



NOTA TÉCNICA NÚMERO 137

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Exma. Sra. Juíza Dra. Joriza Magalhães Pinheiro

Comarca de Fortaleza, 9ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0143190-20.2016.8.06.0001

Data: 19/08/2018

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	2
2. Tema -----	2
3. Considerações iniciais -----	2
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	2
5. Sobre o registro pela ANVISA -----	3
6. Sobre a recomendação da CONITEC -----	4
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	4
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	4
9. Custo do tratamento -----	4
10. Conclusão -----	5
11. Referências -----	5

NOTA TÉCNICA

1) Da solicitação

Trata-se de pedido de esclarecimentos acerca de tratamento de Leucemia Linfóide Crônica - LLC (CID 10: C91.1) com o medicamento Ibrutinib (cápsula de 140mg, 3x/dia, por via oral, por tempo indeterminado). Os esclarecimentos solicitados recaem sobre a adequação do uso do referido medicamento, notadamente sobre a eficácia e segurança, bem como sobre a possível existência de similar já disponibilizado na rede pública de saúde com a mesma eficiência.

2) Tema

Tratamento de Leucemia Linfóide Crônica - LLC (CID 10: C91.1)

3) Considerações iniciais

A parte interessada é representada por paciente do sexo feminino, 56 anos, com diagnóstico de Leucemia Linfóide Crônica - LLC (CID 10: C91.1). Nos autos do processo há vários documentos (relatórios médicos e exames laboratoriais) em que se constata que a paciente é portadora de LLC desde 2011, tendo se submetido a tratamento quimioterápico prévio (fludarabina, ciclofosfama e rituximab, até março de 2014), apresentando recidiva da doença em 2016. Há ainda relatório médico afirmando que "a quimioterapia convencional não apresenta o efeito satisfatório..." quando comparada ao tratamento com a droga ibrutinib "...em relação a sobrevivência da paciente". O relatório médico acrescenta ainda que a quimioterapia com ibrutinib "...é a única existente no Brasil com ação específica para os pacientes com deleção do 17p e indicado para o tratamento de leucemia linfocítica crônica segunda linha".

4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia do sistema linfopoiético 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. 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 e outros tumores sólidos nos parentes de primeiro e segundo grau desses pacientes. Nos EUA, a incidência estimada é de 1% a 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 de LLC no Brasil.

O tratamento padrão para LLC é quimioimunoterapia em pacientes jovens, mas pacientes idosos e pacientes com comorbidades muitas vezes são incapazes de tolerar regimes agressivos e apresentam desfechos clínicos ruins. Além disso, pacientes com aberrações genéticas associadas a alto risco para LLC, incluindo a deleção 17p (del17p), responde mal à quimioimunoterapia padrão.

O ibrutinibe (Imbruvica®) é uma pequena molécula inibidora da enzima 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. 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 que apresentam LLC que receberam no mínimo um tratamento anterior. A dose recomendada de ibrutinibe para LLC é de 420 mg (três cápsulas de 140 mg) por via oral uma vez ao dia.

5) Sobre o registro pela ANVISA

O medicamento ibrutinibe (Imbruvica®) possui registro na ANVISA (número 112363412) com validade até julho de 2020, sendo classificado como agente

antineoplásico. O referido medicamento apresenta em bula a indicação para o tratamento LLC.

A Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) de 2017 não contempla o medicamento ibrutinib.

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

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

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

Não foi encontrado PCDT para tratamento de LLC no site da CONITEC.

8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O Ministério da Saúde/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.

9) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraído da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualiza em 10/08/2018.

Tabela de preços do medicamento Ibrutinib (Imbruvica®)	
Apresentação cápsula de 140mg, caixa com 90 cápsulas	
Preço máximo ao consumidor: R\$ 39.629,88	Custo médio estimado do tratamento anual: R\$ 475.558,56
Preço máximo ao governo: R\$ 23.846,50	Custo médio estimado do tratamento anual: R\$ 286.158,00

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br

Apresentação cápsula de 140mg, caixa com 120 cápsulas	
Preço máximo ao consumidor: R\$ 52.839,84	Custo médio estimado do tratamento anual: R\$ 634.078,08
Preço máximo ao governo: R\$ 31.795,34	Custo médio estimado do tratamento anual: R\$ 381.544,08

10) Conclusão

Conclui-se que há evidência de efetividade e segurança do tratamento com ibrutinibe para pacientes que apresentam LLC e que receberam no mínimo um tratamento quimioterápico anterior. A prescrição do medicamento ibrutinib para o caso específico está de acordo com as melhores evidências científicas para tratamento de LLC recidivada. Todavia, a medicação ibrutinib não está disponível na rede pública de saúde.

11) Referências

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

Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26(Suppl. 5):v78–v84, 2015.

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

Silla, LMR. 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 .

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.

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.

Tobinai K, Ogura M, Ishizawa K, Suzuki T, Munakata W, Uchida T, et al. Safety and tolerability of ibrutinib monotherapy in Japanese patients with relapsed/refractory B cell malignancies. *Int. J. Hematol.* 103:86–94, 2016.

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.* 369:32–42, 2013.

Huang X, Qiu L, Jin J, Zhou D, Chen X, Hou M, Hu J, Hu Y, Ke X, et al. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. *Cancer Med* Apr;7(4):1043–1055, 2018.