

**NOTA TÉCNICA Nº 59**

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Juiz Carlos Augusto Gomes Correia da
7ª Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza
Número do processo: 0179899-20.2017.8.06.0001
Data: 14/11/2017

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas-----	2
3. Eficácia do tratamento e evidências científicas-----	2-5
4. Sobre o registro pela ANVISA-----	5
5. Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC -----	5
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	5
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	5
8. Custo da medicação -----	6
9. Conclusões -----	6-7
10. Referências -----	7



1) Tema:

Uso da ibrutinibe (Imbruvica®) para o tratamento de pacientes que apresentam Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) que receberam no mínimo um tratamento anterior.

2) Considerações teóricas

Trata-se de nota técnica quanto ao uso de ibrutinibe (Imbruvica®) para paciente com diagnóstico de Linfocítico/leucemia linfocítica crônica CID C91.1(LLC), doença clonal da medula óssea, resultante da proliferação de células linfoides maduras.

3) Eficácia do medicamento e evidências científicas

O ibrutinibe (Imbruvica®) é uma pequena molécula potente inibidora da tirosina quinase de Bruton (BTK). O ibrutinibe forma uma ligação covalente com um resíduo de cisteína (Cys-481) no sítio ativo da BTK, levando a inibição prolongada da atividade enzimática da BTK. A BTK, um membro da família Tec quinase, é uma importante molécula de sinalização do receptor antigênico da célula B (BCR) e vias de receptor de citocina. A via BCR está envolvida na patogênese de várias malignidades de células B, incluindo linfoma de células do manto (LCM), linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular e LLC de células B. O papel central da BTK na sinalização pelos receptores de superfície de células B resulta na ativação de vias necessárias para circulação de células B, quimiotaxia e adesão. Estudos pré-clínicos demonstraram que ibrutinibe inibe a proliferação e a sobrevivência de células B malignas in vivo, bem como a migração celular e a adesão ao substrato in vitro. É indicado para o tratamento de pacientes adultos com LCM que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe, para o tratamento de pacientes que apresentam Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) que receberam no mínimo um tratamento anterior e



para o tratamento de pacientes com Macroglobulinemia de Waldenström (MW), que receberam no mínimo um tratamento anterior para a patologia. A dose recomendada de ibrutinibe para LLC/LLPC é de 420 mg (três cápsulas de 140 mg) via oral uma vez ao dia.

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia do sistema linfo-hematopoético com características epidemiológicas peculiares que a distinguem de outras leucemias em muitos aspectos. É a leucemia mais frequente nos países ocidentais, ocupando 22% a 30% de todas as leucemias do adulto, sendo extremamente rara nos países asiáticos.

Estudo epidemiológico na LLC é particularmente dificultado devido a características inerentes à própria doença. Muitos pacientes são assintomáticos ou têm evolução clínica indolente e não requerem tratamento ou internação. Assim, supõe-se que os dados relatados possam estar subestimados. A etiologia da LLC é ainda desconhecida; alguns fatores ambientais são aventados, porém as associações não são consistentes. A favor da causa genética são as observações de famílias com dois ou mais casos de LLC (LLC familiar) e as constatações de frequência aumentada de outras doenças linfoproliferativas crônicas (DLPC) e outros tumores sólidos nos parentes de primeiro e segundo grau desses pacientes.

Nos EUA, de acordo com dados obtidos pelo registro de SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), a incidência estimada é de 1%-2% na população geral ou 3,7 casos/100.000/ano, compreendendo 25% a 30% das leucemias. Não foram encontradas na literatura estimativas da prevalência no Brasil.

O diagnóstico de LLC requer a presença de pelo menos 5×10^9 Linfócitos B / L no sangue periférico. A clonalidade dos linfócitos B circulantes precisa ser confirmada por citometria de fluxo. As células de leucemia encontradas no esfregaço de sangue são caracteristicamente pequenas, linfócitos maduros com uma estreita fronteira de citoplasma e um núcleo denso sem discernimento de nucleolos e com cromatina parcialmente agregada. Essas células podem ser encontradas misturadas com células maiores ou atípicas, células escavadas ou prófilócitos, que podem



compreender até 55% dos linfócitos sanguíneos. Encontrar polyphocytes em excesso favoreceria o diagnóstico de leucemia pro-hemocotica (PLL de células B). Sombras nucleares de Gumprecht, ou células de manchas, encontrados como detritos celulares, são outras características morfológicas encontradas na LCC. LCC pode ser suspeitada em adultos saudáveis que têm um aumento absoluto nos linfócitos clonais B, mas com menos de $5 \times 10^9 / L$ de linfócitos B no sangue. No entanto, em a ausência de linfadenopatia ou organomegalia (conforme definido por exame físico ou tomografia computadorizada), citopenias ou doenças relacionadas sintomas, a presença de menos de 5×10^9 linfócitos B por litro de sangue é definido como "linfocitose B monoclonal". A linfocitose B monoclonal pode progredir para LLC franca a uma taxa de 1% a 2% ao ano. A definição de linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) requer a presença de linfadenopatia e / ou esplenomegalia. Além disso, o número de linfócitos B no sangue periférico não deve exceder $5 \times 10^9 / L$. Em linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC), o diagnóstico deve ser confirmado pela avaliação histopatológica de um biópsia ganglionar sempre que possível. O linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) é considerado uma variante tumoral da leucemia linfocítica crônica e, por conseguinte, a mesma doença.

Durante a realização deste parecer, foi identificada recomendação da NICE | The National Institute for Health and Care Excellence (Instituto Nacional para Saúde e Cuidados de Excelência), que é um órgão público não-departamental do Departamento de Saúde do Reino Unido, que publica diretrizes em quatro áreas:

1. o uso de tecnologias de saúde dentro do NHS (como o uso de medicamentos, tratamentos e procedimentos novos e existentes);
2. prática clínica (orientação sobre o tratamento adequado e atendimento de pessoas com doenças e condições específicas);
3. orientação para os trabalhadores do setor público sobre promoção da saúde e prevenção de doenças;
4. orientação para serviços de assistência social e usuários.



A diretriz relata como recomendação final que o Ibrutinib sozinho é recomendado como opção para tratar leucemia linfocítica crônica em adultos nos seguintes casos e com uma condição:

1. que tiveram pelo menos 1 terapia anterior ou
2. que têm uma exclusão de 17p ou mutação TP53, e em quem a imunoterapia com quimioterapia é inadequada e
3. somente quando a empresa fornecer o ibrutinib com o desconto acordado no esquema de acesso ao paciente.

4) Sobre o registro pela ANVISA

O medicamento Ibrutinibe (Imbruvica®) possui registro na ANVISA, nº 112363412, sendo classificado como agente antineoplásico, com validade até julho de 2020. O referido medicamento apresenta em bula a indicação para o tratamento Leucemia linfocítica crônica (LLC), incluindo Linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC).

5) Sobre a incorporação pela CONITEC

Até o presente momento, não há previsão de incorporação desta tecnologia pela CONITEC.

6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou órgão público

Não há protocolo clínico e diretrizes terapêuticas publicados pelo Ministério da Saúde para a patologia em questão.

7) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O SUS não disponibiliza o medicamento Ibrutinibe. Compete aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia o planejamento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição, com base na



padronização realizada por especialistas e na análise da viabilidade econômica para a aquisição dos mesmos.

8) Custo da medicação

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, que foi regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Segue, abaixo, planilha com os valores extraído da Tabela CMED, atualiza em 20/10/2017.

PRINCÍPIO ATIVO	NOME CO-MERCIAL	APRESENTAÇÃO	PMVG*	TRATAMENTO (ANUAL)
IBRUTINIBE	IMBRUVICA	140 MG (caixa c/ 90 cápsulas)	25.248,20	302.978,40
IBRUTINIBE	IMBRUVICA	140 MG (caixa c/ 120 cápsulas)	33.664,27	302.978,43

*PMVG - Preço Máximo de Venda ao Governo

OBS:

1) Prescrito **Ibrutinibe 140mg**, na dose de 420mg/dia (equivalente a 03 cápsulas de 140mg, perfazendo um total de 90 cápsulas/mês). Para o cálculo do custo de tratamento anual foram utilizadas: 12 caixas c/ 90 cápsulas ou 09 caixas c/ 120 cápsulas.

2) Destaco que o quantitativo de caixas apresentado na ação não corresponde a real necessidade do tratamento anual.

9) Conclusões

Com as evidências disponíveis até a presente data conclui-se que há evidência de efetividade do tratamento com Ibrutinibe para pacientes que apresentam Leucemia linfocítica crônica que receberam no mínimo um tratamento anterior. Os exames



apresentados não são suficientes para o diagnóstico inequívoco de Leucemia linfocítica crônica. A paciente em questão recebeu como primeira linha de tratamento as duas das três medicações disponíveis no Brasil para o tratamento de Leucemia linfocítica crônica, restando somente esta linha de tratamento para a mesma, caso o diagnóstico venha a ser confirmado.

10) Referências

Bulário Eletrônico ANVISA. IMBRUVICATM (ibrutinibe) Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. 27/09/2017.

YAMAMOTO, Mihoko; FIGUEIREDO, Vera LP. Epidemiologia da leucemia linfocíticacrônica e leucemia linfocítica crônica familiar. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 2005.

NICE. Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. NICE Evidence-based recommendations on ibrutinib (Imbruvica) for treating chronic lymphocytic leukaemia in adults. 2017.

SILLA, Lucia M. R.. Leucemia linfóide crônica e linfoma linfocítico de pequenas células. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto , v. 27, n. 4, p. 263-266, Dec. 2005 .

HALLEK, Michael et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. **Blood**, v. 111, n. 12, p. 5446-5456, 2008.