

Nota Técnica 349540

Data de conclusão: 19/05/2025 12:12:46

Paciente

Idade: 76 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pelotas/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 Pelotas

Tecnologia 349540

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 140mg - Uso contínuo. Tomar 3 cp ao dia ou Ibrutinibe 420mg - Uso contínuo. Tomar 1 cp ao dia

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. 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: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: IBRUTINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: IBRUTINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O ibrutinibe (iBTK) é um inibidor irreversível da tirosina-quinase de Bruton (BTK). Ao bloquear a BTK, o ibrutinibe diminui a sobrevivência e a migração dos linfócitos B, atrasando assim a progressão do câncer. Apresenta boa biodisponibilidade via oral, tanto que a única formulação disponível é em cápsulas, tem 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 420 mg ao dia e 34 receberam 840 mg 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.

O uso de ibrutinibe como terapia de primeira linha no tratamento da LLC foi avaliado em dois estudos: o RESONATE-2 (6) e o Alliance A041202 (7). No primeiro, randomizaram 269 pacientes para receber ibrutinibe 420 mg por tempo indefinido ou clorambucil 0,5-0,8 mg/Kg por até 12 ciclos, sem cegamento (6). Atualização com seguimento mediano de 5 anos destes pacientes foi publicada em 2020 (8). 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) (8). O ibrutinibe também apresentou benefício sobre qualidade de vida com maior número de pacientes atingindo melhora clinicamente significativa 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.

Já o estudo Alliance A041202 (7) randomizou 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 (7). 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 (7). 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 (9), 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 BCL-2), e outros 5 por eventos adversos (2 = fibrilação atrial, 2 = novo tumor de diferente histologia) (9). 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).

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 (3). 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.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
IBRUTINIBE	140 MG COM REV37 CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 30		R\$ 12.983,61	R\$ 480.393,57

* 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, $PMVG = PF \times (1 - CAP)$. 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 julho de 2024 foi elaborada a tabela acima.

O relatório da CONITEC avaliou a economia do uso do ibrutinibe em pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivada ou refratária que não podem usar análogos de purinas (3). O estudo comparou o ibrutinibe à escolha do médico em um horizonte de 17 anos, mostrando que a incorporação ao SUS resultaria em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 147.467 por ano de vida ganho e R\$ 115.051 por AVAQ ganho. Análises adicionais para 30 anos e ajustadas para a taxa de mortalidade indicaram RCEIs de R\$ 110.638 por ano de vida ganho e R\$ 140.832 por AVAQ ganho. O impacto orçamentário estimado, baseado na população elegível do DATASUS, variaria de R\$ 17 milhões no primeiro ano a R\$ 57 milhões no quinto ano, totalizando R\$ 183 milhões em cinco anos.

O uso desta tecnologia no Reino Unido, de acordo com o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [\(10\)](#), 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) [\(10\)](#). 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 níveis aceitáveis [\(11\)](#). O Scottish Medicines Consortium (SMC), por outro lado, não recomenda a sua incorporação para tratamento de LLC com deleção do 17p em primeira linha [\(12\)](#).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão, aumento da sobrevida geral e taxa de resposta ao tratamento.

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 em sobrevida global do ibrutinibe em relação a 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 pleiteado, e emitiu parecer preliminar 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.

Finalmente, o impacto orçamentário da terapia pleiteada, 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. 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. 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 de Recomendação N° 900. 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>

4. Ibrutinib: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 29 de julho de 2024]. 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

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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. março de 2020;34(3):787–98.

9. 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.

10. 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 29 de julho 2024]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429/chapter/1-Recommendations>

11. CADTH Reimbursement Review Provisional Funding Algorithm for Chronic Lymphocytic Leukemia. :11.

12. ibrutinib (Imbruvica) [Internet]. Scottish Medicines Consortium. [citado 29 de julho de 2024]. 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 documentação médica disponibilizada, a parte autora é portadora de leucemia linfocítica crônica (LLC) (CID10 C91.1), com diagnóstico em 2018. Não foi submetida à terapia até o ano de 2022, quando apresentou sintomas constitucionais como aumento de linfonodos disseminados, aumento do baço, perda de peso, sudorese noturna e febre. Como comorbidade, é também portador de hiperplasia prostática, hipertensão arterial, diabetes mellitus e hipotireoidismo. Submetido previamente à lobectomia por neoplasia de pulmão. Para o tratamento da LLC, iniciou uso de clorambucil, sem resposta ao tratamento e, posteriormente, com rituximabe, obtido via judicial, com grave reação infusional a este último, o

que contraindicou o seguimento do tratamento com este medicamento. O laudo médico mais recente, de 24/07/2024, informa que a parte autora encontra-se hospitalizada, novamente em uso de clorambucil em pulsoterapia por quadro de aumento de leucócitos, sem melhora após 7 dias de tratamento. A leucometria não foi informada. Nesse contexto, pleiteia ibrutinibe como tratamento de terceira linha.

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 de 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 e púrpura trombocitopênica), 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 mês).