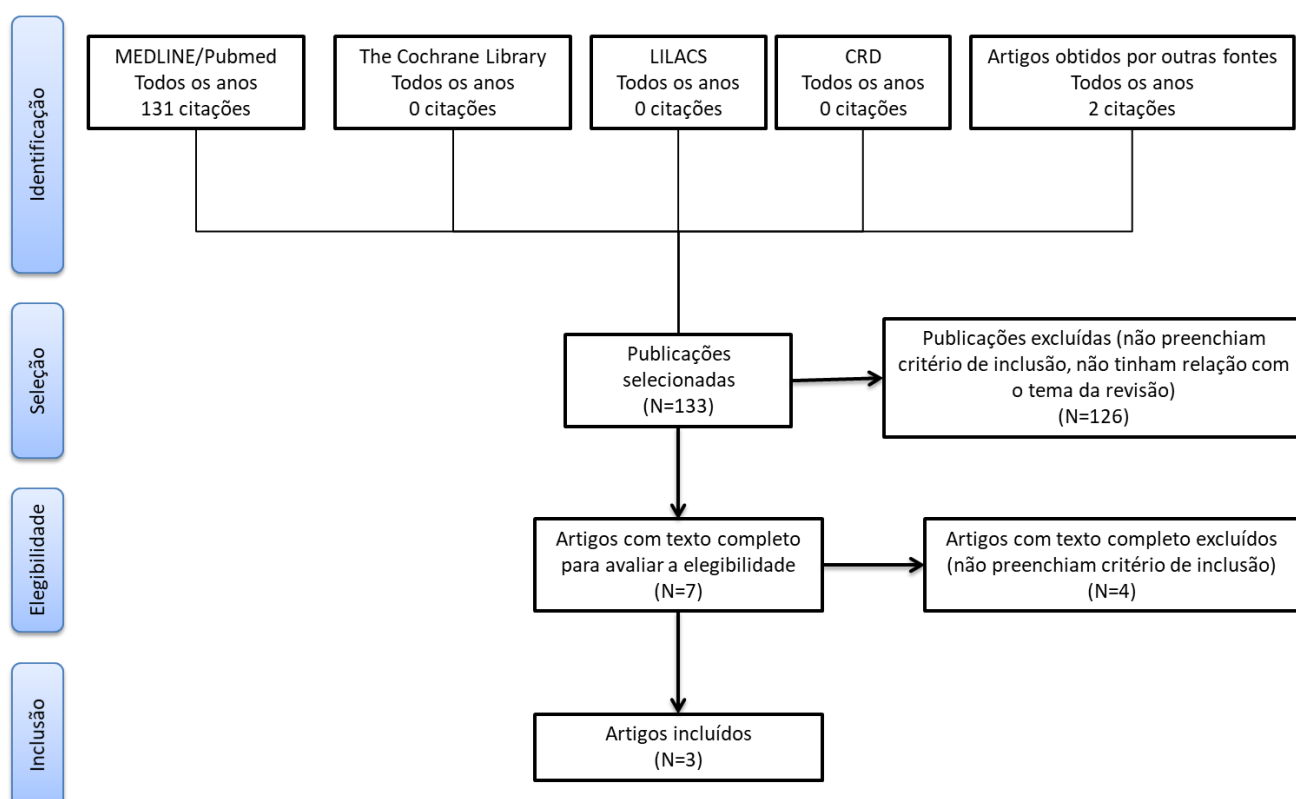


FIGURA 3 -FLUXOGRAMA DA BUSCA DO PROPONENTE

O processo de graduação da qualidade da evidência seguiu o fluxograma descrito a seguir:

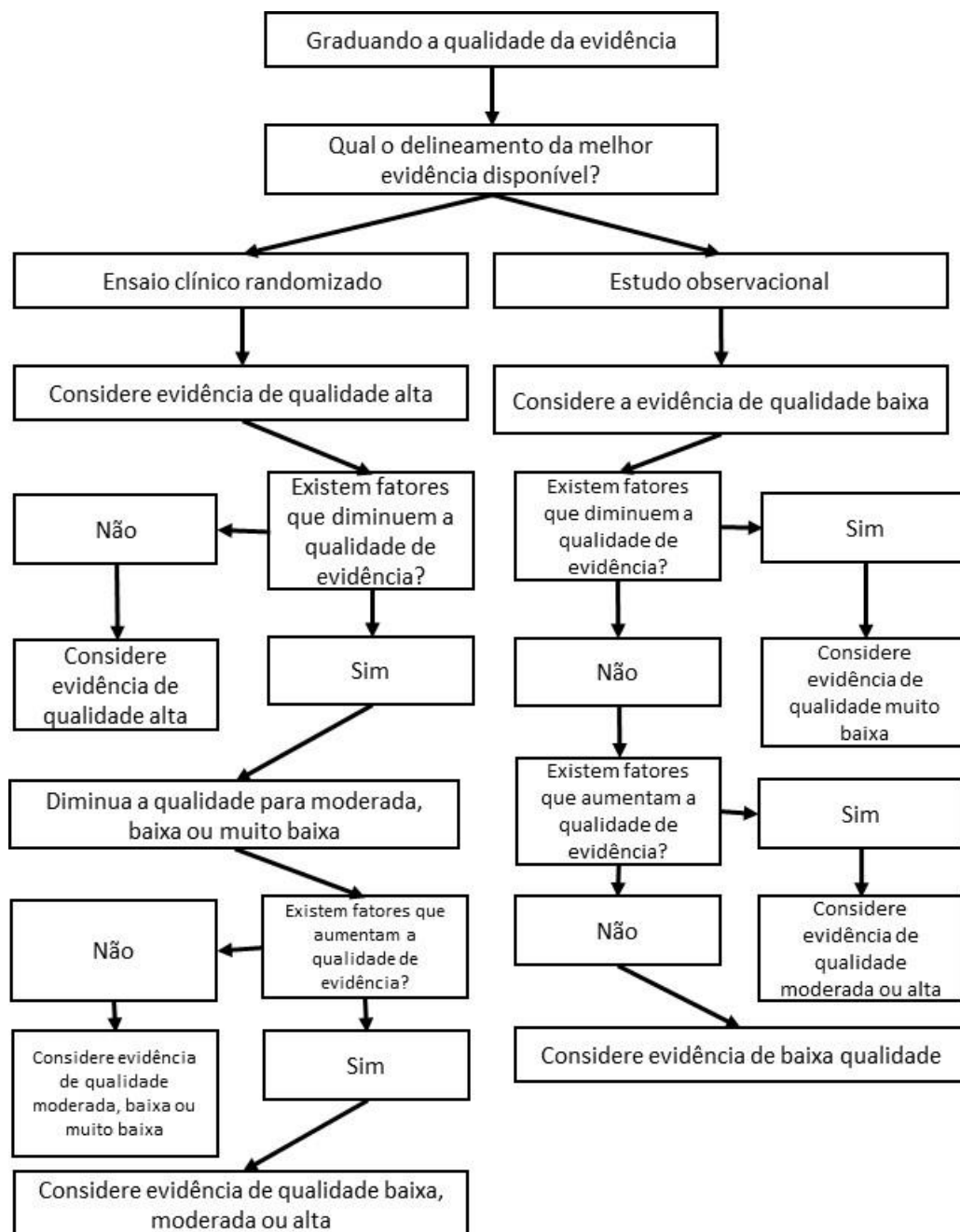


FIGURA 4 - FLUXOGRAMA PARA A ELABORAÇÃO DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014.

Quanto ao risco de viés, além de preencher a ficha de avaliação crítica dos estudos analisados contida na Diretriz Metodológica para Elaboração de PTC o proponente não fez nenhum comentário sobre o risco de viés. Um quadro resumo de risco de viés da Cochrane foi elaborado para um estudo (RAY) apenas por um dos demandantes:

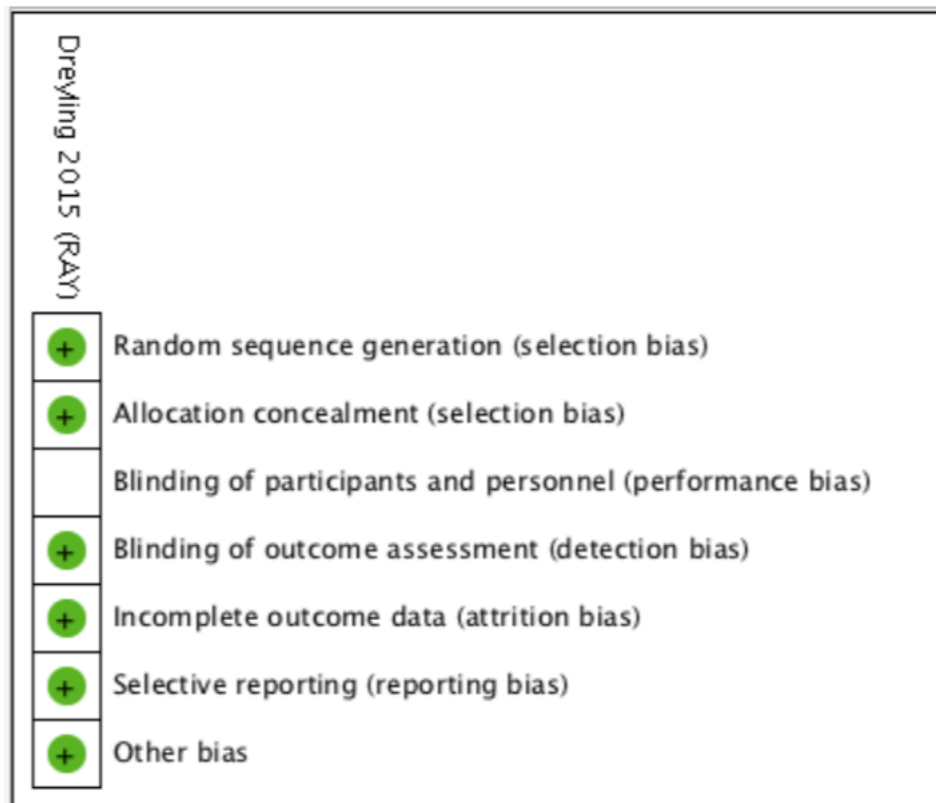


FIGURA 5 - RESUMO DO RISO DE VIÉS

Os estudos selecionados foram os apontados na tabela 2:

TABELA 2 - PUBLICAÇÕES INCLUÍDAS NA REVISÃO DA LITERATURA APÓS AVALIAÇÃO DO TEXTO COMPLETO.

Autores	Publicação	Ano	Referência
Dreyling et al.	<i>The Lancet</i>	2015	23
Hess et al.	<i>Leukemia& Lymphoma</i>	2017	14
Rule et al.	<i>Leukemia</i>	2018	24

As três publicações selecionadas são relatos do mesmo estudo (RAY) em diferentes desfechos e tempos de seguimento. A publicação de Dreyling et al²³ relatou desfechos de eficácia e segurança no seguimento mediano de 20 meses e a publicação de Rule et al²⁴ os mesmos desfechos num seguimento de 38,7 meses. Para esse grupo de resultados a publicação com o seguimento mais longo será usada para a exposição dos resultados encontrados. A publicação de Hess et al¹⁴ descreveu desfechos reportados pelo paciente.

O estudo RAY é um ensaio clínico randomizado, controlado, multicêntrico de fase III e aberto com o objetivo de avaliar a eficácia no tratamento do linfoma de células do manto (LCM) refratário ou recidivado comparando o ibrutinibe com o tensirolimo. É importante ressaltar que o tensirolimo apesar de ser usado no estudo como comparador, não possui no registro na ANVISA a indicação para o tratamento do linfoma de células do manto. Porém, como mencionado, além do ibrutinibe e acalabrutinibe não existe outro medicamento registrado da ANVISA para essa indicação de tratamento.

Foram considerados elegíveis aqueles pacientes com pelo menos um tratamento anterior em regime quimioterápico contendo rituximabe, recaída documentada ou progressão da doença após tratamento anti-LCM. Além disso, após emenda ao protocolo, pacientes em tratamento no braço tensirolimo e que apresentaram progressão da doença foram transferidos para o braço do ibrutinibe, realizando um *crossover* no estudo. Todos os pacientes continuaram com o tratamento até a progressão da doença ou ocorrência de eventos adversos inaceitáveis.

O desfecho primário do estudo foi a SLP, definida pelo intervalo entre data da randomização e data da progressão da doença ou data do óbito, o que ocorresse primeiro, independente de uso subsequente de terapia antineoplásica. Os desfechos secundários foram taxa de resposta global (resposta completa e resposta parcial), sobrevida global (SG), taxa de sobrevida em um ano, duração da resposta, tempo até o tratamento seguinte, segurança e desfechos reportados pelo paciente.

Após um seguimento mediano de 38,7 meses, 24% dos pacientes do grupo do ibrutinibe e nenhum paciente do grupo do tensirolimo continuava utilizando o tratamento para qual foram inicialmente alocados. Cinquenta e cinco (39%) dos pacientes inicialmente randomizados para o grupo tensirolimo foram transferidos para o tratamento com ibrutinibe.

A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana foi maior para ibrutinibe que para o tensirolimo (15,6 *versus* 6,2 meses; HR: 0,45 [IC95% 0,35–0,60]; p-valor < 0,0001). Ao final da análise, 77 (55%) pacientes no grupo ibrutinibe e 83 (59%) do grupo tensirolimo evoluíram para o óbito, mostrando uma tendência de sobrevida global SG aumentada para os pacientes do primeiro grupo (30,3 *versus* 23,5 meses, respectivamente; HR: 0,74 [IC95%: 0,54–1,02]; p-valor: 0,0621). O intervalo de confiança da análise mostra que não houve significância estatística para esse desfecho.

A taxa de resposta global também foi consistente com a primeira análise (77% para ibrutinibe *versus* 47% para tensirolimo; OR: 4,27 [IC95%: 2,47–7,39]; p-valor < 0,0001), com maior proporção de

pacientes atingindo resposta completa com ibrutinibe que com tensirolimo (23% e 3%, respectivamente). A figura 6, resume esses resultados.

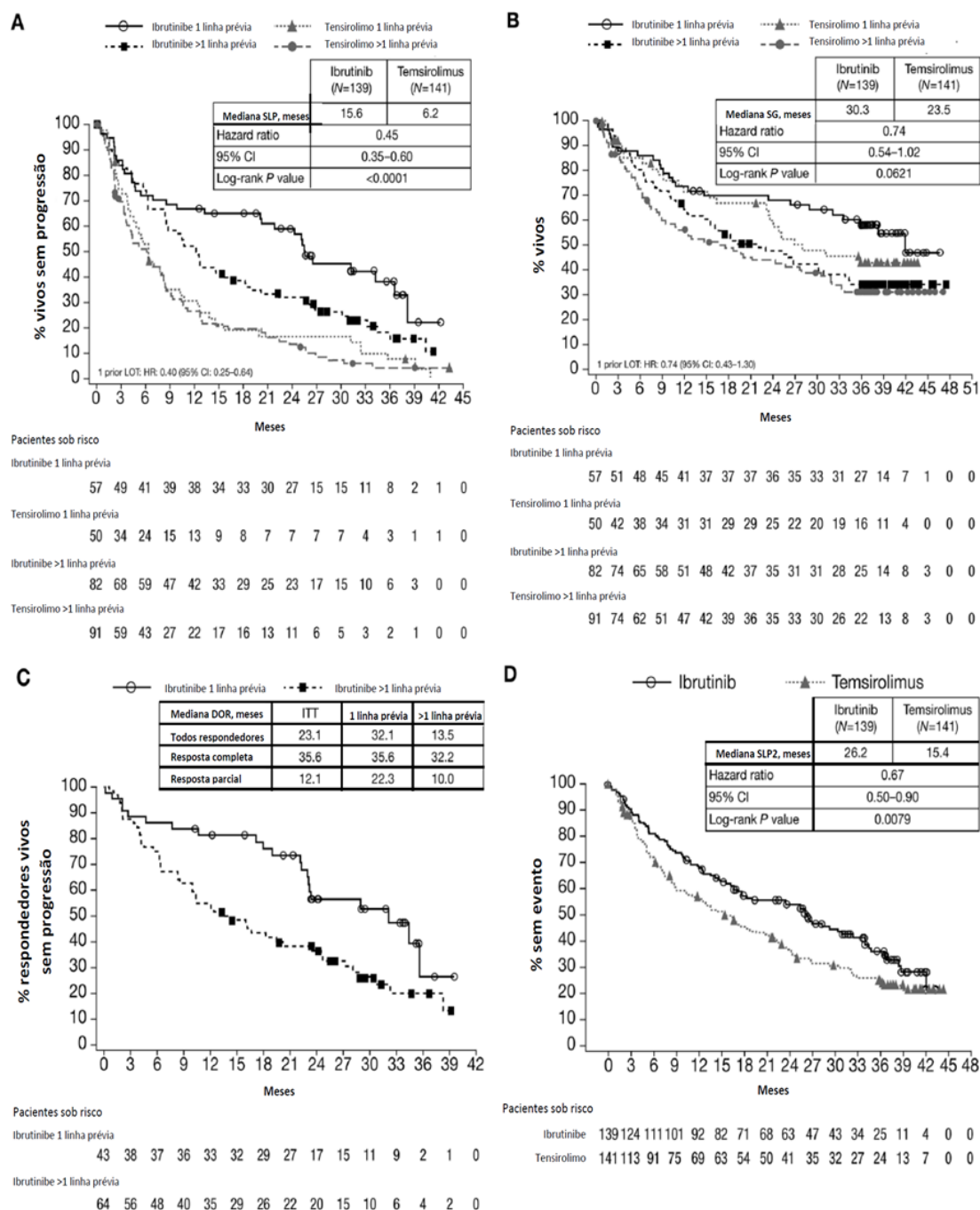


FIGURA 6 DESFECHOS DE EFICÁCIA PARA O ACOMPANHAMENTO DE 3 ANOS DOS PACIENTES DO ESTUDO RAY. (A) SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO PARA IBRUTINIBE E TENSIROLIMO POR NÚMERO DE LINHAS PRÉVIAS DE TRATAMENTO. (B) SOBREVIDA GLOBAL PARA IBRUTINIBE E TENSIROLIMO POR NÚMERO DE LINHAS PRÉVIAS DE TRATAMENTO. (C) DURAÇÃO DA RESPOSTA CLÍNICA POR NÚMERO DE LINHAS PRÉVIAS DE TRATAMENTO EM PACIENTES RANDOMIZADOS PARA IBRUTINIBE. (D) TEMPO PARA A SEGUNDA PROGRESSÃO OU MORTE PARA IBRUTINIBE E TENSIROLIMO.

Os eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau mais frequentes foram diarreia, (33%), fadiga (24%) e tosse (23%) no grupo ibrutinibe. No grupo tensirolimo estes eventos mais comuns foram: trombocitopenia (56%), anemia (44%) e diarreia (32%). Os eventos adversos de grau três ou superior relacionados ao tratamento mais comuns para ambos os grupos foram os classificados como eventos hematológicos e foram menos frequentes no grupo ibrutinibe que no seu comparador, respectivamente: neutropenia (13% *versus* 17%), trombocitopenia (9% *versus* 43%) e anemia (9% *versus* 20%). A taxa de sangramento foi de 40% para ibrutinibe, com frequência de sangramento de grau ≥ 3 de 9% neste grupo. No grupo tensirolimo a frequência de sangramento foi de 33%, com frequência de sangramento de grau ≥ 3 de 5%. Quando ajustados pela exposição, a taxa de sangramento de grau ≥ 3 foi menor para o grupo tratado com ibrutinibe (0,455 eventos por 100 paciente-mês) que com o grupo tensirolimo (0,785 eventos por 100 paciente-mês). Uma maior taxa de fibrilação atrial grau ≥ 3 foi observada nos pacientes tratados com ibrutinibe (5%) que com o seu comparador (1%), porém quando ajustada pela exposição as taxas foram similares (0,272 eventos por 100 paciente-mês para ibrutinibe e 0,221 eventos por 100 paciente-mês para tensirolimo). A tabela 3 resume os resultados de eventos adversos relacionados ao tratamento que ocorreram em pelo menos 20% dos pacientes em cada braço de tratamento.

TABELA 3 - EVENTOS ADVERSOS EMERGENTES DO TRATAMENTO EM $\geq 20\%$ DOS PACIENTES EM CADA BRAÇO DE TRATAMENTO. ADAPTADO DE RULE 2018. ²⁴

	Ibrutinibe (n=139)		Tensirolimo (n=139)	
	Qualquer grau	Grau ≥ 3	Qualquer grau	Grau ≥ 3
Trombocitopenia	18,0	9,4	56,1	43,2
Anemia	19,4	8,6	43,9	20,1
Neutropenia	15,8	12,9	26,6	17,3
Diarreia	33,1	3,6	30,9	4,3
Fadiga	23,7	5,0	28,8	7,2
Tosse	23,0	0,7	22,3	0,0
Infecção vias respiratórias superiores	20,1	2,2	11,5	0,7
Pirexia	18,7	0,7	20,9	2,2
Náusea	14,4	0,0	21,6	0,0
Edema periférico	13,7	0,0	23,7	2,2
Epistaxe	9,4	0,7	23,7	1,4
Estomatite	2,9	0,0	20,9	3,6

Os autores concluíram que as análises finais em longo prazo do estudo RAY suportam os resultados iniciais ao demonstrar resultados superiores do ibrutinibe em comparação com o tensirolimo para SLP e taxa de resposta global em pacientes com LCM refratário ou recidivado.

Hess et al,¹⁴ conduziram um estudo para avaliar a perspectiva do paciente no impacto do tratamento com ibrutinibe e tensirolimo no estudo RAY. Os instrumentos FACT-Lym (*Functional Assessment of*

Cancer Therapy-General [FACT-G] + FACT-LymSubscala) e versão de cinco níveis do questionário EuroQol de cinco dimensões (EQ-5D-5L; questionário+escala visual analógica [VAS]) foram administrados a cada visita antes de qualquer procedimento ou contato médico. Os desfechos reportados pelos pacientes foram coletados a cada 24 semanas. Os questionários foram coletados até descontinuação do ibrutinibe nos casos em que houve troca para o braço de tratamento com ibrutinibe. Por pelo menos onze ciclos de tratamento, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento para FACT-LymSubscala, FACT-Lym bem-estar físico e *TrialOutcome Index*, o que indica que pacientes tratados com ibrutinibe vivenciaram melhora superior nos sintomas e problemas específicos para linfoma que os pacientes do grupo comparador. Nos ciclos seguintes essa melhora nem sempre apresentou significância estatística.

TABELA 4 - DESFECHOS REPORTADOS PELOS PACIENTES NO INÍCIO DO TRATAMENTO. ADAPTADO DE HESS 2017.¹⁴

	Ibrutinibe	Tensirolimo
Pacientes com escore FACT-Lym na <i>baseline</i> , N	130	123
Escore total FACT-Lym, média (DP)	121,9 (22,3)	121,5 (20,3)
Escore da subscala de linfoma, média (DP)	43,4 (10,4)	45,3 (8,9)
Bem-estar físico (sete itens)	78,5 (14,4)	76,2 (14,2)
Bem-estar social/familiar (sete itens)	22,2 (5,4)	22,2 (5,3)
Bem-estar emocional (seis itens)	22,4 (4,8)	20,5 (6,0)
Bem-estar funcional (sete itens)	17,7 (4,4)	17,8 (4,0)
<i>TrialOutcome Index</i> (Soma dos escores de bem-estar físico, mental e subscala de linfoma)	16,2 (6,9)	15,7 (6,9)
Pacientes com valores de EQ-5D-5L <i>nobaseline</i> , N	81,8 (18,0)	83,2 (16,5)
Domínios do EQ-5D-5L	130	120
Mobilidade	1,84 (0,99)	1,91 (1,06)
Auto-cuidado	1,24 (0,69)	1,29 (0,8)
Atividades usuais	1,83 (1,02)	1,83 (1,06)
Dor/desconforto	2 (0,92)	1,93 (0,96)
Ansiedade/depressão	1,67 (0,87)	1,65 (0,81)
Escore de utilidade do EQ-5D-5L <i>nobaseline</i> (algoritmo do Reino Unido)	0,7 (0,2)	0,7 (0,2)
Escore VAS do EQ-5D-5L <i>nobaseline</i> , média (DP)	66,6 (19,3)	64,5 (21,9)

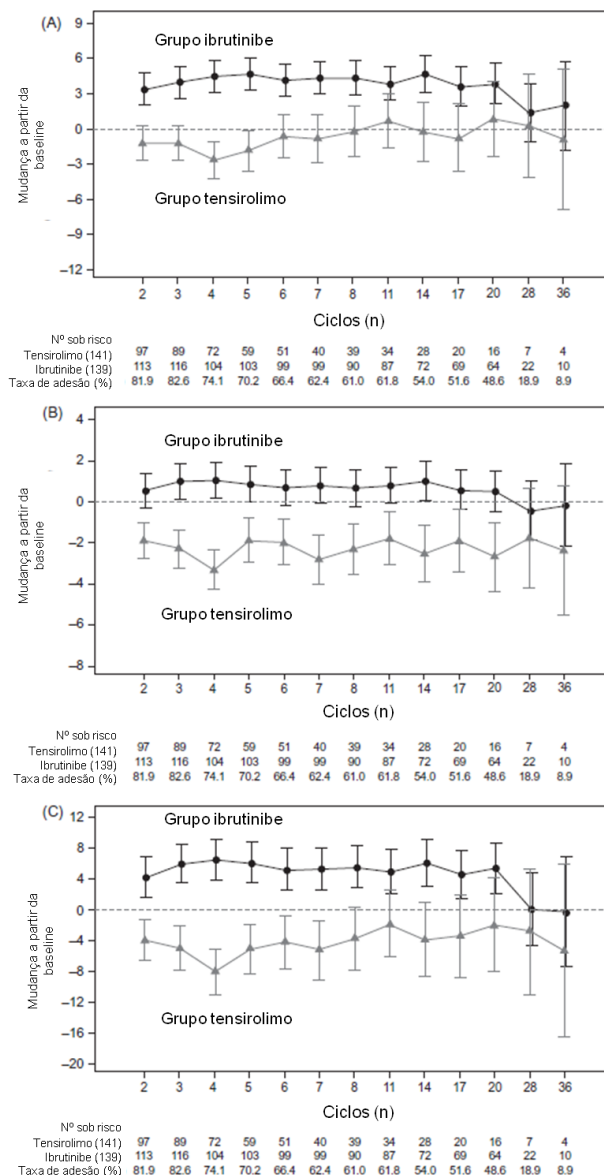


FIGURA 7 - MUDANÇA MÉDIA (DP) A PARTIR DOBASELINE DURANTE OS CICLOS: (A) SUBSCALA DE LINFOMA; (B) SUBSCALA DE BEM-ESTAR FÍSICO; (C) TRIALOUTCOME INDEX. ADAPTADO DE HESS 2017.¹⁴

Considerando o EQ-5D-5L, uma melhora nos valores de utilidade deste instrumento foi observada no braço do ibrutinibe até o ciclo 17. Já o grupo tensirolimo apresentou mudanças negativas quando comparado ao *baseline* em todos os ciclos. Tais diferenças foram significativas entre os grupos de tratamento nos dois primeiros ciclos. A maior mudança ocorreu no início do tratamento e a magnitude da positividade foi caindo ao longo do tempo. As mudanças a partir do *baseline* entre os ciclos não foi estatisticamente significativa após os primeiros ciclos.

No EQ-5D-5L VAS, o grupo do ibrutinibe apresentou mudanças positivas e significativas desde o *baseline* em todas as medidas em comparação ao tensirolimo em todos os ciclos até o de número 20.

Pacientes em tratamento com tensirolimo apresentaram escores de utilidade e VAS consistentemente inferiores em relação ao *baseline*.

Os autores concluíram que o ibrutinibe é capaz de reduzir sintomas e manter e restaurar o bem-estar, o status de saúde e a qualidade de vida relacionada a saúde em pacientes com LCM refratário ou recidivado, complementando os dados clínicos de eficácia do medicamento.

O proponente classifica a qualidade da evidência por desfecho segundo a tabela 5. Não houve relato ou discussão sobre as limitações dos estudos realizadas pelo proponente. Essa avaliação metodológica é construída na tabela 6.

TABELA 5 - CLASSIFICAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Desfecho	Classificação
Sobrevida global	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de progressão	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Taxa de resposta global	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Duração da resposta	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo de sobrevida em um ano	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo até o tratamento seguinte	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS/PROs	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; PROs: desfechos reportados por pacientes.

TABELA 6 - FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE ESTUDOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS.

Parâmetros	Estudo RAY
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	() Sim (X) Não () Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	() Sim (X) Não () Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Grupo ibrutinibe: n=0 Grupo tensirolimo: n=1
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica

5.2. Avaliação crítica da demanda

O proponente propôs uma pergunta PICO sem restrição de comparador, baseado na falta de consenso internacional sobre o tratamento padrão para o linfoma das células do manto recidivado. Essa estratégia é coerente pois torna a busca mais sensível e com a possibilidade ampla de abarcar estudos com qualquer comparação realizada seja por estudo clínico de comparação direta ou através de dados secundários em comparações indiretas. Os descritores utilizados na busca são coerentes com o PICO proposto, sem discriminação de comparadores e com filtros de desenho de estudo adequados.

A busca foi reproduzida mantendo a sensibilidade desenhada com o mesmo PICO, sem limite de idioma e com data limite de 04/05/2019 como orientado. O fluxograma da seleção das evidências encontra-se na figura 8.

A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO do proponente. Logo, com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.

Diferente do proponente, a busca na base Cochrane retornou 85 publicações que foram avaliadas segundo os critérios da PICO. As mesmas três publicações foram selecionadas e são referentes ao estudo pivotal do medicamento. Os outros estudos foram excluídos tendo como motivo principal a inexistência de comparador e população com diagnóstico diferente.

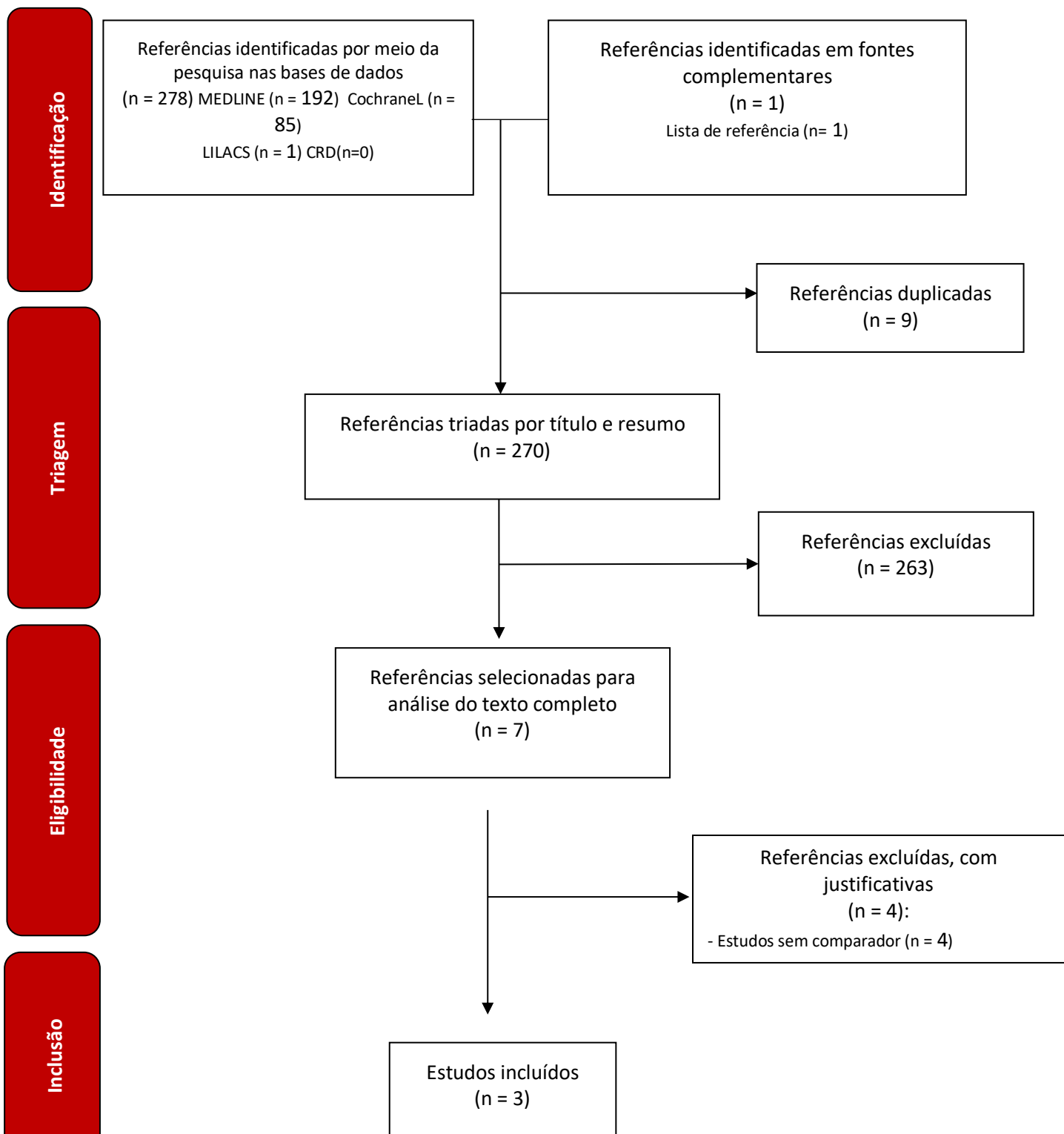


FIGURA 8 - FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

5.3. Resultados dos estudos incluídos

O Anexo 1 descreve as principais características dos 3 estudos incluídos na análise, considerando-se os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) População avaliada, número da amostra e duração do estudo; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados (nome genérico); (4) desfechos avaliados; (5) resultados da intervenção X comparador; (6) qualidade da evidência (GRADE) e (7) Limitações.

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: sobrevida livre de progressão, taxa de resposta global, sobrevida global, taxa de sobrevida em um ano, duração da resposta, tempo até o tratamento seguinte, segurança e desfecho reportados pelo paciente.

[Sobrevida Livre de Progressão]: intervalo entre data da randomização e data da progressão da doença ou data do óbito, o que ocorresse primeiro, independente de uso subsequente de terapia antineoplásica. Ibrutinibe vs. tensiolimo (15,6 *versus* 6,2 meses; HR: 0,45 [IC95% 0,35–0,60]; p-valor< 0,0001)

N. estudos	Desenho	Risco de Viés	Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Efeito	Certeza	Importância
1	ensaio clínico	sem gravidade	sem gravidade	sem gravidade	sem gravidade	HR 0.45 (0.35 to 60.00) [Sobrevida Livre de Progressão]	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

[Sobrevida Global]: O período de tempo desde a data do diagnóstico ou o início do tratamento de uma doença, como o câncer, em que os pacientes diagnosticados com a doença ainda estão vivos. Ibrutinibe vs. tensiolimo (30,3 *versus* 23,5 meses, respectivamente; HR: 0,74 [IC95%: 0,54–1,02]; p-valor: 0,0621) O intervalo de confiança da análise mostra que não houve significância estatística para esse desfecho.

N. estudos	Desenho	Risco de Viés	Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Efeito	Certeza	Importância
1	ensaio clínico	sem gravidade	sem gravidade	sem gravidade	grave ^a	HR 0.74 (0.54 to 1.02) [Sobrevida Global]	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

[Resposta global]: É a proporção de pacientes que atingem tanto resposta parcial ou resposta completa em qualquer momento do tratamento baseado na avaliação do investigador e de um comitê de especialistas. Ibrutinibe vs. tensirolimo (77% para ibrutinibe *versus* 47% para tensirolimo; OR: 4,27 [IC95%: 2,47–7,39]; p-valor<0,0001). Não é o desfecho ideal para a tomada de decisão. Sobrevida global e livre de progressão (desfechos finalísticos) são preferíveis.

N. estudos	Desenho	Risco de Viés	Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Efeito	Certeza	Importância
1	ensaio clínico	grave ^b	sem gravidade	sem gravidade	sem gravidade ^a	Ibrutinibe vs. tensirolimo (77% para ibrutinibe <i>versus</i> 47% para tensirolimo; OR: 4,27 [IC95%: 2,47–7,39]; p-valor<0,0001)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

[Duração da resposta]: é o período em que um tumor continua a responder ao tratamento sem que o câncer cresça ou se espalhe. 23,1 meses (IC95%: 16,2-28,1) para ibrutinibe e 6,3 (IC95%: 4,7-8,6) para tensirolimo. Não é o desfecho ideal para a tomada de decisão. Sobrevida global e livre de progressão (desfechos finalísticos) são preferíveis.

N. estudos	Desenho	Risco de Viés	Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Efeito	Certeza	Importância
1	ensaio clínico	sem gravidade	sem gravidade	sem gravidade	sem gravidade	23,1 meses (IC95%: 16,2-28,1) para ibrutinibe e 6,3 (IC95%: 4,7-8,6) para tensirolimo.	⊕⊕⊕⊕ ALTA	SEM IMPORTÂNCIA

[Taxa de sobrevida em um ano]: porcentagem de pacientes que sobrevivem pelo menos um ano após o diagnóstico do câncer. O resultado foi 68% para os pacientes tratados com ibrutinibe e 61% para os tratados com tensirolimo. Não é o desfecho ideal para a tomada de decisão. Sobrevida global e livre de progressão (desfechos finalísticos) são preferíveis.

N. estudos	Desenho	Risco de Viés	Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Efeito	Certeza	Importância
1	ensaio clínico	sem gravidade	sem gravidade	sem gravidade	sem gravidade	O resultado foi 68% para os pacientes tratados com ibrutinibe e 61% para os tratados com tensirolimo.	⊕⊕⊕⊕ ALTA	SEM IMPORTÂNCIA

[Eventos adversos]: Qualquer sinal desfavorável e não intencional (incluindo uma descoberta laboratorial anormal), sintoma ou doença temporariamente associada ao uso de um tratamento ou procedimento médico, independentemente de ser considerado relacionado ao tratamento ou procedimento médico. Eventos de grau 3 ou maior para Ibrutinibe vs. Tensirolimo: neutropenia (13% *versus* 17%), trombocitopenia (9% *versus* 43%) e anemia (9% *versus* 20%), frequência de sangramento (9% *versus* 3%), fibrilação atrial (5% *versus* 1%).

N. estudos	Desenho	Risco de Viés	Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Efeito	Certeza	Importância
1	ensaio clínico	sem gravidade	sem gravidade	sem gravidade	sem gravidade	EA grau 3 ou superior relacionados ao tratamento mais comuns ibrutinibe vs. tensirolimo: neutropenia (13% <i>versus</i> 17%), trombocitopenia (9% <i>versus</i> 43%) e anemia (9% <i>versus</i> 20%). ibrutinibe vs. tensirolimo: · Taxa de sangramento: 40% vs. 33% · Frequência de sangramento grau>3: 9% vs. 5% · Taxa de fibrilação atrial: 5% vs 1%	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no Anexo 4 do presente documento.

Como previamente descrito, ainda não há consenso sobre o padrão de tratamento para a doença recidivada/refratária (R/R) e recomenda-se um tratamento imunoquimioterápico alternativo ao que foi utilizado inicialmente ¹¹. Para a escolha do comparador, o proponente diz ter consultado especialistas e considerou os tratamentos atualmente disponíveis no Brasil cobertos pela saúde suplementar para essa indicação considerando que a grande maioria dos pacientes receberiam R-CHOP após falha a um primeiro protocolo contendo rituximabe. Este foi o mesmo tratamento comparador considerado nas avaliações realizadas pelo NICE²⁵ e PBAC²⁶.

O protocolo R-CHOP consiste em uma combinação dos seguintes medicamentos, em ciclos a cada 21 dias:

- Rituximabe 375 mg/m² no dia 1;
- Ciclofosfamida 750 mg/m² no dia 1;
- Doxorrubicina 50 mg/m² no dia 1;
- Vincristina 1,4 mg/m² até um máximo de 2 mg no dia 1;
- Prednisona 100 mg/m² nos dias 1 a 5.

Os ciclos de rituximabe podem ser repetidos até um máximo de 8 ciclos.

A análise de custo-efetividade então comparou o uso do ibrutinibe com o protocolo R-CHOP em pacientes com LCM recidivado/refratário sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar. Esse protocolo comparador é utilizado em linfomas Não-Hodking. O horizonte temporal de análise foi de 15 anos, aplicando-se uma taxa de desconto de 5% para custos e desfechos. Os desfechos analisados foram anos de vida livre de progressão (AVLP), anos de vida (AV) e anos de vida ajustados por qualidade (QALY).

Foi adotado um modelo de sobrevida particionada, considerando ciclos mensais de forma que os percentuais de pacientes vivos e livres de progressão na análise foram estimados a partir das curvas de Kaplan-Meier dos estudos clínicos em intervalos discretos de um mês de acompanhamento. A estrutura do modelo está demonstrada na figura 9.

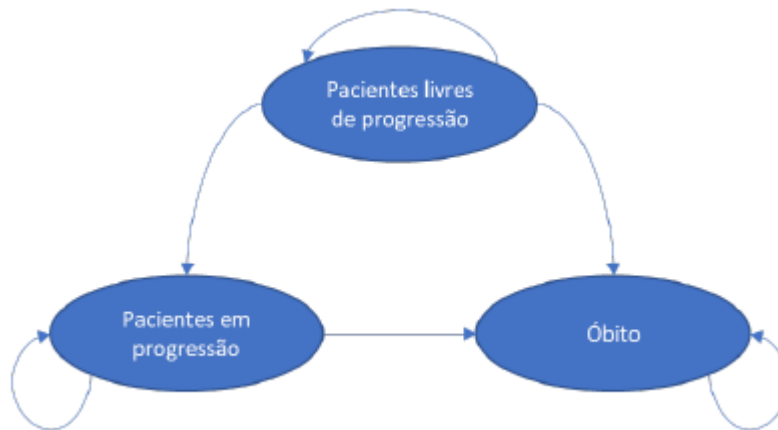


FIGURA 9 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO MODELO DE SOBREVIDA PARTICIONADA

A sobrevida global, a sobrevida livre de progressão e medidas de utilidade forma os parâmetros considerados no modelo. A sobrevida livre de progressão foi estimada da curva de SLP do estudo pivotal RAY²⁴. Os dados foram extraídos da publicação de Dreyling et.al 2015²³ com resultados para um follow up reduzido, mas onde a mediana de SLP já havia sido atingida. Neste estudo, os pacientes incluídos no estudo pivotal de ibrutinibe²³ foram selecionados de forma que suas características fossem semelhantes a dos pacientes do mundo real acompanhados no hospital universitário de Lyon-Sud. A sobrevida livre de progressão de pacientes tratados com ibrutinibe foi comparada a de pacientes tratados com outros protocolos no mundo real. A sobrevida livre de progressão para pacientes tratados com R-CHOP foi calculada pela aplicação do *hazard ratio* de progressão apresentado pelo mesmo estudo para a comparação de ibrutinibe com protocolos contendo rituximabe e quimioterapia (HR = 0,56; IC 95%: 0,40 – 0,79; p = 0,0003)²⁷. A curva de sobrevida livre de progressão foi projetada utilizando-se uma curva exponencial. O proponente não descreve métodos de averiguação se esta é a melhor curva para ser utilizada. Diretrizes do NICE descrevem métodos para escolher qual o melhor tipo de distribuição escolher para a extrapolação de curvas de tempo até o evento. As curvas da intervenção e do comparador estão dispostas na figura 10.

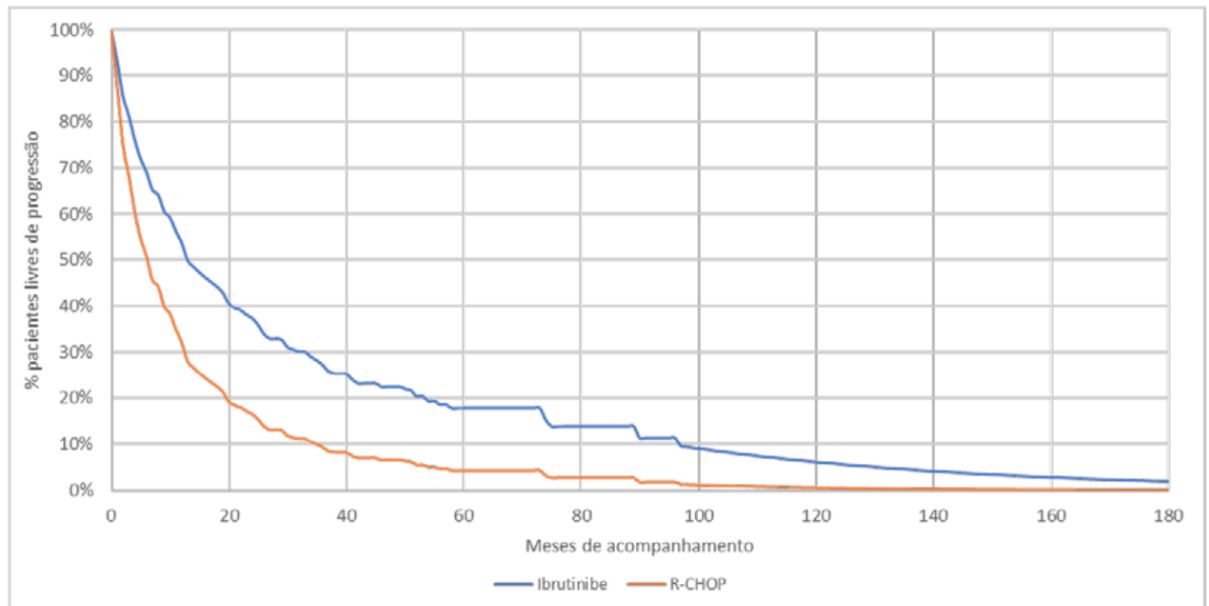


FIGURA 10 - CURVAS DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO CONSIDERADAS NO MODELO PARA IBRUTINIBE E R-CHOP

Apesar da mediana de sobrevida global já ter sido atingida em publicação de Rule et.al(a) 2018²⁴, o proponente não utilizou esse trabalho para estimativa desse parâmetro. A sobrevida global foi estabelecida a partir da estimativa da sobrevida dos pacientes pré e pós progressão, ou seja, a sobrevida global foi calculada como a soma da sobrevida livre de progressão com a sobrevida pós progressão. A mortalidade dos pacientes livres de progressão foi calculada com base em dados do estudo Ray e utilizada com os mesmos valores considerados na avaliação submetida ao NICES: 0,71% por ciclo mensal para pacientes tratados com ibrutinibe e 1,4% para pacientes tratados com R- CHOP, equivalente à mortalidade observada em pacientes tratados com temsirolimo no estudo clínico. A utilização desse método de aproximação traz limitações na interpretação dos resultados.

O proponente considera que no cenário do LCM, a sobrevida livre de progressão é um bom preditor de sobrevida global. Uma revisão da literatura foi realizada em busca de ensaios clínicos randomizados que permitissem estudar a associação entre medidas de desfechos clínico em pacientes com formas agressivas de linfomas Não Hodgkin²⁸. O estudo incluiu 38 ensaios clínicos randomizados representando 85 braços de tratamento e concluiu que diferenças de sobrevida livre de progressão em 3 anos estavam altamente correlacionadas com diferenças em sobrevida global em 5 anos, com um coeficiente de correlação de 0,90 (IC 95%: 0,73 – 0,96)²⁸.

Outro estudo desenvolvido para avaliar a correlação entre desfechos de curto e longo prazo em pacientes com linfomas Não Hodgkin segmentou a análise por tipo de linfoma. O estudo concluiu que a sobrevida livre de progressão em 6 meses é um potencial preditor para sobrevida global em 2

anos em pacientes com LCM recém diagnosticado ($R^2 = 0,69$; IC 95%: 0,40 – 0,91). Um aumento de 10% na sobrevida livre de progressão em 6 meses levaria a um ganho esperado de 6,7% ($\pm 1.0\%$) na sobrevida global em 2 anos de pacientes com LCM10. A utilização desse método de aproximação traz limitações na interpretação dos resultados. O uso da curva de sobrevida já publicada era o ideal para a análise.

Neste cenário, foi considerado que a sobrevida global após a progressão seria a mesma para pacientes inicialmente tratados com ibrutinibe ou R-CHOP. A mortalidade considerada para cada ciclo mensal do modelo pós progressão foi de 10,83%, calculada pelo ajuste de uma curva exponencial sobre a base de dados combinada dos estudos RAY, SPARK e PCYC110411. As curvas de sobrevida global estão dispostas na figura 11.

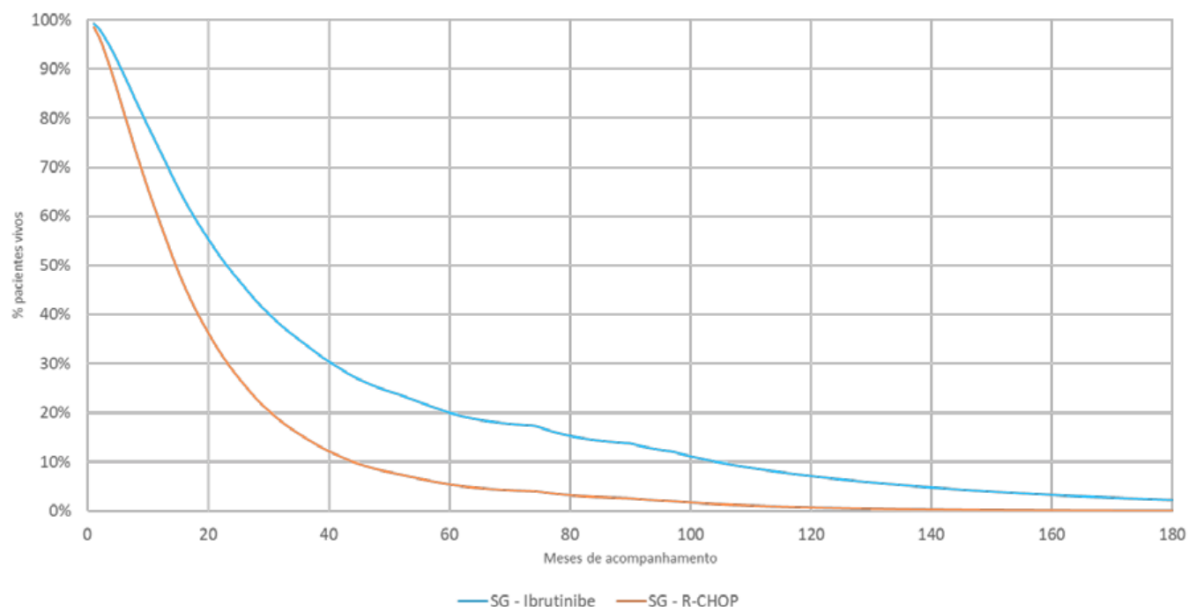


FIGURA 11 - CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL CONSIDERADAS NO MODELO PARA IBRUTINIBE E R-CHOP

Não existem dados nacionais de utility para pacientes brasileiros com LCM, portanto, dados internacionais foram considerados. Os valores de utility considerados no modelo foram obtidos da avaliação desenvolvida pelo NICE²⁹ e estão detalhados na tabela 7.

TABELA 7 - VALORES DE UTILITY CONSIDERADOS NA ANÁLISE

Estado de saúde	Utilidade
Pré- Progressão	0,78
Pós-Progressão	0,68

Disutilidade por ciclo de R-CHOP	-0,2
----------------------------------	------

1. As posologias dos tratamentos em questão são:
Ibrutinibe: 560 mg (quatro cápsulas de 140 mg) via oral uma vez ao dia, até a progressão da doença ou até não ser mais tolerado pelo paciente. Foi considerada uma superfície corporal média de 1,74m² baseado em dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares de 2008-2009
- R-CHOP por 8 ciclos de 21 dias ou até a progressão da doença: o Rituximabe 375 mg/m² no dia 1; o Ciclofosfamida 750 mg/m² no dia 1;
- Doxorrubicina 50 mg/m² no dia 1;
- Vincristina 1,4 mg/m² até um máximo de 2 mg no dia 1;
- Prednisona 100 mg/m² nos dias 1 a 5.

Para pacientes que progridem ao tratamento com ibrutinibe ou R-CHOP não existe um padrão de tratamento estabelecido. Seguindo o racional adotado pelo NICE, foi considerado que pacientes com progressão ao tratamento com ibrutinibe ou R-CHOP seriam tratados com o protocolo FCR por 6 ciclos²⁹.

O protocolo FCR é composto pelos seguintes medicamentos, administrados em ciclos de 28 dias:

- Fludarabina 30 mg/m² nos dias 1 a 3;
- Ciclofosfamida 250 mg/m² nos dias 1 a 3;
- Rituximabe 375 mg/m² no dia 1.

Os custos dos medicamentos foram extraídos da CMED de julho de 2018 com preço fábrica de 18% de ICMS. Foi considerado custos de infusão³⁰ e de honorários médicos³¹. Os custos mensais de tratamento estão dispostos nas tabelas 8 e 9.

TABELA 8 - CUSTOS UNITÁRIOS DE MEDICAMENTOS

Medicamento	Posologia	Dose/ aplicação	Doses/mês		Custo/ aplicação	Custo mensal
Ibrutinibe	560 mg por dia	560 mg	30,42		R\$1.645,32	R\$50.051
Rituximabe	375 mg/m ² a cada 21 dias	653 mg	1	1,45	R\$9.170,83	R\$13.298
Ciclofosfamida	750 mg/m ² a cada 21 dias	1.307 mg	1	1,45	R\$78,01	R\$113
Doxorrubicina	50 mg/m ² a cada 21 dias	87 mg	1	1,45	R\$418,45	R\$607
Vincristina	1,4 mg/m ² a cada 21 dias	2 mg	1	1,45	R\$72,58	R\$105
Prednisona	100 mg/m ² a cada 21 dias	174 mg	5	1,45	R\$15,46	R\$112
Pré-quimioterapia	-----	-----	1	1,45	R\$228,01	R\$331
Filgrastim	300 mcg/dia por 7 dias	300 mcg	7	1,45	R\$478,61	R\$4.858
Infusão - 1º dia	-----	-----	1	1,45	R\$469,33	R\$681
Infusão - Dias subsequentes	-----	-----	6	1,45	R\$259,95	R\$2.262
Total (por mês de tratamento)						R\$22.365

* Superfície corporal média de 1,74 m².

TABELA 9 - CUSTO DE TRATAMENTO DA PROGRESSÃO COM FCR

Medicamentos	Posologia	Dose/ aplicação	Dias por ciclo	Intervalo entre ciclos	Total de ciclos	Custo/ aplicação	Custo total
Fludarabina	30 mg/m ²	52 mg	3	28	6	R\$1.671,04	R\$30.079
Ciclofosfamida	250 mg/m ²	436 mg	3	28	6	R\$40,98	R\$738
Rituximabe	375 mg/m ²	653 mg	1	28	6	R\$9.170,83	R\$55.025
Pré-quimioterapia	-----	-----	3	28	6	R\$228,01	R\$4.104
Filgrastim	300 mcg/dia por 7 dias	300 mcg	7	28	6	Custo/ aplicação	R\$20.102
Infusão - 1o dia	-----	-----	1	28	6	R\$1.671,04	R\$2.816
Infusão - Dias subsequentes	-----	-----	6	28	6	R\$40,98	R\$9.358
Total							R\$122.221

O proponente incluiu na análise eventos adversos hematológicos com grau maior ou igual a 3. Eventos graves como taxa de sangramento e fibrilação atrial que possuem proporção maior no braço do ibrutinibe e custo elevado não foram abordados na análise. As incidências foram extraídas do estudo pivotal²⁴. Não foram encontrados estudos em pacientes com LCM R/R, mas como o objetivo

era estimar a incidência de eventos adversos graves em pacientes tratados com R-CHOP, o proponente usou as evidências de estudos em pacientes não previamente tratados.^{32–35}. A tabela 10 descreve as incidências e custos desses eventos:

TABELA 10 - INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS HEMATOLÓGICOS GRAU 3 OU 4 OBSERVADOS NOS ESTUDOS CLÍNICOS DE R-CHOP

Eventos hematológicos	Ibrutinibe	R-CHOP	Custo por evento
Trombocitopenia	9,4%	9,9%	R\$12.922,37
Anemia	7,9%	9,4%	R\$22.965,93
Neutropenia	12,9%	67,9%	R\$0,00
Neutropenia febril	0,0%	15,5%	R\$30.246,89
Custo ponderado	R\$3.026,01	R\$8.130,02	-----

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$1.296.427/QALY, conforme tabela 11:

TABELA 11 - RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DE XXX DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO PROPONENTE

Item	Efetividade (QALY)	Diferença de efetividade	Custo(R\$)	Diferença de custo	RCEI (R\$/QALY)
Ibrutinibe	2,83		1.385.324		
R_CHOP	1,66	1,17	98.179	1.287.145	1.296.427

A análise de sensibilidade determinística construiu um diagrama de tornado apresentado na figura 11:

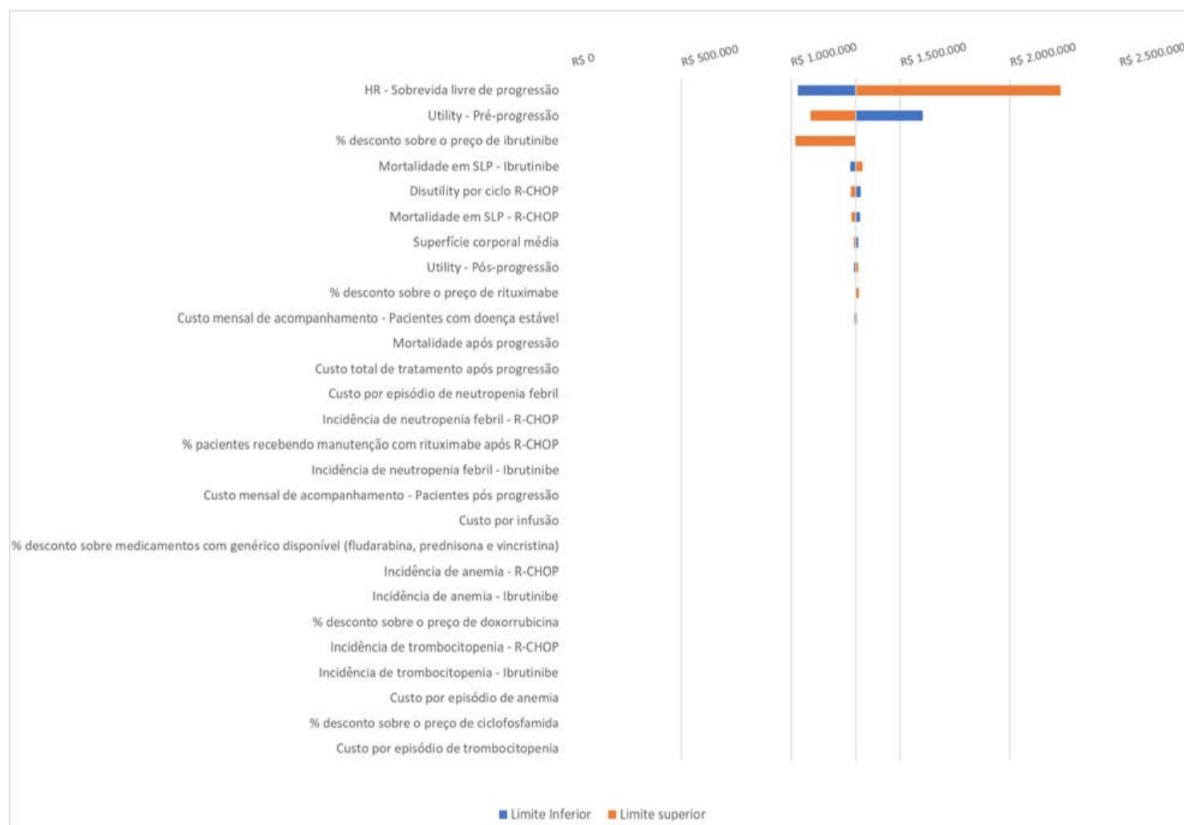


FIGURA 12 - DIAGRAMA DE TORNADO

A variável que mais impactou o modelo foi justamente o hazard ratio da sobrevida livre de progressão, parâmetro que também compõem o cálculo da sobrevida global segundo o proponente. O gráfico mostra que mesmo com a diminuição dos valores nesse parâmetro a RCEI não atinge valores menores que R\$1.000.000/QALY, mostrando uma relação de custo-benefício bastante desfavorável.

O mesmo cenário se confirma na análise de sensibilidade probabilística onde em quase nenhuma simulação a RCEI fica abaixo de R\$1.000.000/QALY. A figura 13 mostra esse resultado

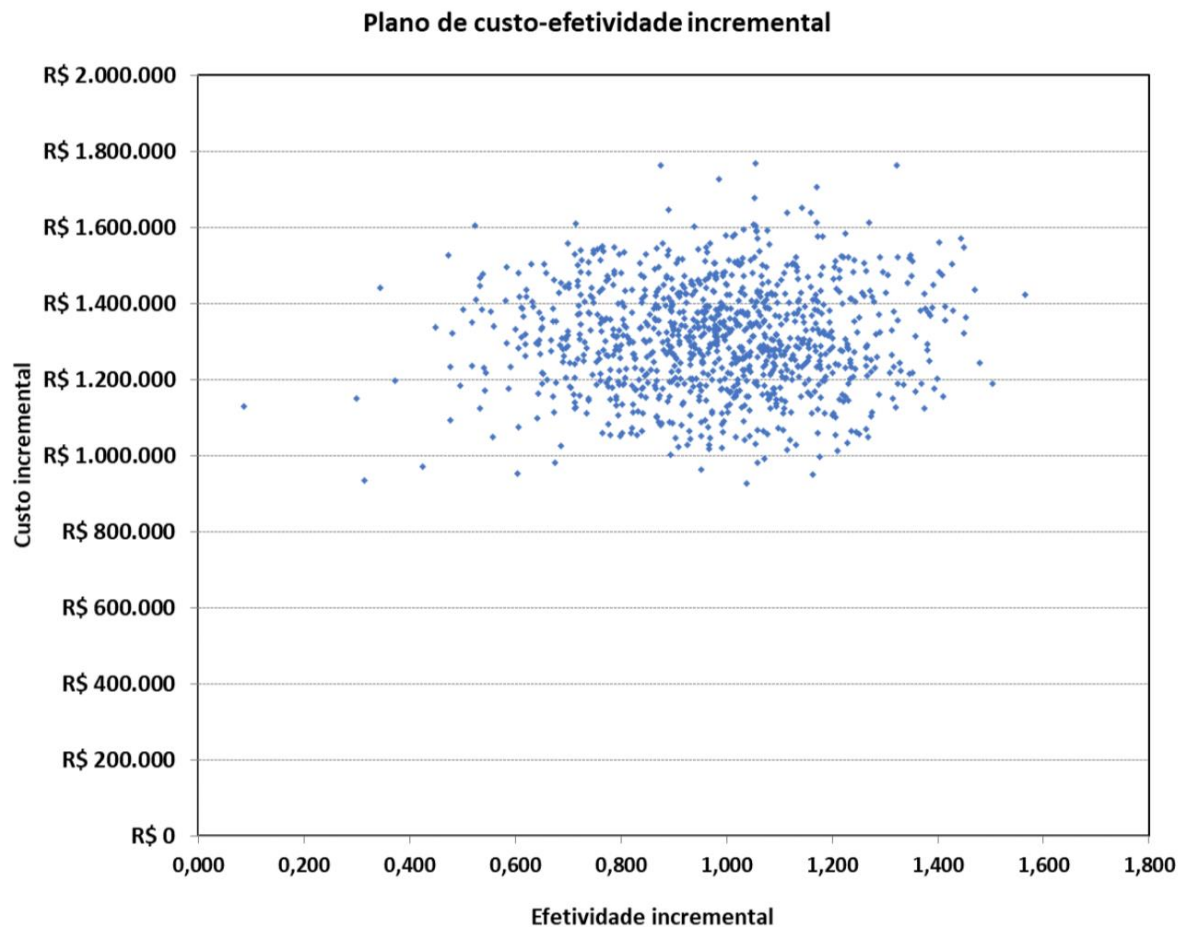


FIGURA 13 - DIAGRAMA DE DIPERSÃO COM OS RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no Anexo 5 do presente documento.

O proponente realizou uma análise de impacto orçamentário com o mesmo comparador da análise de custo efetividade (R-CHOP) e utilizou os resultados de custo dessa análise para o cálculo do impacto orçamentário. Para o cálculo da população elegível tratada na saúde suplementar, o proponente considerou a projeção da população brasileira com 19 anos ou mais realizada pelo IBGE (2018) e aplicando a taxa de cobertura da saúde suplementar que era de 27,3% em julho de 2018 ³⁶ para a

população a partir de 20 anos. A projeção populacional considerou apenas indivíduos a partir de 19 anos, pois segundo o proponente é essa a faixa etária acometida pela doença. Porém esse critério tem mais relação com os dados que vão ser utilizados para formação do subgrupo populacional desejado. Se as taxas de incidência e prevalência foram extraídas com base na população total, por exemplo, por 100.000 habitantes e não adultos, a população total contendo todos os habitantes deve ser usada como base.

A prevalência de linfoma não-Hodgkin e o percentual destes casos que seriam LCM foram obtidos de um estudo Brasileiro, que incluiu 5 serviços de onco-hematologia no Vale do Paraíba³⁷, com indivíduos de 19 anos ou mais, a prevalência estimada de linfoma não-Hodgkin foi de 9,8 casos a cada 100.000 habitantes \geq 19 anos. Dentre os casos diagnosticados de linfoma não-Hodgkin, foi encontrado que 3% eram linfomas de células do manto³⁷. O percentual de pacientes com doença recidivada/refratária foi obtido da guia do NICE de uso de recursos para estimativa do impacto financeiro com a incorporação do ibrutinibe ao Reino Unido²⁹.

O racional para o cálculo da população elegível está demonstrado na tabela 12.

TABELA 12 - POPULAÇÃO ESTIMADA QUE SERIA ELEGÍVEL AO TRATAMENTO COM IBRUTINIBE

Parâmetros	2020	2021	2022	2023	2024
População Brasileira \geq 19 anos ¹	155.079.778	156.921.269	158.682.937	160.384.382	162.045.591
Cobertura saúde suplementar ²	27,30%	27,30%	27,30%	27,30%	27,30%
População da saúde suplementar \geq 19 anos	42.336.779	42.839.506	43.320.442	43.784.936	44.238.446
Prevalência de linfoma não-Hodgkin ³	0,0098%	0,0098%	0,0098%	0,0098%	0,0098%
% LCM ³	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
% casos recidivados/refratários ⁴	36,69%	36,69%	36,69%	36,69%	36,69%
Casos elegíveis a tratamento	46	46	47	47	48

O market share considerado variou de 50% a 70% para o Ibrutinibe. A tabela 13 descreve essa distribuição:

TABELA 13 - PARTICIPAÇÃO DE MERCADO APÓS A INCORPORAÇÃO DO IBRUTINIBE

Comparadores	2020	2021	2022	2023	2024
Ibrutinibe	50%	60%	70%	70%	70%
R-CHOP	50%	40%	30%	30%	30%

O proponente realizou projeções que expressam o impacto o ibrutinibe na mortalidade estimando o número de pacientes que se manteriam em acompanhamento (livres de progressão ou após progressão), antes e após a incorporação do ibrutinibe à saúde suplementar. A tabela 14 e 15 mostram esses cenários:

TABELA 14 - PROJEÇÃO DO NÚMERO DE PACIENTES EM ACOMPANHAMENTO ANTES DA INCORPORAÇÃO DO IBRUTINIBE

Ano	2020	2021	2022	2023	2024
1o ano	46	46	47	47	48
2o ano		27	27	28	28
3o ano			13	13	13
4o ano				7	7
5o ano					4
Pacientes em acompanhamento	46	73	87	95	100

TABELA 15 - PROJEÇÃO DO NÚMERO DE PACIENTES EM ACOMPANHAMENTO DEPOIS DA INCORPORAÇÃO DO IBRUTINIBE

Ano de tratamento	2020	2021	2022	2023	2024
1o ano	46	46	47	47	48
2o ano		30	32	32	32
3o ano			18	19	20
4o ano				11	13
5o ano					8
Pacientes em acompanhamento	46	76	97	109	121

Segundo o proponente, os custos da análise foram extraídos dos resultados da avaliação de custo-efetividade. A tabela 16 apresentada mostra esses resultados.

TABELA 16 - CUSTO MÉDIO DE TRATAMENTO POR PACIENTE VIVO EM ACOMPANHAMENTO A CADA ANO

Ano de tratamento	R-CHOP	Ibrutinibe
1o ano	R\$201.424	R\$507.661
2o ano	R\$32.199	R\$285.745
3o ano	R\$13.661	R\$192.304
4o ano	R\$634.746	R\$136.613
5o ano	R\$3.633	R\$107.357

O valor do custo por pacientes da alternativa R-CHOP referente ao quarto ano e marcado em azul parece divergir do padrão de custos ao longo do tempo. Ao verificar a arquivo do modelo, esse valor aparece diferente no cálculo (R\$248.318). Porém esse valor também está errado. A planilha de cálculo, que utiliza ciclos mensais, ao somar os valores relativos ao quarto ano de tratamento dessa alternativa, chegamos no valor de R\$5.936,00. O valor de R\$248.318 utilizado no cálculo, produz um resultado final equivocado.

Assim, o valor foi ajustado na planilha do modelo em busca do resultado correto, utilizando o custo do quarto ano de R\$5.936,00. O resultado está demonstrado na tabela 17.

TABELA 17 - RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO APÓS CORREÇÃO DOS VALORES

Cenários	2020 (R\$)	2021(R\$)	2022(R\$)	2023(R\$)	2024(R\$)	Total(R\$)
Base	9.265.486	10.231.460	10.743.178	10.822.134	11.078.156	52.140.416
Intervenção	16.308.953	23.116.398	28.138.564	30.559.505	32.362.747	130.486.169
Incremental	7.043.466	12.884.937	17.395.385	19.737.370	21.284.591	78.345.752

Foi realizada uma análise de sensibilidade univariada com os parâmetros apresentados na tabela 18.

TABELA 18 - PARÂMETROS VARIADOS NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA E RESPECTIVOS INTERVALOS

Parâmetros	Cenário base	Mínimo	Máximo
Cobertura da saúde suplementar ^a	27,3%	24,6%	28,6%
Prevalência de LNH ^b	0,0098%	0,0036%	0,0138%
% LCM entre casos de LNH ^c	3,00%	2,50%	6,00%
% casos recidivados/refratários ^d	36,69%	29,35%	44,03%

Os resultados do diagrama de tornado já com os valores de custo corrigidos está na figura 14.

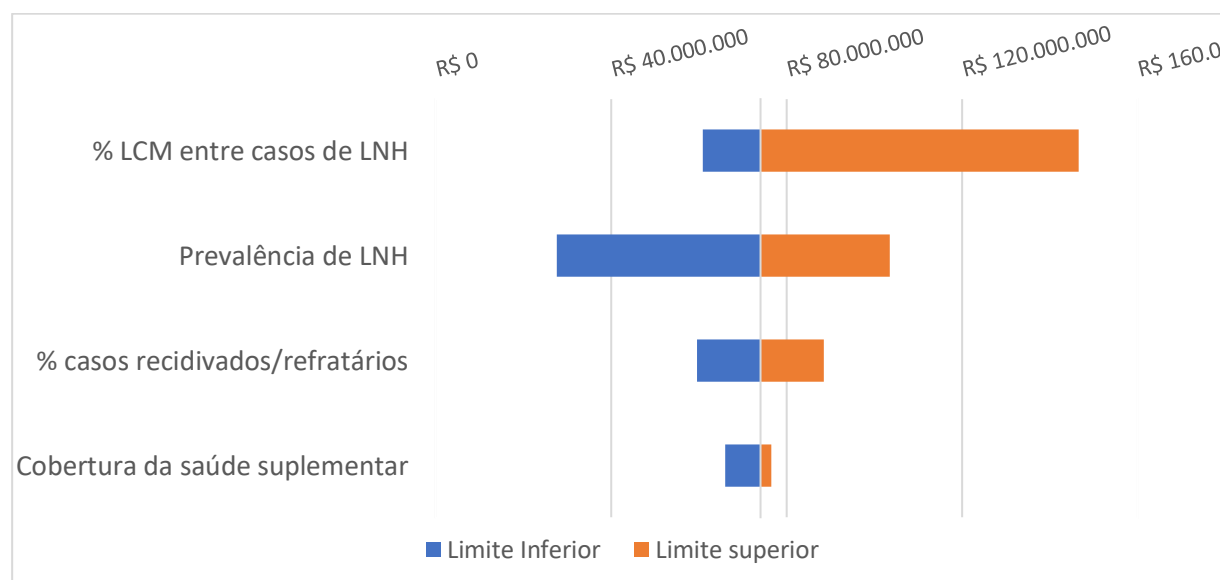


FIGURA 14 - DIAGRAMA DE TORNADO DOS RESULTADOS DAS ANÁLISES DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA SOBRE OS PARÂMETROS QUE INFLUENCIAM OS RESULTADO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Nesta análise, em 5 anos, o impacto variou de R\$ 27.479.648 a R\$ 146.472.998.

Além da imputação equivocada dos dados de custo, outra limitação do estudo foi a utilização de dados de prevalência no lugar dos dados de incidência. Para os anos futuros, os casos novos precisam ser considerados e estes são mais importantes do que os dados de pacientes já em tratamento, que possivelmente teriam alguma resistência em mudar de opção terapêutica. Um estudo do INCA calculou a incidência anual do linfoma não-Hodking ¹⁰ e encontrou o valor de 4,87/100mil habitantes. Nesse caso como a incidência foi calculada por habitante, a taxa deve ser aplicada a população geral sem restrição de idade.

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo proponente, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja superestimado. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados nas tabelas 19 e 20 que utilizaram como parâmetros e fontes de dados os disponíveis da tabela 19.

TABELA 19 - PARÂMETROS DE CUSTO E FONTES DE DADOS

Custo	Valor R-CHOP	Valor Ibrutinibe	Referência
2020	R\$201.424	R\$507.661	Avaliação Econômica do proponente
2021	R\$32.199	R\$285.745	
2022	R\$13.661	R\$192.304	

2023	R\$5.936	R\$136.613	
2024	R\$3.633	R\$107.357	

O market-share utilizado para essa análise foi o mesmo sugerido pelo proponente que variou o uso do ibrutinibe de 50% a 70%.

TABELA 20 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO TOTAL

Período	Cenário de Referência (R\$)	Ibrutinibe(R\$)
2020	7.654.097,88	13.472.614,02
2021	8.660.499,28	19.253.610,59
2022	8.883.951,42	23.070.440,24
2023	9.198.319,05	25.593.033,38
2024	9.261.886,23	27.047.405,77
Total	43.658.753,9	108.437.104

TABELA 21 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL

Período	Impacto incremental (R\$)
2020	5.818.516,135
2021	10.593.111,31
2022	14.186.488,83
2023	16.394.714,33
2024	17.785.519,54
Total	64.778.350,13

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

QUADRO 3 - INCORPORAÇÃO DA TECNOLOGIA POR OUTRAS AGÊNCIAS

Agência	Recomendação	Referência
NICE	Recomendado para tratamento de pacientes com LCM R/R que tivessem recebido uma única linha de terapia prévia. O comparador adotado para ibrutinibe foi R-CHOP, uma vez que foi	²⁵

	reconhecida a ausência de um padrão de tratamento para LCM R/R no Reino Unido. Os resultados de custo-efetividade finais observados para ibrutinibe ficaram acima do limite usualmente considerado, mas o medicamento atendia a todos os critérios relacionados a prolongar a sobrevida no fim de vida dos pacientes e por isso teve sua incorporação recomendada.	
CADTH	Recomendado para tratamento de pacientes com LCM R/R com bom performance status, mantendo o tratamento até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Comparado ao temsirolimo, o ibrutinibe demonstrou um benefício clínico global em termos de prolongar a sobrevida livre de progressão, com um perfil de toxicidade moderado e manejável.	38
PBAC	Recomenda o uso para tratamento de pacientes com LCM R/R, após uma negociação de preços com o fabricante do medicamento. PBAC considerou-se satisfeito em relação ao ganho de eficácia e segurança comparado ao R-CHOP. A análise de custo-efetividade realizada resultou em uma razão de custo-efetividade incremental considerada alta mas que seriam aceitáveis no cenário avaliado, em função da necessidade médica existente.	26

5.7. Implementação

Para a implementação adequada é importante garantir a monitorização de eventos adversos graves como o sangramento e a fibrilação atrial grau > 3. Também é parte do tratamento o acompanhamento do status da doença e da sua progressão, com o objetivo de verificar a efetividade do tratamento e a sua possível suspensão.

5.8. Considerações finais

O presente documento reporta a avaliação do uso de ibrutinibe no tratamento de linfoma das células do manto recidivado/refratário em pacientes que receberam pelo menos um tratamento prévio com rituximabe. Apenas um ensaio clínico de fase III, contendo comparador, foi encontrado com o objetivo de avaliar desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta global, duração da resposta, tempo de sobrevida em um ano, qualidade de vida e eventos adversos. As principais limitações de estudo é que não há cegamento, ele contém cross-over e utiliza um comparador que não é registrado na ANVISA para a indicação estudada. Na publicação com maior tempo de seguimento ²⁴ foi atingida a mediana de sobrevida global com resultado para Ibrutinibe vs. tensirolimo (30,3 *versus* 23,5 meses, respectivamente; HR: 0,74 [IC95%: 0,54–1,02]; p-valor: 0,0621). Apesar de o tempo de sobrevida dos pacientes utilizando o ibrutinibe ser superior, esse resultado não obteve significância estatística. A sobrevida livre de progressão nessa mesma publicação foi relatada para Ibrutinibe vs. Tensirolimo (15,6 *versus* 6,2 meses; HR: 0,45 [IC95% 0,35–0,60]; p-valor< 0,0001). O resultado apresentou significância estatística. O perfil de eventos adversos foi mais favorável para o ibrutinibe com exceção da frequência de sangramento (9% *versus* 3%), e fibrilação atrial (5% *versus* 1%) ambos indicadores para eventos de grau 3 ou 4.

Não há um consenso nacional nem internacional sobre o tratamento de linfoma de células do manto recidivado^{1,11}. Apenas dois medicamentos são registrados na ANVISA para essa indicação, sendo o próprio ibrutinibe e o acalabrutinibe que foi recém lançado e possui apenas estudos de fase II. Nenhuma dessas alternativas está incorporada no SSS tampouco no SUS. Esse fato dificulta a escolha de um comparador para avaliação econômica e a análise foi realizada com um comparador diferente do utilizado na análise de eficácia. O proponente utilizou o R-CHOP que é o mesmo comparador proposto para a demanda de incorporação ao NICE ²⁹. Como não foram encontrados estudos de comparação direta entre essas alternativas, o parâmetro de SLP foi estimado de maneira indireta utilizando dois estudos diferentes ^{23, 27, 28, 39}. A sobrevida global também utilizou uma medida indireta, sendo calculada como a soma da sobrevida livre de progressão com a sobrevida pós progressão. O proponente considera que a sobrevida livre de progressão é um bom preditor da sobrevida global baseado em estudos publicados (ref.) Esses métodos de aproximação trazem limitações importantes as interpretações dos resultados. Uma publicação de ²⁴ traz os resultados de mediana de sobrevida global, que poderiam ter sido incluídos na análise. O proponente encontrou uma RCEI de R\$1.296.427/QALY. A análise de sensibilidade mostrou que as variações dos parâmetros não resultaram em uma RCEI menores 1 milhão por QALY. Essa relação de custo-efetividade pode ser

considerada elevada para a incorporação da tecnologia. A análise de impacto orçamentário incremental apresentou limitações que ao serem ajustadas apresentaram resultado no primeiro ano que variaram de R\$ 5.818.516,135 a R\$ 64.778.350,13 ao final de 5 anos.

A falta de consenso e protocolo clínico sobre o tratamento dessa condição clínica e a falta de medicamentos registrados na ANVISA incorporados no SSS para essa indicação específica, tornam o ibrutinibe uma importante opção para os pacientes refratários que receberam tratamento prévio com rituximabe. Essa alternativa é um inibidor de BTK que constitui uma terapia alvo com maior seletividade e potência alvo e apresentou resultados satisfatórios nos estudos de eficácia. Os resultados das avaliações de âmbito econômico devem ser observados com cautela.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do ibrutinibe para tratamento de linfoma de células do manto refratário ou recidivado que receberam pelo menos um tratamento prévio com rituximabe é baseada em um ensaio clínico aberto de fase III, com nível de evidência 1B e grau de recomendação A.

6. REFERÊNCIAS

1. CCATES. Ibrutinibe para o tratamento do linfoma de células do manto [Internet]. Belo Horizonte; 2016 [cited 2020 Jun 19]. Available from: http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1492434762.pdf
2. Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl B, et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol* [Internet]. 2017 Nov;179(3):430–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.14870>
3. Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, Brittinger G, Engelhard M, Meusers P, et al. Improvement of Overall Survival in Advanced Stage Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Feb 1;27(4):511–8. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.16.8435>
4. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol* [Internet]. 2017 Aug;92(8):806–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.24797>
5. Sandoval-Sus JD, Sotomayor EM, Shah BD. Mantle Cell Lymphoma: Contemporary Diagnostic and Treatment Perspectives in the Age of Personalized Medicine. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* [Internet]. 2017 Sep;10(3):99–115. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1658387617300328>
6. Cancer Research UK. Mantle cell lymphoma [Internet]. Vol. 159, *British Journal of Haematology*. 2012 [cited 2020 Jun 19]. p. 405–26. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/non-hodgkin-lymphoma/types/mantle-cell>
7. Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Apr 10;34(11):1256–69. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.63.5904>
8. Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, Young F, Bernstein SH, Peterson D, et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* [Internet]. 2011 Mar 10;117(10):2807–12. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/117/10/2807/19552/The-combination-of-bendamustine-bortezomib-and>

9. Dobbin J de A, Najman HL, Gadelha MIP. Tratamento de linfoma do manto com Rituximab. *Rev bras cancerol* [Internet]. 2002 [cited 2020 Jun 19];257–62. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-429436>
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2018.
11. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 Jul;28:iv62–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419421510>
12. Rule S, Arcaini L, Walewski J, Skotnicki A, Belada D, Mayer J, et al. Quality of Life in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients Treated with Lenalidomide Vs Investigator’S Choice: Mcl-002 (Sprint) Trial [Internet]. 2015 [cited 2020 Jun 19]. Available from: <https://christie.openrepository.com/handle/10541/581735>
13. Shin D-Y, Kim SJ, Yoon DH, Park Y, Kong JH, Kim J-A, et al. Results of a phase II study of vorinostat in combination with intravenous fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: an interim analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2016 Apr 16;77(4):865–73. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00280-016-3005-y>
14. Hess G, Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, Santucci Silva R, Rusconi C, et al. Health-related quality of life data from a phase 3, international, randomized, open-label, multicenter study in patients with previously treated mantle cell lymphoma treated with ibrutinib versus temsirolimus. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2017 Dec 2;58(12):2824–32. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2017.1326034>
15. Burke JM, van der Jagt RHC, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, MacDonald D, et al. Differences in Quality of Life Between Bendamustine-Rituximab and R-CHOP/R-CVP in Patients With Previously Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2016 Apr;16(4):182-190.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152265016000203>
16. Ruan J, Martin P, Shah B, Schuster SJ, Smith SM, Furman RR, et al. Lenalidomide plus Rituximab

- as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Nov 5;373(19):1835–44. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1505237>
17. Hanf M, Chiron D, de Visme S, Touzeau C, Maisonneuve H, Jardel H, et al. The REFRACT-LYMA cohort study: a French observational prospective cohort study of patients with mantle cell lymphoma. *BMC Cancer* [Internet]. 2016 Dec 14;16(1):802. Available from: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-016-2844-6>
 18. Kutikova L, Bowman L, Chang S, Long SR, Arning M, Crown WH. Medical costs associated with non-Hodgkin's lymphoma in the United States during the first two years of treatment. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2006 Jan;47(8):1535–44. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428190600573325>
 19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Guideline Melanoma Version 2.2018. 2018.
 20. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Prático para o Oncologista Clínico. Linfoma de Células do Manto. [Internet]. 2016 [cited 2020 Jun 19]. Available from: [https://www.sbec.org.br/guia-pratico-para-o-oncologista-clinico-2012?task=callelement&format=raw&item_id=147&element=f85c494b-2b32-4109-b8c1-083cca2b7db6&method=download&args\[0\]=01361faf779b68aef1ea2e15378e24f0](https://www.sbec.org.br/guia-pratico-para-o-oncologista-clinico-2012?task=callelement&format=raw&item_id=147&element=f85c494b-2b32-4109-b8c1-083cca2b7db6&method=download&args[0]=01361faf779b68aef1ea2e15378e24f0)
 21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-Cell Lymphomas. 2018.
 22. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Imbruvica (ibrutinibe) [Bula]. São Paulo; 2018. p. 40.
 23. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: An international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2015;387(10020):770–8.
 24. Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, Rusconi C, Trneny M, Offner F, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia*. 2018 Feb;1–5.
 25. NICE. Overview | Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma [TA502]. [Internet]. NICE; 2018 [cited 2020 Jun 19]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502>

26. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Ibrutinib [Internet]. Public Summary Document – March 2018 PBAC. 2018. Available from: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/ibrutinib-psd-march-2018.pdf>.
27. Sarkozy C, Traverse-Glehen A, Bachy E, Karlin L, Ghesquières H, Besson H, et al. Comparative Effectiveness of Single-Agent Ibrutinib in the Ray Trial Versus Real-World Treatment in the Lyon-Sud Database in Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood* [Internet]. 2017 Dec 7 [cited 2020 Jun 19];130(Supplement 1):2770–2770. Available from: https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement_1/2770/80444/Comparative-Effectiveness-of-Single-Agent
28. Lee L, Wang L, Crump M. Identification of potential surrogate end points in randomized clinical trials of aggressive and indolent non-Hodgkin’s lymphoma: correlation of complete response, time-to-event and overall survival end points. *Ann Oncol* [Internet]. 2011 Jun;22(6):1392–403. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092375341938487X>
29. NICE. Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma [ID753] [Internet]. 2016 [cited 2020 Jun 19]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502/documents/committee-papers>
30. Julian G, Martins R. What is the Cost of a Breast Cancer Therapy Infusion? Real World Data on Brazilian Private Healthcare Perspective. *Value Heal* [Internet]. 2018 May;21:S125. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301518311550>
31. Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos – versão 2016. [Internet]. 2016. Available from: https://amb.org.br/_arquivos/_downloads/CBHPM-2016.pdf
32. Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoilova O, et al. Bortezomib-Based Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Mar 5;372(10):944–53. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1412096>
33. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, MacDonald D, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* [Internet]. 2014 May 8;123(19):2944–52. Available from:

<https://ashpublications.org/blood/article/123/19/2944/32655/Randomized-trial-of-bendamustinerituximab-or>

34. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2013 Apr;381(9873):1203–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612617632>
35. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Geisler CH, Trneny M, et al. Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Jan 20;38(3):248–56. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.01294>
36. Ministerio da Saúde. Agencia Nacional de Saúde Suplementar. Como Participar da Atualização do Rol - ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 19]. Available from: <http://www.ans.gov.br/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/como-participar-da-atualizacao-do-rol>
37. Callera F, Brasil AAV, Casali AR de L, Mulin CC, Rosa ES, Barbosa M de A, et al. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of São Paulo. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2011;33(2):120–5. Available from: <http://www.rbhh.org/?doi=10.5581/1516-8484.20110032>
38. CADTH. Ibrutinib (Imbruvica) [Internet]. Pans-Canadian Oncology Drug review. 2018. p. 10. Available from: https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ibrutinib_imbruvica_mcl_fn_rec.pdf
39. Zhu R, Lu D, Chu Y-W, Chai A, Green M, Zhang N, et al. Assessment of Correlation Between Early and Late Efficacy Endpoints to Identify Potential Surrogacy Relationships in Non-Hodgkin Lymphoma: a Literature-Based Meta-analysis of 108 Phase II and Phase III Studies. *AAPS J* [Internet]. 2017 May 21;19(3):669–81. Available from: <http://link.springer.com/10.1208/s12248-017-0056-x>

Anexo 1 – Quadro-resumo das características dos estudos



Agência Nacional de
Saúde Suplementar

incluídos

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados RR (IC 95%)
<p>Estudo RAY, 2015 ECR multicêntrico de fase III, controlado e aberto . Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colômbia, República Checa, França, Alemanha, Hungria, Irlanda, República da Coreia, México, Holanda, Polônia, Rússia, Espanha, Suécia, Taiwan, Ucrânia, Reino Unido.</p>	<p>Pacientes com linfoma de células do manto refratário ou recidivado que receberam pelo menos um tratamento prévio com rituximabe</p>	<p>Ibrutinibe (N=139) <i>versus</i> tensirolimo (N=141).</p>	<p>Primário: SLP; Secundários: SG, taxa de resposta global (parcial ou completa), taxa de sobrevida em um ano, duração da resposta, tempo até o tratamento seguinte, segurança e desfechos reportados pelo paciente (FACT-Lym).</p>	<p><u>SLP</u> Ibrutinibe: SLP= 14,6 meses (IC95%: 10,4 – não estimável) / Tensirolimo SLP= 6,2 meses (IC95%: 4,2 – 7,9); Marco de dois anos: Ibrutinibe-SLP=41%; Tensirolimo-SLP=7%; <u>SG</u> Não foi atingida para o grupo ibrutinibe. 21,3 meses no Tensirolimo (HR 0,76 [IC95% 0,53-1,09]; p-valor 0,1324). <u>Taxa de resposta global:</u> Comitê de revisão independente: 72% ibrutinibe <i>versus</i> 40% tensirolimo (31,5% de diferença [IC95% 20,5-42,5]; p-valor<0,0001 <ul style="list-style-type: none"> Resposta completa: ibrutinibe-19%, tensirolimo-1% (OR 3,98 [2,38-6,65]; Investigadores: 77% ibrutinibe vs. 46% tensirolimo (diferença de 30,9% [IC95% 20,1-41,7]; OR 4,38 [2,53-7,57]). <u>Segurança</u> EAs mais comuns (≥20% dos pacientes) ibrutinibe: diarreia (N=40, 29%), tosse (N=31, 22%) e fadiga (N=31, 22%). tensirolimo: trombocitopenia (N=78, 56%), anemia (N=60, 43%), diarreia (N=43, 31%), fadiga (N=40, 29%), neutropenia (N=36, 26%), epistaxe (N=33, 24%), tosse (N=31, 22%), edema periférico (N=31, 22%), náusea (N=30, 22%), febre (N=29, 21%), e estomatite (N=29, 21%).</p>

				<p>Fibrilação atrial de grau três ou maior: 4% no grupo ibrutinibe e 1% no grupo tensirolimo;</p> <p>Sangramento maior: 10% no grupo ibrutinibe e 6% no grupo tensirolimo;</p> <p><u>Morte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Causa mais comum da morte no grupo ibrutinibe foi progressão da doença e no grupo tensirolimo foi evento adverso; - EA como causa da morte nos seis primeiros meses de tratamento: 6% no grupo ibrutinibe e 11% no grupo tensirolimo
<p>Estudo RAY, 2018, (seguimento de 3 anos)</p> <p>ECR multicêntrico de fase III, controlado e aberto.</p> <p>Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colômbia, República Checa, França, Alemanha, Hungria, Irlanda, República da Coreia, México, Holanda,</p>	<p>Pacientes com linfoma de células do manto refratário ou recidivado que receberam pelo menos um tratamento prévio com rituximabe</p>	<p>Ibrutinibe (N=139) <i>versus</i> tensirolimo (N=141).</p>	<p>Primário: SLP;</p> <p>Secundários: SG, taxa de resposta global (parcial ou completa), taxa de sobrevida em um ano, duração da resposta, tempo até o tratamento seguinte, segurança e desfechos reportados pelo paciente (FACT-Lym).</p>	<p><u>SLP:</u></p> <p>Ibrutinibe: SLP= 15,6 meses / Tensirolimo SLP= 6,2 meses (HR: 0,45 [IC95% 0,35–0,60]; p-valor< 0,0001)</p> <p><u>SG:</u></p> <p>77 (55%) ibrutinibe vs. 83 (59%) tensirolimo evoluíram para o óbito. Mediana de 30,3 versus 23,5 meses, respectivamente; HR: 0,74 [IC95%: 0,54–1,02]; p-valor: 0,0621).</p> <p><u>Taxa de resposta global</u></p> <p>77% para o grupo ibrutinibe versus 47% para o grupo tensirolimo (OR: 4,27 [IC95%: 2,47–7,39]; p-valor<0,0001)</p> <p><u>Segurança</u></p>

Polônia, Rússia, Espanha, Suécia, Taiwan, Ucrânia, Reino Unido.				<p>EA grau 3 ou superior relacionados ao tratamento mais comuns ibrutinibe vs. tensiolimo: neutropenia (13% versus 17%), trombocitopenia (9% versus 43%) e anemia (9% versus 20%).</p> <p>ibrutinibe vs. tensiolimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de sangramento: 40% vs. 33% • Frequencia de sangramento grau>3: 9% vs. 5% • Taxa de fibrilação atrial: 5% vs 1%
<p>Estudo RAY, 2017 . Subanálise (Hess 2017)</p> <p>ECR multicêntrico de fase III, controlado e aberto.</p> <p>Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colômbia, República Checa, França, Alemanha, Hungria, Irlanda, República da Coreia, México,</p>	<p>Pacientes com linfoma de células do manto refratário ou recidivado que receberam pelo menos um tratamento prévio com rituximabe</p>	<p>Ibrutinibe (N=139) <i>versus</i> tensiolimo (N=141).</p>	<p>Exploratório: qualidade de vida relacionada à saúde</p>	<p><u>Qualidade de vida relacionada a saúde</u></p> <p><u>FACT-Lym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Por onze ciclos, pacientes tratados com ibrutinibe apresentaram resultados significativamente melhores que o grupo tensiolimo para FACT-Lymsubscala, FACT-Lym bem-estar físico e <i>TrialOutcome Index</i>, indicando melhora nos sintomas e problemas específicos para linfoma. • Nos ciclos seguintes o grupo ibrutinibe apresentou melhoras superiores aos pacientes tratados com tensiolimo, mas a diferença nem sempre foi significativa. • Subscala FACT-LymS- benefício de 62% e 36% nos grupos ibrutinibe e tensiolimo, respectivamente. • Escore total FACT-Lym: benefício de 66% e 48% nos grupos ibrutinibe e tensiolimo, respectivamente.

Holanda, Polônia, Rússia, Espanha, Suécia, Taiwan, Ucrânia, Reino Unido.				<p><u>EQ-5D-5L:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Valores de utilidade do EQ-5D-5L no braço ibrutinibe apresentaram melhora até o ciclo 17 – indicando aumento da qualidade de vida relacionada a saúde. • Grupo tensirolimo apresentou mudanças negativas em todos os ciclos, com diferenças significativas entre os grupos apenas nos dois primeiros ciclos. • EQ-5D-5L VAS: melhora e piora no bem-estar geral dos pacientes tratados com ibrutinibe e tensirolimo, respectivamente. • EQ-5D-5L VAS: todas as mudanças desde a baseline para o grupo ibrutinibe foram positivas e significativas em comparação com o tensirolimo até o ciclo 20. • Grupo tensirolimo apresentou escores de utilidade e VAS consistentemente inferiores em relação a baseline.
--	--	--	--	--

ECR: estudo clínico randomizado; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; EAs: eventos adversos; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*; FACT-LYM: *Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma*, VAS: escala visual analógica.

Anexo 2: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Estudo em análise: Ibrutinibe no tratamento do linfoma de células do manto

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.		X			
Autores	2	Identifica os autores.		X			
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.	X				8
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.	X				8
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	X				9-18

Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	X				22
Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.	X				20
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.	X				24-25
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.	X				20
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	X				23
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	X				23
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	X				26
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	X				26
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	X				26

	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	X				26
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	X				29
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	X				62
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	X				29
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	X				60-61
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	X				29-42
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).	X				29-42
Discussão							

Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.	X				50
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.	X				52
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.	X				52
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		X			
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		X			
Outros							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				53-57

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"							
Item nº	Não / Parcial	Justificativa					
1	Não	Não há contato disponibilizado no documento do PTC_9686326_558451 para solicitação de informações					
2	Não	O PTC_9686326_558451 não identifica nome de autores no documento					
3	Não	O PTC_9686326_558451 não apresenta declaração de conflito de interesse nem discute o assunto no documento					
13	Não	Não há recomendações para novos estudos ou orientações futuras no PTC					
14	Não	Não situa a incorporação no âmbito da Saúde Suplementar e relaciona os resultados do estudo com esse contexto específico					

Anexo 3: Análise de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Estudo em análise: Ibrutinibe no tratamento do linfoma de células do manto

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Título e resumo							
Título	1	Identifica o relato como revisão sistemática, metanálise ou ambos.		X			
Resumo estruturado	2	Elabora resumo estruturado, incluindo: antecedentes, objetivos, fonte de dados, critérios de elegibilidade, participantes, intervenção, síntese dos métodos, resultados, limitações, conclusões, implicações dos resultados e número de registro da revisão sistemática.			X		
Introdução							
Fundamentação	3	Descreve o racional da revisão no contexto atual das evidências.		X			
Objetivos	4	Estrutura a questão no formato PICO.	X				22
Métodos							

Protocolo e registro	5	Indica se existe um protocolo da revisão, se pode ser acessado via Web e, se disponível, fornece informações sobre o registro de número do protocolo.		X			
Critérios de elegibilidade	6	Especifica as características dos estudos utilizados para definir os critérios, fornecendo o racional.			X		
Fonte de informação	7	Descreve todas as fontes de informações pesquisadas, com período da busca, contato com autores.	X				20
Busca	8	Apresenta pelo menos uma estratégia de busca na íntegra e garante sua reprodutibilidade.	X				24-25
Seleção dos estudos	9	Descreve o processo da seleção dos estudos: triagem, elegibilidade, estudos incluídos e excluídos.	X				27
Processo de coleta e dados	10	Descreve o método de extração (dois revisores independentes, ficha clínica, resolução de divergências).		X			
Dados coletados	11	Lista e define todas as variáveis para cada dado pesquisado (ex.: PICO, fonte de recursos) e quaisquer pressuposições e simplificações feitas.		X			

Risco de viés nos estudos individuais	12	Descreve os métodos usados para avaliar o risco de viés dos estudos individuais, insere o conceito de “viés em nível de desfecho” e define como esta informação será usada nas análises.			X		
Medidas de efeito	13	Define as medidas utilizadas (ex.: risco relativo, razão de chance, diferenças em médias.).		X			
Síntese dos resultados	14	Descreve métodos de manipulação dos dados e combinação dos resultados dos estudos, se realizado, incluindo medidas de consistência para cada metanálise.				X	
Risco de viés entre os estudos	15	Especifica qualquer acesso ao risco de vieses que possa afetar a revisão (ex.: viés de publicação, de relato de desfecho).		X			
Análises adicionais	16	Descreve análises de sensibilidade, de subgrupos, meta-regressão, indicando quais foram pré-especificadas em protocolo.				X	
Resultados							
Seleção dos estudos	17	Indica os números de estudos triados, submetidos à avaliação da elegibilidade e incluídos na revisão, bem como as razões das exclusões, em cada estágio, idealmente com o diagrama de fluxo.	X				28

[illegible]

Sumário da evidência	24	Sumariza os principais achados, incluindo a força da evidência para cada desfecho principal; considera sua relevância para grupos-chaves (ex.: profissionais de saúde, usuários, gestores e outros).	X				63
Limitações	25	Discute as limitações nos estudos, em nível de desfechos (risco de viés) e em nível de revisão (viés de seleção, publicação).		X			
Conclusões	26	Fornecer uma interpretação geral dos resultados no contexto das demais evidências e implicações para pesquisas futuras.		X			
Outros							
Conflito de interesse	27	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			
Referências	28	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				53

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Ensaio Clínicos Randomizados. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"							
Item nº	Não / Parcial	Justificativa					
1	Não	No relato do documento PTC_9686326_558451 não há uma indicação que é uma revisão sistemática. O autor se refere a revisão da literatura					
2	Parcial	O resumo estruturado não aborda critérios de elegibilidade, limitações, conclusões, implicações dos resultados e número de registro da revisão sistemática					
3	Não	Não é descrito na introdução o racional da revisão					
5	Não	Não há indicação de protocolo registrado da revisão					
6	Parcial	Especifica os critérios de elegibilidade, mas não discute o racional para estabelecê-los					
10	Não	Não há descrição do método de extração estipulando número de revisores, ficha clínica e etc..					
11	Não	Não constrói uma lista de todas as variáveis para cada dado pesquisado					

12	Parcial	Não faz uma descrição dos métodos utilizados na avaliação do risco de viés e nem define como a informação será discutida nas análises
13	Não	Não descreve uma definição das medidas de desfecho utilizadas
15	Não	Não discute como os riscos de vieses dos estudos podem afetar a revisão.
19	Não	Não apresenta dados sobre risco de viés de cada estudo
25	Não	Não discute as limitações nos estudos em nível de desfecho.
26	Não	Não fornece uma interpretação dos resultados relacionando-os com pesquisas futuras
27	Não	Não há declaração de conflito de interesse no documento PTC_9686326_558451

Estudo em análise: Ibrutinibe no tratamento do linfoma de células do manto							
Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	X				1
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.		X			
Resumo	3	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.		X			
Antecedentes e objetivos	4	Fornecer um relato do contexto mais amplo do estudo e apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.		X			

Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	X				3
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.	X				3
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	X				3
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	X				3,4
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	X				3
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	X				4
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	X				4

Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.		X			
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.		X			
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.	X				8-14
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				X	

Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.	X				5
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.	X				6,7
Resultados							
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.	X				20-21
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	X				15

Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	X				18-19
Discussão							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.		X			
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				24
<p><i>Fontes:</i></p> <p><i>Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.</i></p> <p><i>Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.</i></p> <p><i>Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.</i></p>							

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
2	Não	Não há identificação de nome dos autores no documento que descreve a avaliação econômica
3	Não	Não há sumário estruturado no documento que descreve a avaliação econômica
4	Não	Não há relato de contexto que insere a demanda na saúde suplementar
12	Não	Não descreve as características do estudo tão pouco justifica seu uso como suficiente. Há outros estudos disponíveis publicados de qualidade superior.
13	Não	Não há descrição da população que originou as medidas de utilidade
21	Não	Não há discussão no documento com sumário de resultados ou discussão das limitações
22	Não	Não há descrição de potencial conflito de interesses

Estudo em análise: Ibrutinibe no tratamento do linfoma de células do manto							
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.		X			
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	X				1
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	X				3
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.			X		
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	X				2
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	X				2

[illegible]

Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.			X		
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.			X		
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).				X	
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).				X	
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				X	
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.			X		
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	X				3

Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	X				3
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.		X			
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				8
<p><i>Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).</i></p>							

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
1	Não	Não apresenta no documento do impacto orçamentário a descrição da doença nem o contexto epidemiológico
4	Parcial	Não explicita a perspectiva no documento, mas diz que utilizou os custos resultantes da análise custo-efetividade que é realizada na perspectiva da saúde suplementar.
7	Não	Não faz uma descrição explícita do cenário de referência, apenas apresenta os resultados na tabela.
8	Não	Não faz uma descrição explícita do cenário alternativo, apenas apresenta os resultados na tabela.
14	Parcial	Não descreve os componentes de custo, mas afirma que utilizou os resultados de custo da avaliação econômica
15	Parcial	Não descreve os componentes de custo, mas afirma que utilizou os resultados de custo da avaliação econômica
19	Parcial	A descrição do método apresenta vários erros que precisaram ser corrigidos
22	Não	Não apresenta limitações da análise e nem apresenta considerações finais

23	Não	Não há declaração de conflitos de interesse no documento.
----	-----	---