Nota Técnica 303419

Data de conclusão: 21/01/2025 18:59:38

Paciente

Idade: 72 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: 8ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 303419

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 - Tomar 3 comprimidos ao dia, até progressão da doença.

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, radioterapia e terapia paliativa/medidas de suporte. Recentemente o medicamento Rituximabe foi incorporado ao SUS para tratamento de pacientes com LLC.

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: -

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 particularmente pneumonias bacterianas e fúngicas.
Para LLC recidivada ou refratária, 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. Em 26 meses, a taxa de sobrevida livre de progressão estimada foi de 75% e a taxa de sobrevida global foi de 83%.
Após a publicação dos dados acima, seguiu-se o estudo RESONATE (5). 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 controle 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.
Continuação do estudo RESONATE (6) mostrou que, após um período mediano de seguimento de 65,3 meses, o grupo de pacientes com LLC refratária/recidivada que recebeu ibrutinibe mostrou resultados superiores em relação ao grupo tratado com ofatumumabe. A sobrevida mediana livre de progressão (SLP) permaneceu significativamente mais longa para pacientes randomizados para ibrutinibe versus ofatumumabe (44,1 vs 8,1 meses; hazard ratio [HR]: 0,148; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,113-0,196; P?.001). O benefício da PFS com ibrutinibe vs ofatumumabe foi preservado na população genômica de alto risco com del(17p), mutação TP53, del(11q) e/ou status de IGHV (gene de cadeia pesada de imunoglobulina) não mutado (PFS mediana 44,1 vs 8,0 meses; FC: 0,110; IC 95%: 0,080-0,152), o que representou 82% dos pacientes. A taxa de resposta global com ibrutinibe foi de 91% (resposta

completa/resposta completa com recuperação incompleta da medula óssea, 11%). Apenas 16% interromperam o ibrutinibe por causa de eventos adversos.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
IBRUTINIBE	140 MG CAP13 DURA CT FR PLAS OPC X 90		R$39.519,96	R$ 513.759,48

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

A partir da prescrição médica fornecida no processo e da consulta ao índice PMVG (acrescido 17% ICMS) da tabela CMED atualizada em março de 2024 foi elaborada a tabela acima. 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 (7) 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) (8), 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) (8). 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 (9).

O Scottish Medicines Consortium (SMC), por outro lado, não recomenda a sua incorporação para tratamento de LLC com deleção do 17p em primeira linha (10).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão e aumento da sobrevida geral quando comparados com anticorpo monoclonal anti-CD20.

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

Conclusão

Tecnologia: IBRUTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Trata-se de um paciente idoso com diagnóstico de LLC refratário à uma linha de tratamento disponível no SUS. Embora haja 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, cabe considerar que trata-se de estudo aberto e de comparação com opção terapêutica diferente da disponível no SUS. Embora o laudo médico afirme que não há outras opções no SUS para o tratamento da enfermidade, no contexto do paciente, não fica claro o motivo da não associação de outros quimioterápicos disponíveis ainda que em doses ajustadas para o perfil do paciente.

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. Munir T el al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of followup on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Am J Hematol. 2019;94(12):1353.

7. 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.
8. 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
9. CADTH Reimbursement Review Provisional Funding Algorithm for Chronic Lymphocytic Leukemia. :11.
10. 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/

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme relatório médico, a parte autora apresentou diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crônica em 26/10/2023. Realizou imunofenotipagem de sangue periférico em 21/11/2023. Segundo laudo, o paciente está apresentando doença refratária aos protocolos quimioterápicos instituídos. Contudo, mesmo laudo descreve uso de apenas um esquema (Clorambucil associado à prednisona) sem resposta por apresentar doença avançada e volumosa. Ainda afirma que o paciente possui doença agressiva e não apresenta performance para o esquema FCR (Fludarabina, Ciclofosfamida, Rituximabe). Nesse contexto, pleiteia o tratamento com o inibidor de tirosino quinase de Bruton Ibritunibe.
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 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 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).