

Nota Técnica 71931

Data de conclusão: 08/04/2022 14:54:18

Paciente

Idade: 69 anos

Sexo: Feminino

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: Juízo Federal da 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 71931

CID: C91.1 - Leucemia linfocítica crônica

Diagnóstico: Leucemia linfocítica crônica

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico, hemogramas completos realizados ao longo do segundo semestre de 2021 e citometria de fluxo de sangue periférico.

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, tomar 3 comprimidos por dia, uso contínuo.

Uso contínuo? Sim

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: 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 (3). Entre seus efeitos adversos estão distúrbios da adesão plaquetária associados a sangramentos em mucosas e pele, fibrilação atrial e infecções com aumento de risco de 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.

Após a publicação dos dados acima, seguiu-se o estudo RESONATE (5), 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 ibrutinibe (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 da sobrevida geral e sobrevida livre de progressão.

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. 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
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. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 17 de julho de 2014;371(3):213–23.
6. Overview | Ibrutinib for untreated chronic lymphocytic leukaemia without a 17p deletion or TP53 mutation (terminated appraisal) | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 3 de janeiro de 2022]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta452>
7. 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>
8. Imbruvica for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (previously treated) - Details | CADTH [Internet]. [citado 3 de janeiro de 2022]. 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: A parte autora é paciente do sexo feminino de 67 anos que apresenta diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crônica pelo menos desde outubro de 2020. Tendo recebido como tratamento prévio o agente oral alquilante Clorambucil. Em avaliação com hemograma completo datado de 14/10/2021 apresenta anemia com Hb 9,7, leucocitose 18.880/mcL às custas de linfócitos maduros e plaquetometria em níveis adequados 151 mil. Em avaliação com exame de imagem, apresenta conglomerado linfonodal em retroperitônio que apresenta 4,6 cm no maior diâmetro.

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 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 $< 10 \text{ g/dL}$ ou plaquetas $< 100 \times 10^9 / L$ (mantendo tendência de queda - muitos casos mantêm plaquetometrias estáveis por longos períodos, de maneira que muitos pacientes não necessitam tratamento automaticamente), esplenomegalia (palpável $> 6 \text{ cm}$ abaixo do gradil costal esquerdo), linfonodos muito aumentados ($> 10 \text{ cm}$ no maior eixo), linfocitose progressiva (aumento em 50% após 2 meses, ou aumento em 100% em 6 meses), complicações auto-imunes (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 $> 38^\circ\text{C}$ por 2 ou mais semanas, sudorese noturna com duração $> 1 \text{ mês}$).