Nota Técnica 91590

Data de conclusão: 23/08/2022 14:20:26

Paciente

Idade: 67 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Gravataí/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 91590

CID: C91.1 - Leucemia linfocítica crônica

Diagnóstico: Leucemia linfocítica crônica

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): relatório médico, prontuário médico e exames complementares adequados

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ACALABRUTINIBE

Via de administração: VO

Posologia: Acalabrutinibe 100 mg - tomar 1 comprimido por via oral de 12/12 horas.

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: ACALABRUTINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis no SUS esquemas com fármacos citotóxicos, radioterapia e terapia paliativa/medidas de suporte.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ACALABRUTINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 36.885,29

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ACALABRUTINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ACALABRUTINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O acalabrutinib é um inibidor da tirosino-kinase de Bruton, utilizado no tratamento de linfomas não Hodgkin, como o Linfoma de Células do Manto e a Leucemia Linfocítica Crônica. Ele inibe de maneira seletiva a BTK, sem inibir outras tirosino-kinases, relacionadas a efeitos adversos desta classe de medicamentos. Importante ressaltar também que esta classe de medicamentos tem tratamento de duração indefinida, ou seja, deve ser mantido até progressão da doença ou efeito adverso inaceitável (3).
Em um estudo de fase II (portanto não comparado), que envolveu 135 pacientes com LLC submetidos a pelo menos uma linha de tratamento prévio a diferentes doses do medicamento, o tempo mediano de uso do medicamento foi de 41 meses, sendo atingido controle da doença em 88% (IC 95 81-93%) dos pacientes arrolados. A sobrevida livre de eventos destes pacientes (morte, progressão, refratariedade) em 45 meses foi de 58% (IC 95 48-67%). Efeitos adversos maiores (grau 3 ou mais) ocorreram em 66% dos pacientes sendo eles neutropenia, pneumonia, hipertensão, anemia e diarreia (4,5).
Estudo de fase 3 (6), que contou com 533 pacientes com LLC com doença recaída/refratária, ainda não teve seus dados publicados em periódico revisado por pares. Dados divulgados em congresso apresentados por Hillmen e colaboradores demonstraram que o Acalabrutinib é não-inferior ao Ibrutinib (outro inibidor de BTK) no desfecho sobrevida livre de progressão. Neste estudo ambos os tratamentos apresentaram uma sobrevida livre de progressão mediana de 38,4 meses. Além de ter reduzido a incidência de fibrilação atrial em ~ 7% (9 vs 16%), outros eventos adversos como infecções e progressão para linfoma difuso foram semelhantes entre os dois medicamentos (6).
Outro estudo, ASCEND (7), randomizou 398 pacientes portadores de LLC submetidos a pelo menos uma linha de terapia prévia a receber acalabrutinib ou escolha do investigar (as opções eram a combinação de Rituximabe e Idelalisib ou Rituximabe e Bendamustina). A taxa de resposta geral foi semelhante entre os dois braços do estudo (81% vs 78%, p = 0,22). O uso de acalabrutinibe apresentou benefício de sobrevida livre de progressão em 1 ano de seguimento, HR 0,31 (IC95% 0,2-0,49, p < 0,001) (7), para o desfecho sobrevida geral não houve diferença significativa.
Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA publicada em junho de 2022, e baseado nos dados da prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.
O NICE (National Institute for Health and Care Excellence, da Inglaterra) e o SMC (Scottish Medicines Consortium, da Escócia) recomendam a incorporação entre pacientes com LLC em recaída de maneira muito semelhante, mediante fornecimento da medicação através de acordo comercial (8,9).
Em análise de custo efetividade conduzida pelo Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, acalabrutinibe foi comparado com agentes alternativos para o manejo de LLC (10). Considerando um limiar de U$ 50,000 / QALY ganho, acalabrutinib foi dominado por duas alternativas (Rituximab + Venetoclax e Rituximab + Bendamustina) sugerindo-se uma redução de preço de até 82% no preço da medicação necessária para atingir um perfil de custo-efetividade aceitável para o sistema. Quando comparado com Ibrutinib, alternativa de mesma classe farmacêutica, acalabrutinib mostrou-se dominante (10). Nenhum dos comparadores,

(Venetoclax + Rituximabe, Idelalisib + Rituximabe, Bendamustina + Rituximabe, Ibrutinib) está disponível no SUS, considerando o reembolso da APAC para Leucemias Linfocíticas Crônica (03.04.03.006-6).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão quando comparado com ibrutinibe e idelalisibe combinado com rituximabe.

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

Conclusão

Tecnologia: ACALABRUTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O parecer desfavorável baseia-se fundamentalmente em dois aspectos: inicialmente, cabe considerar que este tratamento, por mais que seja bem tolerado, não é inócuo, com risco de fibrilação atrial cerca de 9% além de imunossupressão adicional. Adicionalmente, o tratamento, que quando usado deve ser empregado de maneira contínua (exposição mediana de 41 meses) (2-3), apresenta alto custo e provável perfil de custo-efetividade desfavorável: países de renda mais alta que o Brasil apenas optaram pelo uso/reembolso do medicamento após acordos comerciais de redução do preço do medicamento. Assim, embora não estejam disponíveis análises de custo efetividade para o cenário nacional, é razoável supor que o mesmo apresente razão de custo-efetividade incremental acima do que seja considerado adequado para a sustentabilidade do SUS. O alto impacto orçamentário do fármaco, mesmo em decisão isolada, poderá trazer prejuízos indiretos 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. Acalabrutinib: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 22 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/acalabrutinib-drug-information?search=acalabrutinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~15&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
4. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 28 de janeiro de 2016;374(4):323–32.
5. Byrd JC, Wierda WG, Schuh A, Devereux S, Chaves JM, Brown JR, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. Blood. 9 de abril de 2020;135(15):1204–13.
6. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First

Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1o de novembro de 2021;39(31):3441–52.
7. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1o de setembro de 2020;38(25):2849–61.
8. 1 Recommendations | Acalabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 15 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta689/chapter/1-Recommendations
9. acalabrutinib (Calquence) [Internet]. Scottish Medicines Consortium. [citado 15 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/acalabrutinib-calquence-abb-smc2348/
10. 10211AcalabrutinibCLL fnEGR REDACTABBREV EC Post17Nov2020 final.pdf [Internet]. [citado 15 de junho de 2022]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10211AcalabrutinibCLL fnEGR REDACTABBREV EC Post17Nov2020 final.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O caso em tela é paciente portador de Leucemia Linfocítica Crônica, diagnóstico este estabelecido em 2010. Desde então apresentou indicação de terapia em duas ocasiões, primeiro em 2015 quando recebeu o protocolo FCR (combinação de fludarabina, ciclofosfamida, rituximabe) este complicado por citopenias. Em setembro de 2021, tornou a apresentar indicação de tratamento, recebeu então tratamento baseado em Clorambucil, no entanto, não apresentou resposta clínica adequada, segundo laudo, mantendo esplenomegalia e demanda de transfusões.
A leucemia linfocítica crônica é uma neoplasia maligna de linfócitos B maduros caracterizada por linfocitose (contagem absoluta de linfócitos > 5000 x 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 demais linhas subsequentes, conforme consenso internacional de especialistas, requer a presença critérios de doença 'em atividade', a saber (2): hemoglobina < 10 g/dL ou plaquetas < 100 x 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 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 > 38ºC por 2 ou mais semanas, sudorese noturna com duração > 1 mês).