

**NOTA TÉCNICA Nº 478****Solicitante:** Dr. Emilio de Medeiros Viana

15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0253606-16-
2020.8.06.0001**Data:** 01/10/2020

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

TÓPICO	Pág
1. 2. Tema	2
3. 4. Considerações teóricas	2-6
5. 6. Eficácia do medicamento	6-7
7. 8. Evidências científicas	7-9
9. 10. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS	9
11. 12. Sobre a liberação na ANVISA	9-10
13. 14. Sobre a incorporação pela CONITEC	10
15. 16. Do fornecimento da medicação pelo SUS	10
17. 18. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	10
19. 20. Custo da medicação	11
21. 22. Conclusões	11-14
23. 24. Referências	14-15

1) Tema:



Trata-se de nota técnica sobre o fornecimento da medicação Ibrutinibe 140 mg, 03 comprimidos ao dia, de forma contínua pelo período de pelo menos 12 meses ou até remissão para um paciente com diagnóstico de LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA (CID 10 C 91.1) com deleção do cromossomo 17p.

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 idade de 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 exa-



mes 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 imediato, 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 sobrevivência 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: corticosteróides, 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 citocina-proteína, 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 (LCM), 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 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 oncológicos 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 (LCM), 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

Nem todos os pacientes com CLL requerem terapia. Apesar de tudo avanços recentes, o iwCLL ainda recomenda vigilante observação para pacientes com doença assintomática. Esta recomendação é baseada em pelo menos dois ensaios clínicos comparando a observação com clorambucil monoterapia ou fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR). Ambos os estudos concluíram que a terapia precoce em pacientes assintomáticos não foi associado a um almejado aumento de sobrevida global. Muito recentemente, resultados preliminares de um terceiro ensaio comparando ibrutinibe versus observação foram apresentados. Os pacientes que receberam ibrutinibe tiveram um sobrevida livre de eventos, mas sem vantagem de sobrevida geral, embora os resultados ainda fossem imaturos. Além disso, embora as taxas de eventos adversos graves fossem comparáveis entre os grupos, os pacientes que receberam ibrutinibe tiveram uma maior incidência de alguns eventos adversos específicos, como sangramento, hipertensão e fibrilação atrial. Para pacientes com doença sintomática que requerem terapia, ibrutinib é frequentemente recomendado com base em quatro ensaios clínicos fase III randomizados comparando ibrutinibe com monoterapia com clorambucil 106 e outras quimioimunoterapias (CIT) comumente usadas (associações), ou seja, FCR, bendamustina mais rituximabe e clorambucil mais obinutuzumabe (ClbO). Ibrutinibe foi superior ao clorambucil e todas as combinações de CIT em termos de taxa de resposta e sobrevida livre de progressão, e ainda conferiu uma sobrevida geral mais longa em comparação com a fornecida pela monoterapia com clorambucil e FCR. Nesses ensaios, ibrutinibe às vezes foi combinado com um anticorpo monoclonal, rituximabe ou obinutuzumabe, e às vezes administrado como monoterapia, mas o verdadeiro valor agregado do anticorpo monoclonal neste o contexto é desconhecido. Em termos de toxicidade, ibrutinib foi menos tóxico do que combinações CIT quando adverso grave eventos ou mortes tóxicas foram considerados. Além de ibrutinibe, pacientes com M-CLL, desprovidos de



Aberrações TP53 e apto o suficiente para tolerar terapia FCR, ainda podem ser bons candidatos para o último, com o benefício sendo que este tratamento pode ser concluído em 6 meses enquanto o ibrutinib deve ser tomado indefinidamente. Esta opção seria particularmente valioso para pacientes não aderentes ou aqueles nos quais o ibrutinib está contra-indicado. Se FCR é o tratamento de escolha, deve-se ter cuidado com os pacientes com mutações NOTCH1, nas quais rituximabe parece têm pouco valor agregado. Outros subgrupos genômicos, como como os pacientes com mutações BIRC3 parecem pouco se beneficiar de CIT, mas esses resultados devem ser mais validados. Pacientes inadequados também têm a alternativa de venetoclax mais obinutuzumabe (VO) como terapia de primeira linha. Isto é com base em um ensaio de fase III que comparou VO com ClbO em pacientes idosos / incapacitados. VO foi superior em termos de taxa de resposta e sobrevida livre de progressão, e teve um perfil de segurança comparável. Neste ensaio, o VO foi administrado por um período de tempo definido (2 anos), o que é bastante atraente para pacientes mais velhos / incapazes. Além disso, alguns marcadores prognósticos adversos estabelecidos, incluindo U-CLL, Aberrações ATM ou mutações NOTCH1 / BIRC3, perderam seus efeito negativo em pacientes tratados com VO. O único fator que permaneceu preditivo de uma menor progressão livre a sobrevivência nesta coorte de pacientes foi de aberrações TP53. Finalmente, o inibidor alternativo de BTK acalabrutinibe foi recentemente aprovado pelo FDA (ainda não pela EMA) como terapia de primeira linha em vista dos resultados de um ensaio clínico de fase III comparando acalabrutinibe versus ClbO.

Em pacientes com doenças refratárias/ recidivadas, o ibrutinibe, 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 estudo 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

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)

Leucemia linfocítica crônica (LLC), incluindo Linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC)

Macroglobulinemia de Waldenström

Linfoma de Zona Marginal (LZM)

Doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc)

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 medicamento não é fornecido pelo SUS.

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 da medicação:



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 (1 ano)
IMBRUVICA (JANSSEN-CILAG) 140 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 90	32.122,08	25.688,75	32.165,80	32.122,08	385.464,96
	PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo				

11) Conclusões:

Respostas aos Questionamentos

- a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame? O medicamento fora desenvolvido para o tipo de doença da parte autora ou se trata de utilização a título de Off Label? Qual o índice de cura? Há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente? Há contraindicação para a parte autora?

Resposta: Existem evidências científicas sobre a eficácia do uso em primeira linha do imbrutinibe em pacientes com leucemia linfocítica crônica. Ibrutinibe tem indicação em bula para pacientes com leucemia linfocítica crônica e melhora a qualidade de vida dos pacientes, aumenta a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global quando comparado com outros tratamentos. Ibrutinibe está contraindicada para os pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados em bula (Conteúdo da cápsula: croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulo-



se 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 ibrutinibe está contraindicado o uso de preparações contendo Erva de S. João.

- b) Há algum critério/classificação de estado de saúde do portador dessa doença? Se sim, qual seria a classificação da parte autora nesse critério?

Resposta: Não há dados suficientes no relatório médico que indiquem precisamente o estadiamento clínico da doença do paciente. Pode-se supor que por ter aumento de baço seja pelo menos estágio II de Rai.

- c) O SUS fornece algum tratamento para a moléstia que acomete a parte autora? Se sim, quais? Há possibilidade de substituição do medicamento pleiteado por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Resposta: Sim. A escolha dessas drogas é feita de acordo com o protocolo de cada instituição. As opções terapêuticas incluem: corticosteróides, 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. Pelo relatório do médico assistente o paciente fez uso de fludarabina, rituximabe e ciclofosfamida. Vale ressaltar em na maioria das instituições do SUS as medicações como bendamustina, obinutuzumabe, ibrutinibe e venetoclax não estão disponíveis. Não há no SUS atualmente medicação que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito.

- d) O fármaco prescrito prolonga a vida do paciente ou, ou além de prolongar melhora a saúde e a qualidade de vida do mesmo? Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?



Resposta: As evidências científicas mostram que o fármaco prescrito prolongam a vida do paciente além de melhorar sua qualidade de vida. Deleções do braço curto do cromossomo 17 (del (17p)) e / ou mutações do gene TP53 predizem resistência às quimioterapias disponíveis. Pacientes com mutação del (17p) ou TP53 podem ser tratados com ibrutinibe, venetoclax ou uma combinação de idelalisibe e rituximabe. Um transplante de células tronco alogênico pode ser considerado em pacientes recidivantes com mutações TP53 ou del (17p) ou pacientes que são refratários à quimioimunoterapia e aos novos inibidores.

e) O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

Resposta: O fármaco prescrito possui registro na ANVISA, porém não é fornecido pelo SUS.

f) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público? A cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia teria a mesma eficácia que o fármaco requerido? disponibilizado pelo sistema público?

Resposta: Não há no SUS atualmente opção terapêutica tão eficaz quanto a medicação solicitada.

g) Existem outros fármacos que tenham a mesma eficiência e eficácia do que aquele que aqui fora solicitado? Existem outros fármacos mais baratos, mesmo que não disponibilizados pelo SUS, e que tenha registro na ANVISA?

Resposta: Sim, venetoclax.

h) O tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?

Resposta: as evidências científicas mostram que ibrutinibe se mostrou mais eficaz em aumentar taxa de resposta, sobrevida de doença e sobrevida livre global quando comparado com outras medicações.

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?

Resposta: A medicação solicitada constitui-se uma boa opção terapêutica, para o tratamento que acomete a parte autora.

12) Referências

1. Cramer P, von Tresckow J, Eichhorst B, Hallek M Current diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020 Aug;145(16):1139-1144. doi: 10.1055/a-1039-8472. Epub 2020 Aug 13.
2. Ahn IE, Tian X, Wiestner A. [Ibrutinib](#) for Chronic Lymphocytic Leukemia with TP53 Alterations. *N Engl J Med.* 2020 Jul 30;383(5):498-500.
3. Langerbeins P, Bahlo J, Rhein C, et al. Ibrutinib versus placebo in patients with asymptomatic treatment-naïve early stage CLL: primary endpoint results of the phase 3 double-blind randomized CLL12 trial. *Hematol Oncol.* 2019;37(Suppl 2):38-40.
4. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2425-2437.
5. Shanafelt TD, Wang X V., Kay NE, et al. Ibrutinib–rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5):432-443.
6. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517- 2528.
7. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):43-56.
8. Burger JA, Sivina M, Jain N, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2019;133(10): 1011-1019.



9. Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(2): 169-176