

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 :

51.780.468/0001-87

Razão social :

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

E-mail da pessoa jurídica:

mbrunell@its.jnj.com

Telefone da pessoa jurídica :

(11) 9632-70549

Endereço da pessoa jurídica :

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, Torre B – 7º andar

Cidade da pessoa jurídica:

São Paulo

Unidade Federativa (UF) da pessoa jurídica:

SP

CEP da pessoa jurídica:

04543-011

Representação no âmbito do COSAÚDE:

Não tem representação

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

32853100812

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

Marcela Junqueira Brunelli

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

mbrunell@its.jnj.com

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

(11) 9632-70549

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

Farmácia

**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:

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é o tipo de leucemia mais comum em adultos no ocidente. Nos Estados Unidos foi estimado cerca de 20 mil novos casos em 2019. O curso clínico da doença é muito variado, e cerca de 60% dos pacientes são assintomáticos ao diagnóstico e portanto sem indicação de tratamento, porém pacientes que apresentam

sintomas devem receber uma terapia imediatamente.

O cenário do tratamento da LLC em 1ª linha mudou drasticamente nos últimos anos e o papel da imunoquimioterapia tem declinado significativamente no manejo dos pacientes. O melhor entendimento da biologia desta doença, em especial o mecanismo de ativação do receptor do linfócito B (BCR), trouxe importantes avanços como a possibilidade de tratamentos livres de quimioterapia.

Os resultados de longo prazo nos pacientes jovens fisicamente aptos com IgVH mutado e sem del 17p/mutação do TP53 tratados com FCR foram encorajadores, inclusive sendo visto um plateau na sobrevida em 10 anos com remissões duradouras. Contudo, este grupo representa um terço dos pacientes jovens fisicamente aptos e apenas 8-10% do total de pacientes com indicação de tratamento em 1ª linha. Ou seja, a imunoquimioterapia não contempla a grande maioria dos pacientes com LLC que necessitam de tratamento.

Um importante aspecto a ser considerado no uso de FCR seria sua toxicidade a curto e longo prazo. No estudo CLL8, um quarto dos pacientes foram incapazes de completar os 6 ciclos de tratamento por citopenia ou infecção sendo mais comum nos idosos (idade > 65 anos) e com disfunção renal. Essa situação é comum na prática clínica e na medida em que se reduz a dose cumulativa de quimioterápicos perde-se em eficácia.

Já pacientes com del (17p) respondem pobremente a imunoquimioterapia em primeira linha com uma SLP mediana inferior a um ano pois a imunoquimioterapia é eficaz apenas em pacientes de baixo risco, que possuem IGVH mutado sem del17p ou del11q e que tenham fitness suficiente para receber terapias baseadas em fludarabina.

Mesmo com várias opções de tratamento de LLC 1L podemos verificar necessidades não atendidas com o uso de imunoquimioterapia, seja pela toxicidade aguda e crônica, pela baixa eficácia em subgrupos de alto risco como del 17p, TP53 mutado e IgVH não mutado e pela baixa eficácia quando comparada a terapia com drogas alvo como os inibidores de BTK. O preciso mecanismo de sua ineficácia não é completamente conhecido porém, o receptor de linfócitos B (BCR) expresso pelas células da LLC resultam em mecanismos de sinalização e proliferação celular incapazes de serem bloqueados apenas com imunoquimioterapia. Neste cenário, terapias alvos foram testadas em estudos clínicos e serão apresentadas neste dossiê como uma alternativa eficaz e segura para o tratamento de LLC 1ª linha.

Além disto, a prevalência de LLC aumenta com a idade, dados internacionais reforçam que a incidência é crescente com o avançar da idade, relatando taxas de 20,6 novos casos para pacientes acima de 65 anos e 1,3 novos casos para menores de 65 anos. Uma vez que a maioria dos pacientes com diagnóstico de LLC estão assintomáticos em estágios precoces e portanto sem indicação imediata de tratamento, a idade média para a primeira terapia é ainda mais alta, o que aumenta a chance de comorbidades presentes e menor disposição para receber tratamentos com imunoquimioterapias.

Fica claro que a LLC trata-se de uma doença heterogênea e o seu tratamento deve considerar diversos fatores como a presença de comorbidades e condição física, risco citogenético como a presença de del17p e IGVH não mutado. Fatores estes que demonstram a presença de uma necessidade não atendida para diversos perfis de pacientes em tratamento de LLC em 1ª linha, pois hoje não possuem uma terapia eficaz e segura disponível no sistema de saúde suplementar.

Desta forma, o ibrutinibe (Imbruvica®) é considerado uma opção de terapia altamente potente, seletiva e inovadora para todos os perfis de pacientes com LLC em 1ª linha de tratamento, suprimindo uma necessidade hoje não atendida, principalmente para pacientes idosos, com comorbidades e para aqueles com alto risco citogenético.

No estudo fase 1/2 (PCYC-1102/1103) foram recrutados 31 pacientes para tratamento de 1L e 101 pacientes com doença refratária recaída, e atualmente é o maior seguimento de pacientes em tratamento com ibrutinibe (Imbruvica®). Na sua última atualização com uma mediana de seguimento clínico de 7 anos, foram observadas taxas duráveis de SLP e SG estimadas em 7 anos de 80% e 75% para pacientes em primeira linha de tratamento.

Em dezembro de 2018, três importantes trabalhos de fase III foram apresentados no ASH (Congresso da Sociedade Americana de hematologia) todos comparando head-to-head o uso de ibrutinibe (Imbruvica®) em monoterapia e/ou em combinação com anti-CD20 vs protocolos atualmente usados como padrão na prática clínica. Um deles estudou exatamente essa população mais jovem na qual o FCR era considerado o tratamento padrão até o momento.

O estudo ECOG 1912 comparou o uso de ibrutinibe (Imbruvica®) combinado a rituximabe (IR) versus FCR na população com idade menor ou igual a 70 anos, sem comorbidades e com capacidade de tolerar a imunoquimioterapia. Nesse trabalho foram excluídos os pacientes com deleção 17p, pois já se sabia a pobre resposta destes pacientes ao tratamento com FCR. Com uma mediana de seguimento de 33,6 meses, os resultados mostraram que o tratamento com IR mostrou uma SLP mais prolongada em relação ao FCR, apresentando uma redução de 65% no risco relativo (RR) de progressão ou morte (RR: 0,35, IC 95%: 0,22-0,56; P < 0,00001). Em relação a SG, o tratamento em 1L com IR também mostrou benefício estatisticamente significativo em relação ao FCR, reduzindo em 83% o risco de morte (RR: 0,17, IC 95% : 0,05-0,54; P = 0,0003) (35).

Em pacientes idosos (idade ≥ 65 anos), fisicamente inaptos, ou jovens com significantes comorbidades sem del

17p/TP53 mutado, a imunoquimioterapia com bendamustina e rituximabe (BR) poderia ser uma opção. Uma outra opção de imunoquimioterapia nestes pacientes seria o uso de clorambucil mais um anti-CD20 (rituximabe e obinutuzumabe - ClbO) baseados nos resultados do estudo clínico CLL11.

Ibrutinibe (Imbruvica®) é uma opção também nesta população de pacientes incluindo os considerados frágeis. O estudo clínico RESONATE - 2 comparou ibrutinibe (Imbruvica®) ao clorambucil em pacientes idosos (≥ 65 anos) e com comorbidades (31% com CIRS score >6) sem a presença de del 17p e mostrou depois de um seguimento mediano de 48 meses que a SLP mediana não foi alcançada no grupo ibrutinibe (Imbruvica®); comparado a 18,9 meses no grupo clorambucil, promovendo 86% de redução do risco de progressão ou morte em relação ao braço comparador. Ibrutinibe (Imbruvica®) também melhorou significativamente a SG em 48 meses (86 vs 76%, respectivamente) mesmo com 55% dos pacientes tendo feito crossover do braço clorambucil para o braço ibrutinibe (Imbruvica®) após progressão com o primeiro esquema.

Além do estudo RESONATE 2, dois outros ensaios clínicos multicêntricos de fase III pesquisaram o efeito de ibrutinibe em pacientes ≥ 65 anos ou com comorbidades, comparando diretamente ibrutinibe (Imbruvica®) com os dois protocolos descritos acima (BR e ClbO).

O primeiro, estudo do grupo cooperativo Alliance, teve o objetivo de comparar ibrutinibe como agente único vs ibrutinibe em combinação com rituximabe versus BR, incluiu pacientes ≥ 65 anos e teve como desfecho primário a SLP. Com uma mediana de seguimento de 38 meses, ibrutinibe com agente único promoveu uma redução do risco relativo de progressão ou morte de 61% em relação ao braço BR e a adição de rituximabe a monoterapia com ibrutinibe não promoveu diferença na SLP, ou seja, não houve benefício em SLP na combinação com rituximabe, reforçando a potência de ibrutinibe como monoterapia.

Já no segundo, estudo iLLUMINATE, foram incluídos pacientes ≥ 65 anos ou ≤ 65 anos mas que apresentassem pelo menos uma comorbidade que configurasse inelegibilidade a protocolos com fludarabina, incluindo a presença de Del17p ou mutação TP53. O objetivo foi avaliar a eficácia do regime ibrutinibe em combinação com obinutuzumabe (IO) em relação ao protocolo atualmente utilizado de clorambucil e obinutuzumabe (ClbO) e o desfecho primário também foi a SLP. Com uma mediana de seguimento dos pacientes de 31,3 meses, os resultados do estudo mostraram que o regime terapêutico que combina ibrutinibe(Imbruvica®) e obinutuzumabe apresentou uma redução no RR de progressão ou morte de 77% em relação ao regime clorambucil - obinutuzumabe (IO vs ClbO: RR 0,23, 95% CI: 0,15-0,37, $p<0,001$). Em 30 meses, a SLP do grupo em tratamento com IO foi de 79% (mediana não alcançada) em relação a 31% no grupo que recebeu ClbO (mediana de 19 meses).

Fica claro portanto a necessidade da atualização do rol para o tratamento de pacientes com LLC em 1ª linha, incluindo ibrutinibe como uma opção de tratamento no sistema de saúde suplementar. Visto a superioridade de eficácia e segurança de ibrutinibe vs diversos tratamentos utilizados na prática clínica e o fato de o tratamento com ibrutinibe ser possível para todos os perfis de pacientes, desde os idosos e com comorbidade aos jovens e fits de alto risco.

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

Imbruvica® (ibrutinibe) está sendo proposto para a seguinte indicação: tratamento de pacientes que apresentam leucemia linfocítica crônica/ linfoma linfocítico de pequenas células.

BLOCO III - PROBLEMA DE SAÚDE

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

Leucemia linfocítica crônica (LLC) possui a incidência anual de LLC nos Estados Unidos é de 4,9 casos/100.000 pessoas por ano com aproximadamente 20.720 novos casos em 2019. Dados oficiais de incidência e letalidade da LLC no Brasil não estão disponíveis. Segundo um estudo brasileiro de prevalência no Vale do Paraíba, a incidência é de 2,4 casos por 100.000 habitantes.

Ao diagnóstico, nem todos os pacientes necessitarão de tratamento, porém, sabe-se que a população com LLC tem menor sobrevida global quando comparada à população sem LLC. A maioria dos pacientes com LLC é idosa, com idade mediana de 70 anos e 68% dos casos tem mais de 65 anos ao diagnóstico.

A apresentação clínica ao diagnóstico é extremamente variável. Aproximadamente 60% dos pacientes são assintomáticos ao diagnóstico mas quando sintomáticos, os pacientes podem apresentar desde sintomas vagos de

fadiga ou sudorese até linfonodomegalias em até 80% dos casos e esplenomegalia moderada em até 50%. Hepatomegalias também podem estar presentes, porém são menos frequentes. Anemia e trombocitopenia podem ser observadas em cerca de 15-30% dos pacientes devido à infiltração medular ou fenômeno autoimune. A LLC é uma neoplasia caracterizada por curso clínico heterogêneo, podendo variar de linfocitose indolente assintomática para uma doença mais avançada e com complicações associadas. Alguns pacientes permanecem após o diagnóstico com a doença estável por um longo período (alguns pelo resto da vida) não necessitando de terapia, enquanto outros progridem rapidamente para uma doença mais avançada com desfecho fatal dentro de dois a três anos após o diagnóstico. Nas últimas duas décadas, características biológicas significantes têm sido descobertas incluindo o status mutacional da região variável da cadeia pesada da imunoglobulina (IGHV) e anormalidades genéticas com papel patogênico na LLC como a del17p. Essas alterações tem implicação importantes tanto no prognóstico quanto no direcionamento do tratamento. Apesar do melhor entendimento relacionado aos marcadores prognósticos, a idade merece especial atenção. Mais importante do que a idade cronológica é relacioná-la com as condições físicas (ECOG) e comorbidades dos pacientes. Mais de 80% dos pacientes com LLC tem pelo menos uma comorbidade tais como doença cardíaca, pulmonar, renal ou diabetes e quase 50% tem uma comorbidade importante refletindo na sua qualidade de vida. Escalas como a CIRS (cumulative illness rating scale) e a taxa de filtração glomerular podem ser utilizadas para determinar se o paciente é fisicamente apto (fit) ou inapto (unfit), permitindo buscar tratamentos mais eficazes e também toleráveis nessas populações.

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

A classificação de neoplasias hematológicas da Organização Mundial da Saúde em sua recente revisão de 2016 descreve LLC como uma neoplasia somente de linfócitos B, sendo distinguível do linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) apenas pela sua manifestação leucêmica (22).

O diagnóstico de LLC requer a presença de $\geq 5 \times 10^9/L$ de linfócitos B no sangue periférico sustentada por pelo menos 3 meses. A clonalidade desses linfócitos precisa ser confirmada pela restrição de cadeia leve usando citometria de fluxo. A análise morfológica do esfregaço do sangue periférico mostram linfócitos pequenos maduros com citoplasma escasso e núcleo com cromatina condensada sem nucléolo evidente. Manchas de Gumprecht ou restos celulares estão frequentemente presentes. Uma pequena porcentagem de prólinfócitos podem ser detectados, mas porcentagem $\geq 55\%$ sugere leucemia prolinfocítica (23).

Linfócitos de LLC coexpressam o antígeno de superfície CD5 junto com antígenos de células B CD19, CD20 e CD23. Os níveis de imunoglobulina de superfície, CD20 e CD79b são caracteristicamente mais baixos comparados aos encontrados em células B normais. Cada clone das células de LLC é restrito a expressão de cadeia leve de imunoglobulina κ ou λ . A positividade de CD5 pode ser vista em outras neoplasias linfóides como Linfoma do Manto, mas esforços recentes permitiram a padronização do painel CD19, CD5, CD20, CD23, κ e λ , suficiente para estabelecer o diagnóstico. Em casos limítrofes, marcadores como CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10, ROR1 podem ajudar a refinar o diagnóstico (23). Outros testes que avaliam alterações-genético moleculares como o cariótipo convencional, hibridização in situ (24), mutações de genes como o TP53, NOTCH1, SF3B1 e o status IGHV não são essenciais ao diagnóstico de LLC, mas ajudam a prever o prognóstico e/ou acessar a massa tumoral. A indicação para início do tratamento é baseada no estadiamento clínico e em evidências de doença ativa. Um vez determinada a necessidade de início do tratamento, é preciso avaliar fatores prognósticos como mutação TP53/del17p e status mutacional do IGHV para direcionamento da escolha terapêutica (23).

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

Agências regulatórias internacionais se baseiam nos estudos clínicos fase III randomizados e também fase II com resultados considerados relevantes para construção de suas recomendações de tratamento. No caso do tratamento de neoplasias hematológicas temos entre as mais reconhecidas a americana National Comprehensive Cancer Network - NCCN e a europeia ESMO.

O guideline de 2019 do NCCN, mais recentemente atualizado, recomenda a pesquisa da presença del 17p/mutação do TP53 antes do início de qualquer tratamento assim como a pesquisa do status mutacional caso esteja se considerando tratamento com imunoquimioterapia. Segundo esse guideline, ibrutinibe é o único regime preferencial no tratamento de LLC 1L independente de idade ou fatores de risco. Além disso, é o único regime considerado categoria 1 de evidência na

indicação do tratamento de 1ª linha da LLC. Para pacientes sem deleção 17p/TP53, frágeis e com comorbidades significativas ou ≥ 65 anos ou mais jovens com comorbidades outros regimes recomendados, não preferenciais, são: bendamustina + anticorpo anti-CD20, clorambucil + anticorpo anti-CD20, metilprednisolona em alta dose + rituximabe, ibrutinibe + obinutuzumabe, obinutuzumabe clorambucil, e rituximabe. Já para pacientes sem deleção del17p/TP53, com < 65 anos e sem comorbidades como outras opções não preferenciais de tratamento, estão: bendamustina + anticorpo anti-CD20; FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximabe), FR (fludarabina, rituximabe), metilprednisolona em alta dose + rituximabe, ibrutinibe + obinutuzumabe, e PCR (pentostatina, ciclofosfamida, rituximabe). Para pacientes com deleção 17p/TP53 os outros regimes recomendados para este grupo são: alemtuzumabe \pm rituximabe; metilprednisolona em alta dose + rituximabe, e obinutuzumabe.

Segundo a Sociedade Americana de Hematologia (ASH), para os pacientes que tiverem a indicação de tratamento em 1ª linha de LLC devem ser considerados os fatores idade, comorbidades e presença da del17p/mutação do TP53, para pacientes entre 65 e 70 anos sem comorbidades e com IGVH mutado, o FCR pode ser oferecido, para todos os outros pacientes, ou seja, pacientes acima de 65 anos de idade ou com comorbidades ou com del17p independente da idade, deve ser oferecido ibrutinibe.

Prognóstico da doença/condição de saúde:

Dois sistemas de estadiamento clínico (Rai e Binet) foram introduzidos na década de 70 e ainda são largamente usados. Estes dois sistemas são simples, baratos e podem ser prontamente aplicados na prática clínica baseados apenas no exame físico e hemograma, sem necessidade de exames de imagem. Contudo, há um grande número de biomarcadores que podem fornecer informação prognóstica adicional incluindo predizer se determinada terapia será eficaz ou não. Os biomarcadores prognósticos mais relevantes são o status mutacional IGHV, B2 microglobulina sérica e a presença de del17p e/ou mutação do gene TP53.

Atualmente, seguindo a identificação de novos marcadores prognósticos, vários sistemas de estratificação e scores prognósticos têm sido propostos baseados em análise multivariada para definição daqueles com significância estatística, um desses scores é o índice prognóstico internacional em LLC (IPI-LLC) que inclui estadiamento Rai/Binet, idade, status IGHV, B2-microglobulina e presença de del17p e/ou mutação de TP53. Esse score foi desenvolvido usando dados de ≥ 4500 pacientes tratados dentro ou fora de estudos clínicos com validação extensiva em diversas coortes. O CLL-IPI define quatro grupos de risco (baixo, intermediário, alto e muito alto). Comparado aos estadiamentos clínicos, este sistema é capaz de fornecer informações adicionais sobre o prognóstico em relação a sobrevida. O uso do CLL-IPI torna-se necessário pela sua capacidade de identificar pacientes com LLC que não são indicados ao tratamento com quimioterápicos tradicionais e que representam uma demanda urgente por novos tratamentos, como os pacientes com IGVH não mutado, idosos e com comorbidades importantes.

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

Incidência para Leucemia Linfocítica Crônica: 1,3 casos por 100 mil habitantes para indivíduos com idade < 65 anos e 20,6 casos por 100 mil habitantes para indivíduos ≥ 65 anos

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

A prevalência brasileira estimada é de 2,4 casos por 100.000 habitantes

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

A mortalidade estimada pelo Globocan para Leucemia no Brasil é de 3,2 por 100.000 habitantes

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 com LLC/LLPC em 1ª linha de tratamento

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

40%-60 dos pacientes diagnosticados com leucemia linfocítica crônica / linfoma linfocítico de pequenas células são sintomáticos

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:

684

2º ano:

690

3º ano:

696

4º ano:

702

5º ano:

708

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: International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer Today. Estimated number of deaths in 2018, Brazil, both sexes, all ages. <http://gco.iarc.fr/today/>
- Incidência: Yamamoto M, Figueiredo VLP. Epidemiologia da leucemia linfocítica crônica e leucemia linfocítica crônica familiar. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2005;27(4):229-232.
- Delgado J, Espinet B, Oliveira AC et al. Chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a retrospective analysis of prognostic factors and therapy results. Br J Haematol. 2012 Apr;157(1):67-74.
- Burger JA, Tedeschi A, Barr PM et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl

J Med. 2015 Dec 17;373(25):2425-37.

Rodrigues CA, Gonçalves MV, Ikoma MR, Lorand-Metze I, Pereira AD, Farias DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia. Rev Bras Hematol Hemoter. 2016;38(4):346-57.

Chiattonne C et al. Results from Hemato-Oncology Latin America Observational Registry (HOLA) Providing Real World Outcomes for the Treatment of Patients with CLL. Blood. 2016;(128):5578.

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:

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) 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:

O estudo de pesquisa clínica RESONATE 2 foi um estudo clínico randomizado, aberto, fase III, que incluiu pacientes com LLC ou LLPC que apresentavam idade igual ou superior a 65 anos, com doença ativa, sem terapia prévia e ausência de del (17p).

No total, 269 pacientes de centros dos Estados Unidos e da Europa foram recrutados e randomizados para receberem ibrutinibe ou clorambucil. Os desfechos para os quais o estudo foi desenhado basearam-se nos critérios do International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL), assim, o desfecho primário avaliado no estudo foi a Sobrevida Livre de Progressão (SLP) e os desfechos secundários foram a Sobrevida Global (SG), taxa de resposta, resposta de parâmetros hematológicos e segurança. Em uma mediana de seguimento de 18,4 meses, o ibrutinibe em comparação com o clorambucil demonstrou superioridade em relação à SLP (não atingida versus 18,9 meses, respectivamente). O hazard ratio (HR) para progressão ou morte no grupo ibrutinibe (Imbruvica®) foi de 0,16 (IC 95%: 0,09-0,28; $p < 0,001$), representando uma redução de 84% no risco de progressão ou morte no grupo ibrutinibe (Imbruvica®) em comparação com o grupo do clorambucil. Da mesma forma, o ibrutinibe (Imbruvica®) prolongou significativamente a taxa de SG (HR 0,16; IC 95%: 0,09-0,56; $p = 0,001$), com redução absoluta do risco de morte em 84% com uma SG de 98% no grupo ibrutinibe versus 85% no grupo clorambucil. A avaliação de taxa global de resposta demonstrou benefício significativo para os pacientes tratados com ibrutinibe, em que houve uma resposta global de 86%, comparado com 35% no grupo clorambucil.

Em uma atualização deste estudo, com período mediano de seguimento de 48 meses, a SLP (SLP) do ibrutinibe continuava sendo significativamente superior ao clorambucil, sendo que ainda não havia sido atingida a mediana de SLP para o ibrutinibe vs 15 meses de mediana de SLP para clorambucil. Assim, o hazard ratio para progressão ou morte no grupo com ibrutinibe foi de 0,137 (IC 95%: 0,090 – 0,210, $p < 0,0001$), ou seja, ibrutinibe promoveu 86% de redução no risco de progressão ou morte. Olhando especificamente para pacientes de alto risco, não houve diferenças na SLP entre os grupos IGVH mutado e não mutado que foram tratados com ibrutinibe mas entre os tratados com clorambucil a SLP nos pacientes IGVH não mutados foi inferior aos IGVH mutados. O tratamento com ibrutinibe promoveu uma redução no risco de progressão ou morte de 84% e 91% nos pacientes com IGVH mutados e não mutados respectivamente vs clorambucil. Quando analisado os subgrupos com e sem del11q, outro fator de mau prognóstico na LLC, houve uma tendência de melhora na SLP nos pacientes tratados com ibrutinibe e com del11q, levando a uma redução do risco de progressão ou morte vs clorambucil de 97% na população com del11q e 81% na população sem del11q, esta última historicamente de melhor prognóstico.

Além dos dados de eficácia, um abstract publicado em junho de 2018 por Tedeschi et al. no congresso American Society Hematology (ASH) apresenta os resultados atualizados do estudo RESONATE - 2 referente a qualidade de vida e melhora dos parâmetros hematológicos.

Num seguimento de 35,7 meses para ibrutinibe e 34,4 meses para clorambucil, 99 pacientes (73%) dos pacientes continuavam no braço ibrutinibe e 64 pacientes (48%) do braço clorambucil realizaram o crossover para ibrutinibe depois de progressão. Sintomas de doença incluindo fadiga e sudorese noturna melhoraram mais frequentemente no braço ibrutinibe e com o seguimento ibrutinibe melhorou consistentemente a escala de fadiga enquanto houve piora no braço clorambucil e em relação aos parâmetros hematológicos houve uma melhora sustentada significativa nos níveis de hemoglobina em pacientes com anemia e da contagem plaquetária dos pacientes com plaquetopenia no braço ibrutinibe versus braço clorambucil (90% vs. 45%, $p < 0,0001$; 83% vs. 46%, $p = 0,0032$; respectivamente).

Além de todos os dados já elucidados do RESONATE 2, temos também recém publicado o estudo ALLIANCE que comparou um braço monoterapia com ibrutinibe vs BR em pacientes ≥ 65 anos. Com uma mediana de seguimento clínico dos pacientes de 38 meses, a proporção de pacientes com SLP em dois anos foi de 74% (IC 95%: 66-88%) no grupo BR e de 87% (IC 95%: 81-92%) no grupo ibrutinibe. Assim, os pacientes tratados com ibrutinibe como agente único apresentou risco de progressão ou morte 61% menor do que o BR (RR: 0,39 [IC 95%: 0,26-0,58]; p -valor $< 0,001$).

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

No estudo RESONATE 2 Em relação aos eventos adversos devemos ressaltar que os pacientes do grupo ibrutinibe (Imbruvica®) tiveram maior exposição ao tratamento do que os pacientes do grupo clorambucil (mediana de duração de 17,4 meses versus 7,1 meses). No geral, a mesma porcentagem (52%) de pacientes no grupo ibrutinibe (Imbruvica®) e no grupo clorambucil tiveram pelo menos um evento adverso de grau ≥ 3 . Descontinuação do tratamento por eventos adversos ocorreu menos frequentemente no grupo ibrutinibe (Imbruvica®) que no grupo clorambucil (9 vs. 23% dos pacientes). Em atualização deste estudo, com mediana de acompanhamento de 48 meses do estudo, o tempo de tratamento mediano com ibrutinibe foi de 47 meses, com 65% dos pacientes ainda em tratamento num acompanhamento de 48 meses. Burger et al. 2017 relatam que os resultados de frequência de eventos adversos são consistentes com os resultados da análise interina por Burger et al. 2015 e com uma progressiva redução da toxicidade com o tempo de exposição ao ibrutinibe (Imbruvica®) (frequência de EA em > 3 anos é inferior aos EA em 2-3 anos, que é inferior a 1-2 anos e, por conseguinte, inferior a < 1 ano).

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):

Cobertura obrigatória no tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células

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

O tratamento da 1ª linha da LLC deve levar em consideração diversos fatores, como a eficácia e toxicidade das terapias

disponíveis, expectativa de vida do paciente e suas possíveis comorbidades, idade e outros fatores de alto risco e de pior prognóstico como mutações citogenéticas. O Ibrutinibe é atualmente a única droga com indicação aprovada em 1ª linha de tratamento da LLC oferece eficácia e segurança a todos os perfis de pacientes, estes que hoje recebem como opção de tratamento regimes com eficácia subótima e tóxicos como as imunoterapias.

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:

Clorambucila e fludarabina (item 64. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER do ANEXO II da RN248/2017)

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

Os medicamentos inclusos na lista do ROL atualmente são clorambucil e fludarabina, estes geralmente não são recomendados em monoterapia para pacientes com fitness suficiente mas sim são utilizados em combinação com outras drogas infusionais como rituximabe e obinutuzumabe, que estão disponíveis na saúde suplementar. Conforme apresentado neste FormROL e explicado PTC anexado a essa submissão, no estudo RESONATE 2, ibrutinibe foi comparado a clorambucil, droga utilizada e indicada em guidelines para o perfil de paciente estudado, idoso e com comorbidades. Neste estudo ibrutinibe demonstrou superioridade em SLP, SG, taxa de resposta global e qualidade de vida além de perfil de segurança tolerável. Além do estudo RESONATE 2, diversos outros estudos comprovaram a superioridade de ibrutinibe vs outros tratamentos utilizados na prática clínica como FCR, BR e ClbO.

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 com leucemia linfocítica crônica (LLC) ou linfoma linfocítico de células pequenas (LLCP) previamente não tratados com doença ativa

Definir a Intervenção:

Ibrutinibe monoterapia

Definir o Comparador:

Placebo ou alternativa ativa utilizada nesta indicação

Definir o Desfecho (Outcome):

Eficácia e Segurança

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](#)**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
Custo-utilidade

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 : 03/05/2019 17:23:57**Atualização :** 04/05/2019 18:36:26**Enviar por Email**

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

Nome:*

Texto:

Email:* **Enviar Email**