Nota Técnica 348541

Data de conclusão: 15/05/2025 19:25:28

Paciente

Idade: 69 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Canoas/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 B do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 348541

CID: C91.1 - Leucemia linfocítica crônica

Diagnóstico: C91.1 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: ibrutinibe 140 mg, tomar 3 comprimidos ao dia, 90 comprimidos/mês,

uso contínuo

Posologia: ibrutinibe 140 mg, tomar 3 comprimidos ao dia, 90 comprimidos/mês, uso contínuo

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: quimioterapia citotóxica ou tratamento de suporte clínico exclusivo

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: Efetividade, eficácia e segurança:
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 (4). 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.
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 pacientes para receber ibrutinibe ou clorambucil 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 clorambucil ao demonstrar aumento da sobrevida livre de progressão (70% vs 12% em 5 anos; HR 0,14; IC 95% 0,09 a 0,218) e aumento da sobrevida geral (83% vs 68% em 5 anos; HR 0,45; IC 95% 0,26 a 0,76) (7). O 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 ibrutinibe 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.
No estudo Alliance A041202 (6) foram randomizados pacientes idosos, com mais de 65 anos, sem tratamento prévio para LLC em atividade para receberem 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; IC 95% 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 BCL2), 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) independentemente do regime terapêutico utilizado (9).
No seu relatório, a CONITEC realizou ampla busca na literatura científica para avaliar se o ibrutinibe é eficaz, seguro, eficiente e viável economicamente para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas (1). Foram realizadas buscas no PubMed/MEDLINE,

Embase, Cochrane Library e LILACS, além da busca manual, considerando ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas de ibrutinibe para o tratamento de pacientes com LLC RR. Foram incluídos dois estudos, sendo um ECR e uma revisão sistemática com meta-análise indireta. O ECR identificou maior eficácia do ibrutinibe em relação ao comparador selecionado (i.e rituximabe), (sobrevida global: HR 0,446 [IC 95% 0,221–0,900], sobrevida livre de progressão: HR 0,180 [IC 95% 0,105–0,308] e taxa de resposta global: 53,8% vs 7,4%, p<0,0001) e semelhança no perfil de segurança, apesar da ausência do reporte de parâmetros estatísticos (eventos adversos gerais 99% vs 90,4% e grau 3/4 82,7% vs 59,6%). Paralelamente, a revisão sistemática identificou maior eficácia para o ibrutinibe em relação ao grupo que recebeu tratamentos escolhidos pelo médico, tanto para sobrevida global (HR 0,25 [IC 95%, 0,12-0,54), quanto para sobrevida livre de progressão (HR 0,06 [IC 95%, 0,04-0,11]). A qualidade de evidência, conforme avaliação realizada pelo sistema GRADE, variou de baixa a moderada a depender dos comparadores e desfechos avaliados.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
IBRUTINIBE	140 MG CAP13 DURA CT FR PLAS OPC X 90		R$ 40.703,65	R$ 529.147,45

* 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.

O ibrutinibe é produzido pela empresa Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Imbruvica® na forma farmacêutica de cápsulas de 140 mg e vendido em embalagens de 90 e 120 unidades. A partir da prescrição médica fornecida no processo e de consulta à tabela CMED atualizada em abril de 2025 foi elaborada a tabela acima.

No seu relatório, a CONITEC descreveu avaliação econômica do uso de ibrutinibe em pacientes com LLC RR que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas (1). O demandante realizou uma análise de custo-efetividade/utilidade utilizando uma análise de sobrevida particionada comparando ibrutinibe à escolha do médico, para um horizonte temporal de 17 anos. A incorporação do ibrutinibe ao SUS geraria uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R$ 147.467 e R$ 115.051, respectivamente, para cada AVAQ ganho e ano de vida ganho. Os pareceristas do NATS realizaram uma análise adicional para um horizonte temporal de 30 anos e excluindo a sobreposição da taxa de mortalidade sobre a sobrevida global obtendo os seguintes resultados: RCEI de R$ 110.638/ano de vida ganho e R$ 140.832/AVAQ ganho. O demandante também apresentou uma avaliação de impacto orçamentário, que utilizou a população por demanda aferida, com base em dados extraídos do DATASUS, identificando uma população elegível que variou de 463 no primeiro ano a 1.365 no quinto ano da análise, demonstrando para o cenário base um impacto orçamentário variando de R$ 17 milhões no primeiro ano a R$ 57 milhões no quinto ano, totalizando um impacto orçamentário acumulado em cinco anos de R$ 183 milhões. Para os cenários alternativos, o

impacto orçamentário acumulado foi de R$ 144,5 milhões e R$ 202,6 milhões para os cenários alternativos 1 e 2, respectivamente.
Ainda, na consulta pública deste relatório de recomendação novo desconto foi proposto pelo demandante para incorporação de ibrutinibe, de 62,1382% em relação ao PMVG 0% (R$ 415,71/comprimido). Com isso, uma possível incorporação do ibrutinibe geraria uma RCEI de R$ 107.579/ano de vida ganho e R$ 136.937/AVAQ ganho, ainda acima do limiar de disposição a pagar para doenças graves (R$ 120.000/AVAQ ganho). Além disso, esse novo preço proposto geraria um impacto orçamentário incremental de R$ 17.087.946,72 no primeiro ano e um total acumulado de R$ 177.808.462,93 em cinco anos da análise.
O uso desta tecnologia no Reino Unido, de acordo com o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (10), é recomendado nas seguintes condições: pacientes que receberam pelo menos uma linha de tratamento prévio, e aqueles que 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 Canada´s Drug Agency recomenda o financiamento do ibrutinibe entre pacientes não candidatos a receber quimio-imunoterapia, desde que a RCUI apresente redução para um níveis aceitáveis (11).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão e aumento da sobrevida geral para tratamento em primeira linha do LCC.

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

Conclusão

Tecnologia: IBRUTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência científica disponível aponta benefício clínico para os desfechos de eficácia: sobrevida global e sobrevida livre de progressão do ibrutinibe em relação ao outros tratamentos em pacientes com LLC. Adicionalmente, o perfil de segurança desta intervenção parece ser semelhante às alternativas de tratamento.
No entanto, o fármaco pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do fármaco em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) já realizou sua avaliação para o tratamento da LLC RR, e emitiu parecer de não incorporação. Na sua decisão final, os membros do Comitê de Medicamentos da CONITEC consideraram que a tecnologia avaliada se manteve acima do limiar de custo-efetividade e, portanto, não custo-efetiva.
Embora o caso em tela verse sobre a utilização do ibrutinibe como tratamento de primeira linha para LLC — uma indicação distinta da avaliada pela CONITEC —, a ausência de análise econômica específica não impede que se considere, de forma plausível, que o medicamento também não se revele custo-efetivo nesse contexto, dadas as características de preço e

efetividade que se mantêm similares. Dessa forma, é presumível que o cenário de ineficiência econômica observado na linha subsequente também se aplique ao uso inicial da tecnologia no SUS.
Finalmente, o impacto orçamentário da terapia pleiteado, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a 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. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ibrutinibe no tratamento de pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas. Relatório Recom No 900 [Internet]. maio de 2024; Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/ibrutinibe-no-tratamento-de-pacientes-com-leucemia-linfocitica-cronica-recidivada-ou-refrataria-llc-rr-que-sao-inelegiveis-ao-tratamento-com-analogos-de-purinas
2. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. novembro de 2019;94(11):1266–87.
3. 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.
4. Ibrutinib: Drug information - UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/ibrutinib-drug-information?search=ibrutinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1%7E70&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
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. 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. Gonzalez D, Martinez P, Wade R, Hockley S, Oscier D, Matutes E, et al. Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1o de junho de 2011;29(16):2223–9.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Recommendations | Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2017 [citado 25 de abril de 2025]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta429/chapter/1-Recommendations
11. Canada´s Drug Agency. Provisional Funding Algorithm - Indication: Chronic lymphocytic leukemia. janeiro de 2025;

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Justificativa para prescrição
Conforme documentos apresentados pela parte (Evento 1, LAUDO8; Evento 9, LAUDO6), trata-se de paciente do sexo masculino, 67 anos, portador de leucemia linfocítica crônica (LLC). O diagnóstico foi realizado por meio de imunofenotipagem de sangue periférico em dezembro de 2024. Encontra-se no estádio RAI-III (alto risco) e ECOG 2. Apresenta-se sintomático e com progressão da doença, com cansaço, prostração e perda de peso. Até o momento, não realizou nenhum tratamento, pois, segundo o relatório médico, a quimioterapia com fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe, disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde, está contraindicada devido à sua idade e à comorbidade cardiológica (Evento 9, PET1, Página 2). Ressalta-se que, nos relatórios médicos apresentados, não foi explicitada qual comorbidade cardiológica a parte apresenta. Exames complementares de tomografia computadorizada de tórax e abdome (Evento 9, PADM8), realizados em novembro de 2024, evidenciaram a presença de múltiplas linfonodomegalias na cavidade abdominal e no mediastino, além de esplenomegalia (baço com dimensões aumentadas). Neste contexto, pleiteia ibrutinibe para tratamento de primeira linha para LLC por período indeterminado.
A LLC 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 (2). 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 (2).
A indicação de tratamento em 1ª e 2ª linha, conforme consenso internacional de especialistas, requer a presença critérios de doença ‘em atividade’, a saber (3): 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).