



**NOTA TÉCNICA AVALIAÇÃO
TECNOLÓGICA EM SAÚDE (ATS) Nº 456**

Solicitante: Juiz da 9ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0240384-78.2020.8.06.0001

Data: 03/09/2020

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2
3. Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos	3
4. Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação/material	8
5. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	10
6. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	10
7. Conclusões	11
8. Respostas aos questionamentos	11
9. Referências	13



NOTA TÉCNICA

1) Tema:

Ibrutinibe (Imbruvica) para o tratamento da leucemia linfocítica crônica.

2) Considerações teóricas

Trata-se de atualização de nota técnica (NT) rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação(ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios estabelecidos na literatura.

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é uma neoplasia linfoide que atinge o sistema hematopoiético, apresentando progressão lenta durante a qual os linfócitos cancerosos vão gradualmente substituindo as células normais; se assintomática, os pacientes são apenas monitorados. A taxa de sobrevivência após 5 anos é de 83%, embora essa medida possa variar de acordo com o estágio da doença. Somente uma pequena parcela evoluiu para linfomas agressivos (linfoma difuso de células B grandes ou Hodgkin). A morte decorre da falta de capacidade de produção de células normais em quantidade suficiente para transporte de oxigênio, combate a infecções e promover a coagulação.

O linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) e a LLC são considerados manifestações diferentes da mesma doença, já que não foram identificados determinantes da diferenciação celular que faça a distinção entre essas condições. O LLPC também apresenta progressão lenta, tendo prognóstico e tratamento semelhante ao da LLC. A principal diferença entre LLC e LLPC é que no caso da LLC são identificados linfócitos anormais no sangue e na medula óssea enquanto no LLPC esses são encontrados, predominantemente, nos gânglios linfáticos e na medula óssea. Uma análise de série de casos de LLC ou LLPC, incluindo 2.126 pacientes tratados entre 1985 e 2005 em um centro especializado no Texas, mostrou que as anormalidades citogenéticas, resultados clínicos e evolução da doença não



foram idênticos, mas muito similares. Os autores concluíram que pacientes com LLC e LLPC deveriam ser tratados de forma semelhante.

Aspectos epidemiológicos

A LLC é considerada uma das leucemias mais prevalente em adultos acima de 65 anos. A mediana da idade no diagnóstico é de 72 anos e a maioria dos pacientes são homens. Dados epidemiológicos mostram que, na população em geral, 4,2 por 100.000 habitantes por ano desenvolvem LLC. Em indivíduos com mais 80 anos de idade, o número sobe para 30 por 100.000 por ano. É mais frequente em países da Europa e América do Norte, sendo rara em países asiáticos. Estima-se que, em 2019, 20.720 pessoas sejam diagnosticadas com LLC nos Estados Unidos e que 43.930 pessoas morram em decorrência da doença. No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se que 10.800 casos novos de leucemia sejam diagnosticados entre 2018 e 2019 e que cerca de um quarto dos casos seja de LLC.

Aspectos diagnósticos

O diagnóstico de LLC e LLPC pode ser feito por meio de exames laboratoriais (hemograma completo e análise de sangue periférico), citometria de fluxo, exames de imagem (caracterizando o aumento de tamanho dos linfonodos) e genéticos (presença ou ausência de genes ligados ao desenvolvimento do câncer). Para exames laboratoriais, geralmente é aceito valores de leucocitose acima de 10.000 linfócitos/mm³ e a presença de células B anormais no sangue periférico. A citometria de fluxo é utilizada principalmente para análise e contagem das células presentes na medula óssea e linfonodos. Pode também identificar a presença de marcadores CD38, que são moléculas presentes na superfície de células B e estão intimamente ligadas com a ativação e proliferação destas e sua presença pode estar associada a agressividade da doença. Já os exames genéticos são utilizados para a verificação de cromossomos (através de técnicas de FISH ou citogenética) e análise de anticorpos para verificar a agressividade da doença (alteração do gene da cadeia pesada variável das imunoglobulinas ajudam na identificação do grau de agressividade da doença).



Aspectos prognósticos

Alguns fatores como a contagem de linfócitos no sangue e medula óssea, o número de glóbulos vermelhos e de plaquetas, assim como o tamanho do baço e do fígado, influenciam o prognóstico e determinam o estadiamento da doença. Em um estudo que avaliou prontuários de 2.126 pacientes tratados entre 1985 e 2005, a deleção 17p ou 6q com ou sem outras anormalidades citogenéticas, idade de pelo menos 60 anos, beta2-microglobulina de pelo menos 2 mg/L, albumina menor que 3,5 g/dL e creatinina igual ou acima de 1,6 mg/dL foram considerados preditores de pior prognóstico da doença, resultando em tempo de sobrevivência mais curto. A deleção do cromossomo 17 ou deleção/mutação do gene TP53 são hoje os mais importantes marcadores de prognóstico. Isso porque o gene p53 codifica um fator de transcrição que contribui para supressão de alterações genéticas e, conseqüentemente, supressão de tumor, estando alocado no cromossomo 17. Por outro lado, a hipermutação somática no gene da região variável da cadeia pesada de imunoglobulina (IGHV) confere prognóstico favorável à medida que indica doença indolente.

Classificação

Os pacientes diagnosticados com LLC podem ser classificados dependendo do risco da doença (baixo, intermediário e alto) utilizando-se de dois sistemas de estadiamento clínico que são mundialmente aceitos, Binet e Rai. São usados há mais de 30 anos e considerados como ótimos parâmetros na prática clínica, embora nenhum destes sistemas seja capaz de aferir com precisão o prognóstico dos pacientes¹⁸. No Brasil, assim como em outras partes do mundo, não há um consenso sobre qual o melhor sistema, sendo que a escolha destes varia entre os serviços de oncoterapia.

As mutações genéticas mais comuns entre pacientes diagnosticados com LLC são depleção do cromossomo 13q (cerca de 55% dos casos) e aquisição do cromossomo 12 (trissomia 12, em 10 a 20% dos casos). Mutações adicionais ou alterações cromossômicas adquiridas durante o curso da leucemia, podem tornar a doença mais agressiva e resistente ao tratamento. Embora existam outras alterações genéticas, as mais frequentemente adquiridas durante a



doença, sobretudo nos últimos estágios, são a deleção do cromossomo 11q (cerca de 10% dos casos) e do cromossomo 17p (em 5 a 8% dos casos).

A fludarabina é o principal fármaco para o tratamento de LLC, tanto por sua efetividade quanto pelo baixo custo. No entanto, até 37% dos pacientes tratados serão refratários ao tratamento e não responderão à fludarabina como terapia de resgate. Se combinada ao rituximabe, ainda assim 10% não respondem a esse esquema terapêutico^{27,28}. A combinação de FCR apresenta boa resposta terapêutica, sendo um dos tratamentos de escolha. No entanto, uma parcela dos pacientes é ineleável ao tratamento com fludarabina, uma purina, que pode apresentar alta toxicidade, incluindo efeitos negativos como infecções severas e alteração da função renal. Para os pacientes ineleáveis para o tratamento com fludarabina são recomendados os fármacos anti-CD20 associados a clorambucil.

3) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos

O ibrutinibe é uma molécula inibidora da tirosina quinase de Bruton (BTK) e essa inibição ocorre através de uma ligação covalente entre o fármaco e um resíduo de cisteína (CYS-481) presente no sítio ativo da BTK. A BTK, por sua vez, é uma quinase que desempenha um importante papel na sinalização do receptor antigênico das células B (BCR) e das vias de receptor de citocina, levando a ativação de vias de circulação, quimiotaxia e adesão de células B³⁴. O BCR está intimamente envolvido na patogênese de várias patologias ligadas a células B como linfoma de células do manto (LCM), linfoma difuso de grandes células B e Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). O bloqueio da BTK pelo ibrutinibe inibe a proliferação e a sobrevivência de células B cancerígenas.

As reações adversas mais comumente apresentadas ($\geq 20\%$) durante o uso de ibrutinibe nos estudos clínicos foram: diarreia, neutropenia, hemorragia (ex.: contusões), dor musculoesquelética, náusea, erupção cutânea e febre³⁵. As reações adversas de grau 3 e 4 mais comuns apresentadas ($\geq 5\%$) foram: neutropenia, pneumonia, trombocitopenia e neutropenia febril.



Fadiga e dor abdominal também foram reportadas durante os estudos clínicos.

Considerações gerais relacionadas à eficácia

Pacientes previamente tratados (recidiva ou refratários) – Caso em análise

Os desfechos relacionados à eficácia do ibrutinibe foram avaliados por duas RS. Tanto na RS de alta qualidade metodológica, conduzida por Pula e colaboradores, quanto na comparação indireta realizada por Sorensen e colaboradores, com qualidade considerada criticamente baixa, alguns aspectos devem ser destacados. Se na RS de Pula os dados foram agrupados entre quem usou ibrutinibe (independentemente se em monoterapia ou associação com outros medicamentos) e quem não o usou (independentemente do comparador); na revisão de Sorensen, os resultados foram agrupados entre quem usou apenas ibrutinibe ou ofatumumabe, o que resultou em aumento apenas do número de pacientes considerados no grupo do ofatumumabe.

É compreensível que sejam realizados esses agrupamentos devido à escassez de estudos primários com o ibrutinibe, mas o resultado deve ser analisado com cautela. De qualquer forma, em ambas as RS incluídas, o ibrutinibe demonstrou melhores resultados tanto para a SLP quanto para a SG. Na RS de melhor qualidade, esse resultado foi de redução de risco de 79% para que o paciente tivesse progressão da doença e de 46% no risco de morte, comparado às alternativas terapêuticas avaliadas.

É possível afirmar que a RS de Pula tem como principal destaque o fato de, após realizar busca abrangente da literatura, incluir os dois ensaios clínicos com resultados disponíveis sobre a eficácia do ibrutinibe: RESONATE e HELIOS e que a revisão de Sorensen agrega pouco ao rediscutir os resultados do estudo HELIOS, ainda que tenha apresentado resultados para o subgrupo de pacientes mais graves. Tanto o RESONATE quanto o HELIOS foram ensaios clínicos abertos, sem cegamento. Enquanto no RESONATE foram incluídos pacientes com diferentes características (não necessariamente refratários ao tratamento e variada gravidade do quadro clínico), no HELIOS foram incluídos



apenas pacientes mais graves e refratários ao tratamento. Ambos os estudos (RESONATE e HELIOS) foram considerados de baixo risco de viés por Pula.

No RESONATE, o resultado favorável ao ibrutinibe em relação a SLP e SG foi demonstrado independentemente do número de tratamentos prévios e idade do paciente, o que resultou na oferta de ibrutinibe também aos pacientes do grupo controle (ofatumumabe) após uma mediana de 16 meses de acompanhamento. A duração mediana não foi atingida no grupo ibrutinibe (com uma taxa de SLP de 88% aos 6 meses do ensaio clínico). Chama a atenção o comparador nesse ensaio clínico pois o ofatumumabe em monoterapia não é considerado o tratamento de segunda e terceira linha de tratamento da LLC em nenhum dos guias de prática clínica. No entanto, os demais medicamentos apresentam pior perfil de segurança e os resultados de efetividade foram tão expressivos que, provavelmente, as conclusões seriam semelhantes.

Em 2019, novos resultados do acompanhamento de longo prazo dos pacientes do RESONATE foram publicados, demonstrando que os resultados da superioridade do Ibrutinibe foram mantidos, embora com redução da magnitude em relação ao valor observado antes do crossover (passagem dos pacientes em uso de ofatumumabe para o tratamento com Ibrutinibe) – SLP igual a HR 0,133 (0,099-0,178) e SG HR 0,591 (0,378 – 0,926). Os benefícios foram observados independentemente de fatores de risco de base dos pacientes, embora alguns subgrupos apresentem tendência de menor tempo de PFS (pacientes com 2 ou mais tratamentos anteriores e aqueles com mutações TP53 ou SF3B1).

No estudo HELIOS, foi avaliada a combinação entre Bendamustina+Rituximabe com Ibrutinibe ou Placebo em um ensaio clínico randomizado, duplo cego. Também apresentou resultados favoráveis ao grupo que usou o Ibrutinibe, o que deu suporte a sua aprovação de registro nos Estados Unidos e União Europeia para pacientes com LLC recidivante ou refratária ou LLCP. Em um acompanhamento mediano de 17 meses, a SLP foi maior no grupo Ibrutinibe (não atingido) comparado com o grupo placebo (13,3 meses), resultando em HR= 0,203 (0,150 – 2,276). A SG após 18 meses



foi de 79% (73–83) no grupo do Ibrutinibe e de 24% (18–31) no grupo placebo, resultando em HR= 0,203 (0,1550-0,26)48. Também para o estudo HELIOS foram publicados resultados do acompanhamento de longo prazo dos pacientes. Com um tempo de acompanhamento médio de 34,8 meses, foi possível observar que a SLP foi significativamente maior com Ibrutinibe (não atingido) comparado ao grupo recebendo placebo (14,3 meses), resultando em HR 0,206 (0,159–0,265). Em ambos os braços do estudo, a mediana da SG não foi alcançada, embora tenha sido significamente maior para os pacientes em uso de Ibrutinibe (HR 0,652; 0,454-0,935). Cabe a ressalva de que nesse estudo não foram incluídos pacientes com depleção do cromossomo 1748.

Esquemas de quimioimunoterapia como bendamustina e rituximabe (BR) ou fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR) são eficazes em pacientes com LLC recidivante / refratária, mas seu uso é frequentemente limitado pela tolerabilidade do paciente. Os resultados favoráveis ao Ibrutinibe levam a conclusão de que esse fármaco pode ser considerado como opção terapêutica para pacientes na segunda ou terceira linha de tratamento, sobretudo para pacientes inelegíveis para o tratamento com fludarabina, apesar da escassez de ensaios clínicos.

4) Sobre a liberação pela ANVISA e custo da medicação/material **(parecer farmacêutico)**

Registro-1123634120019
 Produto-Imbruvica
 Classe Terapêutica-AGENTES ANTINEOPLÁSICOS
 Autorização-1012361
 Processo-25351.435416/2014-08-
 Validade/Situação-VENCIDO

Imbruvica® é usado para tratar os seguintes cânceres do sangue em adultos:

Linfoma de Célula do Manto (LCM), um tipo de câncer que afeta os linfonodos, em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe;



Leucemia linfocítica crônica (LLC), incluindo Linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC): câncer causado por um tipo de célula branca chamada linfócito, o qual se multiplica desordenadamente no sangue e/ou nos linfonodos;

Macroglobulinemia de Waldenström, um tipo de câncer que afeta as células brancas do sangue chamadas linfócitos, em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior. Em combinação com rituximabe, é indicado para o tratamento de pacientes com Macroglobulinemia de Waldenström que não foram tratados anteriormente ou que receberam no mínimo um tratamento;

Linfoma de Zona Marginal (LZM), um tipo de câncer que afeta as células brancas do sangue, chamadas de linfócitos, em pacientes que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe;

Doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc), uma condição em que as células transplantadas de outra pessoa (o doador) atacam o corpo (o hospedeiro) causando danos aos órgãos.

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (2 anos)
IMBRUVICA (JANSSEN-CILAG) 140 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 90	32.122,08	32.165,80	32165,80	32.165,80	386.001,60
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					



5) Sobre o fornecimento da medicação/material pelo SUS (parecer farmacêutico):

O financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. Os hospitais habilitados em Oncologia pelo SUS, sejam eles públicos ou privados, com ou sem fins lucrativos, são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos para tratamento do câncer por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS e são ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código da APAC. Estes medicamentos são padronizados, adquiridos e prescritos pelo próprio hospital e devem seguir os protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes. É importante informar que para o paciente ter acesso ao tratamento oncológico pelo SUS, o mesmo deverá estar matriculado em estabelecimento de saúde habilitado pelo SUS na área de Alta Complexidade em Oncologia, na região onde reside e estar sendo acompanhado pela equipe médica, que prescreverá o tratamento conforme protocolos clínicos previamente padronizados. Assim caso o Hospital que assiste o paciente não tenha incorporado o medicamento em questão em seu estabelecimento, sugere-se ao autor que verifique junto ao médico prescritor, quanto à possibilidade de adequação do tratamento requerido às alternativas fornecidas pelo hospital, até que o Hospital faça a aquisição do medicamento solicitado. Uma vez que, a responsabilidade de incorporação e fornecimento é do Hospital Credenciado. Entretanto, para o tratamento de diversos tipos de câncer, existe uma gama de medicamentos antineoplásicos (quimioterápicos) que são fornecidos pelos hospitais credenciados (CACON e UNACON).

6) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público e a incorporação pela CONITEC:

Até o momento, não há previsão de incorporação desta tecnologia pela CONITEC. Não foi encontrado PCDT para tratamento de LLC no site da CONITEC.



7) Conclusões

Para pacientes previamente tratados sem deleção do cromossomo 17 ou mutação TP53, a recomendação é fraca a favor do ibrutinibe se o paciente tiver condições que possibilitem o uso das demais opções terapêuticas, como os fármacos anti-CD20 associados a clorambucil.

8) Respostas aos Questionamentos

a) *Há evidências científicas de eficácia e custo-efetividade do fármaco apontado para o caso em exame?*

Resposta: Não.

b) *Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza efeitos similares do fármaco prescrito?*

Resposta: Sim.

c) *Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?*

O registro da ANVISA encontra-se vencido no momento da consulta. Foi considerado que o paciente não fez o tratamento com rituximabe previamente, de acordo com as informações recebida.

d) *O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?*
Sim, porém encontra-se vencido na última consulta.

e) *Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?*

Resposta: Sim.

f) *Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui eficácia similar daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?*

Resposta: Sim.

g) *Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e*



requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde em detrimento a outros disponibilizados, se for o caso?

Resposta: Não.



9) Referências

1. ESMO Guidelines Committee. Appendix 4: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online 27 June 2017 (www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017; 28: iv149-iv152.
2. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2017*. Atlanta, 2017.
3. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2019. *J Natl Compr Cancer Netw* 2019; 17: 12–20.
4. Barnes, James I et al. “Cost-effectiveness of ibrutinib as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia in older adults without deletion 17p.” *Blood advances* vol. 2,15 (2018): 1946-1956. doi:10.1182/bloodadvances.2017015461
5. Puła A, Stawiski K, Braun M, et al. Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Leuk Lymphoma* 2018; 59: 1084–1094.
6. Sorensen S, Wildgust M, Sengupta N, et al. Indirect Treatment Comparisons of Ibrutinib Versus Physician’s Choice and Idelalisib Plus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Ther* 2017; 39: 178–189.e5.
7. Bula do profissional. IMBRUVICA® (ibrutinibe). Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. 22/06/2020.