

Nota Técnica 350437

Data de conclusão: 20/05/2025 14:53:06

Paciente

Idade: 84 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: Juízo Federal da 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 350437

CID: C91.1 - Leucemia linfocítica crônica

Diagnóstico: C91.1 Leucemia linfoblástica 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 420mg - Uso contínuo. Tomar 1cp ao dia. Ou Ibrutinibe

140mg - Uso contínuo. Tomar 3cp ao

Posologia: Ibrutinibe 420mg - Uso contínuo. Tomar 1cp ao dia.

Ou

Ibrutinibe 140mg - Uso contínuo. Tomar 3cp 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, 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: 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.

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 (5). 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 (6). 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 (7) 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.

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.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
IBRUTINIBE	140 MG CAP7 DURA CT FR PLAS OPC X 90		R\$ 40.703,65	R\$ 284.925,55

* 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, $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$. 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 setembro de 2024 foi elaborada a tabela acima. O medicamento ibrutinibe é produzido pela companhia farmacêutica Janssen-Cilag e comercializado em comprimidos de 140 mg, 420 mg e 560 mg em caixas de 30, 90 e 120 comprimidos.

No seu relatório, a CONITEC descreveu avaliação econômica do uso de ibrutinibe em pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivada ou refratária (LLC RR) e inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas (3). 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.

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: 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 Recomendada

Conclusão

Tecnologia: IBRUTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Trata-se de um paciente idoso com diagnóstico de LLC sem resposta adequada a uma linha de tratamento disponível no SUS. Laudo complementar apresentado refere uso de tratamentos disponíveis no SUS sem maiores especificações.

A evidência científica disponível aponta benefício clínico para os desfechos de eficácia: sobrevida global e sobrevida livre de progressão e taxa de resposta 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 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 24 de setembro 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. 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. 7. Munir T et 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. 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 24 de setembro de 2024]. 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 24 de setembro 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 laudo médico, a parte autora, de 82 anos, é portadora de Leucemia Linfocítica Crônica com apresentação de Linfoma Linfocítico de Pequenas Células B (CID-10: C91.1). Paciente iniciou investigação clínica por apresentar desconforto abdominal em junho de 2024 sendo evidenciando massa abdominal compatível com Linfoma Linfocítico Crônico / Leucemia Linfocítica Crônica confirmado por Imunofenotipagem de Sangue Periférico. Realizada pesquisa de IGHV não mutado e TP53 ausente. Atualmente mantendo tratamento com Ciclofosfamida e Prednisona sem resposta adequada. Nesse contexto, pleiteia o tratamento com o inibidor de tirosina quinase de Bruton ibrutinibe.

A leucemia linfocítica crônica (LLC) 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, 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 $< 10 \text{ g/dL}$ 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 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 $> 1 \text{ mês}$).