Nota Técnica 351354

Data de conclusão: 21/05/2025 17:22:57

Paciente

Idade: 60 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: B do 2° Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 351354

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: via oral

Posologia: ibrutinibe 140mg, tomar 3 comprimidos 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.

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 (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 SLP 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.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
IBRUTINIBE	140 MG CAP12 DURA CT FR PLAS OPC X 90		R$ 40.703,65	R$ 488.443,80

* 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 outubro 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 1 e 2, o impacto orçamentário acumulado foi de R$ 144,5 milhões e R$ 202,6 milhões, 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) (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 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 Recomendada

Conclusão

Tecnologia: IBRUTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência científica disponível aponta benefício clínico em sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta. No entanto, embora o laudo médico afirme ausência de eficácia aos esquemas utilizados disponíveis no SUS, não fica claro o motivo da não associação de fludarabina (análogo de purina), ainda que em doses ajustadas para o perfil do paciente. Dessa forma, falta a devida caracterização de inelegibilidade para o tratamento com análogo de purina, disponível no SUS, cenário explorado pela CONITEC.
Mesmo no cenário avaliado pelo órgão, o fármaco pleiteado tem 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 e motivo pelo qual foi emitido parecer desfavorável. Da mesma forma, 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.

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 Nº 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 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.
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: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, ATESTMED6), a parte autora, foi diagnosticada com leucemia linfocítica crônica com apresentação de linfoma linfocítico de pequenas células B, em 2015, confirmado por imunofenotipagem de sangue periférico. Na época, realizado esquema com rituximabe, ciclofosfamida e prednisona. Desde 2022, vem monitorando progressão clínica. Atualmente, apresenta anemia, plaquetopenia,

esplenomegalia e linfonodomegalias. Sendo assim, foi realizada pesquisa de status mutacional com IGHV não mutado e TP53 ausente. Atualmente, mantendo tratamento com clorambucil e prednisona sem resposta adequada. Nesse contexto, pleiteia tratamento com ibritunibe.
A leucemia linfocítica crônica (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 (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 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 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).