

Nota Técnica 102683

Data de conclusão: 27/10/2022 13:40:35

Paciente

Idade: 85 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Cacequi/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Uruguaiana

Tecnologia 102683

CID: C91.1 - Leucemia linfocítica crônica

Diagnóstico: Leucemia linfocítica crônica

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: IBRUTINIBE

Via de administração: VO

Posologia: Ibrutinibe 140 mg, 3 cp ao dia

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: IBRUTINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis no SUS esquemas com fármacos citotóxicos. Além disso, o acompanhamento expectante do caso também é uma alternativa válida.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: IBRUTINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: IBRUTINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: IBRUTINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O ibrutinibe é um inibidor irreversível da tirosina-quinase de Bruton (BTK). Ao bloquear o BTK, o ibrutinibe diminui a sobrevivência e a migração dos linfócitos B, atrasando assim a progressão do câncer. Apresenta boa biodisponibilidade via oral, com meia-vida de 4-6 horas, grande volume de distribuição e metabolismo predominantemente hepático (3). Entre seus efeitos adversos estão distúrbios da adesão plaquetária associados a sangramentos em mucosas e pele, fibrilação atrial e infecções particularmente pneumonias bacterianas e fúngicas.

Para LLC recidivada, o fármaco foi avaliado inicialmente em estudo de fase 1b-2, que incluiu 85 pacientes, a maioria dos quais considerada como tendo doença de alto risco: 51 receberam dose de 420mg ao dia e 34 receberam 840mg ao dia (4). Os efeitos tóxicos foram predominantemente de grau 1 ou 2 e incluíram diarreia transitória, fadiga e infecção do trato respiratório superior; assim, os pacientes poderiam receber tratamento prolongado com efeitos tóxicos hematológicos mínimos. A taxa de resposta geral foi a mesma no grupo que recebeu 420 mg e no grupo que recebeu 840 mg (71%), e mais 20% e 15% dos pacientes nos respectivos grupos tiveram uma resposta parcial com linfocitose.

No contexto clínico da parte autora, o uso de ibrutinibe como terapia de primeira linha no tratamento da LLC foi avaliado em dois estudos: o RESONATE-2 (5) e o Alliance A041202 (6). No primeiro, randomizaram 269 na proporção 1:1 a receber ibrutinibe 420 mg por tempo indefinido ou clorambucil 0,5-0,8 mg/Kg por até 12 ciclos, não houve cegamento (5). Atualização com seguimento mediano de 5 anos destes pacientes foi publicada em 2020 (7), o ibrutinibe foi superior ao agente alquilante oral ao demonstrar aumento da sobrevida livre de progressão (70% vs 12% em 5 anos; HR 0,14; IC95% 0,09 a 0,218) e aumento da sobrevida geral (83% vs 68% em 5 anos; HR 0,45; IC95% 0,26 a 0,76) (7). Ibrutinibe também apresentou benefício sobre qualidade de vida com maior número de pacientes atingindo melhoras clinicamente significativas na escala EQ-5D-5L (60% vs 44%). Entre as toxicidades apresentadas pelos usuários do iBTK ao longo desses anos, destacam-se diarreia (50%), tosse (36%) e fadiga (36%), além de fibrilação atrial (16%) e hipertensão arterial sistêmica (26%). Não foram descritos eventos adversos de grau 4 ou 5.

Já o estudo Alliance A041202 (6) pacientes idosos, com mais de 65 anos, sem tratamento prévio para LLC em atividade foram randomizados a receber na proporção 1:1:1 ibrutinibe, ibrutinibe + rituximabe ou rituximabe + bendamustina (6). Neste estudo, ibrutinibe apresentou benefício em sobrevida livre de progressão quando comparado com o regime de quimioimunoterapia (88% vs 74% em 2 anos; HR 0,39; IC95% 0,26 a 0,58). A sobrevida geral não foi diferente entre os grupos de intervenção utilizados (90% ibrutinibe; 95% rituximabe + bendamustina) após 2 anos de seguimento (6). Importante ressaltar que o crossover ibrutinibe era permitido em até 1 ano de progressão da doença.

Em um estudo menor, de fase 2, conduzido entre 27 pacientes com LLC, portadores da deleção do cromossomo 17p, a receber ibrutinibe (combinado ou não a rituximabe) em primeira linha (8), a sobrevida livre de progressão em 6 anos foi de 60% e a sobrevida geral 79%. Cinco pacientes (19%) descontinuaram o medicamento do estudo e receberam protocolo baseado em venetoclax (inibidor do BCL-2), e outros 5 por eventos adversos (2 = fibrilação atrial, 2 = novo tumor de diferente histologia) (8). Importante ressaltar que em análise ad-hoc do estudo CLL4 entre pacientes com LLC em atividade tratados com clorambucil, fludarabina

ou fludarabina em associação com ciclofosfamida em primeira linha, a presença de deleção do TP53 (presente em 7,6% dos pacientes ao diagnóstico) esteve associada a uma pior sobrevida livre de progressão e a uma piora da sobrevida geral (5% vs 17% PFS em 5 anos; 20% vs 59% SG 5 anos).

O medicamento ibrutinibe é produzido pela companhia farmacêutica Janssen-Cilag e comercializado em comprimidos de 140 mg em caixas de 90 e 120 comprimidos.

Patel e colaboradores (9) conduziram análise de custo efetividade, sob a perspectiva do sistema de saúde estadunidense, sendo o horizonte analítico estabelecido até o final da vida. Neste estudo foi comparado a estratégia de tratamentos sequenciais com ibrutinibe em primeira linha (1ª ibrutinibe, 2ª venetoclax + rituximabe, 3ª idelalisibe + rituximabe, 4ª ofatumumabe) com ibrutinibe em terceira linha (1ª rituximabe + bendamustina, 2ª venetoclax + rituximabe, 3ª ibrutinibe, 4ª idelalisibe + rituximabe) de tratamento. O uso de ibrutinibe em 1ª linha esteve associado a um incremento de 0,26 QALY e 0,4 LY (ano de vida adicional) e a um custo adicional de U\$ 612.000,00. A estimativa da razão de custo utilidade incremental (RCUI) foi de U\$ 2.350.041 por QALY e U\$ 1.530.000 por LY (9). Mesmo em um país de alta renda, esta RCUI extrapolou o limiar de disponibilidade a pagar usual (U\$ 150.000) substancialmente, sendo necessária redução de 73% no preço da medicação para se atingir parâmetros mais aceitáveis.

A uso desta tecnologia no Reino Unido, de acordo com o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (10), é restrito para pacientes que receberam pelo menos uma linha de tratamento prévio, apresentam deleção do cromossomo 17p ou mutação do TP53 ou incapacidade de receber quimio-imunoterapia. Adicionalmente sua incorporação só foi possível mediante acordo comercial e redução do preço da medicação (Patient Access Scheme) (10). De maneira muito semelhante o Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomenda o financiamento do ibrutinibe entre pacientes não candidatos a receber quimio-imunoterapia desde que a RCUI apresente redução para um níveis aceitáveis (11). O Scottish Medicines Consortium (SMC), por outro lado, não recomenda a sua incorporação para tratamento de LLC com deleção do 17p em primeira linha (12).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão, aumento da sobrevida geral e melhora da qualidade de vida de acordo com a escala EQ-5D-5L.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: IBRUTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Concluímos que o ibrutinibe apresenta benefício clínico sob desfechos clinicamente relevantes no cenário pleiteado pela parte autora, conforme ensaios clínicos de qualidade razoável. No entanto, apesar da eficácia acima descrita, o presente parecer considera: que o fármaco tem alto custo; que o mesmo ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; e que quando avaliado por agências regulatórias de países de mais alta renda que o Brasil (Canadá e Reino Unido) foi considerado inicialmente como tendo razão de custo-efetividade incremental além da disposição a pagar desses sistemas, e apenas incorporado mediante acordos de redução de preço. Pode-se inferir, portanto, que seu custo está além de um limiar de custo-efetividade razoável para um

país de média renda, como o Brasil. O impacto orçamentário do uso do fármaco, mesmo em decisão isolada, pode acarretar prejuízo indireto à saúde da população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

- [1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. novembro de 2019;94\(11\):1266–87.](#)
- [2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 21 de junho de 2018;131\(25\):2745–60.](#)
- [3. Ibrutinib: Drug information - UpToDate \[Internet\]. \[citado 3 de janeiro de 2022\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/ibrutinib-drug-information?search=ibrutinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~69&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/ibrutinib-drug-information?search=ibrutinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~69&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1\)](https://www.uptodate.com/contents/ibrutinib-drug-information?search=ibrutinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~69&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
- [4. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 4 de julho de 2013;369\(1\):32–42.](#)
- [5. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 17 de dezembro de 2015;373\(25\):2425–37.](#)
- [6. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med. 27 de dezembro de 2018;379\(26\):2517–28.](#)
- [7. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. Leukemia. março de 2020;34\(3\):787–98.](#)
- [8. Sivina M, Kim E, Wierda WG, Ferrajoli A, Jain N, Thompson P, et al. Ibrutinib induces durable remissions in treatment-naïve patients with CLL and 17p deletion and/or TP53 mutations. Blood. 16 de dezembro de 2021;138\(24\):2589–92.](#)
- [9. Patel KK, Isufi I, Kothari S, Davidoff AJ, Gross CP, Huntington SF. Cost-effectiveness of first-line vs third-line ibrutinib in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia. Blood. 22 de outubro de 2020;136\(17\):1946–55.](#)
- [10. 1 Recommendations | Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation | Guidance | NICE \[Internet\]. NICE; \[citado 3 de janeiro de 2022\]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429/chapter/1-Recommendations>](#)
- [11. CADTH Reimbursement Review Provisional Funding Algorithm for Chronic Lymphocytic Leukemia. :11.](#)
- [12. ibrutinib \(Imbruvica\) \[Internet\]. Scottish Medicines Consortium. \[citado 5 de abril de 2022\]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-nonsubmission-128917/>](https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-nonsubmission-128917/)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme relatório médico, a parte autora apresenta diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crônica de alto risco. O laudo descreve presença de hiperleucocitose, anemia sintomática e quadros infecciosos de repetição (embora a sua natureza ou frequência não tenham sido discriminados no laudo médico). Foi submetida a tratamento com rituximabe e altas doses de corticóide com pobre resposta. Não há relato de uso do agente oral alquilante clorambucil. Nesse contexto pleiteia o tratamento com o inibidor de tirosino quinase de Bruton (iBTK), ibrutinibe.

A leucemia linfocítica crônica é uma neoplasia maligna de linfócitos B maduros caracterizada por linfocitose (contagem absoluta de linfócitos $> 5000 \times 10^9/L$), que pode ser acompanhada por anemia, plaquetopenia, sintomas constitucionais, esplenomegalia e linfonodomegalias (1). É uma doença indolente, o que significa que nem sempre requer tratamento e muitas vezes uma conduta expectante está indicada. Cabe salientar que a LLC é a neoplasia hematológica mais comum na terceira idade e é considerada uma doença incurável, mas que pode ser controlada através de tratamento quimioterápico e de suporte adequados (1).

A indicação de tratamento em 1ª e 2ª linha, conforme consenso internacional de especialistas, requer a presença critérios de doença 'em atividade', a saber (2): hemoglobina < 10 g/dL ou plaquetas $< 100 \times 10^9 / L$ (mantendo tendência de queda - muitos casos mantém plaquetometrias estáveis por longos períodos, de maneira que muitos pacientes não necessitam tratamento automaticamente), esplenomegalia (palpável > 6 cm abaixo do gradil costal esquerdo), linfonodos muito aumentados (> 10 cm no maior eixo), linfocitose progressiva (aumento em 50% após 2 meses, ou aumento em 100% em 6 meses), complicações autoimunes (anemia hemolítica autoimune e púrpura trombocitopênica imune), acometimento extranodal sintomático, sintomas constitucionais (perda de peso $> 10\%$ em 6 meses, fadiga com ECOG 2 ou maior, febre $> 38^\circ C$ por 2 ou mais semanas, sudorese noturna com duração > 1 mês).