

NOTA TÉCNICA Nº 1744/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Guaratinguetá
- 1.3. Processo nº: 5000476-04.2023.4.03.6118
- 1.4. Data da Solicitação: 09/05/2023
- 1.5. Data da Resposta: 26/05/2023

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 21/08/1969 – 53 anos
- 2.2 Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: Potim/SP
- 2.4. Histórico da doença: Leucemia Linfocítica Crônica (Auto Imune), Linfoma Não Hodgkin

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

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: medicamento - **Ibrutinibe 140mg**
- 4.2. Princípio Ativo: IBRUTINIBE
- 4.3. Registro na ANVISA: SIM
- 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. Recomendações da CONITEC: Não Avaliado

5. Discussão e Conclusão

- 5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:
O ibrutinibe é um inibidor irreversível da tirosina-quinase de Bruton (BTK). Ao bloquear o BTK, o ibrutinibe diminui a sobrevivência e a migração dos linfócitos B, atrasando assim a progressão do câncer. Apresenta boa biodisponibilidade via oral, com meia-vida de 4-6 horas, grande volume de distribuição e metabolismo predominantemente hepático. Entre seus efeitos adversos estão: Distúrbios da adesão plaquetária associados a sangramentos em mucosas e pele, fibrilação atrial e infecções particularmente pneumonias bacterianas e fúngicas. Para LLC recidivada, o fármaco foi avaliado inicialmente em estudo de fase 1b-2, que incluiu 85 pacientes, a maioria dos quais considerada como tendo doença de alto risco:

51 receberam dose de 420mg ao dia e 34 receberam 840mg ao dia. Os efeitos tóxicos foram predominantemente de grau 1 ou 2 e incluíram diarreia transitória, fadiga e infecção do trato respiratório superior; assim, os pacientes poderiam receber tratamento prolongado com efeitos tóxicos hematológicos mínimos. A taxa de resposta geral foi a mesma no grupo que recebeu 420 mg e no grupo que recebeu 840 mg (71%), e mais 20% e 15% dos pacientes nos respectivos grupos tiveram uma resposta parcial com linfocitose.

No contexto clínico da parte autora, o uso de ibrutinibe como terapia de primeira linha no tratamento da LLC foi avaliado em dois estudos o RESONATE-2 e o Alliance A041202. No primeiro, randomizaram 269 na proporção 1:1 a receber ibrutinibe 420 mg por tempo indefinido ou clorambucil 0,5-0,8 mg/Kg por até 12 ciclos, não houve cegamento. Atualização com seguimento mediano de 5 anos destes pacientes foi publicada em 2020, o ibrutinibe foi superior ao agente alquilante oral ao demonstrar aumento da sobrevida livre de progressão (70% vs 12% em 5 anos; HR 0,14; IC95% 0,09 a 0,218) e aumento da sobrevida geral (83% vs 68% em 5 anos; HR 0,45; IC95% 0,26 a 0,76). Ibrutinibe também apresentou benefício sobre qualidade de vida com maior número de pacientes atingindo melhoras clinicamente significativas na escala EQ-5D-5L (60% vs 44%). Entre as toxicidades apresentadas pelos usuários do iBTK ao longo desses anos, destacam-se diarreia (50%), tosse (36%) e fadiga (36%), além de fibrilação atrial (16%) e hipertensão arterial sistêmica (26%). Não foram descritos eventos adversos de grau 4 ou 5. Já o estudo Alliance A041202 pacientes idosos, com mais de 65 anos, sem tratamento prévio para LLC em atividade foram randomizados a receber na proporção 1:1:1 ibrutinibe, ibrutinibe + rituximabe ou rituximabe + bendamustina (6). Neste estudo, ibrutinibe apresentou benefício em sobrevida livre de progressão quando comparado com o regime de quimioimunoterapia (88% vs 74% em 2 anos; HR 0,39; IC95% 0,26 a 0,58). A sobrevida geral não foi diferente entre os grupos de intervenção utilizados (90% ibrutinibe; 95% rituximabe + bendamustina) após 2 anos de seguimento. Importante ressaltar que o crossover ibrutinibe era permitido em até 1 ano de progressão da doença. Em um estudo menor, de fase 2, conduzido entre 27 pacientes com LLC, portadores da deleção do cromossomo 17p, a receber ibrutinibe (combinado ou não a rituximabe) em primeira linha, a sobrevida livre de progressão em 6 anos foi de 60% e a sobrevida geral 79%. Cinco pacientes (19%) descontinuaram o medicamento do estudo e receberam protocolo baseado em venetoclax (inibidor do BCL-2), e outros 5 por eventos adversos (2 = fibrilação atrial, 2 = novo tumor de diferente histologia) (8). Importante ressaltar que em análise ad-hoc do estudo CLL4 entre pacientes com LLC em atividade tratados com clorambucil, fludarabina ou fludarabina em associação com ciclofosfamida em primeira linha, a presença de deleção do TP53 (presente em 7,6% dos pacientes ao diagnóstico) esteve associada a uma pior sobrevida livre de progressão e a uma piora da sobrevida geral (5% vs 17% PFS em 5 anos; 20% vs 59% SG 5 anos).

Patel e colaboradores conduziram análise de custo efetividade, sob a perspectiva do sistema de saúde estadunidense, sendo o horizonte analítico estabelecido até o final da vida. Neste estudo foi comparado a estratégia de tratamentos sequenciais com ibrutinibe em primeira linha (1ª ibrutinibe, 2ª venetoclax + rituximabe, 3ª idelalisibe + rituximabe, 4ª ofatumumabe) com ibrutinibe em terceira linha (1ª rituximabe + bendamustina, 2ª venetoclax + rituximabe, 3ª ibrutinibe, 4ª idelalisibe + rituximabe) de tratamento. O uso de ibrutinibe em 1ª linha esteve associado a um incremento de 0,26 QALY e 0,4 LY (ano de vida adicional) e a um custo adicional de U\$ 612.000,00. A estimativa da razão de custo utilidade incremental (RCUI) foi de U\$ 2.350.041 por QALY e U\$ 1.530.000 por LY. Mesmo em um país de alta renda, está RCUI extrapolou o limiar de disponibilidade a pagar usual (U\$ 150.000) substancialmente, sendo necessária redução de 73% no preço da medicação para se atingir parâmetros mais aceitáveis. A uso desta tecnologia no Reino Unido, de acordo com o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), é restrito para pacientes que receberam pelo menos uma linha de tratamento prévio, apresentam deleção do cromossomo 17p ou mutação do TP53 ou incapacidade de receber quimioimunoterapia. Adicionalmente sua incorporação só foi possível mediante acordo comercial e redução do preço da medicação (Patient Access Scheme). De maneira muito semelhante o Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomenda o financiamento do ibrutinibe entre pacientes não candidatos a receber quimioimunoterapia desde que a RCUI apresente redução para níveis aceitáveis. O Scottish Medicines Consortium (SMC), por outro lado, não recomenda a sua incorporação para tratamento de LLC com deleção do 17p em primeira linha.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

aumento da sobrevida livre de progressão, aumento da sobrevida geral e melhora da qualidade de vida de acordo com a escala EQ-5D-5L.

5.3. Parecer

- (X) Favorável.
() Desfavorável.

5.4. Conclusão Justificada:

Concluimos que o ibrutinibe apresenta benefício clínico sob desfechos clinicamente relevantes no cenário pleiteado pela parte autora, conforme ensaios clínicos de qualidade razoável.

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

- () SIM, com potencial risco de vida

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

5.5. Referências bibliográficas:

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* novembro de 2019;94(11):1266–87.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 21 de junho de 2018;131(25):2745–60.
3. Ibrutinib: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 3 de janeiro de 2022]. Disponível/https://www.uptodate.com/contents/ibrutinib-drug-information?search=ibrutinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~69&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
4. 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.* 4 de julho de 2013;369(1):32–42.
5. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 17 de dezembro de 2015;373(25):2425–37.
6. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med.* 27 de dezembro de 2018;379(26):2517–28.
7. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* março de 2020;34(3):787–98.
8. Sivina M, Kim E, Wierda WG, Ferrajoli A, Jain N, Thompson P, et al. Ibrutinib induces durable remissions in treatment-naïve patients with CLL and 17p deletion and/or TP53 mutations. *Blood.* 16 de dezembro de 2021;138(24):2589–92.
9. Patel KK, Isufi I, Kothari S, Davidoff AJ, Gross CP, Huntington SF. Cost-effectiveness of firstline vs third-line ibrutinib in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 22 de outubro de 2020;136(17):1946–55.
10. 1 Recommendations | Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation | Guidance | NICE/<https://www.nice.org.uk/guidance/ta429/chapter/1-Recommendations>
11. CADTH Reimbursement Review Provisional Funding Algorithm for Chronic Lymphocytic Leukemia. :11.

12. ibrutinib (Imbruvica) [Internet]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicinesadvice/ibrutinibimbruvicanonsubmission-128917/>

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