Nota Técnica 61947

Data de conclusão: 25/01/2022 17:12:10

Paciente

Idade: 67 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/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 Porto Alegre

Tecnologia 61947

CID: C91.1 - Leucemia linfocítica crônica

Diagnóstico: Leucemia linfocítica crônica

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

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 140mg contínuo. Tomar 2 comprimidos por dia continuamente

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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 tratamento de suporte (paliativo) também pode ser considerado uma alternativa disponível

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: IBRUTINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 33.495,28

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: IBRUTINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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 (7).
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 (8). 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.
Após a publicação dos dados acima, seguiu-se o estudo RESONATE (9), único ensaio clínico randomizado comparado que avaliou o fármaco nessa condição clínica. Trata-se de estudo multicêntrico, aberto, de fase 3, no qual 391 pacientes com LLPC ou LLC recidivante ou refratária foram randomizados para receber ibrutinibe diariamente ou o anticorpo anti-CD20 ofatumumabe. Ibrutinibe prolongou significativamente a sobrevida livre de progressão, com a mediana não atingida (menos de 50% da coorte acompanhada com desfecho durante o seguimento) em um acompanhamento mediano de 9,4 meses, em comparação com uma duração mediana da sobrevida livre de progressão de 8,1 meses com ofatumumabe. A razão de risco (RR) para progressão ou morte no grupo ibrutinibe foi de 0,22 (intervalo de confiança de 95% [IC], 0,15 a 0,32; P <0,001). A taxa de sobrevida global também foi maior no grupo de ibrutinive (RR 0,43; IC95%, 0,24 a 0,79; P=0,005), com o risco de morte reduzido em 57%. Aos 12 meses, a taxa de sobrevivência global foi de 90% no grupo ibrutinib e 81% no grupo ofatumumab em análise com correção para cruzamento entre grupos (pacientes do grupo placebo poderiam passar a usar ibrutinibe se houvesse progressão da doença). Quanto aos desfechos de segurança, 57% dos pacientes no grupo de ibrutinibe e 47% dos pacientes no grupo de ofatumumabe tiveram pelo menos um evento adverso de grau 3 ou superior.
Estudos que compararam ibrutinibe a outros tratamentos ativos somente estão disponíveis para outro contexto clínico (primeira linha de tratamento de LLC).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento do tempo livre de progressão e aumento do tempo de sobrevida global

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

Conclusão

Tecnologia: IBRUTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência proveniente de um estudo de fase 3 que demonstra eficácia do ibrutinibe quando comparado ao ofatumumabe, resultando em aumento de sobrevida livre de progressão e aumento de sobrevida global. Porém, cabe considerar que trata-se de estudo aberto e de comparação com opção terapêutica diferente da disponível no SUS.
Ainda, 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. Tees MT, Flinn IW. Chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: two faces of the same disease. Expert Rev Hematol. 2017;10(2):137–46.
2. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 1995;333(16):1052–7.
3. Marti GE, Faguet G, Bertin P, Agee J, Washington G, Ruiz S, et al. CD20 and CD5 expression in B-chronic lymphocytic leukemia. Ann N Y Acad Sci. 1992;651(1):480–3.
4. Tsang M, Parikh SA. A concise review of autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2017;12(1):29–38.
5. Rai KR, Stilgenbauer S. Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. UpToDate 2020 [Acesso em 06/05/2020]. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-chronic-lymphocytic-leukemia
6. Städler N, Shang A, Bosch F, Briggs A, Goede V, Berthier A, et al. A systematic review and network meta-analysis to evaluate the comparative efficacy of interventions for unfit patients with chronic lymphocytic leukemia. Adv Ther. 2016;33(10):1814–30.
7. Ibrutinib [Internet]. DrugBank. [cited 2019 Dec 3]. Disponível em: https://www.drugbank.ca/drugs/DB09053#reference-L1926
8. Byrd, John C et al. “Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia.” The New England journal of medicine vol. 369,1 (2013): 32-42. doi:10.1056/NEJMoa1215637
9. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2014;371(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa1400376
10. National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. Technology appraisal guidance [TA429]. Published date: 25 January 2017. Disponível em https://www.nice.org.uk/guidance/ta429/chapter/1-Recommendations
11. National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for untreated chronic lymphocytic leukaemia without a 17p deletion or TP53 mutation (terminated appraisal). Technology appraisal [TA452]. Published date: 05 July 2017. Disponível em https://www.nice.org.uk/guidance/ta452
12. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health. Imbruvica for Chronic Lymphocytic

Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (previously treated) Disponível em https://www.cadth.ca/imbruvica-chronic-lymphocytic-leukemiasmall-lymphocytic-lymphoma-previously-treated-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, paciente tem diagnóstico de leucemia linfocítica crônica (LLC). Há descrição de uso prévio de fludarabina e ciclofosfamida "de julho a dezembro de 2018", sem mais informações, e relato de atualmente apresentar doença em progressão, com sintomas B e novas linfonodomegalias. Pleiteia o uso de ibrutinibe.
O Linfoma Linfocítico de Pequenas Células (LLPC), ou a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), frequentemente consideradas diferentes apresentações clínicas da mesma doença, são as neoplasias hematológicas mais comuns na terceira idade, de característica indolente e que mais frequentemente requerem apenas vigilância ativa sem a necessidade de intervenções (1) . A LLC caracteriza-se pela proliferação e consequente acúmulo de linfócitos B no sangue, na medula óssea e em gânglios linfáticos (2,3). Embora assintomática em cerca de metade dos casos, pacientes sintomáticos podem apresentar febre, perda de peso, sudorese noturna, anemia e plaquetopenia significativas, além de aumento dos gânglios linfáticos e esplenomegalia (4). Esses pacientes são considerados imunossuprimidos pela sua doença e apresentam maior risco de infecções. Cabe salientar que a LLC é considerada uma doença incurável, mas pode ser controlada através de tratamento quimioterápico e de suporte adequados (5).
Atualmente, existem múltiplas opções farmacológicas para o tratamento de LCC, cuja indicação depende do estadiamento da doença, da sintomatologia do paciente, de marcadores genéticos e da resposta a terapêuticas previamente empregadas (1). No âmbito do Ministério da Saúde, não encontramos recomendação específica para o tratamento da LLC. Na literatura, recomenda-se usualmente o esquema R-FC (rituximabe, fludarabina e ciclofosfamida) como primeira linha de tratamento a pacientes com doença ativa, sem deleções TP53, relativamente jovens (menos de 65 anos) e sem comorbidades maiores (1,6). Tendo em vista a característica incurável da condição, ou seja, que virtualmente todos os pacientes terão recidivas, avalia-se a eficácia do tratamento por meio da resposta inicial, completa ou parcial, e do período ganho de sobrevida livre de progressão de doença. Em caso de boa resposta terapêutica, pode-se inclusive realizar retratamento com os mesmos esquemas anteriores (5).