

NOTA TÉCNICA Nº 61/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 25ª Vara Cível Federal de São Paulo – TRF
- 1.3. Processo nº: 5027921-85.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: **12/01/2023**
- 1.5. Data da Resposta: **20/01/2023**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 06/12/1961 – 61 anos
- 2.2. Sexo: M
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: **Leucemia Linfocítica Crônica - CID C 91.1**

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece o autor (medicamento de escolha)?

Sim.

Há quanto tempo o medicamento passou a ser considerado para o tratamento da doença de que padece o autor e com que resultados?

Há 7 anos.

Qual o resultado esperado com a utilização do medicamento demandado?

Vide item 5,1.

O medicamento está incorporado no SUS? Houve proposta de incorporação acolhida pelo MS ou proposta de não incorporação? Há PCDT?

Não está disponível no SUS, não avaliada pela CONITEC.

O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

Já usou os tratamentos disponíveis no SUS, se mostrando refratário.

Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

Vide item anterior.

A aplicação do medicamento deve ocorrer em ambiente hospitalar?

Não.

O medicamento exige algum cuidado especial para o seu correto armazenamento?

Não.

O medicamento pleiteado é considerado experimental? Tem registro na ANVISA? Desde quando? Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA? Desde quando? Se não estiver registrado na Anvisa, está registrado em grandes agências internacionais?

Vide item 4,3.

Outros esclarecimentos julgados pertinentes.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **medicamento**

- **INBRUTINIBE 140MG** – 3 cp/dia

4.2. Princípio Ativo: IBRUTINIBE

4.3. Registro na ANVISA: 1123634120019

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: NÃO

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Estão disponíveis no SUS esquemas com fármacos citotóxicos. Além disso, o tratamento de suporte (paliativo) também pode ser considerado uma alternativa disponível.

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: NÃO

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: IBRUTINIBE

4.7.2. Laboratório: JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA

4.7.3. Marca comercial: IMBRUVICA

4.7.4. Apresentação: 140 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 90

4.7.5. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 49.872,22

4.7.6. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 63.506,92

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência janeiro de 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.10. Recomendações da CONITEC: Não avaliado.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Segundo a revista internacional PRESCRIRE os estudos que subsidiaram o registro do ibrutinibe no mercado europeu como tratamento segunda linha em diante de pacientes com LLC refratária e/ou recidivada são:

- Estudo RESONATE, e suas publicações de atualização ao longo do tempo, comparou ibrutinibe versus ofatumumabe. O RESONATE é um ensaio clínico randomizado não cegado

onde os pacientes receberam 420 mg de ibrutinibe via oral diariamente até a progressão da doença ou efeitos adversos intoleráveis, comparado com ofatumumabe intravenoso. A idade média foi de 67 anos. Uma análise interina pré-planejada, após acompanhamento médio de 9 meses, mostrou que o tempo mediano à progressão da doença ou morte (desfecho primário) foi significativamente maior com ibrutinibe do que com ofatumumabe (mediana não alcançado versus 8 meses, $p < 0,0001$). Entretanto, a mediana de duração de exposição à droga foi de 8,6 meses no grupo de pacientes tratado com ibrutinibe e de 5,3 meses no grupo de pacientes tratados com ofatumumabe. Além do mais, a escolha da droga comparadora (ofatumumabe) não foi uma melhor escolha. No estudo RESONATE, 84% de pacientes no grupo ibrutinibe e 78% daqueles no grupo ofatumumabe experimentaram eventos adversos. Os eventos adversos graves (gastrointestinais, sangramento, fibrilação atrial, hipertensão) ocorreram em 33% e 28%, respectivamente dos pacientes. Cerca de 4% dos pacientes em cada grupo teve que interromper o tratamento por causa de eventos adversos.

- Estudo HELIOS, duplo-cego randomizado, os dados de mortalidade foram de difícil interpretação. Os pacientes foram randomizados para receber 420 mg de ibrutinibe oral diariamente ou placebo. Além disso, todos os pacientes receberam 6 ciclos de bendamustina + rituximabe. Ibrutinibe foi continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Pacientes com delação do 17p foram excluídos do estudo porque a administração de placebo teria sido inadequada para estes pacientes. Depois de um acompanhamento médio de cerca de 17 meses, a taxa de mortalidade não diferiu significativamente entre os dois grupos. Contudo, 31% dos pacientes do grupo placebo + bendamustina + grupo rituximabe receberam ibrutinibe quando a doença progrediu, reduzindo assim as diferenças entre os grupos. O tempo médio para a progressão da doença ou morte (desfecho primário) não foi alcançado no grupo ibrutinibe + bendamustina + rituximabe versus cerca de 13 meses no placebo + bendamustina + rituximabe braço ($p < 0,0001$). Também ocorreram graves eventos adversos, fibrilação atrial grave ocorreu em 2,8% dos pacientes no grupo ibrutinibe + bendamustina + rituximabe versus 0,7% no grupo placebo + bendamustina + rituximabe. Sangramento grave ocorreu em 3,8% dos pacientes no grupo ibrutinibe e 1,7% dos pacientes no grupo placebo.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver item anterior.

5.3. Parecer:

Favorável

Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Após falha da quimioterapia de primeira linha da LLC, geralmente à base de fludarabina, a escolha do tratamento para casos refratários/recidivados depende muito da duração da remissão e a condição geral do paciente. O Ibrutinibe como tratamento de segunda linha estaria justificado. Há evidência proveniente de um estudo de fase 3 que demonstra eficácia do ibrutinibe quando comparado ao ofatumumabe, resultando em aumento de sobrevida livre de progressão e aumento de sobrevida global.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

(X) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

() NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

1. Rai KR, Stilgenbauer S. Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. uptodate All Top are Updat as new Evid becomes available our peer Rev Process is Complet Lit Rev Curr through Feb 2021 | This Top last Updat Feb 08, 2021. 2021;
2. PRESCRIRE. ibrutinib (Imbruvica®) Relapsed chronic lymphocytic leukaemia and mantle cell lymphoma: uncertain impact on survival. Prescrire Int. 2016;36(387):10–1.
3. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med [Internet]. 2014 Jul 17;371(3):213–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881631>
4. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre SE, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. Leukemia [Internet]. 2018;32(1):83–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28592889>

5.6 Outras Informações:

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP