



NOTA TÉCNICA NÚMERO 417

Solicitante: Exmo. Sr. Dr. Juiz Carlos Augusto Gomes Correia da 9ª Vara da Fazenda Pública (SEJUD 1º Grau).

Número do processo: 0223283-28.2020.8.06.0001

Data: 28/06/2020

Medicamento **X**
Material
Procedimento
Cobertura

SUMÁRIO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas-----	2-6
3. Eficácia do medicamento-----	6
4. Evidências científicas-----	6-7
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	7
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	7
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	8
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	8
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	8
10. Custo da medicação-----	8
11. Conclusões-----	8-10
12. Referências-----	10



1) Tema

Solicitação do fornecimento da medicação Imbruvica® (Ibrutinibe) 01 caixa ao mês, para o paciente R. M. N., de 63 anos com diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crônica (CID C 91.1) desde junho de 2015. De acordo com o relatório médico, o mesmo vem evoluindo com anemia, plaquetopenia, esplenomegalia e adenomegalias difusas. Foi tratado previamente com protocolo FC apresentando toxicidade e ficou dependente de transfusão. Posteriormente tratou com protocolo DRC, e depois tratou com DHAP evoluindo com sangramento de sistema nervoso central. Ficou em remissão até agosto de 2019. Segundo relato, desde janeiro vem apresentando progressão da doença, necessitando reiniciar tratamento.

2) Considerações teóricas

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é o tipo mais comum de leucemia e sua incidência aumenta com idade sendo que 75% dos casos são diagnosticados em pacientes com > 60 anos. Não há relato de LLC em crianças. A LLC é duas vezes mais comum em homens. Embora a causa seja desconhecida, alguns casos são familiares. A LLC é rara no Japão e na China, e a incidência não parece aumentar entre os japoneses expatriados nos EUA, sugerindo a importância dos fatores genéticos. A LLC é mais comum entre descendentes de judeus do leste europeu.

Em cerca de 98% dos casos, as células B CD5+ sofrem transformação maligna, com linfócitos inicialmente se acumulando na medula óssea e, então, se disseminam para os linfonodos e outros tecidos linfoides, eventualmente induzindo esplenomegalia e hepatomegalia. Com o progresso da doença, a produção do sangue anormal resulta em anemia, neutropenia, trombocitopenia e diminuição da produção de imunoglobulina. Muitos pacientes desenvolvem hipogamaglobulinemia e resposta deficiente do anticorpo, talvez relacionada ao aumento da atividade supressora da célula T. Podem também apresentar suscetibilidade elevada às doenças autoimunes caracterizadas por anemias hemolíticas autoimunes (normalmente com teste de Coombs positivo) ou púrpura trombocitopênica imune além do aumento modesto no risco de desenvolvimento de outros cânceres. Em 2 a 3% dos casos, a expansão clonal é do tipo célula T e até esse grupo apresenta um subtipo (p. ex., linfócitos granulares grandes com citopenias). Além disso, outros padrões leucêmicos crônicos têm sido categorizados sob LLC: Leucemia prolinfocítica; fase leucêmica do linfoma cutâneo



da célula T (i.e., síndrome de Sézary); leucemia de células pilosas; linfoma progredindo para leucemia (i.e., alterações leucêmicas vistas em estádios avançados de linfoma maligno). A diferenciação desses subtipos de LCC típica costuma ser feita por meio de microscopia de luz e imunofenotipagem. A LLC é confirmada por exames de esfregaço de sangue periférico e medula óssea. A característica patognomônica é o aumento constante da linfocitose periférica absoluta ($> 5.000/\mu\text{L}$) e elevação dos linfócitos ($> 30\%$) na medula óssea. O diagnóstico diferencial é simplificado por exame de imunofenotipagem com marcadores típicos da doença. Outros achados ao diagnóstico podem ser hipogamaglobulinemia ($< 15\%$ dos casos) e, raramente, aumento da desidrogenase láctica. Cerca de 10% dos casos se manifestam com anemia moderada (algumas vezes autoimunes) e/ou trombocitopenia. Um pico de imunoglobulina sérica monoclonal do mesmo tipo pode ser encontrado na superfície da célula leucêmica em 2 a 4% dos casos.

O estadiamento clínico é útil para o prognóstico e o tratamento. Duas estratégias comuns são o estadiamento de Rai e a classificação de Binet, com base nas alterações hematológicas e na extensão da doença. Aproximadamente um terço dos pacientes nunca irão necessitar de tratamento, indo a falecer de causas não relacionadas à LLC; em outro terço, a fase inicial indolente é seguida de progressão da doença; o terço remanescente tem doença agressiva desde o início, necessitando de terapia imediata e corresponde a cerca de 40% das LLC. Assim, o objetivo do tratamento da LLC tem sido o de aliviar os sintomas relacionados com a doença e prolongar a sobrevida. A decisão de tratamento é orientada pelo estágio clínico, pela presença de sintomas e pelos sinais de atividade da doença. Como inicialmente a maioria dos pacientes apresenta uma forma indolente e assintomática da doença, a decisão de não tratar é recomendada no estágio inicial (Rai 0 ou Binet A). Nesta situação, os pacientes devem ser apenas monitorados sem terapia, a não ser que tenham evidências de progressão da doença ou sintomas relacionados à doença, quando o tratamento se faz necessário. Vários estudos mostraram que o tratamento de pacientes com doença em estágio inicial não traz benefícios e expõe o paciente a efeitos tóxicos desnecessários. Muitos pacientes vivem longos períodos de tempo com LLC, que em geral é muito difícil de ser curada e o tratamento precoce não aumenta necessariamente a sobrevida. É também tolerado que alguns pacientes, em particular, os de risco intermediário de Rai ou o estágio Binet B possam ser monitorados sem terapia até que apresentem evidências de doença progressiva ou sintomática, ou seja, doença ativa claramente documentada, para se iniciar a terapia. Com os tratamentos convencionais atualmente disponíveis; só há evidência de vantagem no tratamento ime-



TJCE
Tribunal de Justiça
do Estado do Ceará



NAT-JUS
Núcleo de Apoio
Técnico ao Judiciário

diato, logo após o diagnóstico, para pacientes com estágio avançado (Rai III e IV ou Binet B e C). O manuseio é dificultado pela heterogeneidade da idade do paciente na apresentação, bem como pela variabilidade na história natural da doença. Desse modo o tipo de tratamento depende da idade do paciente, estado de saúde geral, grupo de risco da doença, motivos que levaram ao tratamento, (sintomas; fatores prognósticos, como a presença de deleções no cromossomo 17 ou 11 ou níveis elevados de ZAP-70 e CD38). Pacientes com doença avançada, com comorbidade importante, sem performance status para tratamento, podem ser apenas observados até que ocorra uma clara evidência de progressão ou aparecimento de sintomas. A mediana de sobrevida de pacientes com doença avançada é normalmente superior ao observado na maioria das outras doenças hematológicas neoplásicas e dos tumores sólidos. O tratamento padrão é quimioimunoterapia em pacientes jovens, mas pacientes idosos ou com comorbidades muitas vezes não toleram regimes agressivos e apresentam desfechos clínicos ruins. Além disso, pacientes com aberrações genéticas associadas a alto risco para LLC, incluindo a deleção 17p, responde mal à quimioimunoterapia padrão. Como a taxa de progressão varia de paciente a paciente, por vezes com longos períodos de estabilidade e até com regressão espontânea da doença, é necessário seguimento frequente e cuidadoso para monitorar a evolução clínica. As opções terapêuticas incluem: corticosteroides, agentes alquilantes, análogos de purina, quimioterapia combinada, anticorpos monoclonais, quimioimunoterapia agentes orais, e transplante. A recaída da doença por si só não é um critério para reiniciar a terapia, a menos que a doença seja sintomática. As decisões de tratamento de segunda e subsequente linha geralmente devem seguir as mesmas indicações usadas para o tratamento de primeira linha, ou falha/intolerância do tratamento de primeira linha em tais circunstâncias, pode ser aceitável iniciar a terapia subsequente antes da progressão formal, quando houver uma carga substancial e persistente da doença. Em casos selecionados, como pacientes de alto risco de acordo com os fatores prognósticos, o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas deve ser considerado. Os esquemas terapêuticos disponíveis incluem a FCR: fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe; bendamustina, terapia alvo ou anticorpo monoclonal CD20, Ibrutinibe, FR: fludarabina e rituximabe; alta dose de prednisona e rituximabe; PCR: pentostatina, ciclofosfamida e rituximabe; e clorambucil sozinho ou associado a anticorpo monoclonal, como o obinutuzumabe. Os pacientes que não toleram os efeitos colaterais de uma quimioterapia mais intensa, são muitas vezes tratados apenas com clorambucil ou com um anticorpo monoclonal, como o obinutuzumabe. Outras opções incluem apenas o Ibrutinibe e o rituximabe isoladamente ou um corticosteroide como a prednisona. Se o único sintoma



é a esplenomegalia ou linfadenomegalia de uma região do corpo, pode ser realizada radioterapia de baixa dose. A esplenectomia é outra opção se o baço aumentado está provocando sintomas. A plasmaferese pode ser usada quando há elevado número de leucócitos, levando a leucostase antes do início da quimioterapia para viabilizar a circulação. Ibrutinibe, imbruvica®, é um medicamento quimioterápico, administrado oral sob a forma de cápsula gelatinosa dura, utilizado no tratamento contra o câncer. Substância terapêutica que tem aprovação do Food and Drug Administration (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). É uma pequena molécula com ação prolongada inibidora da enzima tirosina quinase de Bruton (BTK), importante proteína de sinalização do receptor antigênico da célula B (BCR) e vias de receptor de citocinaproteína, que maximiza o desenvolvimento das células cancerígenas. Com isso, o Imbruvica pode reduzir e até eliminar essas células, retardando a disseminação do câncer. A via BCR está envolvida na patogênese de várias malignidades de células B, incluindo linfoma de células do manto (LCL), linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular e LLC de células B. É indicado para o tratamento de pacientes que apresentam LLC Linfoma de Célula do Manto, Linfoma linfocítico de pequenas células, Macroglobulinemia de Waldenström, Linfoma de Zona Marginal, Doença do enxerto contra hospedeiro crônica. Na LLC está indicado nos pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior. Apesar de sua eficácia no tratamento da LLC, sabe-se que mais de 20% dos indivíduos interrompem o tratamento por conta de efeitos adversos tais como hemorragia, leucostase, infecção virais, bacterianas ou fúngicas, destacando-se a Doença Pulmonar Intersticial, aplasia de células do sangue, arritmias, síndrome de lise tumoral, câncer de pele não melanoma, hipertensão arterial e reações alérgicas como diarreia. A dose recomendada de ibrutinibe para LLC é de 420 mg (três cápsulas de 140 mg) por via oral uma vez ao dia. Imbruvica (Janssen-Cilag) 140 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 tem preço máximo de venda para o governo de R\$4.0827,92 de acordo com a tabela atualizada de 07/01/2020 da Câmara de Regulação - CMED, ANVISA. Até o momento, não há previsão de incorporação desta tecnologia pela CONITEC e o Ministério da Saúde/SUS não disponibiliza o medicamento Ibrutinibe. Em 2017 foi publicada uma síntese de evidências pela CONITEC que não considerou seu uso custo-efetivo no tratamento de Linfoma de células de manto no Brasil. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), os planos de saúde devem fornecer o medicamento Imbruvica para pacientes em tratamento contra o câncer. Vale ressaltar que no SUS compete aos hospitais credenciados e habilitados em oncologia o planejamento do elenco de medicamentos onco-



lógicos a serem utilizados pela instituição, com base na padronização realizada por especialistas e na análise da viabilidade econômica para a aquisição dos mesmos.

3) Eficácia do medicamento

Ibrutinibe, imbruvica®, é um medicamento quimioterápico, administrado oral sob a forma de cápsula gelatinosa dura, utilizado no tratamento contra o câncer. Substância terapêutica que tem aprovação do Food and Drug Administration (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). É uma pequena molécula com ação prolongada inibidora da enzima tirosina quinase de Bruton (BTK), importante proteína de sinalização do receptor antigênico da célula B (BCR) e vias de receptor de citocinaproteína, que maximiza o desenvolvimento das células cancerígenas. Com isso, o Imbruvica pode reduzir e até eliminar essas células, retardando a disseminação do câncer. A via BCR está envolvida na patogênese de várias malignidades de células B, incluindo linfoma de células do manto (LCL), linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular e LLC de células B. É indicado para o tratamento de pacientes que apresentam LLC Linfoma de Célula do Manto, Linfoma linfocítico de pequenas células, Macroglobulinemia de Waldenström, Linfoma de Zona Marginal, Doença do enxerto contra hospedeiro crônica. Na LLC está indicado nos pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior. Apesar de sua eficácia no tratamento da LLC, sabe-se que mais de 20% dos indivíduos interrompem o tratamento por conta de efeitos adversos tais como hemorragia, leucostase, infecção virais, bacterianas ou fúngicas, destacando-se a Doença Pulmonar Intersticial, aplasia de células do sangue, arritmias, síndrome de lise tumoral, câncer de pele não melanoma, hipertensão arterial e reações alérgicas como diarreia. A dose recomendada de ibrutinibe para LLC é de 420 mg (três cápsulas de 140 mg) por via oral uma vez ao dia

4) Evidências científicas

O ibrutinibe, um inibidor oral da tirosina quinase de Bruton usado uma vez ao dia, foi aprovado para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) ou pequeno linfoma linfocítico de pequenas células (SLL). O estudo de fase 3 RESONATE mostrou uma eficácia melhorada do ibrutinibe como agente único sobre o ofatumumab em pacientes com LLC / LLL recidivada / refratária, incluindo aqueles com características de alto risco. Na análise final do RESONATE com acompanhamento médio no es-



tudo de 65,3 meses (variação de 0,3 a 71,6) no braço do ibrutinibe foi relatado que a sobrevida livre de progressão mediana (PFS) permaneceu significativamente mais longa nos pacientes randomizados para ibrutinibe vs ofatumumabe (44,1 vs 8,1 meses; taxa de risco [HR]: 0,148; intervalo de confiança de 95% [IC]: 0,131-0,196; P 0,001). 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 IGHV não-mutado (mediana da PFS 44,1 vs 8,0 meses; HR: 0,110; 95% IC: 0,080-0,152), que representou 82% dos pacientes. A taxa de resposta geral com ibrutinibe foi de 91% (resposta completa / resposta completa com recuperação incompleta da medula óssea, 11%). A sobrevida global, censurada para cruzamento, foi melhor com ibrutinibe do que com ofatumumabe (HR: 0,639; IC 95%: 0,418-0,975). Com até 71 meses (mediana de 41 meses) de terapia com ibrutinibe, o perfil de segurança permaneceu consistente com os relatórios anteriores; cumulativamente, hipertensão arterial sistêmica (grau ≥ 3) e fibrilação atrial ocorreram em 21% (9%) e 12% (6%) dos pacientes, respectivamente. Apenas 16% descontinuaram o ibrutinibe por causa de eventos adversos (EAs). Esses resultados a longo prazo confirmam a eficácia robusta do ibrutinibe na LLC / LLL recidivada / refratária, independentemente de características clínicas ou genômicas de alto risco, sem EAs inesperados.

5) 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.

6) Sobre a liberação 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 2020 não contempla o medicamento ibrutinibe.



7) Sobre a incorporação pela CONITEC

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

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O Ministério da Saúde/SUS não disponibiliza o medicamento Ibrutinibe

9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público?

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

10) Custo dos medicamentos:

Caixa com 120 cápsula dura: 140mg PMVG R\$ 40.580,33

Caixa com 90 cápsula dura: PMVG R\$ 30.435,23

11) Conclusões

SOBRE OS QUESTIONAMENTOS:

A. Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso;

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



B. O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

Resposta: Sim

C. Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?

Resposta: Sim. Vide item evidências científicas desta nota técnica

D. Há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente? Ou: medicação é contraindicada para o caso do autor?

Resposta: A medicação Ibrutinibe está contraindicada para crianças e adolescentes, pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados em bula (Conteúdo da cápsula: croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio (E487) / Invólucro da cápsula: gelatina, dióxido de titânio (E171) / Tinta de impressão, goma laca, óxido de ferro preto (E172), propilenoglicol (E1520). Em doentes tratados com Imbruvica está contraindicado o uso de preparações contendo Erva de S. João.

E. Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

Resposta: Sim. A escolha dessas drogas é feita de acordo com o protocolo de cada instituição. As opções terapêuticas incluem: corticosteroides, agentes alquilantes, análogos de purina, quimioterapia combinada, anticorpos monoclonais, quimioimunoterapia agentes orais, e transplante. Os esquemas terapêuticos disponíveis incluem a FCR: fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe; bendamustina, terapia alvo ou anticorpo monoclonal CD20, Ibrutinibe, FR: fludarabina e rituximabe; alta dose de prednisona e rituximabe; PCR: pentostatina, ciclofosfamida e rituximabe; e clorambucil sozinho ou associado a anticorpo monoclonal, como o obinutuzumabe e venetoclax.

F. A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

Resposta: O medicamento Ibrutinibe (Imbruvica®) possui registro na ANVISA (número 112363412) com validade até julho de 2020, sendo classificado como agente antineoplásico, ele não consta na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) de 2020 e não é disponibilizado pelo Ministério da Saúde/SUS.



G. existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

Resposta: Não

H. Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

Resposta: Podemos dizer a medicação prescrita constitui-se uma boa opção terapêutica no caso da parte autora.

12) Referências

1. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Thornton P, Moreno C, Montillo M, Pagel JM, Burger JA, Woyach JA, Dai S, Vezan R, James DF, Brown JR. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of **ibrutinib** vs ofatumumab. *Blood*. 2019 May 9;133(19):2031-2042.
2. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Kipps TJ, Moreno C, Montillo M, Burger JA, Byrd JC, Hillmen P, Dai S, Szoke A, Dean JP, Woyach JÁ. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019 Dec;94(12):1353-1363.
3. Scheffold A, Stilgenbauer S. Revolution of Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy: the Chemo-Free Treatment Paradigm. *Curr Oncol Rep*. 2020 Feb 5;22(2):16.
4. Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais. Nota Técnica N°: 1023/2020 NATJUS-TJMG. Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário NATJUS. Disponível em <https://bd.tjmg.jus.br/jspui/bitstream/tjmg/10994/1/NT%201023.pdf>
5. European Society for Medical Oncology ESMO Guidelines Committee Rossi D. CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA (CLL). ESMO E-Learning Chronic



Lymphocytic Leukaemia (CLL): State-of-the-art. Disponível em:
<https://oncology.pro.esmo.org/content/download/205724/3674501/1>