

FORMROL MEDICAMENTOS - CICLO 2019/2020

**DECLARAÇÃO**

- | | |
|--|-----|
| Declara estar ciente que o preenchimento dos campos obrigatórios do FormRol, bem como o envio dos documentos obrigatórios, são requisitos para análise de elegibilidade da proposta de atualização do Rol? | Sim |
| Declara estar ciente que o preenchimento do FormRol com conteúdo inespecífico, pouco abrangente ou incompatível com as perguntas formuladas poderá trazer prejuízo para análise de elegibilidade da proposta de atualização do Rol? | Sim |
| Declara estar ciente que os documentos de envio obrigatório deverão ser elaborados em conformidade com o disposto nos incisos XII a XIV do art. 9º da RN nº 439/2018? | Sim |
| Declara estar ciente que é obrigatório o envio dos textos completos das evidências científicas referenciadas no parecer técnico-científico - PTC/revisão sistemática? | Sim |
| Declara que as informações prestadas neste formulário eletrônico são verdadeiras? | Sim |

BLOCO I - IDENTIFICAÇÃO DO PROPONENTE**Proponente:**

Pessoa Jurídica

CNPJ :

05.404.321/0001-75

Razão social :

Abrale - Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia

E-mail da pessoa jurídica:

abrale@abrale.org.br

Telefone da pessoa jurídica :

(11) 3149-5190

Endereço da pessoa jurídica :

Rua Dr. Fernandes Coelho, 64

Cidade da pessoa jurídica:

São Paulo

Unidade Federativa (UF) da pessoa jurídica:

SP

CEP da pessoa jurídica:

05423-040

Representação no âmbito do COSAÚDE:

Associação ou representante de pacientes

CPF do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:

08572754881

Nome completo do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol :

Merula Emmanoel Anargyrou Steagall

E-mail para contato com o responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:

fabio@abrale.org.br

Telefone para contato com o responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:

(11) 3149-5190

Formação profissional do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol :

Administrador

**Declaro que me foram outorgados poderes para
submeter a presente proposta em nome do
proponente pessoa jurídica:**

Sim

BLOCO II - PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

Nome da tecnologia em saúde objeto da proposta de atualização do Rol:

Imbruvica® (ibrutinibe)

Tipo de proposta de atualização do Rol:

Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol

Justifique o porquê da proposta de atualização do Rol:

Ibrutinibe é uma terapia de primeira linha eficaz e segura para a população de pacientes com LLC em 1ª linha de tratamento em todos os perfis de pacientes e atende a uma necessidade hoje não suprida pelas terapias disponíveis na saúde suplementar. Os estudos apontam para melhora de Sobrevida Global, Sobrevida Livre de Progressão e Qualidade

de vida, sendo consistentes em populações onde as necessidades médicas não atendidas relacionadas a toxicidade e/ou eficácia ainda são grandes, como a população idosa e as populações com perfis genéticos e moleculares de alto risco. Ressalta-se que os piores escores de qualidade de vida estão associados a comorbidades, tipo de tratamento e efeitos adversos relacionados ao tratamento. Assim, nos pacientes unfit/idosos o ibrutinibe representa um avanço principalmente porque seus resultados demonstram que a superioridade clínica não é associada a uma maior toxicidade, além de trazer resultados de melhora da qualidade de vida. Um ponto extremamente importante em um cenário onde as terapias mais eficazes foram sempre também as mais tóxicas, deixando pacientes idosos e com comorbidades significativas apenas com opções de menor eficácia e ainda sim com toxicidades relevantes. Nos pacientes com alto risco genético/molecular, como del17p e IGVH não mutado, o tratamento com ibrutinibe representa uma mudança de paradigma, visto o benefício proporcionado pelo medicamento independe dessas características, resultado que não é alcançado com os demais tratamentos como as quimioimunoterapias, onde esses marcadores de mau prognóstico levam a desfechos significativamente inferiores de eficácia, sendo portanto tratamentos não indicados para estes perfis de pacientes.

Além disso, os resultados do ibrutinibe demonstram que sua superioridade frente a outros regimes é sustentada em longo prazo, corroborada em estudos de mundo real e independente de fatores de mau prognóstico e fitness do paciente, sendo a opção atual mais segura e eficaz (por estudos com alto nível de evidência e tempo de seguimento longo) para os pacientes com LLC em primeira linha de tratamento e indicado como a única terapia preferencial pelas diretrizes internacionais.

Apresente a proposta de atualização do Rol, especificando a indicação de uso da tecnologia em saúde no âmbito da Saúde Suplementar:

Imbruvica® (ibrutinibe) deve ser indicado para pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC) que não receberam tratamento prévio.

BLOCO III - PROBLEMA DE SAÚDE

Descrição da doença/condição de saúde relacionada a proposta de atualização do Rol:

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia linfoproliferativa, caracterizada pela expansão clonal de linfócitos B maduros no sangue periférico, tecidos linfoides secundários e medula óssea, com consequente linfocitose, infiltração de células leucêmicas da medula, linfadenopatia e esplenomegalia. A etiologia da LLC ainda não está esclarecida. Vários dos estudos epidemiológicos buscaram identificar os fatores de risco para a ocorrência de LLC, mas nenhum fator causal foi identificado até o momento. A existência de casos familiares sugere uma base genética para a doença. Além disso, fatores ambientais representados pela exposição a agentes químicos, parecem estar associados ao aumento do risco para a doença.

Poucos pacientes apresentam sintomas usuais da LLC, que incluem fadiga, perda de peso involuntária, suores noturnos excessivos, desconforto abdominal com saciedade precoce e aumento da frequência de infecções, que podem estar associadas a hipogamaglobulinemia. Dada a ausência de sintomas e evolução dos métodos de diagnóstico, muitos pacientes são identificados em fases iniciais da doença e nas quais o tratamento ainda não é recomendado. Dentre aqueles pacientes que necessitam de tratamento inicialmente, podem apresentar fatores de risco como deleção (17p) e IGHV não-mutado, que configuram contraindicações para quimioterapia, pois sabe-se que estes pacientes não possuem resposta satisfatória a esse tipo de terapia.

Em pacientes sintomáticos ao diagnóstico, há uma ampla variedade de características de apresentação e anormalidades físicas e laboratoriais importantes de serem avaliadas. A avaliação clínica deve questionar sobre história familiar de malignidade linfóide e determinar se os sintomas B (febre, perda de peso, sudorese noturna), letargia profunda e citopenias estão relacionados à LLC, além de definir o estágio clínico. As sequelas clínicas observadas em pacientes com LLC contribuem para a carga global da doença, como fadiga, infecções recorrentes, sangramentos e anemia.

Como consequência dos sintomas da doença e das possíveis complicações e comorbidades, pacientes com LLC, muitas vezes, tem prejuízo na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). A QVRS pode ser ainda mais prejudicada pela ansiedade associada à doença e pela própria terapia, como a LLC é um distúrbio crônico que é incurável com a terapia convencional, otimizar a qualidade de vida é um dos principais objetivos do tratamento de 1ª linha.

Diagnóstico - Padrão ouro para o diagnóstico da doença/condição de saúde:

O Grupo Brasileiro de LLC recomenda que o diagnóstico seja realizado através de contagem completa do sangue e contagem diferencial das células sanguíneas brancas, avaliação morfológica de esfregaço de sangue e imunofenotipagem do sangue periférico. Não são recomendados para o diagnóstico de LLC biópsia e aspiração da medula óssea e exames de imagem como ultrassonografia, ressonância magnética.

A LLC é definida pela presença de pelo menos $5 \times 10^9/L$ linfócitos B monoclonais CD5+/CD23+ no sangue periférico por mais de três meses e a imunofenotipagem do sangue periférico é suficiente para o diagnóstico. A linfocitose monoclonal B em LLC é definida pela presença de células B com fenótipo de LLC inferior a $5 \times 10^9/L$, em ausência de linfadenopatia, aumento do baço ou do fígado, citopenia e outros sintomas relacionados à doença.

Exames de diagnóstico complementares como análise citogenética e histológica, podem ser necessários para obter um diagnóstico definitivo, bem como para prever o prognóstico. A hibridização in situ por fluorescência (FISH) pode identificar alterações citogenéticas em aproximadamente 80% dos casos de LLC.

Testes moleculares como o sequenciamento de DNA também constituem uma etapa importante do diagnóstico. A partir desse método é possível avaliar o status dos genes IgVH, NOTCH1 E TP53.

Tratamento - Conjunto de intervenções em saúde atualmente utilizado no manejo da doença/condição de saúde:

Atualmente no Brasil não há uma recomendação de tratamento ou protocolo para LLC atualizados de autoria de sociedades médicas ou de autoridades governamentais.

O National Comprehensive Cancer Network (NCCN) divide as linhas de tratamento de acordo com presença de comorbidades, idade (≥ 65 anos) e presença de deleção (17p) ou mutação TP53. Destaca-se que, nesta diretriz, os inibidores de receptor da célula B, como ibrutinibe, estão recomendados em todas as linhas para todas as populações, e como única terapia preferencial com categoria 1 de evidência em 1ª linha de tratamento da LLC em todos os perfis de pacientes.

Dessa forma, para pacientes sem deleção 17p/TP53, frágeis e com comorbidades significativas ou ≥ 65 anos ou mais jovens com comorbidades significativas o ibrutinibe é único recomendado como regime preferencial. Outros regimes recomendados para este grupo são: bendamustina + anticorpo anti-CD20 (não recomendado para pacientes frágeis), clorambucil + anticorpo anti-CD20, metilprednisolona em alta dose + rituximabe, ibrutinibe + obinutuzumabe, obinutuzumabe clorambucil, e rituximabe.

Para pacientes sem deleção del17p/TP53 mas com < 65 anos e sem comorbidades significativas o ibrutinibe também é o único medicamento preferencial, sendo indicados como outras opções de tratamento: bendamustina + anticorpo anti-CD20; FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximabe), FR (fludarabina, rituximabe), metilprednisolona em alta dose + rituximabe, ibrutinibe + obinutuzumabe, e PCR (pentostatina, ciclofosfamida, rituximabe).

E também para pacientes de alto risco, com deleção 17p/TP53 o único tratamento preferencial indicado como primeira linha de tratamento é ibrutinibe, independentemente da idade e comorbidades presentes. Os outros regimes recomendados para este grupo são: alemtuzumabe \pm rituximabe; metilprednisolona em alta dose + rituximabe, e obinutuzumabe.

Prognóstico da doença/condição de saúde:

O curso e prognóstico da LLC é heterogêneo, com variações clínicas, laboratoriais, moleculares e genéticas, com a Sobrevida Global dos pacientes variando de 3,5% a 79% de pacientes vivos em 10 anos, conforme diversos fatores de risco. Dois sistemas de estadiamento clínico são comumente usados para prever a sobrevida mediana. Na Europa, o sistema de estadiamento Binet é mais utilizado, enquanto nos Estados Unidos, o sistema Rai é o mais comum. Ambos os sistemas de estadiamento Binet e Rai separam três grupos de pacientes com diferentes prognósticos. A expectativa de vida depende do estágio em que a doença é diagnosticada. Pacientes com doença de Binet estágio A geralmente sobrevivem por mais de 10 anos. Para pacientes com estágio Binet B, a sobrevida mediana é superior a 8 anos e para Binet C, que é o estágio mais avançado da LLC, a sobrevida mediana é de 6,5 anos.

Embora as classificações de Rai e Binet tenham sido extremamente úteis por muitos anos, a heterogeneidade clínica entre os pacientes dentro de cada categoria de estágio de Rai e Binet continua significativa e esses sistemas de estadiamento tradicionais são falhos em estratificar de forma acurada o risco de progressão, sendo assim insuficientes para se tomar decisões terapêuticas nos dias atuais pois não leva em consideração fatores citogenéticos dos pacientes, importantes para definir o prognóstico e os tratamentos dos pacientes.

O CLL-IPI, utiliza uma classificação mais atualizada e define quatro grupos de risco (baixo, intermediário, alto e muito

alto). Comparado aos estadimentos clínicos, este sistema é capaz de fornecer informações adicionais sobre o prognóstico em relação a sobrevida quando comparado aos de Rai e Binet. O International CLL-IPI Working Group (CLL-IPI) propõe um escore de prognóstico baseado em aspectos genéticos, moleculares e clínicos, apresentando maior relevância no curso da doença. Dentre os fatores, os de maior impacto no prognóstico da doença é o status mutacional do IGVH e a presença da del17p/mutação do TP53, que resultam em uma variação de sobrevida de 53%, 24% e 14% de pacientes vivos em 10 anos, para pacientes com cariótipo normal, IGVH não mutado e com del17p, respectivamente. Desta forma, é importante identificar pacientes com piores prognósticos, principalmente aqueles com LLC recidiva ou refratária, idosos, com comorbidades, com deleção (17p)/TP53 e IGHV não mutado para orientar seu tratamento e aumentar suas chances de sobrevida. Pois a heterogeneidade da LLC também reflete a abordagem terapêutica que cada paciente irá receber, pacientes com IGVH não mutado e del17p não são indicados para o tratamento com quimioimunoterapias, por não responderem satisfatoriamente a terapia impactando em suas sobrevidas.

Qual a incidência da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?

Incidência estimada para Leucemia Linfocítica Crônica de 4,7 casos por 100 mil habitantes. (SEER 2018)

Qual a prevalência da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?

Dados de prevalência na população brasileira, envolvendo razoável casuística, não foram encontrados na literatura. No Brasil, estimativa de prevalência semestral específica para Leucemia Linfocítica Crônica foi de 2,4 casos por 100.000 habitantes (Callera F., et al).

Qual a taxa de mortalidade da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?

1,2/100.000 habitantes (SEER 2018)

População-alvo

Delimitar a população-alvo para a tecnologia em saúde em proposição.

A população-alvo para a utilização da tecnologia em proposição é composta por um grupo específico da população de pacientes com a doença/condição de saúde?

Sim, a população alvo é formada por um grupo específico de pacientes com a doença/condição de saúde.

Defina a população-alvo para utilização da tecnologia em saúde:

Pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica, em primeira linha de tratamento.

A população-alvo representa que percentual da população com a doença/condição de saúde?

61% dos pacientes diagnosticados e tratados com LLC (Chiattone C., et al)

População-alvo - Estimativas anuais

Considerando a população-alvo e na perspectiva da Saúde Suplementar, fornecer uma estimativa anual quanto ao número de indivíduos que poderá utilizar a tecnologia nos primeiros cinco anos.

1º ano:

805

2º ano:

810

3º ano:

816

4º ano:

821

5º ano:

826

Referências Bibliográficas

Referências bibliográficas completas utilizadas para citação dos dados epidemiológicos da doença/condição de saúde, bem como para delimitação da população-alvo (quando possível, incluir identificador de objeto digital - DOI/link para acesso web):

- Prevalência:
Callera F, Brasil AAI, Casali ARL, et al. Oncohematological diseases in the Vale do Paraíba, State of São Paulo: demographic aspects, prevalences and incidences. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2011;33(2):120-125.
- Mortalidade:
SEER. Cancer Stat Facts: Leukemia - Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) 2018.
- Incidência:
• SEER. Cancer Stat Facts: Leukemia - Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) 2018 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>.
International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. Estimated number of new cases in 2018, Brazil, both sexes, ages 10-59.
Chiattone C, Gomez-Almaguer D, Pavlovsky C, Tuna-Aguilar E, Basquiera AL, Palmer L, et al. Results from Hemato-Oncology Latin America Observational Registry (HOLA) Providing Real World Outcomes for the Treatment of Patients with CLL. Am Soc Hematology; 2016.
Cliquet, M., Campos, F., Pugliesi, T., & Corvelloni, L. (2016). Avaliação da taxa de comorbidades cumulativas em pacientes diagnosticados com leucemia linfóide crônica auxiliando na decisão terapêutica. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, 18(Supl.), 104.
- Stilgenbauer, S. et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. The lancet. Vol 17. June 2016.
- Byrd, J. C., Furman, R. R., Coutre, S. E., Burger, J. A., Blum, K. A., Coleman, M., Wierda, W. G., Jones, J. A., Zhao, W., Heerema, N. A., Johnson, A. J., Shaw, Y., Bilotti, E., Zhou, C., James, D. F., & O'Brien, S. (2015). Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood, 125(16), 2497-2506.

BLOCO IV - TECNOLOGIA EM SAÚDE**Categorização da tecnologia em saúde:**

Inovação tecnológica

Caracterização da tecnologia em relação à(s) existente(s) no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde vigente:

Alternativa: a tecnologia proposta é uma opção à(s) já existente(s) no Rol

Número de registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

1123634120019 1123634120027

Princípio ativo do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Ibrutinibe.

Classe terapêutica do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Agentes Antineoplásicos

Indicação de uso do medicamento, conforme bula profissional registrada na ANVISA :

Imbruvica® (ibrutinibe) é indicado para o tratamento de pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células.

Nome comercial do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Imbruvica®

Nome da empresa detentora do registro, conforme informações de registro na ANVISA:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA

Data do registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

27/07/2015

Vencimento do registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

07/2020

Apresentação do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Cápsulas gelatinosas duras com 140 mg de ibrutinibe em frasco com 90 ou 120 cápsulas.

Forma farmacêutica do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Cápsulas

Via de administração do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Oral

Posologia do medicamento, conforme bula profissional registrada na ANVISA:

A dose recomendada de Imbruvica® (ibrutinibe) para LLC/LLPC é de 420 mg (três cápsulas de 140 mg) uma vez ao dia, até a progressão da doença ou até não ser mais tolerado pelo paciente.

A administração do medicamento é permitida apenas em ambiente hospitalar?

Não

A administração do medicamento poderá ocorrer em ambiente:

Hospitalar
Ambulatorial
Domiciliar

Descrever os impactos da tecnologia, em termos de benefícios clínicos, para a morbimortalidade e para qualidade de vida associada a doença/condição de saúde:

Em estudo clínico de fase III, RESONATE 2, ibrutinibe demonstrou sobrevida livre de progressão superior e estatisticamente significativa ao de clorambucil (mediana não atingida vs. 15 meses), com 87% de redução do risco de progressão ou morte (HR 0,130; IC 95% 0,081 – 0,208). A carga da doença (avaliada por diminuição ou normalização da linfadenopatia dentro de 2 meses) melhorou em 87% dos pacientes em uso de ibrutinibe e foi sustentada nos 36 meses dessa avaliação. No grupo do clorambucil a melhora da carga da doença foi de 52%. Os resultados também mostram que o ibrutinibe levou a uma redução de 84% do risco de progressão da doença em pacientes com IgVH não mutado e 91% nos pacientes com IgVH mutado vs clorambucil. Nota-se que a SLP foi semelhante em pacientes com IgVH mutados e não mutados no braço de ibrutinibe, o que não ocorre no braço clorambucil, que não é uma terapia indicada para pacientes com IGVH não mutado. O ibrutinibe também proporcionou uma melhora sustentada dos parâmetros hematológicos. Dentre os pacientes com citopenia no início do estudo, 90% apresentaram melhora para hemoglobina vs. 45% no braço do clorambucil ($p < 0,0001$) e 83% de melhora na contagem de plaquetas vs. 46% no braço do clorambucil ($p = 0,0032$).

Além disso, ibrutinibe demonstra melhora da qualidade de vida dos pacientes com LLC em uma análise do estudo RESONATE 2 Sintomas relacionados à LLC, incluindo perda de peso, fadiga, febre, suores noturnos, dor abdominal e anorexia melhoraram mais frequentemente com ibrutinibe comparado à clorambucil. Além disso, tanto o FACIT-F ($p = 0,0014$) e ED-5D-5L ($p = 0,013$), questionários internacionais de qualidade de vida, apresentaram resultados significativamente melhores para o braço do ibrutinibe. Pacientes no grupo de ibrutinibe também apresentaram maior tempo ajustado pela qualidade de vida, sem sintomas ou eventos adversos.

Outro estudo fase III, o iLLUMINATE, comparando Imbruvica vs clorambucila ambos em combinação com obinutuzumabe em pacientes jovens com comorbidades ou idosos, indicou uma redução estatisticamente significativa de 77% no risco de morte ou progressão no braço de ibrutinibe. Com o tempo de seguimento mediano no estudo de 31 meses, a mediana de SLP não foi alcançada no braço de ibrutinibe + obinutuzumabe e foi de 19 meses no braço de clorambucila + obinutuzumabe, tratamento padrão indicado principalmente para pacientes frágeis e idosos em primeira linha. Os resultados das avaliações do investigador e do IRC para SLP e taxa de resposta global (ORR) foram consistentes. O efeito do tratamento com o ibrutinibe foi também consistente na população de LLC/LLPC de alto risco (mutação de del 17p/TP53, del 11q ou IGHV não mutado), com um HR de SLP de 0,15, ou seja, diminuição de 85% do risco de progressão ou morte vs clorambucila + obinutuzumabe [IC de 95% (0,09; 0,27)]. A estimativa da taxa SLP de 2 anos para a população CLL/LLPC de alto risco foi 78,8% [IC de 95% (67,3; 86,7)] e 15,5% [IC de 95% (8,1; 25,2)] nos braços ibrutinibe + obinutuzumabe e clorambucila + obinutuzumabe, respectivamente.

Mais um estudo de fase III, o ALLIANCE, avaliou a resposta de ibrutinibe vs bendamustina + rituximabe (BR) em pacientes ≥ 65 anos. Com uma mediana de seguimento clínico dos pacientes de 38 meses, os resultados do estudo mostraram que o regime terapêutico que utiliza ibrutinibe como agente único apresenta um risco relativo de progressão ou morte 61% menor do que o BR. Em 24 meses, a mediana de Sobrevida Livre de Progressão (SLP) nos grupos em tratamento foi de 87% com ibrutinibe como agente único vs 74% com BR. Diferente do observado no grupo com ibrutinibe, o grupo BR atingiu a mediana de SLP aos 43 meses. Os resultados superiores de eficácia com ibrutinibe referentes a SLP foram consistentes também na análise de subgrupos de pacientes, independente do estágio da doença, presença de Del17p ou Del11q e cariótipo complexo.

Recentemente um estudo de fase III, estudo ECOG 1912, comparou a combinação de ibrutinibe + rituximabe (IR) vs fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe (FCR), terapia padrão em pacientes com fitness e sem comorbidades para receber terapias contendo fludarabina, que possui alta toxicidade. Neste estudo, com uma mediana de seguimento clínico dos pacientes de 33,6 meses, IR mostrou uma SLP mais prolongada em relação ao FCR, apresentando uma redução de 65% no risco relativo (RR) de progressão ou morte de (RR:0,35, IC 95%: 0,22-0,56; $P < 0,00001$). A SLP também se mostrou favorável em relação ao tratamento com IR nos subgrupos de análise idade, sexo, performance status, estágio da doença, presença de Del11q e IGVH não mutado. Em relação a SG, nenhum dos tratamentos avaliados atingiu a mediana. No entanto, o tratamento em primeira linha com IR reduz com significância estatística em 83% o risco de morte em relação ao FCR (RR: 0,17, IC 95% :0,05-0,54; $P = 0,0003$).

Com os dados apresentados, ibrutinibe é a droga com maior robustez de dados da atualidade, demonstrando superioridade em eficácia vs todos os outros tratamentos padrões aprovados e indicados para todos os perfis de pacientes.

Descrever os eventos adversos associados a utilização do medicamento, a gravidade destes eventos e a frequência com que ocorrem:

Na análise de segurança do estudo RESONATE foi observado que o evento adverso mais comum para o grupo de ibrutinibe foi diarreia (43% dos pacientes, incluindo diarreia grau 3 em 4). Outros eventos adversos que ocorreram em pelo menos 20% desse grupo foram fadiga, náusea e tosse. No grupo de clorambucil os eventos adversos com frequência maior ou igual a 20% foram náusea, fadiga, neutropenia, anemia e vômito. Todos esses eventos ocorreram mais frequentemente no grupo de clorambucil do que no grupo de ibrutinibe.

A descontinuação devido a eventos adversos ocorreu mais frequentemente em pacientes que utilizaram clorambucil (9% no braço ibrutinibe vs. 23% no braço clorambucil).

Adicionalmente, estudo de 7 anos de acompanhamento de pacientes com o ibrutinibe em monoterapia conduzido por O'Brien et al, seguimento mais longo relatado de um estudo até o momento para um inibidor de BTK, onde 132 pacientes foram incluídos e, destes, 31 pacientes eram virgens de tratamento, ibrutinibe mostrou tolerabilidade a longo prazo sem o surgimento de novos ou inesperados eventos adversos, e a ocorrência de eventos adversos grau ≥ 3 como fibrilação atrial, trombocitopenia, anemia, sangramentos e infecção, diminuem com o tempo.

No estudo ALLIANCE, os eventos adversos hematológicos com graus ≥ 3 foram mais frequentes no grupo de pacientes que receberam BR quando comparado ao grupo ibrutinibe. No estudo iLLUMINATE, a análise de segurança dos tratamentos, os eventos adversos observados foram consistentes com aqueles esperados para cada uma das drogas individualmente. Nos primeiros 6 meses de tratamento, eventos hematológicos de grau ≥ 3 foram observados com maior frequência nos pacientes que receberam clorambucil + obinutuzumabe (ClbG) em relação a ibrutinibe + obinutuzumabe (IG) (71% vs 54%, respectivamente). Em relação as reações infusionais, pacientes que receberam ClbG tiveram uma maior taxa de descontinuação do tratamento com G devido a reações infusionais em relação aos que receberam IG (6% vs 0%), bem como maior frequência de interrupção de dose de G por este tipo de evento adverso (30% vs 6%). E por fim no estudo ECOG 1912, os eventos adversos grau ≥ 3 foram mais frequentes no grupo de pacientes que recebeu FCR quando comparado a IR (72,2% vs 58,5%, $p=0,004$, respectivamente), sendo significativo o surgimento de neutropenia (43,7%), anemia (12%), trombocitopenia (13,9%) e infecção (19%) nos pacientes que receberam quimioterapia.

Existe a necessidade de outras tecnologias de apoio (diagnóstico ou terapêutico) para execução da tecnologia proposta?

Não

Considerando a indicação proposta para a tecnologia, quanto a avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC:

A tecnologia não foi submetida a avaliação da CONITEC

A tecnologia em proposição está contemplada em um PCDT do Ministério da Saúde?

Não

No âmbito da Saúde Suplementar, a tecnologia em proposição demanda o estabelecimento de uma DUT ou a alteração de uma DUT já existente (caso o procedimento já esteja contemplado no Rol)?

Sim

Apresente, de forma clara e objetiva, a proposta de DUT para tecnologia em saúde em proposição:

Imbruvica® (ibrutinibe): Indicado para pacientes diagnosticados com leucemia linfocítica crônica, em primeira linha de tratamento.

Justifique a proposta de DUT para a tecnologia em saúde em proposição:

Ibrutinibe é o regime de preferência para pacientes em primeira linha de LLC nas principais diretrizes oncológicas, independente do perfil do paciente. Em 1ª linha de tratamento, os estudos que avaliaram o tratamento com ibrutinibe apontam para uma melhora de SG e SLP vs todos os principais tratamentos disponíveis, além de serem consistentes em populações onde as necessidades médicas não atendidas quanto a toxicidade e/ou eficácia ainda são grandes, como a população idosa e as populações com perfis genéticos e moleculares de alto risco. As alternativas atuais disponíveis no ROL da ANS, especificamente em LLC, não atendem as necessidades de todos os pacientes, deixando desassistidos os pacientes com mau prognóstico, idosos e com comorbidades, sendo assim, apenas ibrutinibe supre todas as necessidades não atendidas para o tratamento da LLC com o embasamento científico mais robusto visto em comparação todas as terapias disponíveis.

Anexar bula profissional do medicamento registrada na ANVISA - ENVIO OBRIGATÓRIO:

[Download](#)

BLOCO V - TECNOLOGIA ALTERNATIVA (COMPARADOR)

O Rol de Procedimentos possui uma ou mais tecnologias alternativas a tecnologia em saúde em proposição?

Sim

Especificar a(s) tecnologia(s) alternativa(s) existente(s) no Rol de Procedimentos, conforme RN nº 428/2017 e anexos:

Estão disponíveis no ROL de procedimentos clorambucil e fludarabina (item 64. do anexo II da RN nº 428/2017).

Quais são os ganhos/benefícios esperados da utilização da tecnologia em proposição em comparação com as tecnologias alternativas já existentes no Rol de Procedimentos?

O estudo RESONATE 2 comparou ibrutinibe vs clorambucila e demonstrou a superioridade de ibrutinibe em Sobrevida Livre de Progressão (SLP), Sobrevida Global (SG), taxas de melhora hematológicas e melhora na qualidade de vida, conforme especificado nos itens anteriores. Além deste dados, os regimes geralmente recomendados em 1ª linha de tratamento são em combinação como fludarabina combinada com drogas infusionais como rituximabe e clorambucil combinado com obinutuzumabe, portanto os estudos clínicos de ibrutinibe foram desenvolvidos para testar as comparações com terapias padrões como clorambucil, FCR, BR e ClbG, nos quais foi demonstrada a superioridade de ibrutinibe vs todas as possíveis combinações e em todos os desfechos pesquisados conforme elucidado nos itens anteriores com os estudos ALLIANCE, ILLUMINATE E ECOG 1912. Além destes dados de estudos de fase III, temos diversas outras evidências publicadas que corroboram com estes resultados, comprovando que ibrutinibe traz benefícios e ganhos sem precedentes para os pacientes em 1ª linha de tratamento da LLC. Como: Meta-análise em rede realizada por Xu et al (2017) mostrou que o ibrutinibe teve a maior probabilidade de ser o melhor tratamento em termos de SLP e SG em uma avaliação que comparou esquemas terapêuticos como FCR, FC, ofatumumabe + clorambucil, rituximabe + clorambucil, bem como monoterapias com bendamustina, fludarabina ou clorambucil. Na população ineligível à fludarabina o ibrutinibe continuou sendo a melhor terapia. Segundo o exposto, os resultados desses estudos demonstraram a superioridade do ibrutinibe em relação a FCR, BR, obinutuzumabe + clorambucila e rituximabe + clorambucila, inclusive em pacientes mais velhos, com comorbidades. Portanto, para suprir todas as necessidades de eficácia e tolerabilidade dos paciente, os benefícios esperados na cobertura obrigatória de ibrutinibe na 1ª linha de tratamento da LLC são maiores sobrevidas livre de progressão, maior sobrevida global, maior qualidade de vida e melhora dos parâmetros hematológicos vs todas as terapias padrões disponíveis, conjuntamente com uma toxicidade manejável.

BLOCO VI - EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Anexar parecer técnico-científico - PTC/revisão sistemática - ENVIO OBRIGATÓRIO:[Download](#)**Pergunta de Pesquisa**

Apresentação da estratégia PICO formulada para busca das evidências científicas incluídas no parecer técnico-científico – PTC/revisão sistemática.

Definir a População:

Pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica, em primeira linha de tratamento

Definir a Intervenção:

Imbruvica® (ibrutinibe).

Definir o Comparador:

Não especificado, todos os comparadores disponíveis

Definir o Desfecho (Outcome):

Quaisquer desfechos de segurança, eficácia e qualidade de vida

Textos completos

Anexar somente um documento em cada caixa de seleção. Tamanho máximo do arquivo em cada caixa: 1 mb.

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:[Download](#)**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**[Download](#)**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**[Download](#)**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**[Download](#)**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**[Download](#)**BLOCO VII - DADOS ECONÔMICOS**

Qual tipo de estudo de avaliação econômica em saúde (AES) foi realizado?

Custo-efetividade

Anexar estudo de avaliação econômica em saúde (AES) - ENVIO OBRIGATÓRIO:[Download](#)**Anexar análise de impacto orçamentário (AIO) - ENVIO OBRIGATÓRIO:**[Download](#)**Planilha - Modelo econômico (OPCIONAL):**[Download](#)**BLOCO VIII - CAPACIDADE INSTALADA****A administração do medicamento requer recursos físicos ou humanos especializados?**

Não

Criação : 02/05/2019 15:01:09**Atualização :** 04/05/2019 17:38:01**Enviar por Email**

Caso queira enviar essa ficha por email preencha o nome e email do destinatário.

Nome:*

Texto:

Email:* **Enviar Email**