

Grupo Técnico do COSAÚDE para apreciação de propostas via Formulário Eletrônico para as alterações no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

REVISÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE - 2018

RESUMO DA 13ª REUNIÃO

Data: 14 de março de 2017

Local: Auditório do prédio IHGB e Sala 1 – 12º Andar, Agência Nacional de Saúde Suplementar

Principais pontos discutidos

A reunião foi iniciada pela Gerente-Geral de Regulação Assistencial, Dra. Raquel Medeiros Lisboa. Explicou, por cerca de 12 minutos, o processo de atualização do Rol e, brevemente, o ciclo de avaliação de tecnologias e a maturidade que a tecnologia deve alcançar, através das evidências, para ser incorporada a um sistema de saúde.

Explicou que a ANS não é uma agência de avaliação de tecnologia em saúde (ATS), mas que se utiliza das ferramentas da ATS para fazer a análise de incorporação dos procedimentos no ROL. Informou que o CONITEC é instituição que faz avaliação de tecnologia para o SUS e que a ANS utiliza os relatórios do CONITEC como uma variável importante em sua tomada de decisão, mas não a única.

Explicou a introdução do formulário eletrônico (FormSUS) para receber as demandas de alteração do ROL e todo o processo. Informando que os próximos passos serão a apresentação à Diretoria Colegiada (DICOL) das recomendações do Cosaúde para deliberação e, posteriormente, passará por consulta pública. Após a consulta pública, nova apresentação será feita à DICOL após análise das contribuições.

Explicou a dinâmica das reuniões e apresentou a pauta para o dia com os medicamentos Ruxolitinibe, Nilotinibe e Dasatinibe (serão apresentados juntos pois são similares e para a mesma indicação), Ibrutinibe (duas indicações diferentes). Explicou que a demanda relativa ao Brentuximabe Vendotina não seria tratada na reunião pois, como é medicação de uso venoso, se enquadra na quimioterapia venosa. Desta forma, desde que esteja registrada na ANVISA e com a indicação em bula, já é de cobertura obrigatória.

O representante da Unimed Brasil, Francisco Lima, solicitou que se considere a análise dos quimioterápicos parenterais pela ANS e que iniciar a discussão pelo Brentuximabe vendotina seria uma boa oportunidade. A gerente geral informou que é possível pensar em estratégias

futuras para este debate, através de grupos de discussão, mas que hoje a lei determina sua cobertura. Acrescentou que esta reunião não seria o fórum adequado para discussão de uma revisão das regras gerais de cobertura.

Estavam presentes representantes da Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE), Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH), Associação Médica Brasileira (AMB), Hemorio, Hospital de Clínicas da Universidade federal de Goiás, UFRJ, Conselho Federal de odontologia (CFO), Oncoguia, Fenasaúde, Unimed Brasil, Abramge e ANS.

1. Ruxolitinibe

a) Apresentação do Demandante: o representante da ABHH, Renato Sampaio Tavares, fez a introdução da doença, Mielofibrose primária, explicando que é uma doença rara, órfã, que acomete paciente idoso com tempo médio de sobrevida global que varia de 2 a 5 anos. O Ruxolitinibe seria indicado para mielofibrose primária e para a secundária à policitemia vera e trombocitemia essencial. Explicou que o manejo é difícil e que os pacientes são extremamente sintomáticos pois tem um processo inflamatório sistêmico e péssima qualidade de vida. Como os fatores moleculares foram descobertos apenas recentemente, só agora é que passou a ser possível compreender melhor o comportamento molecular da doença. O tratamento da doença é sintomático e nenhum deles apresenta impacto na sobrevida global, à exceção do transplante de medula óssea (tratamento curativo). Os estudos focaram em pacientes com a seguinte estratificação de risco: intermediário II e alto risco. Os estudos existentes são o COMFORT I e II. No I, se randomizou o Ruxolitinibe contra placebo e, no II, com a melhor terapia disponível (BAT). Relata que, após cinco anos, notou-se aumento de sobrevida e diminuição do tamanho do baço. No COMFORT I, a qualidade de vida em relação aos sintomas é notável e no COMFORT II a diferença também é grande em relação à sintomatologia e também na sobrevida. Era permitido o cross-over em ambos os estudos. Relatou que a segurança do medicamento é boa, o que permitiu um espaçamento maior entre as avaliações dos pacientes. Há efeitos adversos hematológicos e não-hematológicos, sendo possível prever e prevenir os hematológicos. Disse que é possível inferir que quanto mais cedo se inicia a terapia com o “Ruxo”, melhor seria a resposta. Finalizou a apresentação com a proposta da ABHH que seria a utilização do Ruxolitinibe para Mielofibrose primária ou secundária à policitemia vera e trombocitemia essencial em pacientes não candidatos à transplante alogênico de medula óssea ou candidatos aguardando doadores e que: 1-tenham risco intermediário II ou alto risco; 2- risco intermediário I, muito sintomático, sem resposta a outras terapias.

b) Apresentação Unimed Brasil: Luiza Rodrigues, representante da instituição, iniciou sua apresentação informando que o medicamento é um inibidor seletivo de Jak 1 e Jak 2 indicado para paciente independente do status mutacional de Jak. Apesar disso, a droga é, na verdade, um potente anti-inflamatório. Apesar dos estudos terem feito uma estratificação dos pacientes por mutação de Jak, não foi percebido nenhum efeito diferente. Ressaltou o alto custo da droga, R\$276.784,26 por paciente/ano. É doença rara, com poucas terapêuticas disponíveis. Passou, então, à análise crítica dos estudos enviados pelo demandante. A meta-análise da Cochrane foi feita a partir de estudo único, o que torna a análise desafiadora de início. Em relação ao COMFORT I, seria para tratamento de segunda linha em pacientes com falha em terapia prévia, ou que tinham contra-indicação para alguns dos tratamentos prévios. Mistura-se, então, pacientes resistentes com pacientes com contra-indicação a outras terapias. Todos eram, entretanto, risco alto ou intermediário II. O Cross over era permitido. Foi considerada, pela meta-análise da Cochrane, uma evidência de baixa qualidade para todos os desfechos e alto risco de viés. Explicou que a análise metodológica do estudo e seus vieses permite avaliar melhor a confiabilidade da magnitude e benefícios da droga. Quando o estudo apresenta baixa qualidade de evidência, significa que os resultados precisam ser vistos com cautela. Neste estudo, talvez mais importante que o viés da indústria, seja o viés de atrito pois houve perda de pacientes de forma não equilibrada entre os grupos, com diferença de cerca de 20%, o que significa perda de randomização. Também foi considerado o viés de imprecisão devido ao baixo número da amostra. Considerou, porém, que por ser doença rara, naturalmente, o “n” seria pequeno. A primeira publicação foi uma análise interina pois os pacientes ainda não haviam alcançado a mediana de sobrevida e houve alta taxa de censura. Seguiu explicando que a Kaplan-Meier (curva) não seria a ferramenta adequada para este estudo ou este momento do estudo pois viola o seu princípio fundamental, uma vez que pelo menos metade do grupo, no caso de medir sobrevida global, precisaria ter morrido para que a curva tenha seu resultado confiável. A precisão matemática desta curva está comprometida. Seguiu fazendo breve análise crítica sobre os dados do estudo e sobre medidas e ferramentas metodológicas. Concluiu que é um benefício incerto, do ponto de vista metodológico, relativo à sobrevida. Análise precoce e diferença de taxa de mortalidade de 6% entre grupos, não estatisticamente significativa. Cross over diminui a magnitude do benefício. Considera-se, então, que sejam duas coortes que usaram a mesma droga, em tempos diferentes. Não há impacto na sobrevida. O desfecho muito relevante do COMFORT I foi a redução do baço, que é um desfecho substituto. Reduziu o baço em cerca de 50% dos pacientes e durou por, pelo menos, 48 semanas. Tal desfecho foi relatado para 79% da amostra inicial. Enfatizou que o Ruxolitinibe é um ótimo redutor de baço. Redução de sintomas de 50% ou mais para metade

dos pacientes do Ruxolitinibe, durável por até 24 semanas. Para os pacientes com dados disponíveis da linha de base e da 24ª semana, 83% (dos 155) dos pacientes do braço Ruxolitinibe tiveram mediana de melhora de 56% no escore total de sintomas na semana 24 e, em contrapartida, 66,8% (dos 154) pacientes recebendo placebo tiveram mediana de piora de 14,6%. Em relação aos eventos adversos, o Ruxolitinibe foi pior que o placebo para os eventos anemia, trombocitopenia e neutropenia. É uma droga hematotóxica. 1 em cada 10 pacientes vai parar o tratamento por toxicidade. Representante da ABHH questionou o dado de toxicidade e a apresentadora explicou que o dado de toxicidade do placebo foi igual ao do braço do Ruxolitinibe pois houve cross over de forma que a toxicidade do placebo se iguala ao da droga testada por ter havido 100% de cross over e do dado ter sido mensurado após a ocorrência do cross over. Foi explicado também que é certo que o efeito Nocebo também ocorreu. Entretanto, não se poderia esperar um dado diferente já que 100% do placebo migrou para o Ruxolitinibe. Representante da ABHH questionou a análise crítica dos dados, especificamente em relação à perda de segmento, cross over, toxicidade e viés de atrito. Representante questionou se a ANVISA teria deixado “passar” atrocidades estatísticas para concessão de registro da droga. A apresentadora explicou que no próprio FDA, na análise “Fast Track”, concede-se registro para drogas em estudos de fase 2. E que o fato de ter sido aprovado por uma entidade reguladora de medicamentos, não é atestado de qualidade metodológica do estudo. Raquel solicitou que a apresentadora desse prosseguimento à apresentação em função do tempo excedido. Concluiu, a apresentadora, que o COMFORT I seria de incorporação em um cenário de segunda linha, refratariedade, toxicidade ou contra-indicação ao tratamento convencional; que o benefício em sobrevida é incerto (análise precoce) assim como o benefício em sintomas ou redução do baço (devido ao alto risco de viés de atrito). Toxicidade relevante. E, por fim, a recomendação é a de não incorporação em função imprecisão de benefícios em desfechos intermediários, maior toxicidade e alto custo. Comfort II – é mais limitado do ponto de vista de magnitude e benefício pois compara com melhor tratamento disponível (Best Available Therapy-BAT), mas cerca de 1/3 dos pacientes não receberam nenhum tratamento ativo. A plateia argumentou que não existe outro tratamento ativo para esses pacientes, que a hidroxuréia, o interferon e o corticóide não podem ser prescritos para todos os pacientes. A apresentadora explicou que, neste estudo, o comparador era o melhor tratamento disponível e não placebo. Que tais pacientes (que não receberam nenhum tratamento ativo) deveriam estar no COMFORT I. Realçou que é uma comparação desleal. Os representantes da ABHH insistiram que muitas vezes esses pacientes não possuem terapêutica a ser prescrita e a apresentadora, por sua vez, que eles deveriam estar no COMFORT I. Retornando ao estudo COMFORT II, a apresentadora informou que a

análise da Cochrane considerou todos os desfechos baixos, sem diferença de sobrevida global, mediana de 12 meses de seguimento, sem diferença de sobrevida livre de progressão. A sobrevida em três anos incluiu uma quebra de protocolo, passando, a evidência, a ser considerada nível IV, uma coorte. Pacientes que progrediram (necessidade de esplenectomia) foram excluídos. Após análise primária, o protocolo foi alterado para incluir pacientes sem critério de progressão na fase estendida. Na fase de extensão os pacientes BAT poderiam migrar para Ruxolitinibe, os do braço Ruxolitinibe poderiam manter o uso caso ainda tivessem benefício clínico e pacientes em transformação leucêmica ou com irradiação foram removidos. 73% do braço Ruxolitinibe e 62% do BAT entraram na fase de extensão para fazer o Ruxolitinibe. A mediana de seguimento foi de 151 semanas (Ruxolitinibe- 151; BAT-122) e a mediana de exposição foi 136 semanas para Ruxolitinibe e 45 para BAT. 24 pacientes (33%) não receberam qualquer tratamento ativo e de 49 (67%) que receberam tratamento ativo, o mais comum foi hidroxiuréia (70%) e glicocorticoide (24%). Dos pacientes que fizeram a migração, 42% não haviam recebido nenhuma medicação específica para mielofibrose. 50% dos pacientes toleram a droga e continuam tomando e os outros 50% ou não toleram ou progridem. Houve alteração de braço de tratamento sem previsão no protocolo, reforçando que se transforma em uma coorte. Ao apresentar a kaplan Meier, informa que o estudo quebra o pressuposto metodológico da proporcionalidade de riscos. Benefício incerto também. Análise da curva: duas coortes com uso do Ruxonitilibe em tempos diferentes, mediana ainda não atingida em nenhum dos grupos. Taxa de mortalidade é de 19.9% para Ruxolitinibe e 30.1% para BAT. Viés de atrito e censura assimétrica. O cenário seria do COMFORT I em segunda linha (refratariedade, toxicidade ou contraindicação) e COMFORT II primeira linha com braço comparador heterogêneo, incluindo nenhum tratamento e pacientes que receberam esplenectomia ou radiação após entrada no estudo foram excluídos das análises (viés de atrito). A Prescrire internacional concluiu por um perfil desfavorável de risco benefício e que se precisa de mais dados a fim de identificar qual grupo específico de pacientes poderia se beneficiar. Considera que, na melhor das hipóteses, é um sintomático para pacientes refratários após esgotadas as outras opções disponíveis, intermediários II ou alto risco e ECOG menor do que IV, o que seria quase todo mundo. Essas seriam as conclusões metodológicas dos estudos.

c) Debate: representante da ABHH, Renato, relata que a grande crítica do trabalho é o número de pacientes, mas que a doença é rara e seria difícil não haver viés da indústria, disse ainda que os pesquisadores são honestos e que sentiu falta da análise da qualidade de vida. Explicou que é o único estudo que demonstrou melhora na sobrevida e que não há estudos disponíveis

que tenham feito randomização das outras drogas disponíveis. Silvana Kelles comentou que o estudo que identificou ganho de sobrevida foi publicado há 15 dias e não estava no conjunto enviado pelo demandante. Disse, também, que a questão da honestidade do pesquisador não está em questionamento, e que a análise de falhas ou fragilidades metodológicas foi análise crítica. Belinda considerou que qualidade de vida precisa ser melhor valorizada. E que os resultados observáveis na melhora clínica do paciente são brutais para quem os trata. Houve discussão sobre a análise de qualidade de vida entre os representantes e sobre os dados do estudo sobre qualidade de vida. Foi explicado que o dado de qualidade de vida no estudo era inconsistente, o que não significa que os pesquisadores não quiseram pesquisar, mas os instrumentos para essa medição não são simples ou fáceis. Nem todos os pacientes responderam o questionário sobre esta variável. Daniel Tabak entende que a análise de sobrevida, nesses casos, é secundária. E que o mais importante é o controle dos sintomas e que inexistem alternativas para esses pacientes. Considerou ainda que, como a doença é rara, a análise de sobrevida livre de progressão ou de sintomas seria o dado mais importante a analisar. Representante da Unimed Brasil enfatizou que não se furtou à inclusão da droga dentro de uma DUT bem estruturada, apesar das críticas metodológicas. Raquel informou que a equipe da ANS estudou o assunto e também identificou as fragilidades metodológicas. As agências internacionais adotaram a droga com DUT específica e fechada. Luzia e Raquel informaram que essas agências consideram pagar com deflator sobre o preço e que elas têm sistemas de acompanhamento do paciente e informação para dar continuidade ao processo de avaliação pós incorporação. Raquel informou ainda que, na saúde suplementar, considerando que as operadoras compram individualmente os medicamentos, elas não possuem essa "vantagem" que grandes sistemas de saúde (como o SUS e o NHS) possuem para negociar preços. Outro fator a se considerar é quando não há outra alternativa no rol. Quando já existe, avalia-se a existente e a demandada. Entretanto, nesse caso, não há alternativa no Rol para essa doença. Apesar da fragilidade dos estudos, como não há alternativa no Rol, entende-se que é cabível a recomendação da incorporação com DUT. A diretriz seria primeira linha para pacientes intermediários II e alto risco e sintomáticos. Seria usado o score internacional de diagnóstico. O grupo reiniciou a discussão sobre o critério de classificação do paciente e daqueles que se beneficiariam da droga. Seria utilizado o IPSS (International Prognostic Scoring System). Raquel evidenciou que se trabalha com a melhor evidência possível e mesmo com fragilidades é a evidência existente hoje. Desta forma, a gerente geral concluiu que a DUT do Nice seria o orientador para a DUT da ANS. E que a classificação de risco precisa estar na DUT. Foi acordado que o proponente (ABHH) irá enviar (meio eletrônico) até

dia 17/03 essa DUT bem fechada e definida tal como foi acordado na reunião, incluindo critério de descontinuidade (perda de resposta).

d) Encaminhamento: O grupo concluiu pela recomendação de **incorporação do "Ruxolitinibe" com DUT** em função da ausência de alternativas, no Rol, para manejo dos pacientes com Mielofibrose.

2. Nilotinibe e Dasatinibe

a) Apresentação do Demandante: a Sra Belinda, representante da ABHH, iniciou a apresentação informando que ambas as apresentações seriam feitas em conjunto pois a doença é a mesma, leucemia mielóide crônica (LMC). Explicou que é preciso atingir o paciente na fase crônica pois quando paciente passa para a fase acelerada e para a crise blástica, o jogo está perdido e o paciente, praticamente, não teria mais possibilidade de recuperação. Salientou que também é importante observar que subgrupos de pacientes se beneficiariam das novas drogas. Observou a eficácia indiscutível do Imatinibe. Cada uma das drogas demandadas possui apenas um estudo "head to head" em relação ao Imatinibe. Há cerca de 30 % dos pacientes que não respondem ao Imatinibe que é uma droga que se provou benéfica, eficaz e segura mesmo após 11 anos de utilização. Os novos inibidores vieram pela especificidade de determinada mutação genética que não é sensível ao Imatinibe. Os dois estudos têm objetivos diferentes e, portanto, não comparáveis. Ambas as drogas dão resposta molecular mais profunda e eliminação de mais carga tumoral já a partir do terceiro mês de uso. Entretanto, para a sobrevida livre de progressão e sobrevida global, não foi observada diferença entre Dasatinibe e Imatinibe, apesar da resposta ter sido mais intensa no Dasatinibe. Em 3 meses os pacientes de Dasatinibe já apresentam controle melhor da doença em comparação ao Imatinibe. Já o Nilotinibe, o estudo não teve grandes perdas e se verificou benefício em termos de resposta molecular sem, entretanto, apresentar diferenças na sobrevida global ou livre de progressão, assim como no Dasatinibe. É necessário considerar a característica da doença e do paciente pois sem o diagnóstico e tratamento adequados, todos os pacientes evoluem para doença aguda. Apresentou a estratificação de risco considerando-a muito simples e fácil de ser feita, baseada em exame de sangue e exame clínico. Informou, através dos estudos, que os paciente que se beneficiam do Imatinibe são os de baixo risco e os que não se beneficiam são os de alto risco, o que se mostrou consistente no estudo das duas drogas. Apresentou outros estudos com "n" menor de pacientes, mas que confirmavam os achados dos estudos das duas drogas. Informou que é crítico o monitoramento desses pacientes que geralmente procuram cuidados médicos após 3 meses do início dos sintomas. E que os pacientes que apresentam mais de 10 % de BCR/ABL possuem resposta bem inferior

em relação àqueles que possuem menos de 10%. O benefício cai de 92 para 57% de resposta. A proposta da ABHH: fazer diagnóstico adequado que consiste em fazer hemograma, exame físico, diagnóstico citogenético, PCR qualitativo e quantitativo. Depois, então, será possível estratificar o diagnóstico do paciente dentro dos subgrupos. Para pacientes de baixo risco, Imatinibe, 400 mg. Caso ele não responda adequadamente em três meses, trocar para o Dasatinibe ou Nilotinibe. Para o paciente de alto risco, idoso ou com comorbidades, em função da toxicidade do Dasatinibe e Nilotinibe, pode-se considerar o Imatinibe. Considera que, para pacientes jovens de alto risco, deveria ser possível iniciar droga mais potente com avaliação em três meses. Enfatiza que é necessário especificar critérios de resposta, fazendo monitoramento regular e em curtos intervalos.

b) Apresentação UNIMED BRASIL: Luiza, representante da instituição, iniciou a apresentação pelo Dasatinibe, informando que o estudo era o mesmo apresentado pela demandante e que o custo do medicamento é cerca de 30% maior que do Imatinibe. Concordou com os dados apresentados pela demandante que não se demonstrou impacto na sobrevida global. Ressaltou que a toxicidade era variável importante a se analisar pois foi maior no Dasatinibe. Concluindo que é droga mais tóxica sem oferecer sobrevida global ou livre de progressão maiores. Não houve análise de qualidade de vida nesse estudo e a questão do "me too" drug fica evidente. Salienta que é importante ficar atento a esse aspecto e considerar deixar essas duas drogas como segunda linha, tendo como primeira o Imatinibe. Ficando a definir o que seria a segunda linha. Iniciou-se uma breve discussão sobre o tempo para reavaliar o paciente, o tempo para a mudança de primeira para segunda linha, se seriam 3, 12 ou 24 meses. A representante concluiu que a droga é mais tóxica e passou para a apresentação da análise do Nilotinibe. Reforçou, mais uma vez que os achados são os mesmos apresentados pela demandante e que a droga é 60% mais cara que o Imatinibe, sem diferenças de ganho de sobrevida global e que também é mais tóxica que o Imatinibe e que a dose maior (400mg) é ainda mais tóxica. Não houve diferença de ganho de sobrevida global entre os braços do estudo, Sokal(escala de prognóstico) alto, baixo ou intermediário. Já para a sobrevida livre de progressão, o dado mostra que mesmo que o paciente tenha tomado qualquer outra droga depois do Imatinibe, o fato de ter tomado o Imatinibe primeiro não afetou a sobrevida global, nem mesmo o alto risco. Reforçando que não seria primeira linha pois está claro que as duas drogas são mais potentes, mas também mais tóxicas. Desta forma, prosseguiu a palestrante, a questão da qualidade de vida está posta porque se a droga não vai alterar a sobrevida global do paciente, será que não se estaria sendo oferecido, a uma parcela desses pacientes, alta toxicidade precocemente? O "lugar" dos inibidores de TK de segunda geração seria primeira

linha? Houve breve discussão sobre o conceito de progressão trazido pelo estudo e o conceito de progressão da doença apresentados pela demandante. Foi considerado pelo grupo que talvez seriam diferentes pois, para a clínica, a progressão significaria a perda do paciente. A representante da Unimed concordou que talvez deveriam refinar o conceito de progressão para uma possível DUT. Seguiu fazendo uma breve explicação da sobrevida livre de progressão ser um desfecho apreciado pelos oncologistas, mas não necessariamente, um bom desfecho. Pode ser mais fácil de medir, mas não necessariamente de relevância para o paciente pois os desfechos de interesse são aqueles para benefício do paciente. Informou que resposta molecular é um desfecho substituto e que a resposta citogenética, ao contrário da molecular, tinha correlação, no estudo, com benefício para o paciente, e mais uma vez enfatizou que é necessário definir o lugar dessas drogas.

c) Debate: o debate se iniciou com a discussão sobre o fato da demanda ter sido para utilização das drogas em primeira linha quando as evidências só apontam benefícios quando usados em segunda linha. O Imatinibe já é coberto pelo rol. A representante da ABHH esclareceu que apesar da demanda ter sido para a primeira linha, que a proposta deles é para que sejam incorporados em segunda linha. A representante da Unimed informou que estudou as evidências conforme a solicitação enviada pelo FormSus, a qual seria para uso em primeira linha. A técnica da ANS informou que também estudou as evidências conforme solicitação do demandante, ou seja, para uso das drogas em primeira linha. Concluiu-se que a demanda foi genérica demais com população ampla demais, o que comprometeu a análise. Os representantes da ABHH conduziram a discussão em relação ao monitoramento dos pacientes informando que as operadoras só cobrem o acompanhamento a cada seis meses e que não seria adequado um tempo tão grande entre avaliações desse paciente. Reforçaram a ideia e o enfoque que o paciente de alto risco está mais propenso a começar a terapia com Imatinibe e progredir muito rápido sem que se consiga alterar a conduta terapêutica a tempo de não o perder. Por isso, a necessidade de monitorar de 3 em 3 meses, mas os convênios só autorizam de 6 em 6 meses enquanto todas as diretrizes clínicas e estudos recomendam fazer acompanhamento de 3 em 3. Raquel informou que, pela discussão, ficou claro que o Imatinibe continuaria sendo de primeira linha e que o Nilotinibe e Dasatinibe seriam segunda linha para pacientes que não responderiam bem ao Imatinibe (com avaliação a cada três meses). A discussão continuou em torno da definição do escore e do tipo de paciente que seria avaliado a cada três meses e candidato à droga de segunda linha bem como critério de descontinuidade. Atingida a resposta molecular, avaliação passaria a ser feita de 6 em 6 meses. Foi enfatizado, pelos especialistas, que o acompanhamento mais crítico é no começo, o

monitoramento no início do tratamento medicamentoso e a resposta à terapia medicamentosa. Silvana discordou do encaminhamento das discussões pois o COSAÚDE não trabalha em cima de consenso de especialistas e guidelines e sim de evidências. Raquel enfatizou que as decisões precisam perpassar vários crivos (são baseadas em evidências), inclusive o econômico, pois quem paga o aumento de custos em função da incorporação de novos procedimentos é o beneficiário e que é necessária razoabilidade e muito critério na tomada de decisão para não inviabilizar a continuidade do beneficiário na saúde suplementar, e do sistema em si, com aumentos significativos de contraprestação pecuniária especialmente em tempos de crise. A discussão em torno do intervalo de reavaliação para cada grupo de pacientes e de resposta molecular e citogenética prosseguiu por 25 minutos. O grupo concluiu que parte do ruído em relação à discussão das drogas foi proveniente da solicitação encaminhada pelo FormSUS que foi o uso em primeira linha, mas que o grupo estava debatendo a incorporação em segunda linha e o que faltava definir seria o ponto de corte para a interrupção da medicação de primeira para a de segunda linha. A técnica da ANS que avaliou as drogas informou que ambas já possuem cobertura no Rol e procedeu à leitura de suas indicações concluindo que já há previsão para uso em segunda linha. Serão necessários um ajuste e uma diretriz que contemple a periodicidade de monitorização conforme extensamente debatido. A ABHH enviará a proposta de DUT. A Sra. Silvana enfatizou que não existe restrição de quantidade ou periodicidade em relação ao procedimento de monitorização (citogenético) e os especialistas informaram que as operadoras só autorizam de 6 em 6 meses. Foi esclarecido que existe desconhecimento em relação a exame de diagnóstico e de acompanhamento por parte dos auditores ou autorizadores das operadoras. Concluiu-se que é possível que as operadoras estejam usando mecanismos de regulação inadequados para os exames genéticos de acompanhamento. Cogitou-se que possa ser importante esclarecer na DUT. A representante da FENASUDE, Maria Elisa, informou que existe “gap” de informação em ambos os lados pois as operadoras também recebem pedidos reiterados de genética humana mesmo com um resultado negativo em exame anterior. Fechou-se o encaminhamento considerando que ambas as drogas já possuem cobertura no Rol e precisam de novas DUT que contemplem tempo de reavaliação e critério para mudança da droga. Silvana concorda com periodicidade de acompanhamento na DUT. Mas não com critério para alteração da droga pois é uma decisão clínica. Foi esclarecido aos médicos que, como o medicamento já está coberto em segunda linha, caso o auditor da operadora se recuse a pagar, ele o estaria fazendo indevidamente. Da forma como a DUT está, ela é favorável aos médicos pois deixa a critério deles a decisão de alteração para segunda linha, sem restrição de tempo, mas com critério para transição para segunda linha. A gerente geral aproveitou para informar aos presentes a

possibilidade de fazer uma reclamação junto à ANS, por meio do instrumento NIP. Concluiu-se que é preciso incluir uma vírgula na DUT do Nilotinibe para separar fase crônica de fase acelerada. Considerou-se que ficou ausente a fase blástica e que a única opção quando o paciente entra nesta fase é fazer a remissão para transplantar. Entretanto, não é uma indicação da bula. O encaminhamento final foi que os medicamentos já estão cobertos para segunda linha e a ANS fará o ajuste na DUT já existente.

d) Encaminhamento: o Cosaúde concordou pela recomendação de **ajuste da DUT para os medicamentos “Nilotinibe e Dasatinibe”** já cobertos pelo Rol atual a fim de conferir maior precisão da indicação.

3. IBRUTINIBE PARA LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA

a) Apresentação do Demandante: Jorge Vaz, representante da ABHH, iniciou sua apresentação para a indicação de leucemia linfóide crônica (LLC) nas situações de recidiva e refratariedade. São termos que, a depender da situação do paciente, podem caminhar juntos. Falou um pouco do diagnóstico e estratificação de risco do paciente. Informou que é doença incurável, com exceção dos que conseguem fazer transplante halogênico, mas que estes são uma raridade, por ser, praticamente, impossível acontecer. Entretanto, o transplante teria potencial curativo. Explicou que a doença resulta do acúmulo de linfócitos B maduros que são funcionalmente incompetentes. A apresentação clínica: orgãoomegalias, linfadenopatias e esplenomegalia e, não raro, fenômenos autoimunes como a púrpura trombocitopenica aguda. O exame laboratorial apresenta linfocitose e, depois, é feita imunofenotipagem de sangue periférico. Informou que o exame de fenotipagem (por FISH) não é coberto pelas operadoras. De todos os fatores prognósticos que influenciam a doença, as alterações citogenéticas presentes na célula monoclonal são o mais importante preditor de curso da doença. A alteração mais frequente é a deleção do cromossoma 13 e que se configura como doença de comportamento benigno. Já pacientes com deleção do cromossoma 17 p têm expectativa de vida muito inferior e são menos de 10% que apresentam essa mutação à época do diagnóstico. É doença de população idosa. No Brasil, a idade média de diagnóstico é de 65 anos. Com expectativa média de vida de 10 anos a partir do diagnóstico. A incidência permaneceu estável nos últimos 35 anos. A mortalidade diminuiu dramaticamente. Fez um breve histórico das drogas utilizadas nos últimos 30 a 40 anos. No Brasil são 12 a 15 mil casos novos por ano.

Apresentou as diferenças no tratamento da doença com quimioterápicos e inibidores da tirosina-kinase (TK) mostrando que a toxicidade da primeira é superior. O tratamento com as TK regula a proliferação das células e se questiona se o objetivo do tratamento seria a resposta completa ou não. A indicação do tratamento só ocorre se o paciente tem LLC e mais algum sintoma, que pode ser citopenia, plaquetopenia ou orgãomegalia sintomática. Uma parte considerável dos pacientes permanece assintomático durante boa parte do tempo. Os outros 70% requerem tratamento. São divididos em pacientes Fit e não-Fit. Para os Fit, as imuniquimioterapias clássicas são a primeira e melhor escolha. Há, basicamente, dois esquemas de tratamento disponíveis que não diferem no resultado em sobrevida global. A toxicidade é importante, por exemplo a ocorrência de infecções em cerca de 40%. O que reforça que, para esse tratamento, o paciente precisa ter boas condições clínicas. Para os não Fit, usa-se o clorambucil ou a combinação do clorambucil com terapia de anticorpos monoclonais. Mesmo sendo melhor tolerado, também há custo de toxicidade. Em algumas situações pode ocorrer a seleção clonal. Após a exposição à imunoquimioterapia, tem-se a expansão de clones resistentes a essa combinação. A estratégia adotada em diversos países para pacientes com recidiva precoce (inferior a dois anos) é que, nesses casos, sabe-se que o paciente apresenta doença resistente à imunoquimioterapia. A deleção do 17p, nesses pacientes, ultrapassa os 50%. Entre as opções de tratamento de segunda linha, tem-se o lbrutinibe. Já adotada por algumas agências de ATS internacionais com a indicação como segunda linha para pacientes com mutação do 17p ou recidiva precoce. No grupo de estudo brasileiro, a droga também é indicada para esse subgrupo de pacientes. Apresentou o estudo RESONATE e o estudo HELIOS. A revisão sistemática feita da literatura resultou em apenas um estudo com duas publicações subsequentes que foi o do estudo de lbrutinibe versus Ofatumumabe. A segunda publicação foi uma atualização deste estudo, o RESSONATE, estudo pivotal. O Cross over era permitido para pacientes que tivessem progressão de doença no braço comparador. Considera significativa a sobrevida livre de progressão no braço do lbrutinibe, bem como benefícios de sobrevida global, sendo menos tóxico que a imunoquimioterapia. Ressaltou que houve claro benefício de sobrevida livre de progressão e o reflexo de resposta de cerca de 40% no lbrutinibe versus 4% no braço comparador. Não há outros estudos robustos que avaliem a droga, mas há estudos de vida real que o demandante considerou oportuno apresentar. Explicou que há necessidades não atendidas para os pacientes não Fit que não são candidatos a imunoquimioterapia ou com recidiva precoce ou refratária, especialmente com as duas mutações de pior prognóstico. A gerente geral Raquel explicou que a pesquisa de FISH para as mutações está coberta e não precisa ser pedida por geneticista. Afirmando que qualquer médico pode solicitar. Aproveitou ainda para sugerir que

os médicos baixem o aplicativo ANS móvel, para diminuir a desinformação sobre a cobertura dos exames e procedimentos. O demandante informou que só faz sentido pedir esse exame se for tratar o paciente encerrando, então, sua apresentação.

b) Apresentação da UNIMED BRASIL: a representante Luiza iniciou sua apresentação com o mesmo estudo trazido pelo demandante para segunda linha. Comparando a nova droga com o ofatumumabe. A crítica metodológica em relação a esse estudo é uma restrição de pacientes, EKO 1, com amostra muito limitada. O perfil era heterogêneo: ou pacientes idosos, ou recidiva precoce ou mutação de genes. A análise precisa ser considerada como interina pois foi apenas apresentada em congresso e não em publicação em periódico. Esses resultados preliminares demonstram maior taxa de resposta, maior sobrevida livre de progressão e de sobrevida global em 12 meses. Considerou que, por ser doença indolente, é um intervalo de tempo muito pequeno para se falar em sobrevida global. Reafirmou que a curva apresentada no estudo (Kaplan Meier) não é ferramenta adequada pois o pressuposto dela foi corrompido de forma que seus resultados podem não ser confiáveis para falar em sobrevida global. O braço comparador não foi adequado, pois a droga usada como comparador não é uma boa escolha e não é uma opção clínica adequada. Então, considera que comparar uma droga nova com uma droga que não é boa, não prova que a nova droga seja boa. Considera que ela deveria ter sido comparada as drogas que são boas escolhas para o tratamento da doença. O sr. Jorge explicou que os pacientes poderiam sim ter usado uma droga "melhor" em primeira linha e a representante da Unimed explicou que, como o grupo de pacientes era constituído de pacientes recidiva precoce ou deleção do 17p, uns poderiam sim ter usado uma droga melhor em primeira linha e o segundo poderia não ter usado nada e ter sido diagnosticado com a deleção do 17p e tratado em primeira linha com a droga demandada. Houve breve discussão entre eles em relação a escolha das drogas e os diferentes pacientes do estudo. A Sra. Luiza considera que o padrão ouro não foi respeitado pois o braço comparador não foi adequado. Fez comparação indireta entre dois estudos para dar uma ideia comparativa mesmo sabendo que não é a melhor opção. Explicou que essa comparação teve o propósito de enfatizar que o ofatumumabe foi um braço comparador fraco. Parece que receber um anti CD 20 para pacientes CD20 é uma boa ideia com sobrevida de 15 meses. E o clorambucil, em outro estudo, apresentou sobrevida global de 20 meses para 80% dos pacientes. Também é uma comparação indireta, mas se contrapõe à afirmação que não teria nada melhor que o ofatumumabe como comparador, concluindo que a indústria realizou o estudo da nova droga com uma droga comparadora "fraca" com o propósito de promover a nova droga. Explicou que, quando se tem um braço comparador heterogêneo, se perde a possibilidade de dizer qual

paciente se beneficiaria com o tratamento. Se se fizesse uma análise de subgrupo, se perderia a randomização e, por consequência, perderia a força da evidência. Ressaltou que esse aspecto é uma limitação descrita em qualquer literatura de metodologia de pesquisa. Seguiu informando que a toxicidade da nova droga também é superior. As agências de ATS do Canadá e Austrália só incorporaram por terem a possibilidade de aplicar um deflator e conseguirem fazer um acompanhamento adequado pós incorporação e que o fazem quando consideram que a qualidade da evidência é fraca. A incorporação foi para segunda linha, os pacientes devem ter recebido terapia prévia e serem inapropriados para tratamento com fludarabina. Sendo, então a recidiva do tratamento dos pacientes não-fit e não da recidiva de qualquer paciente. O especialista considerou que também poderia ser paciente Fit desde que a recidiva tenha ocorrido em menos de 24 meses. Raquel informou que o Nice recomendou, também com deflator, para primeira linha em pacientes com deleção do 17p em janeiro de 2017. O especialista e a representante debateram por mais alguns minutos a questão da heterogeneidade da amostra. A gerente geral redirecionou o debate em torno dos estudos existentes e concluiu que é uma droga nova, com necessidade de mais investigação, e que a própria agência de avaliação australiana concluiu que a droga utilizada no braço comparador como monoterapia não é evidência para que a droga testada seja considerada eficaz e segura. Adicionou ainda que as evidências não estão muito claras em relação ao benefício da droga em relação às já existentes. As evidências são fracas e o custo da droga é alto. Esclareceu, ainda, que na saúde suplementar não temos a possibilidade de aplicar deflator. O especialista reforçou que, para pacientes sem resposta citogenética com seleção de clones, não há anticorpo monoclonal que o ajude. Não há alternativa para pacientes 17p. Seria uma droga cujo mecanismo de ação difere da imunoquimioterapia e da terapia com anticorpos monoclonais sendo a única alternativa para esse tipo de paciente. O debate entre a representante da Unimed e os especialistas se alongou por mais cinco minutos em torno da comparação das drogas utilizadas em diferentes estudos e se elas forneciam algum tipo de evidência. A avaliação de cada estudo apresentado pela representante da Unimed Brasil era imediatamente rebatida pelos especialistas em relação às drogas de escolha e benefício em cada um deles. A gerente geral redirecionou a discussão para os estudos de relevância para a droga demandada e o subgrupo de pacientes que se beneficiaria, especificamente aqueles com deleção do 17p. Silvana Keles redirecionou a discussão objetivamente concluindo que a droga foi incorporada por duas agências que aprovaram com um redutor e uma análise ainda precoce para se ter segurança dos benefícios ao se considerar o alto custo da droga (R\$560.000,00/paciente/ano). Enfatizou que a droga continuará a ser estudada e que no futuro teremos dados melhores, o que vai permitir melhor análise. Continuou dizendo que o

estudo da droga apresentou grupo heterogêneo de pacientes na entrada com diferentes medicamentos anteriores e comparador inadequado. Entende que são esses os fatos sobre o qual devemos basear a recomendação de incorporação ou não. Raquel concordou com a síntese da Silvana e concluiu que a tecnologia parece promissora para um subgrupo e que, como algumas agências internacionais estão fazendo pressão sobre a indústria, é provável que esse seja mais um braço de estudo e que se tenha dados melhores no futuro. O debate foi reiniciado perdurando por cerca de mais 5 minutos entre representante da Unimed, da ANS e dos especialistas em torno das evidências, de quais alternativas esse paciente com deleção do 17p teria. A representante da Abramge, Maria Elisa, lembrou aos presentes que a discussão neste comitê precisa girar em torno de avaliação de tecnologia para incorporação pela saúde suplementar. Que ela entende a angústia clínica do médico que se depara com um paciente que esgotou as terapias disponíveis sem resposta, mas reforçou que um sistema de saúde não pode incorporar novas tecnologias sem evidências. E que é preciso separar a incorporação e as evidências usadas para tanto, das recomendações clínicas de guidelines. Os especialistas reforçaram que não existe nenhuma outra opção para o paciente com deleção de 17p. Os especialistas levantaram a questão da ANVISA ter aprovado uma droga e que a droga não teria recebido registro da ANSVISA caso não fosse realmente indicado e benéfico para a doença. Raquel deu exemplos de drogas que já foram aprovadas por agência reguladoras de medicamentos e que, anos depois, se demonstraram muito mais prejudiciais que benéficas e que faziam parte de protocolos clínicos. A discussão entre representantes das operadoras e os especialistas retornou em torno das drogas, estudos e evidências perdurando por mais 10 minutos. Silvana Kelles fez uma intervenção para lembrar o grupo que a droga e suas evidências não preenchem o critério estabelecido pelo COSAUDE para incorporação. Raquel concluiu a discussão explicando que não estamos agindo diferente de nenhuma outra agência internacional e que sempre há a possibilidade de se negociar com a operadora os casos sem cobertura no ROL, explicando que a decisão objetiva a incorporação para uma população em um sistema de saúde e não a decisão clínica para um paciente. Adicionou que compreende a angústia dos especialistas. Entretanto, a tomada de decisão precisa se basear em evidências de benefícios, segurança e de custo-efetividade.

c) Debate: O debate ocorreu junto com a apresentação da Unimed Brasil.

d) Encaminhamento: O Cosaúde concluiu pela recomendação de **não incorporação** da droga “**Ibrutinibe**” em função da ausência de evidências robustas relativas ao benefício para o paciente com Leucemia Linfóide Crônica.

4. IBRUTINIBE PARA LINFOMA DE CÉLULAS DE MANTO:

a) Apresentação do Demandante: O representante da ABHH, Jorge Vaz, iniciou sua apresentação fazendo um breve resumo da doença, Linfoma de Células do Manto. Explicou que não há dados epidemiológicos especificamente para células do Manto por ser doença rara, mesmo nos Estados Unidos. A LCM faz parte dos linfomas não Hodgkin. A taxa de incidência no mundo tem um incremento de 0,4 a 0,5% por ano, ao passo que a mortalidade tem direção oposta, o que se deveu em muito à associação da imunoterapia à quimioterapia e aos tratamentos intensivos principalmente o transplante de célula tronco hematopoiéticas, transplante autólogo. E para o linfoma de células do manto, em primeira linha, a incidência aumenta e a mortalidade diminui por conta da incorporação desses tratamentos. Incidência maior em população acima de 65 anos e mortalidade dos pacientes em idade média, é de 76 anos. O LCM representa 6% do total de linfomas não Hodgkin globalmente. O diagnóstico do LCM é mais complexo e mais difícil que o da LLC. Há várias formas de apresentação com predominância da forma difusa que, inclusive, pode se confundir com o linfoma difuso de grandes células B. A fenotipagem é importante, mas a pesquisa de mutação específica também é, a translocação dos cromossomas 11 e 14. Diferente da LLC, na qual nem todos os pacientes apresentam sintomas na ocasião do diagnóstico, no LCM os pacientes já se apresentam com algum sintoma e os três mais importantes são a infiltração linfonodal, o acometimento de medula óssea e do trato digestivo. Doença rara, que representa o pior de dois mundos pois, ao mesmo tempo que tem comportamento indolente (taxa de multiplicação celular lenta quando comparado ao linfoma de grandes células) é também agressiva do ponto de vista clínico pois compromete sistemicamente o paciente de forma rápida. A sobrevida global é curta, entre 5 a 7 anos. O prognóstico depende, por um lado, das características do paciente (Fit e não - Fit) e, de outro, do tipo de terapêutica medicamentosa a qual ele já foi exposto. Diferente da LLC, não há, na LCM, um marcador biológico próprio que defina a hora de trocar a droga. É a recidiva, em si, que determina a alteração para a segunda linha de tratamento. Apresentou a resposta esperada a partir de cada terapia medicamentosa disponível, de acordo com NCCN (National Comprehensive Cancer Network), na qual o Ibrutinibe possui a maior taxa de resposta global, bem superior aos comparadores, que foi de 68% e mediana da sobrevida livre de progressão (SLP) de 14,6 meses. Foi realizada revisão sistemática pelo próprio demandante que chegou a apenas um estudo que comparou o Ibrutinibe com o Tensirolimo. Estudo fase 3, aberto, randomizado, multicêntrico, internacional com “n” pequeno, menos de 300 pacientes por ser doença rara, com possibilidade de cross-over. Os indivíduos eram pacientes com

doença avançada: recidivado ou refratário exposto a pelo menos uma linha de tratamento anterior. Foi publicado em 2015 e a SLP foi de 41% para o Ibrutinibe e 7% para o Tensirolimo com seguimento de dois anos. Na sub-análise, o Ibrutinibe aparenta ter melhor resultado quanto mais cedo iniciado. Os autores apresentaram o ganho de qualidade de vida com o controle dos sintomas dos pacientes (febre, astenia, dor, derrame de serosa, recuperação de índices hematimétricos) em menor tempo que o Tensirolimo. Não houve diferença na sobrevida global entre os medicamentos. Na situação de LCM recidivado ou refratário, as seguintes agências dos seguintes países incorporaram o Ibrutinibe em segunda linha: CADTH/Canadá, HAS/França, GBA/Alemanha e SMC/Escócia. Apresentou, por fim, a proposta da ABHH: pacientes LCM recidivados ou refratários (Fit ou não-Fit).

b) Apresentação Unimed Brasil: Luiza, representante da instituição, iniciou sua apresentação explicando que o Ibrutinibe seria indicado para o tratamento de pacientes adultos com LCM que receberam, no mínimo, um tratamento anterior contendo Rituximabe. O valor do tratamento mensal seria de R\$62.050,00/mês/paciente. Reforçou a explicação do demandante sobre a ausência de evidências robustas sobre o melhor tratamento para LCM. Passou à análise crítica do mesmo estudo apresentado pelo demandante, que comparou o Ibrutinibe com o Tensirolimo apontando que usaram a droga com a pior taxa de resposta como comparador em um ensaio financiado pelo fabricante. Pacientes com 1 ou mais tratamentos prévios com mediana de 2 linhas prévias e 33% com 3 linhas ou mais, ECOG de 0 ou 1, 80% em estágio IV, 2/3 com doença de risco intermediário ou alto; e 70% com recidiva e 30% com refratariedade. Resultados: mediana de seguimento de 20 meses com mortalidade de 42% do Ibrutinibe e 45% para o Tensirolimo. Mediana de sobrevida global de 21,3 meses para o Tensirolimo e ainda não atingida para o Ibrutinibe. Ressaltou que o excesso de censura instabiliza a estimativa de Kaplan-Meier. Não há benefício de sobrevida, sendo análise precoce. Apresentou os tratamentos subsequentes (após falha) ao Ibrutinibe e Tensirolimo, chamando atenção para o fato de que o Rituximabe foi o medicamento mais usado após falha do Tensirolimo e não o Ibrutinibe. Em relação à redução dos sintomas, FACT-Lym (Functional Assesment of Cancer Therapy-Lymphoma) com redução clinicamente significativa maior (62% x 35%) e mais precoce (6,3 x 57 semanas) para o Ibrutinibe versus o Tensirolimo. A piora dos sintomas em proporção menor e em tempo mais longo também a favor da nova droga. Enfatizou que quase 1/3 dos pacientes pioraram os sintomas. Questionou se este seria um medicamento tão bom assim, pois ele parece ser melhor que Tensirolimo, mas não necessariamente melhor que as outras drogas que são sabidamente melhores que o Tensirolimo. Só existe um estudo financiado pelo fabricante que compara a droga nova com o

Tensirolimo (taxa de resposta ruim) e nenhum estudo que compare a nova droga com as outras drogas que sabidamente apresentam melhor resposta. Em relação à toxicidade: ambas são tóxicas e o Tensirolimo é ainda mais tóxico; os eventos adversos, em qualquer grau, ocorreram em 99% dos pacientes em ambos os grupos. Em relação aos eventos grau 3 ou maior, o Ibrutinibe apresentou 68% e o Tensirolimo, 87%. Reforçou que ambas as drogas são muito tóxicas. Questionou a razão da escolha do Tensirolimo como comparador já que, sabidamente, é droga “ruim”. Seguiu fazendo uma breve análise de escolhas de drogas em oncologia. Retomou a análise em relação ao Tensirolimo apresentando resultado de estudo anterior que comparou o Tensirolimo com outras drogas existentes, incluindo gencitabina em monoterapia. Os resultados demonstraram baixa taxa de resposta do tensirolimo, sem diferença em sobrevida global. Concluindo que o Tensirolimo não “ganhou” nem da gencitabina, ou seja, não é um medicamento que tenha se provado, até o momento, bom. Apresentou os resultados de outros estudos, fase II e concluiu que nos estudos de fase II, não há braço comparador impossibilitando a estimativa da eficácia; e no estudo fase III que demonstra superioridade do Ibrutinibe em relação ao Tensirolimo, é de alto custo, com alta toxicidade e questiona se não seria melhor repetir o esquema R-FCM (Rituximabe, Fludarabina, Ciclofosfamida e mitoxantrone) ou o R-CHOP (Rituximabe, Ciclofosfamida, Hidroxidoxorubicina, Vincristina e prednisona). Enfatizou que a história natural da doença é de mediana de sobrevida de 24 meses após recidiva e que o medicamento não demonstrou alteração dessa sobrevida. Acredita que a droga não possui evidência de benefício para ser incorporada nesse momento.

c) Debate: o debate se iniciou com a discussão entre representante da ABHH e da Unimed em torno das outras drogas às quais o Tensirolimo foi comparado, dizendo que todas são ruins. A discussão passou para as escolhas de droga feitas nos estudos e que o viés da indústria está presente e, em contrapartida, os especialistas acreditam que os pesquisadores que participam desses estudos, incluindo alguns deles na plateia, se sentem ofendidos. Alguns representantes se manifestaram dizendo que eram pesquisadores clínicos e que não podem ser desqualificados alegando que a crítica estava sendo direcionada a eles. A apresentadora informou que estava fazendo uma análise crítica dos estudos. A Raquel fez uma intervenção a fim de retomar a discussão técnica e apresentou a análise realizada pela equipe da ANS. Um dos representantes da ABHH informou que não há tratamento para LCM. A discussão passou para o fato de que qualquer droga utilizada para o tratamento do LCM não possuía indicação direta para este fim, mas que eram de grande ajuda. No Rol, a cobertura para a LCM é o esquema R-CHOP. Foi explicado pelos oncologistas que nenhum tratamento de 2ª linha é

indicado para LCM. As explicações dos especialistas perduraram cerca de 7 minutos a respeito da doença e das escolhas de droga quando a Raquel retomou a discussão explicando que o conflito estabelecido na discussão não é diferente daquele que acontece no mundo, reforçando que o impasse é mundial e, portanto, as agências trabalham com evidências e custo-efetividade na incorporação de tecnologias em sistemas de saúde. Ressaltou que a agência canadense incorporou fazendo ressalva sobre a magnitude do benefício da droga. Explicou que a decisão, no caso do ROL, é da Diretoria Colegiada e que deste comitê sairiam indicações baseadas nas evidências disponíveis. Representante da ABHH não se conformou e disse que o medicamento já estava aprovado (ANVISA) para a doença e a gerente geral explicou que a ANVISA concede registros a medicamentos em fase 3, independentemente de ser incorporado pelo sistema até mesmo para poder permitir que os centros de estudo e universitários possam fazer pesquisa com a droga. Explicou que o ciclo de vida da tecnologia é exatamente esse em países com mais informação clínica disponível pois após incorporarem a droga, ela é fornecida de forma controlada. O equivalente ao fornecimento controlado, aqui no Brasil, seria em centros de pesquisa, universidades e centros de excelência. Considera que nos próximos anos, os países que incorporaram, terão novas informações sobre estudos de vida real que permitirão que se faça uma análise mais adequada da droga. Um dos representantes da ABHH corroborou com a Raquel e disse que caso a ANVISA não conceda o registro, os “Clinical Trials” não chegam ao país. Outro representante da ABHH disse que tinha a impressão de que se a droga não fosse tão cara, o grupo não estaria naquela sala discutindo a incorporação. A gerente geral respondeu que já foram discutidas cerca de 120 tecnologias de 400, 120 e 40 Reais, por exemplo, que não foram incorporadas por ausência de evidências. O representante não se conformou e continuou discutindo que ele não está representando a indústria e sim o paciente porque ele não participa de pesquisa clínica. Disse ainda que considera insultante que uma medicação custe cerca de 660 mil Reais por ano e que o ideal seria poder dizer para a indústria: assim não dá. A gerente geral disse que alguns países conseguem fazer isso. Maria Elisa disse que em um processo de avaliação de tecnologia, busca-se a efetividade e segurança do procedimento e, apenas depois de ultrapassadas essas questões, se observa o custo e a viabilidade de incorporação. O Sr. Jorge Vaz disse que estava se perdendo uma grande chance de evitar aumento de custo para o sistema, especialmente para a situação do 17p, pois entende que 100% dos pacientes irão “judicializar”, incluindo aqueles que não possuem a mutação. Raquel informou que sempre é possível fazer uma discussão caso a caso com a operadora. O Sr. Jorge expressa, formalmente, sua preocupação por saber que ocorre o abuso da indicação e tratamento, com extrapolação da indicação e entende que, ao não incorporar, está se perdendo a oportunidade de regular. Expressou,

ainda, sua preocupação com a não incorporação em função de ser uma doença rara e sem um marcador biológico significativo. Tatiana, da Abramge, retornou ao estudo apresentado para a droga e concluiu que não há melhora de sobrevida global em 22 meses, sem modificação da história natural da doença e que o estudo não mostra que a nova droga é efetivamente melhor do que as que já vem sendo utilizadas.

d) Encaminhamento: o Cosaúde concluiu pela recomendação de **não incorporação** da tecnologia **“Ibrutinibe”** para o Linfoma de Células do Manto (LCM) pela ausência de evidências robustas.

5. Encaminhamentos finais

A gerente geral, Raquel, agradeceu a presença e participação de todos. Informou que as atas serão disponibilizadas no site da ANS, com as apresentações disponibilizadas pelos representantes. Entende que a cada nova revisão do ROL, o processo é aprimorado e que é preciso dar continuidade ao aprimoramento com vistas a uma discussão menos fragmentada. Relembrou que todas as recomendações seriam levadas para deliberação da DICOL. Representantes da ABHH solicitaram que conste em ata a forte discordância em relação a recomendação do item 4 – Ibrutinibe para LCM.