Brasília, DF | Maio de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO Nº 900

Ibrutinibe no tratamento de pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas

2024 Ministério da Saúde.
É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS
Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: https://www.gov.br/conitec/pt-br
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório
NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ – NATS/UFPR
Astrid Wiens Souza
Aline Bonetti
Layssa Andrade Oliveira
Luan Diniz Pessoa

Monitoramento do Horizonte Tecnológico
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SECTICS/MS
Karine Medeiros Amaral
Thais Conceição Borges
Ana Carolina de Freitas Lopes

Perspectiva do paciente
COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS
Andrija Oliveira Almeida
Aérica de Figueiredo Pereira Meneses
Andrea Brígida de Souza
Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão
Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SECTICS/MS
Stéfani Sousa Borges - CGATS/DGITS/SECTICS/MS
Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SECTICS/MS
Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação
Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS
Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão
Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS
Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto n° 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

TABELAS

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "*outcomes*" [desfecho]) elaborada pelo demandante. . 24
Tabela 2 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo Nats. 26
Tabela 3. Características dos participantes incluídos no ensaio clínico randomizado selecionado 27
Tabela 4. Caracterização da revisão sistemática selecionada. 28
Tabela 5. Resultados para o desfecho sobrevida global – Huang, 2018 29
Tabela 6. Resultados para o desfecho sobrevida livre de progressão – Huang, 2018 30
Tabela 7. Resultados para taxa de resposta global, taxa de remissão completa e taxa de remissão parcial – Huang, 2018 31
Tabela 8. Resultados dos desfechos de segurança reportados nos ensaios clínicos randomizados 31
Tabela 9. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, segundo desfechos avaliados. 33
Tabela 10. Resultados do modelo de custo-efetividade realizada pelo demandante. 44
Tabela 11. Resultado da análise de custo-efetividade ajustada pelo pareceristas do NATS. 46
Tabela 12. Resultado da análise de impacto orçamentário para o caso base. 51
Tabela 13. Resultado da análise de impacto orçamentário para o cenário alternativo 1. 51
Tabela 14. Resultado da análise de impacto orçamentário para o cenário alternativo 2. 51
Tabela 15. Resultado da análise de custo-efetividade ajustada pelo pareceristas do NATS e incorporado novo desconto. 71
Tabela 16. Resultado da análise de impacto orçamentário para o caso base com desconto proposto via consulta pública. 72

QUADROS

Quadro 1. Sistema de estadiamento Rai. 14
Quadro 2. Diretrizes internacionais para o tratamento da LLC. 20
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia. 21
Quadro 4. Preço identificado para as apresentações de ibrutinibe. 23
Quadro 5. Preço proposto pelo demandante para incorporação do ibrutinibe. 23
Quadro 6. Principais resultados das revisões sistemáticas selecionadas pela busca estruturada 32
Quadro 7. Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o NATS. 36
Quadro 8. Certeza geral da evidência por meio do GRADE - resumo 37
Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica. 38
Quadro 10. Preço do ibrutinibe proposto para incorporação. 43

Quadro 11. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS. 46
Quadro 12. Estimativa do número de pacientes iniciando tratamento para LLC em segunda linha no SUS. 48
Quadro 13. Estimativa da população elegível ao tratamento com ibrutinibe em 2ª linha. 49
Quadro 14. Custo anual de tratamento considerado na análise de impacto orçamentário. 49
Quadro 15. Market share proposto pelo demandante para a análise de impacto orçamentário. 50
Quadro 16. Market share para o cenário alternativo 1 da análise de impacto orçamentário. 50
Quadro 17. Market share para o cenário alternativo 2 da análise de impacto orçamentário. 50
Quadro 18. Parâmetros e variações utilizados na análise de sensibilidade determinística univariada. 52
Quadro 19. Recomendações das Agências de ATS para tratamento de pacientes com LLC RR, que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas. 53
Quadro 20: Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivada ou refratária (LLC RR). 55
Quadro 21. Características dos participantes via formulário de contribuições técnico-científicas da CP nº 28/2023. 59
Quadro 22. Estudos enviados nas contribuições da consulta pública e os motivos da sua não inclusão. 64
Quadro 23. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica. 66
Quadro 24. Contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica. 69
Quadro 25. Preço do ibrutinibe proposto para incorporação. 71

FIGURAS

Figura 1. Fluxo de tratamento de pacientes com LLC. 18
Figura 2. Diagrama da comparação indireta conduzida no estudo de Sorensen 2017 (29). 28
Figura 3 – Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global 29
Figura 4 – Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão. 30
Figura 5. Modelo conceitual da PartSA. 41
Figura 6. Comparação entre as curvas de SLP e SG utilizadas no modelo. 42
Figura 7. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística do modelo de custo-utilidade. 44
Figura 8. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística - Desfecho: AVAQ. 45
Figura 9. Curva de aceitabilidade da custo-efetividade. Desfecho: AVAQ. 45
Figura 10. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística do total acumulado em cinco anos da análise de impacto orçamentário. 52

Sumário

1. APRESENTAÇÃO....10
2. CONFLITOS DE INTERESSE....10
3. RESUMO EXECUTIVO....11
4. INTRODUÇÃO....14
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença....14
Leucemia Linfocítica Crônica Recidivada ou Refratária....15
Epidemiologia da LLC no Brasil e no mundo....16
Diagnóstico....16
4.2 Tratamento recomendado....17
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA....21
5.1 Preço proposto para incorporação....22
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS....23
6.1 Busca por evidências realizada pelo demandante....24
6.2 Busca por evidências realizadas pelos pareceristas do Nats....25
6.2.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia....29
Sobrevida Global - SG 29
Sobrevida livre de progressão - SLP....30
Taxa de resposta global, remissão completa e resposta parcial....30
6.6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia....31
6.2.3 Avaliação do risco de viés dos ECR....33
6.2.4 Avaliação da qualidade da revisão sistemática....34
6.2.5 Certeza da evidência (GRADE)....34
6.2.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis....37
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS....38
7.1 Análise de custo-utilidade....38
7.1.1 Principais aspectos metodológicos....40
7.1.2 Resultados....43
7.1.3 Análises adicionais realizadas pelos pareceristas do NATS....46
7.2 Análise de impacto orçamentário....46
7.2.1 Principais aspectos metodológicos....48
7.2.2 Resultados....50
7.2.3 Análises adicionais realizadas pelos pareceristas do NATS....52
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS....53
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO....55
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS....57
11. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIAÇÃO INICIAL....58
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC....58
13. CONSULTA PÚBLICA....59
13.1. Perfil dos participantes....59
13.2 Considerações sobre a recomendação preliminar da Conitec....61
13.3 Contribuições para o tópico experiência com a tecnologia....63
13.4 Contribuições para o tópico experiência com outra tecnologia....63
13.5 Contribuições para o tópico evidências científicas....64
13.6 Contribuições para o tópico Estudos Econômicos....69
13.6.1 Análises adicionais....71
13.7 Considerações pós-consulta pública....72
14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC....72
15. DECISÃO....73

16. REFERÊNCIAS 74
17. APÊNDICE 78
18. ANEXOS 79

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 24/08/2023 pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular em conjunto com a Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do ibrutinibe para o tratamento de pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ibrutinibe.

Indicação: Pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica recidivada ou refratária (LLC RR) que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas.

Demandante: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular.

Introdução: A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma forma de leucemia que envolve linfócitos B CD5+, sendo notável pelo acúmulo de linfócitos pequenos e maduros no sangue, na medula óssea e nos tecidos linfoides. A maioria dos pacientes permanecem assintomáticos no momento do diagnóstico e não necessitam de tratamento. No entanto, alguns pacientes manifestam a doença em um estágio avançado, exigindo tratamento imediato após o diagnóstico. A recorrência da doença na LLC é caracterizada pela evidência de progressão da doença após um período de 6 meses desde o fim do tratamento inicial, em um paciente que havia anteriormente alcançado critérios de remissão da doença. Por outro lado, a LLC é considerada refratária quando ocorre uma falta de resposta ao tratamento ou uma progressão da doença em um período inferior a 6 meses após a finalização da terapia de primeira linha. Para essa população de pacientes, verificou-se que estudos com os inibidores de tirosina quinase de Bruton (BTKi), a exemplo do Ibrutinibe, demonstram uma superioridade em desfechos importantes como sobrevida global e sobrevida livre de progressão, com ganhos em qualidade de vida. O ibrutinibe é o único medicamento da classe BTKi que está inserido na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde - OMS para pacientes com LLC RR.

Pergunta da pesquisa: O ibrutinibe é eficaz, seguro, eficiente e viável economicamente para o tratamento de pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas?

Evidências clínicas: Foram realizadas buscas no PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library e LILACS, além da busca manual, considerando ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas de ibrutinibe para o tratamento de pacientes com LLC RR. Foram incluídos dois estudos, sendo um ECR e uma revisão sistemática com meta-análise indireta. O ECR identificou maior eficácia do ibrutinibe em relação ao comparador selecionado (i.e rituximabe), (sobrevida global: HR 0,446 [IC 95% 0,221–0,900], sobrevida livre de progressão: HR 0,180 [IC 95% 0,105–0,308] e taxa de resposta global: 53,8% *vs* 7,4%, p<0,0001) e semelhança no perfil de segurança, apesar da ausência do reporte de parâmetros estatísticos (eventos adversos gerais 99% *vs* 90,4% e grau 3/4 82,7% *vs* 59,6%). Paralelamente, a revisão sistemática identificou maior eficácia para o ibrutinibe em relação ao grupo que recebeu tratamentos escolhidos pelo médico, tanto para sobrevida global (HR 0,25 [IC 95%, 0,12-0,54), quanto para sobrevida livre de progressão (HR 0,06 [IC 95%, 0,04-0,11]). A qualidade de evidência, conforme avaliação realizada pelo sistema GRADE, variou de baixa a moderada a depender dos comparadores e desfechos avaliados.

Avaliação econômica: O demandante realizou uma análise de custo-efetividade/utilidade utilizando uma análise de sobrevida particionada comparando ibrutinibe à escolha do médico, para um horizonte temporal de 17 anos. A incorporação do ibrutinibe ao SUS geraria uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R$ 147.467 e R$ 115.051, respectivamente, para cada AVAQ ganho e ano de vida ganho. Os pareceristas do NATS realizaram uma análise adicional para um horizonte temporal de 30 anos e excluindo a sobreposição da taxa de mortalidade sobre a sobrevida global obtendo os seguintes resultados: RCEI de R$ 110.638/ano de vida ganho e R$ 140.832/AVAQ ganho.

Análise de impacto orçamentário: O demandante utilizou a população por demanda aferida, com base em dados extraídos do DATASUS, identificando uma população elegível que variou de 463 no primeiro ano a 1.365 no quinto ano da análise, demonstrando para o cenário base um impacto orçamentário variando de R$ 17 milhões no primeiro ano a R$ 57 milhões no quinto ano, totalizando um impacto orçamentário acumulado em cinco anos de R$ 183 milhões. Para os cenários alternativos, o impacto orçamentário acumulado foi de R$ 144,5 milhões e R$ 202,6 milhões para os cenários alternativos 1 e 2, respectivamente.

Recomendações internacionais: O Ibrutinibe foi recomendado para tratamento de pacientes com LLC pelas agências *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH),

Pharmaceutical Benefits Advisory Committe (PBAC) e *Haute Autorité de Santé* (HAS), *Scottish Medicines Consortium* (SMC). A PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) possui uma proposta de mesmo pleito, onde ainda se encontra sob avaliação.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas oito tecnologias potenciais para tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivada ou refratária (LLC RR) São eles: acalabrutinibe, orelabrutinibe, pirtobrutinibe e zanubrutinibe, inibidores de tirosina quinase BTK; lisaftoclax e sonrotoclax, inibidores Bcl-2; duvelisibe, inibidor PI3K delta/gama; zilovertamabe vedotin, inibidor ROR1. O acalabrutinibe possui aprovação no FDA, EMA e Anvisa. O duvelisibe e o zanubrutinibe possuem aprovação no FDA e EMA.

Considerações finais: Foi identificada evidência de benefício clínico para os desfechos de eficácia: sobrevida global e sobrevida livre de progressão e taxa de resposta global do ibrutinibe em relação ao rituximabe para o tratamento de pacientes com LLC RR. Identificou-se também evidência indireta de benefício clínico do ibruitinibe em relação ao tratamento escolhido pelo médico, para os mesmos desfechos de eficácia supracitados. Adicionalmente, poucas informações a respeito do perfil de segurança puderam ser encontradas; contudo, eventos hematológicos, gastrointestinais e cardiovasculares, também comuns a outros agentes antineoplásicos, foram observados nas evidências selecionadas. O demandante fez uma proposta de redução de 57,2% no custo da caixa de ibrutinibe de 420mg com 30 comprimidos, propondo um valor de R$ 13.500. Ademais, os resultados da análise econômica apresentada pelo demandante e análises adicionais dos pareceristas do NATS sugerem que a incorporação do ibrutinibe ao SUS geraria aumento de efetividade a um custo incremental acima do limiar de disposição a pagar estabelecido pela Conitec (R$ 40.000/Qaly ganho e R$ 35.000/ano de vida ganho, ou no caso de doenças graves, até três vezes o valor de referência). Por outro lado, a análise de impacto orçamentário demonstrou um incremento de custo acumulado em cinco anos variando entre R$ 144,5 milhões e R$ 202,6 milhões.

Recomendação preliminar da Conitec: No dia 06 de março de 2024, na 127ª Reunião Ordinária da Conitec, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS, do ibrutinibe para o tratamento de pacientes com LLC RR, que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas. Para essa recomendação, os membros demonstraram uma expectativa de redução de preço por parte do fabricante.

Consulta Pública: A consulta pública nº 11/2024 ficou vigente no período entre 08/04/2024 e 29/04/2024. Foram recebidas 907 contribuições, sendo que 896 (98,8%) expressaram "Eu acho que deve ser incorporado no SUS". Foram identificadas 816 contribuições para o bloco de Recomendação preliminar da Conitec, 535 para o bloco de Experiência com a tecnologia, 445 para Experiência com outra tecnologia, 150 para Evidências clínicas e 76 contribuições para o bloco de Evidências Econômicas. As contribuições de experiência ou opinião focaram na disparidade entre os tratamentos disponíveis na rede pública privada, na eficácia, aumento da qualidade de vida, praticidade e segurança do medicamento e na necessidade não atendida para a população com LLC RR. As contribuições técnico-científicas relacionadas às evidências clínicas enviaram estudos já incluídos no atual parecer ou estudos que não contemplaram os critérios de elegibilidade estabelecidos. As contribuições técnico-científicas relacionadas às evidências econômicas destacaram a redução dos custos com internações, transfusões equadros infecciosos, além do desconto adicional fornecido pelo fabricante.

Nova proposta de preço: Considerando o novo desconto proposto pelo demandante para incorporação de ibrutinibe, de 62,1382% em relação ao PMVG 0% (R$ 415,71/comprimido), uma possível incorporação do ibrutinibe geraria uma RCEI de R$ 107.579/ano de vida ganho e R$ 136.937/AVAQ ganho, ainda acima do limiar de disposição a pagar para doenças graves (R$ 120.000/AVAQ ganho). Além disso, esse novo preço proposto geraria um impacto orçamentário incremental de R$ 17.087.946,72 no primeiro ano e um total acumulado de R$ 177.808.462,93 em cinco anos da análise.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 129ª Reunião Ordinária, no dia 08 de maio de 2024, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação do ibrutinibe para o tratamento de pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica Recidivada ou Refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purina. Para essa recomendação, os membros do Comitê de Medicamentos consideraram que a tecnologia avaliada se manteve acima do limiar de custo-efetividade e, portanto, não custo-efetiva. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 897/2024.

Decisão: não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ibrutinibe no tratamento de pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas, publicada no Diário Oficial da União, número 114, Seção 1, página 143, em 17 de junho de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED[1]	Apresentação de 420 mg: R$ 32.939,01 (caixa com 30 comprimidos) e R$ 1.097,97 (por comprimido) Apresentação de 140 mg: R$ 10.979,66 (caixa com 30 comprimidos) e R$ 365,99 (por comprimido)
Preço final proposto para incorporação	Apresentação de 420 mg: R$ 12.471,30 (caixa com 30 comprimidos) e R$ 415,71 (por comprimido) Apresentação de 140 mg: R$ 4.157,10 (caixa com 30 comprimidos) e R$ 138,57 (por comprimido)
Desconto sobre preço CMED	62,1382% (PMVG 0%)
Custo de tratamento por paciente	R$ 12.471,30/mês de tratamento[2]
RCEI final	R$ 107.579/ano de vida ganho e R$ 136.937/AVAQ ganho
População estimada	463 pacientes no 1º ano e 1.365 pacientes no 5º ano
Impacto orçamentário	R$ 17.087.946,72 no 1º ano e R$ 177.808.462,93 em 5 anos

[1] Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0%, visto que ibrutinibe foi incluído ao Convênio ICMS Nº 132/2021 do Conselho Nacional de Política Fazendária, no qual houve a atualização do Convênio ICMS Nº 162/1994, em que há a desoneração de ICMS de medicamentos oncológicos. Dessa forma, justifica-se o uso do preço desonerado de ICMS e com oneração de PIS/COFINS.

[2] A dose recomendada de ibrutinibe para LLC é de 420 mg (um comprimido de 420mg ou três comprimidos de 140 mg) uma vez ao dia. Desta forma, o custo do uso de um comprimido de 420mg é semelhante ao custo do uso de três comprimidos de 140mg.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma forma de leucemia que envolve linfócitos B CD5+, sendo notável pelo acúmulo de linfócitos pequenos e maduros no sangue, na medula óssea e nos tecidos linfoides (1). As apresentações clínicas da LLC e os desdobramentos subsequentes da doença podem variar. A maioria dos pacientes permanecem assintomáticos no momento do diagnóstico e não necessitam de tratamento. No entanto, alguns pacientes manifestam a doença em um estágio avançado, exigindo tratamento imediato após o diagnóstico (2). As manifestações clínicas da LLC geralmente são caracterizadas por: linfadenopatias palpáveis e/ou esplenomegalia; anemia, trombocitopenia, fadiga, febre, perda de peso não intencional, sudorese noturna e plenitude abdominal com saciedade precoce. É importante destacar que a LLC também pode aumentar a suscetibilidade dos indivíduos a infecções através de modificações geradas na imunidade humoral e desencadeada por células (3).

Existem dois sistemas para o estadiamento da LLC (4)

i) Sistema Rai - esse estadiamento está baseado na linfocitose, levando em consideração o alto número de linfócitos presentes no sangue e na medula óssea do paciente, dividindo a LLC em cinco estágios, conforme quadro abaixo:

Quadro 1. Sistema de estadiamento Rai.

Estágio	Descrição	Risco
Rai 0	Linfocitose – os linfonodos, baço ou fígado não estão aumentados e glóbulos vermelhos e plaquetas estão normais	Baixo
Rai I	Linfocitose mais linfonodos aumentados – o baço e o fígado não estão aumentados e glóbulos vermelhos e plaquetas estão normais	Intermediário
Rai II	Linfocitose e aumento do baço (e possivelmente aumento do fígado), com ou sem aumento dos linfonodos. Glóbulos vermelhos e plaquetas estão normais	
Rai III	Linfocitose mais anemia, com ou sem aumento dos linfonodos, baço ou fígado. Plaquetas normais	Alto
Rai IV	Linfocitose mais trombocitopenia, com ou sem anemia, aumento dos linfonodos, baço ou fígado	

Fonte: American Cancer Society (2018) (4)

ii) Sistema Binet – nesse sistema, a LLC é classificada pelo número de grupos de tecido linfoide afetados (linfonodos cervicais, inguinais e axilares, baço e fígado) e presença ou não de anemia ou trombocitopenia:

- Estágio Binet A: Menos do que três áreas do tecido linfoide aumentadas, sem anemia ou trombocitopenia;

- Estágio Binet B: três ou mais áreas do tecido linfoide aumentadas, sem anemia ou trombocitopenia;
- Estágio Binet C: Anemia e/ou trombocitopenia presentes.

As recomendações internacionais para o tratamento da LLC consideram o estadiamento para decidir sobre o tratamento. Indivíduos com Rai 0 ou estágio Binet A em geral possuem indicação de não tratar, enquanto para estadiamento Rai I ou II ou Binet B, o tratamento pode ser indicado dependendo dos sintomas do paciente. Para estágio Rai III ou IV, ou Binet C o tratamento é indicado (5).

Leucemia Linfocítica Crônica Recidivada ou Refratária

A Leucemia Linfocítica Crônica recidivada ou refratária (LLC RR) representa um desafio mais complexo no cuidado dos pacientes após a falha da terapia de primeira linha. A classificação desses pacientes é baseada no período entre o término do tratamento até o reaparecimento da doença ou na falta de resposta ao tratamento (6).

A recorrência da doença na LLC é caracterizada pela evidência de progressão da doença após um período de 6 meses desde o término do tratamento em primeira linha, em um paciente que havia anteriormente alcançado critérios de remissão da doença, ou seja, obtido uma resposta completa ou uma resposta parcial ao tratamento. A LLC é considerada refratária quando ocorre ausência de resposta ao tratamento (doença estável) ou progressão da doença em um período inferior a 6 meses após término da terapia de primeira linha (5).

A evolução da LLC RR implica em um prognóstico desfavorável para os pacientes. Uma análise de indivíduos tratados com o esquema de fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR) revelou que os pacientes que progrediram em um período menor que 36 meses apresentaram uma mediana de tempo de sobrevida global de 12 meses, enquanto os que tiveram um tempo de progressão igual ou superior a 36 meses apresentaram uma mediana de sobrevida global de 44 meses (6).

Um estudo realizado por Guerin et al. (2015) (7) nos Estados Unidos constatou que pacientes com LLC RR tiveram um aumento significativo nas hospitalizações (58%), no número de dias hospitalizados (77%), nas visitas à emergência (39%) e nas consultas ambulatoriais (42%) em comparação com o período anterior à recorrência ou resistência da doença. Além disso, os custos médicos totais quase duplicaram quando os dois períodos foram comparados, com um aumento de custos de US$ 3.851 para US$ 7.303, sendo as hospitalizações e as consultas ambulatoriais os principais fatores que contribuíram para esse aumento (7).

Epidemiologia da LLC no Brasil e no mundo

Conforme os dados do GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory*), a prevalência global de leucemias nos últimos cinco anos foi de 1.340.506 casos, com uma incidência de 474.519 casos (taxa ajustada pela idade de 5,4 casos a cada 100 mil habitantes) (8). Dados epidemiológicos específicos sobre LLC são escassos, entretanto estudos disponíveis indicam que a LLC representa aproximadamente de 22% a 30% das leucemias, sendo mais comum em nações ocidentais e raramente observada em países asiáticos (9).

Alguns estudos disponíveis revelam uma disparidade regional na incidência da LLC. Nos Estados Unidos, com base nos dados do SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), a incidência foi estimada em 1% a 2% na população geral, equivalendo a 3,7 casos por 100 mil habitantes por ano e representando de 25% a 30% de todos os casos de leucemia. Na Dinamarca, essa proporção foi ainda maior, abrangendo de 35% a 40% de todas as leucemias. Por outro lado, em países asiáticos como Japão e China, a LLC compreende apenas de 3% a 5% de todos os casos de leucemia, o que representa uma incidência até 26 vezes menor do que em lugares como o Canadá (9–11).

Existem poucos dados sobre a incidência e a taxa de mortalidade da LLC no Brasil (12). Um estudo de prevalência realizado entre os anos de 2006 e 2015 apontou uma incidência de 2,4 casos por 100 mil habitantes (12). Além disso, um registro brasileiro de LLC, cujos resultados foram publicados em 2017, retrospectivamente analisou 1.903 casos e identificou que a idade média no momento do diagnóstico era de 66 anos, com uma leve predominância do sexo masculino, que representava 56% dos casos (13) No Brasil, foram estimadas cerca de 8.448 mortes por leucemia no ano de 2020 (8).

Considerando esta incidência, com base na portaria GM/MS Nº 199/2014, a LLC pode ser considerada uma doença rara (14). De acordo com as estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) no Brasil, a projeção para o triênio de 2023 a 2025 aponta para aproximadamente 11.540 casos de leucemia anualmente, com um risco estimado de 5,33 casos a cada 100 mil habitantes. Estes números indicam que as leucemias ocupam a décima posição entre os tumores mais comuns no país, excluindo os tumores de pele não melanoma (15).

Diagnóstico

O diagnóstico da LLC é estabelecido por hemograma, esfregaço sanguíneo e imunofenotipagem, segundo os critérios (5).

• Presença de uma quantidade ≥ 5 x 109/l de linfócitos B monoclonais no sangue periférico. A clonalidade dos linfócitos B circulantes precisa ser confirmada pela demonstração da restrição da cadeia leve usando citometria de fluxo.

• As células leucêmicas encontradas no esfregaço de sangue são linfócitos caracteristicamente pequenos, de aparência madura, com uma borda estreita do citoplasma e um núcleo denso sem nucléolos discerníveis e com cromatina parcialmente agregada. Linfócitos ou pro-linfócitos atípicos maiores podem ser vistos, mas não devem exceder 55%.

4.2 Tratamento recomendado

Após o diagnóstico da LLC, aproximadamente 60% dos pacientes mantêm a doença em um estado estável, que pode persistir por um período prolongado, até mesmo durante toda a vida, sem a necessidade de tratamento. Em contraste, outros evoluem rapidamente para uma forma mais avançada da doença, com desfecho fatal ocorrendo em um intervalo de dois a três anos(16).

O tratamento de primeira linha (1L) mais comum, conhecido como imunoquimioterapia FCR (fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe), demonstra eficácia no controle da doença e na extensão da sobrevida em pacientes que estão fisicamente bem, com mutação IGHV, sem del17p ou del11q (7,17). No entanto, pacientes que pertencem a grupos considerados de maior risco, a exemplo daqueles com IGHV não-mutado, del17p/TP53 mutado ou que apresentam recorrência rápida após tratamento com a terapia FCR, enfrentam desafios na busca por terapias eficazes e frequentemente têm uma sobrevida mais curta. O ressurgimento da doença, por si só, não constitui razão para retomar a terapia, a menos que a doença apresente sintomas (17).

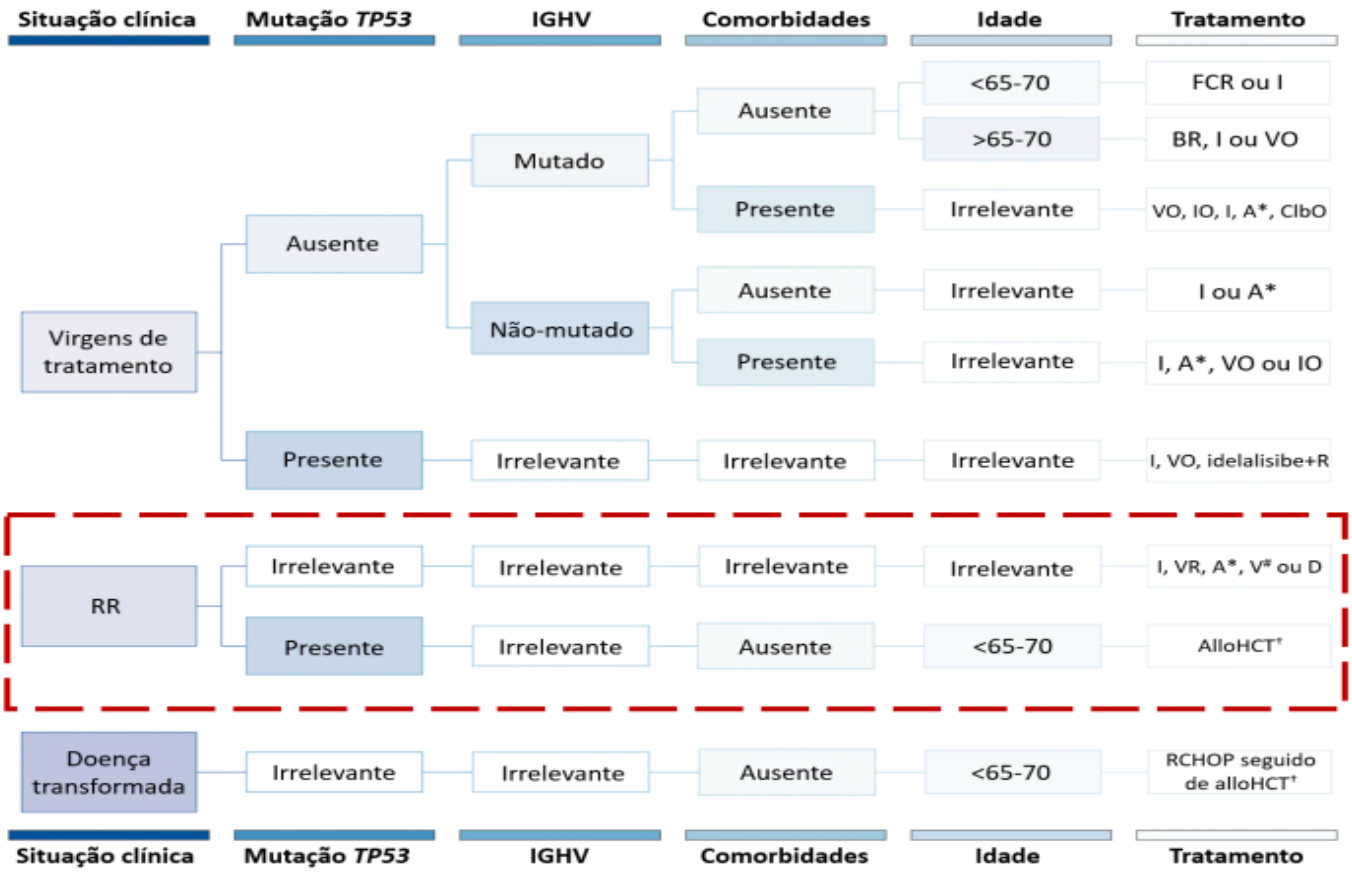
Indivíduos que apresentam as seguintes características demonstram pouca resposta ao tratamento de segunda linha com imunoquimioterapia (18,19):

- Resistência inicial à imunoquimioterapia de primeira linha;
- Progressão da doença em um intervalo de 2 a 3 anos após o tratamento de primeira linha com regimes de imunoquimioterapia que incluem fludarabina;
- Presença de células de LLC com deleção no cromossomo 17p ou mutações no gene TP53, bem como IGHV não mutado.

Esses pacientes necessitam de abordagens terapêuticas isentas de agentes quimioterápicos citotóxicos e devem receber tratamentos baseados em terapias direcionadas.

Uma overview conduzida por Delgado e colaboradores, apresenta um fluxo de tratamento de pacientes com LLC de acordo com o status mutacional, comorbidades e idade, representado na figura abaixo:

Figura 1. Fluxo de tratamento de pacientes com LLC.



Fonte: Dossiê do demandante (Figura 7). Adaptado de Delgado et al. 2020.

Legenda: egenda: FCR: fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe; BR: bendamustina + rituximabe; V: venetoclax; VR: venetoclax + rituximabe; VO: venetoclax + obinutuzumabe; I: ibrutinibe; IO: ibrutinibe + obinutuzumabe; A: acalabrutinibe; ClbO: clorambucila + obinutuzumabe; R: rituximabe; D: duvelisibe; AlloHCT: transplante alogênico de células hematopoiéticas; R-CHOP, rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona; IGHV: região variável da cadeia pesada da imunoglobulina; *Acalabrutinibe (A) é aprovado para ambos os tratamentos no FDA, mas não no EMA. #Venetoclax (V) é aprovado como monoterapia para pacientes com mutações em TP53 que são refratários ou intolerantes ao ibrutinibe ou pacientes sem mutações que são refratários ou intolerantes a quimioimunoterapia e ibrutinibe. † o transplante é recomendado para pacientes de alto risco que são apropriados, definido como mutações de TP53 e/ou cariótipo complexo onde ibruitinibe e/ou venetoclax falharam. O transplante também é recomendado para pacientes com doença transfomada que são responsivos a quimioterapia.

Com relação a população de pacientes que apresentam LLC RR e são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas (fludarabina, pentostatina e cladribina), são considerados os seguintes critérios para definição desta população (18):

- Falha na resposta (doença estável ou progressão durante o tratamento), ou um intervalo livre de progressão de menos de três anos do tratamento com um regime de imunoquimioterapia com o uso de um análogo de purina e um anti-CD20 por pelo menos dois ciclos;
- Idade ≥ 70 anos ou ≤ 65 anos com a presença de comorbidades (CIRS (Cumulative illness rating scale - Escala de Avaliação Cumulativa de Doenças): ≥ 6 ou clearance de creatinina < 70 mL/min) que colocaria o paciente em risco inaceitável de toxicidade relacionada ao tratamento com análogos de purina desde que tenham

recebido um ou mais tratamentos anteriores, incluindo pelo menos dois ciclos com um anticorpo anti-CD20 à base de agente alquilante (ou à base de análogo de purina);

- Histórico de anemia autoimune ou trombocitopenia autoimune relacionado aos análogos de purina;
- Hibridação fluorescente mostrando del17p em ≥ 20% das células (seja no diagnóstico ou em qualquer tempo) isoladamente ou em combinação com outras anormalidades citogenéticas, desde que o paciente tenha recebido pelo menos uma terapia anterior.

Diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento da LLC RR

Até o início de 2024, não foram encontrados Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou Diretrizes de Diagnóstico e Tratamento (DDT) do Ministério da Saúde para orientar o tratamento de pacientes com LLC pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

O Grupo Brasileiro de Leucemia Linfocítica Crônica (GBLLC) (2) traz as seguintes recomendações acerca do tratamento farmacológico da LLC. Inicialmente, recomenda-se uma avaliação acerca da aptidão do paciente para aquela terapia proposta, sendo estes pacientes categorizados como 'Go-Go', 'Slow-Go' e 'No-Go' de acordo com uma escala previamente padronizada (20).

1) Tratamento de primeira linha:

a) Pacientes 'Go-Go':

- Primeira escolha: fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (**FCR)**

• Opções alternativas: bendamustina e rituximabe **(BR)**

- Del (17p) ou TP53: ibrutinibe e considerar TCTH alogênico

• Escolhas alternativas: idelalisibe mais rituximabe, venetoclax, alemtuzumabe com ou sem metilprednisolona em altas doses, rituximabe com ou sem metilprednisolona em altas doses.

b) Pacientes 'Slow-Go':

- Primeira escolha: anticorpo anti-CD20 (obinutuzumabe, ofatumumabe ou rituximabe) mais clorambucil

• Opções alternativas: FCR-lite (esquema com dose diminuída), BR.

- Del (17p) ou TP53: ibrutinibe

• Opções alternativas: idelalisibe mais rituximabe, venetoclax, alemtuzumabe metilprednisolona em altas doses, rituximabe com ou sem metilprednisolona em altas doses.

2) Manejo de primeira linha recidivante:

a) Após 24 meses de tratamento:

- Em caso de progressão, recomenda-se a repetição do tratamento inicial. Adicionalmente, considerar a inclusão de um anticorpo anti-CD20, caso não tenha sido empregado no tratamento inicial.

b) Desenvolvimento em 24 meses:

- Para pacientes de perfil 'go-go': Recomenda-se o uso de ibrutinibe como opção primária.

• Alternativas incluem alemtuzumabe com ou sem metilprednisolona, rituximabe com ou sem metilprednisolona em altas doses, transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas, bendamustina mais rituximabe.

- Para pacientes de progressão mais gradual ('lentos'): A abordagem preferencial é o uso de ibrutinibe.

• Opções alternativas abrangem idelalisibe mais rituximabe, alemtuzumabe com ou sem metilprednisolona, rituximabe com ou sem metilprednisolona em altas doses, bendamustina mais rituximabe, e FCR-lite.

Quadro 2. Diretrizes internacionais para o tratamento da LLC.

SOCIEDADES MÉDICAS	RECOMENDAÇÕES
European Society for Medical Oncology - (ESMO)	Enfatiza a terapia contínua com ibrutinibe como uma das principais opções de tratamento para pacientes com LLC que tenham recidivado ou se mostrado refratários, independentemente do seu perfil de risco (19).
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Recomenda o Ibrutinibe dentre os BTKi no tratamento de pacientes com LLC RR. Essa classe de medicamentos está dentre os tratamentos preferenciais para pacientes neste contexto, independente dos riscos associados. Os especialistas desta sociedade o categorizam como nível 1 com base em evidências científicas de alto nível (20).
British Journal Haematology	Este grupo recomenda o tratamento de pacientes com LLC RR com a utilização de BTKi em monoterapia ou em combinação com anti-CD20 como uma das opções de tratamento padrão após um ou vários ciclos de imunoquimioterapia. Essa recomendação é válida independentemente da presença ou ausência de mutações no gene TP53 (21).

Em abril de 2023, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (Conitec) emitiu sua primeira recomendação favorável para Rituximabe, que representou um avanço significativo no tratamento de pacientes com LLC em primeira linha. A Comissão recomendou a inclusão do regime de imunoquimioterapia FCR (fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe) para esse grupo de pacientes. Em seguida o referido medicamento foi incorporado ao SUS através da portaria SECTICS/MS N° 42 de 21 de julho de 2023 (21).

Nesse contexto, o ibrutinibe surge como uma opção terapêutica para pacientes com LLC recidivados ou refratários. Atualmente, esse medicamento já é disponibilizado pelas operadoras na saúde suplementar para o tratamento de LLC (22).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Ibrutinibe é o primeiro medicamento por via oral da classe de inibidores covalentes da tirosina quinase de Bruton (BTK) a ser aprovado para tratar pacientes com LLC (23) O BTK é muito importante para a comunicação nas células B e nos receptores de quimiocinas, que as células da LLC usam para sobreviver, se multiplicar e se localizar nos tecidos (3).

Este medicamento recebeu a aprovação do Food and Drug Administration (FDA) em 2013 para tratar adultos com LLC (24). Em julho de 2014, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) emitiu um parecer favorável ao uso de ibrutinibe em pacientes com LLC RR. No dia 27 de julho de 2015, a ANVISA aprovou o uso do ibrutinibe no tratamento de pacientes que possuem LLC e que já passaram por pelo menos um tratamento anterior. Atualmente, também é recomendado como o primeiro tratamento para pacientes (23).

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ibrutinibe
Nome comercial	Imbruvica®
Apresentação	Comprimidos revestidos de 140 mg (embalagem com 120 comprimidos) Comprimidos revestidos de 140 mg (embalagem com 90 comprimidos) Comprimidos revestidos de 140 mg (embalagem com 30 comprimidos) Comprimidos revestidos de 420 mg (embalagem com 30 comprimidos) Comprimidos revestidos de 560 mg (embalagem com 30 comprimidos)
Detentor do registro	JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA
Fabricante	Catalent Clinical Trials Supplies LLC - Kansas City - EUA
Indicação aprovada na Anvisa	Imbruvica (ibrutinibe) é indicado para o tratamento de pacientes que apresentam Leucemia Linfocítica Crônica/Linfoma Linfocítico de Pequenas Células (LLC/LLPC).
Indicação proposta	Pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivada/refratária inelegíveis aos análogos de purina.
Posologia e Forma de Administração	420 mg administrados uma vez ao dia por via oral.
Patente	O produto possui Processo nº PI0622054-1 com data de depósito em 28/12/2006, data da concessão do registro em 06/02/2018 com vigência até 20 (vinte) anos contados a partir de 28/12/2006. Disponível para consulta em: https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=797873&SearchParameter=PI0622054-1%20%20%20%20%20%20&Resumo=&Titulo=

Fontes: Bula do medicamento aprovada pela Anvisa (23)**. Parecer Público de avaliação de medicamentos ANVISA** (25)**.**

Contraindicações: Ibrutinibe não deve ser utilizado em pacientes que tenham demonstrado hipersensibilidade conhecida (por exemplo, reações anafiláticas e anafilactoides) ao ibrutinibe ou aos componentes presentes em sua composição (23).
Cuidados e Precauções: As principais recomendações acerca dos cuidados e precauções no uso do ibrutinibe são relatados na bula do fabricante do medicamento (23). É imprescindível monitorar notificações de episódios de sangramentos, a exemplo de sangramentos menores, como equimoses, epistaxes e petéquias, até sangramentos mais significativos; avaliar quanto a presença de leucostase; verificar quanto a incidências de infecções, abrangendo infecções de natureza bacteriana, viral ou fúngica, inclusive casos de sepse; realizar triagem do vírus da hepatite B em todos os pacientes antes do início do tratamento; monitorar acerca de surgimento de arritmias cardíacas em pacientes que receberão o tratamento com o referido medicamento. O ibrutinibe não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Se houver qualquer suspeita de gravidez durante o tratamento com este medicamento, é essencial informar imediatamente o médico.

Eventos Adversos: A seguir, estão listadas as reações adversas observadas em pacientes submetidos ao tratamento com ibrutinibe para malignidades de células B, bem como as reações adversas relatadas após a comercialização, organizadas por ordem de frequência de ocorrência.

- **Reações Adversas Muito Comuns:** Pneumonia, Infecção do trato respiratório superior Infecção de pele, Neutropenia Trombocitopenia Linfocitose, Tontura, cefaleia, Hemorragia, Hematomas, Hipertensão, Diarreia Vômito Estomatite, Náusea Constipação, Erupção cutânea, Artralgia, Espasmos musculares, Dor musculoesquelética, Febre, Edema periférico, Aumento da creatinina sanguínea.
- **Reações Adversas Comuns:** Sepses, Infecção do trato urinário Sinusite, Câncer de pele não melanoma, Carcinoma de células basais, Carcinoma de células escamosas, Neutropenia febril, Leucocitose, Doença pulmonar intersticial, Hiperuricemia, Neuropatia periférica, Visão turva, Insuficiência cardíaca, Fibrilação atrial, Taquiarritmia ventricular, Epistaxe Petéquia, Urticária Eritema Onicólise.
- **Reações Adversas Incomuns:** Infecções criptocócicas, Infecções por Pneumocystis, Infecções por Aspergillus, Reativação de Hepatite, Síndrome de lise tumoral, Acidente cerebrovascular, Ataque isquêmico transitório, Hemorragia ocular, Hematoma subdural, Insuficiência hepática, Angiodema, Paniculite e Dermatose neutrofílica.
- **Reações Adversas Raras:** Síndrome Leucostase, Acidente vascular encefálico isquêmico.
- **Reações Adversas Desconhecidas:** Síndrome de Stevens-Johnson.

5.1 Preço proposto para incorporação

Os pareceristas do NATS realizaram consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS) pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) (26). Foram considerados, os menores preços de compras públicas para cada apresentação (entre junho de 2022 e dezembro de 2023). Adicionalmente, foram realizadas buscas na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de

Medicamentos (CMED) (27) publicada em 09 de dezembro de 2023. Os preços identificados estão dispostos em detalhes no Quadro 4.

Quadro 4. Preço identificado para as apresentações de ibrutinibe.

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) - 0%[1]	Preço praticado em compras públicas (SIASG)[2]
Ibrutinibe 140mg com 30 cápsulas	10.660,36	331,65 por cápsula
Ibrutinibe 140mg com 90 cápsulas	31.981,12	
Ibrutinibe 140mg com 120 cápsulas	42.641,50	
Ibrutinibe 420mg com 30 cápsulas	31.981,12	Não identificado
Ibrutinibe 560mg com 30 cápsulas	42.641,49	Não identificado

Fonte: Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos - CMED, 2023. **Nota:** [1] Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED; mês de referência: dezembro de 2023); [2] Menor preço identificado nos últimos 18 meses, data da busca 23 de dezembro de 2023, compras administrativas, via Banco de Preços em Saúde (BPS). **Legenda:** PMVG: preço máximo de venda ao governo SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais.

Para a incorporação de ibrutinibe no SUS a proposta do preço do medicamento do demandante por mg é de R$ 1,07, sendo o preço pela apresentação de 420 mg e 140 mg R$ 13.500 e R$ 4.500, respectivamente. Assim, o desconto proposto em relação ao PF e ao PMVG foi de 66,4% e 57,2%, conforme apresentado no Quadro 5.

Quadro 5. Preço proposto pelo demandante para incorporação do ibrutinibe.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante[1]	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) - 0%[2]	Preço de Fábrica (PF) – 0%
Ibrutinibe 420 mg x 30 comprimidos	13.500,00	31.520,58	40.168,96
Ibrutinibe 140 mg x 30 comprimidos	4.500,00	10.506,85	13.389,64

Fonte: Dossiê do demandante, 2023. **Nota:** [1] Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê (sem ICMS, com PIS/COFINS); [2] Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED; mês de referência maio 2023). **Legenda:** PF: preço de fábrica; PMVG: preço máximo de venda ao governo.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste tópico é analisar as evidências científicas apresentadas pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre eficácia e segurança do ibrutinibe para o tratamento de pacientes com Leucemia Linfocítica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas, visando

avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Conforme supracitado, são considerados inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas os seguintes critérios para definição desta população (18):

- Falha na resposta (doença estável ou progressão durante o tratamento), ou um intervalo livre de progressão de menos de três anos do tratamento com um regime de imunoquimioterapia com o uso de um análogo de purina e um anti-CD20 por pelo menos dois ciclos;
- Idade ≥ 70 anos ou ≤ 65 anos com a presença de comorbidades (CIRS (Cumulative illness rating scale - Escala de Avaliação Cumulativa de Doenças): ≥ 6 ou clearance de creatinina < 70 mL/min) que colocaria o paciente em risco inaceitável de toxicidade relacionada ao tratamento com análogos de purina desde que tenham recebido um ou mais tratamentos anteriores, incluindo pelo menos dois ciclos com um anticorpo anti-CD20 à base de agente alquilante (ou à base de análogo de purina);
- Histórico de anemia autoimune ou trombocitopenia autoimune relacionado aos análogos de purina;
- Hibridação fluorescente mostrando del17p em ≥ 20% das células (seja no diagnóstico ou em qualquer tempo) isoladamente ou em combinação com outras anormalidades citogenéticas, desde que o paciente tenha recebido pelo menos uma terapia anterior.

6.1 Busca por evidências realizada pelo demandante

O demandante elaborou a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "*outcomes*" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes adultos diagnosticados com LLC RR que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas
Intervenção (tecnologia)	Ibrutinibe
Comparador	Sem restrição de comparador
Desfechos (*Outcomes*)	Eficácia: Sobrevida livre de progressão, sobrevida global, qualidade de vida relacionada à saúde e taxa de resposta Segurança: taxa de eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação do tratamento
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com meta-análises, ensaios clínicos randomizados de fase III e comparações indiretas

Fonte: dossiê enviado pelo demandante.
Legenda: LLC RR: leucemia linfocítica recidivada ou refratária.

Pergunta: Ibrutinibe é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes adultos diagnosticados com LLC RR que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas em comparação com terapias ativas?

O demandante considerou para inclusão os seguintes estudos: a) revisões sistemáticas com meta-análises, ensaios clínicos randomizados de fase III e comparações indiretas; b) pacientes adultos com LLC RR que receberam uma terapia prévia; c) tratados com ibrutinibe; d) comparadores com esquemas de terapias ativas; e) estudos que avaliassem desfechos de eficácia (sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta), segurança e qualidade de vida.

Os estudos foram buscados nas bases MEDLINE (via Pubmed), Embase, *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) em 02 de março de 2023. As estratégias de busca e o fluxograma da seleção dos estudos realizado pelo demandante estão descritos no **Anexo 1 e 2,** respectivamente. Um total de cinco publicações (18,28–31), referentes a três estudos, foram incluídos pelo demandante, sendo quatro publicações referentes a dois ECR (18,28,30,31) e uma revisão sistemática com meta-análise indireta (29).

6.2 Busca por evidências realizadas pelos pareceristas do Nats

Com o intuito de atualizar a busca e de certificar se algum estudo relevante não foi identificado pelo demandante, uma nova busca foi conduzida pelo Nats em 13 de outubro de 2023, conforme o PICOS descrito na **Tabela 2**. Vale mencionar que o grupo comparador considerado pelos pareceristas foi restrito aos medicamentos que apresentam aprovação em bula para o tratamento de LLC e que foram utilizados no SUS para o tratamento da LLC RR. Como não há DDT para a condição clínica em avaliação, foram incluídos os medicamentos utilizados no SUS para o procedimento 03.04.03.006-6 – Quimioterapia de Leucemia Linfocítica Crônica – 2ª linha, sendo listados os medicamentos ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, cladribina, clorambucila, rituximabe, venetoclax, acalabrutinibe, prednisona e dexametasona, conforme busca realizada no dia 17 de outubro de 2023 no banco de dados gerados pelo SIA-SUS (tabela CGCAN - Coordenação Geral da Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer).

A busca sistemática foi conduzida nas mesmas bases utilizadas pelo demandante e recomendadas pelo MS.

Foram utilizadas estratégias de busca mais sensíveis e menos específicas. Para tanto, tais estratégicas foram constituídas por termos relacionados à doença (Leucemia Linfocítica Crônica), ao medicamento ibrutinibe e aos desenhos de estudo de interesse (i.e revisão sistemática e ECR) (Anexo 2). Não houve restrição por data ou idioma de publicação. Ademais, foi realizada a busca manual por meio da leitura das referências dos estudos incluídos.

Tabela 2 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo Nats.

População	Pacientes adultos diagnosticados com LLC RR que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas
Intervenção (tecnologia)	Ibrutinibe (em monoterapia ou associado à quimioterapia utilizada no SUS para o tratamento de LLC RR)
Comparador	Qualquer comparador utilizado no SUS para o tratamento de LLC RR
Desfechos (*Outcomes*)*	Eficácia: Sobrevida livre de progressão, sobrevida global, qualidade de vida relacionada à saúde e taxa de resposta Segurança: taxa de eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação do tratamento
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados

Fonte: elaboração própria (2024).
Legenda: LLC RR: leucemia linfocítica recidivada ou refratária.

Foram incluídas revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados que avaliaram desfechos de eficácia (sobrevida livre de progressão, sobrevida global, qualidade de vida e taxa de resposta) e de segurança (taxa de eventos adversos, eventos adversos grau 3 ou 4 e descontinuação do tratamento) do ibrutinibe, em monoterapia ou associado à quimioterapia utilizada no SUS para o tratamento de LLC RR, para o tratamento de adultos com LLC RR que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas.

Os critérios de exclusão considerados pelo Nats foram:

- Estudos publicados em caracteres não romanos;
- Resumos de congresso;
- *Pooled analyses* de ensaios clínicos randomizados.
- Publicações sem revisão por pares (*preprint*).

Os processos de leitura de títulos e resumos das publicações identificadas nas bases de dados, leitura na íntegra e extração das informações, bem como a avaliação do risco de viés, foi realizada por um revisor e em caso de dúvidas um segundo revisor foi contatado. Os registros excluídos na elegibilidade (leitura na íntegra) com os respectivos motivos de exclusão estão descritos no **Anexo 3**. Foram incluídos dois estudos, os quais também foram incluídos pelo demandante. Ressalta-se que o estudo RESONATE (18,30,31) incluído pelo demandante não foi considerado neste parecer, pois os pesquisadores testaram o ibrutinibe *versus* o ofatumumabe, comparador não aprovado em bula para o tratamento de LLC RR e não utilizado no SUS para esta finalidade (Erro! Fonte de referência não encontrada.**1**).

6.2.1 Caracterização dos estudos incluídos

Considerando os critérios de elegibilidade elaborados pelo Nats, foram incluídos dois estudos, sendo uma revisão sistemática (29)e um ensaio clínico randomizado (ECR) (28).

Ensaio clínico randomizado

O ECR de Huang et al 2018 (NCT01973387) se trata de um estudo de fase III, aberto, multicêntrico (29 centros da China, Austrália, Taiwan e Malásia), financiado pela empresa *Janssen Research and Development*, o qual incluiu participantes adultos com LLC que receberam pelo menos um tratamento prévio e foram considerados candidatos inadequados ao tratamento com análogos de purina (28). Os seguintes grupos foram comparados:

1) Grupo intervenção (n = 106): ibrutinibe 420mg uma vez ao dia pela via oral, cujo tempo de tratamento estabelecido foi até a progressão da doença ou toxicidade medicamentosa.
2) Grupo controle (n = 54): rituximabe pela via endovenosa (1º ciclo: 375mg/m^2 no dia 1 e 500mg/m^2 no dia 15; 2º ciclo: 500mg/m^2 nos dias 1 e 15; 3º-6º ciclo: 500mg/m^2 no dia 1).

As características dos participantes deste estudo estão descritas na tabela 3.

Tabela 3. Características dos participantes incluídos no ensaio clínico randomizado selecionado

Estudo	Terapias comparadas	n amostral	Idade, mediana (intervalo)	Homens n (%)	Duração do tratamento	Tempo de acompanhamento
Huang, 2018	Ibrutinibe	106	65 (39-87)	77 (72,6)	mediana 16,4 meses	mediana 17,8 meses
	Rituximabe	54	67 (21-86)	77 (72,6)	mediana 4,6 meses	

Fonte: elaboração própria (2024).
Legenda: ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; NR – não reportado.

Revisão sistemática com meta-análise

A revisão sistemática de Sorensen 2017 (29) apresenta uma síntese quantitativa por meta-análise indireta utilizando o método de Bucher (Tabela 4). Foram considerados 3 estudos que incluíram participantes com LLC RR a pelo menos um tratamento prévio, cujas comparações testadas foram: ibrutinibe *vs* tratamento de escolha do médico (definido como qualquer terapia aprovada para o tratamento da LLC, seja em monoterapia ou em combinação, excluindo terapias em fase de investigação) e ibrutinibe *vs* idelalisibe + ofatumumabe, cujo comparador comum foi o ofatumumabe em monoterapia. Contudo, ressalta-se que apenas o primeiro grupo se aplica a este parecer, uma vez que o comparador contendo idelalisibe + ofatumumabe não é utilizado atualmente no SUS para o tratamento de LLC. Adicionalmente, vale mencionar os seguintes tratamentos considerados como escolha do médico utilizados no primeiro grupo mencionado (% de pacientes): alemtuzumabe (26%), terapia baseada em agentes alquilantes (28%), bendamustina (12%), clorambucil (9%), fludarabina (14%), rituximabe (5%) e terapia baseadas em glicocorticoides (7%), todos em monoterapia ou em combinação. Todos os pacientes tinham recebido fludarabina previamente. A comparação de interesse para esse relatório (ibrutinibe *vs* tratamento de escolha do médico), considerou 2 ECR (Figura 2). Os autores conduziram uma análise considerando toda a população do estudo RESONATE (N=391) e uma análise de subgrupo, considerando a população do RESONATE com doença refratária a análogos de purina (N=175).

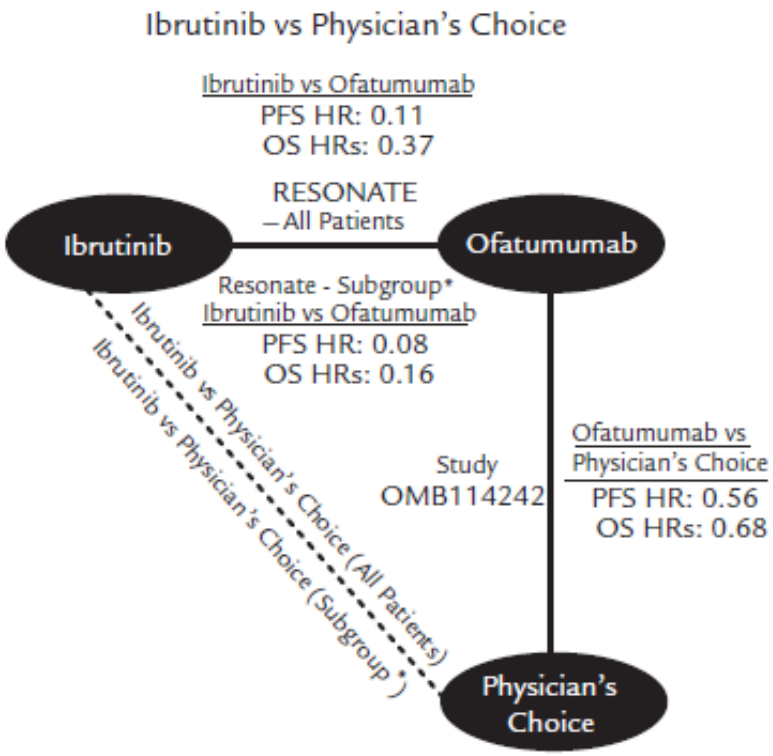


Figura 2. Diagrama da comparação indireta conduzida no estudo de Sorensen 2017 (29)**.**

Tabela 4. Caracterização da revisão sistemática selecionada.

Estudo	Tipo de meta-análise	Abrangência da busca	N de estudos incluídos	Comparadores elegíveis de interesse
Sorensen, 2017	Indireta	Inserção - Jun 2015	3	Ibrutinibe *vs* escolha do médico

Fonte: elaboração própria (2024).

6.2.2 Síntese dos resultados

Os resultados deste parecer estão sintetizados de forma descritiva, separadamente de acordo com o desenho de estudo, iniciando-se pelo ensaio clínico randomizado e finalizando com a revisão sistemática.

Ensaio clínico randomizado

A síntese dos resultados para os desfechos de eficácia e segurança estão apresentados a seguir. Desfechos humanísticos, como qualidade de vida, não foram reportados no estudo incluído.

6.2.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Sobrevida Global - SG

A sobrevida global (SG) é medida a partir da data da randomização até a data da morte do indivíduo (28). Muitas vezes este desfecho não é alcançável a depender do tempo de acompanhamento considerado nos estudos. O estudo de Huang 2018 identificou, após uma mediana de 17,8 meses de acompanhamento, uma sobrevida global estatisticamente maior no grupo ibrutinibe em relação ao grupo que recebeu rituximabe (HR 0,446 [IC95% 0,221–0,900]) (28). Outros detalhes sobre este desfecho estão descritos na **Tabela 5** e na **Figura 3**. Contudo, 20 participantes (37%) do grupo rituximabe foram realocados (*crossed over)* para o grupo tratado com ibrutinibe após a progressão da doença, confirmada por um centro independente. Além disso, ressalta-se que todos os participantes randomizados no estudo foram analisados conforme o grupo de tratamento atribuído, independentemente do tratamento real recebido.

Tabela 5. Resultados para o desfecho sobrevida global – Huang, 2018

	Ibrutinibe	Rituximabe
Morte; N (%)	17 (16)	16 (29,6)
Mediana da SG; meses (IC95%)	NE	26,1 (17,5 a 26,1)
HR (IC95%)	0,45 (0,22 a 0,90)	

Fonte: elaboração própria (2024).
Legenda: Grupo C – grupo controle; Grupo I – grupo intervenção; HR – *hazard ratio;* IC: intervalo de confiança; NE – não estimável.

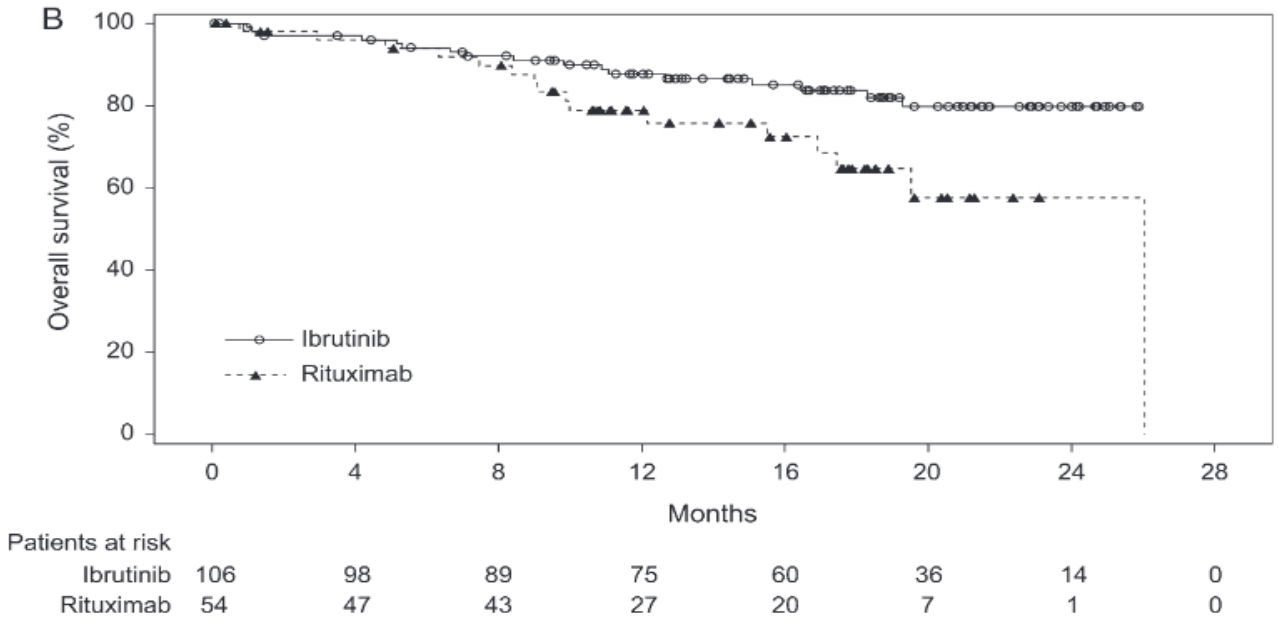


Figura 3 – Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Global
Fonte: Huang, 2018

Sobrevida livre de progressão - SLP

A sobrevida livre de progressão (SLP) é definida como o tempo desde a data de randomização até a data de progressão da doença ou morte, o que ocorrer primeiro (28). De maneira semelhante ao desfecho supracitado, o estudo de Huang 2018 identificou que sobrevida livre de progressão foi significativamente maior no grupo ibrutinibe em comparação ao grupo que recebeu rituximabe (HR 0,180 [IC 95% 0,105–0,308]) (28). Demais detalhes sobre este desfecho estão descritos na **Tabela 6** e na **Figura 4.**

Tabela 6. Resultados para o desfecho sobrevida livre de progressão – Huang, 2018

	Ibrutinibe	**Rituximabe**
Progressão da doença; N (%)	26 (24,5)	38 (70,4)
Mediana da SG; meses (IC95%)	NE	8,3 (0-22,6)
HR (IC95%)	0,180 (0,105–0,308**)**	

Fonte: elaboração própria (2024).
Legenda: Grupo C – grupo controle; Grupo I – grupo intervenção; HR – *hazard ratio;* IC: intervalo de confiança; NE – não estimável.

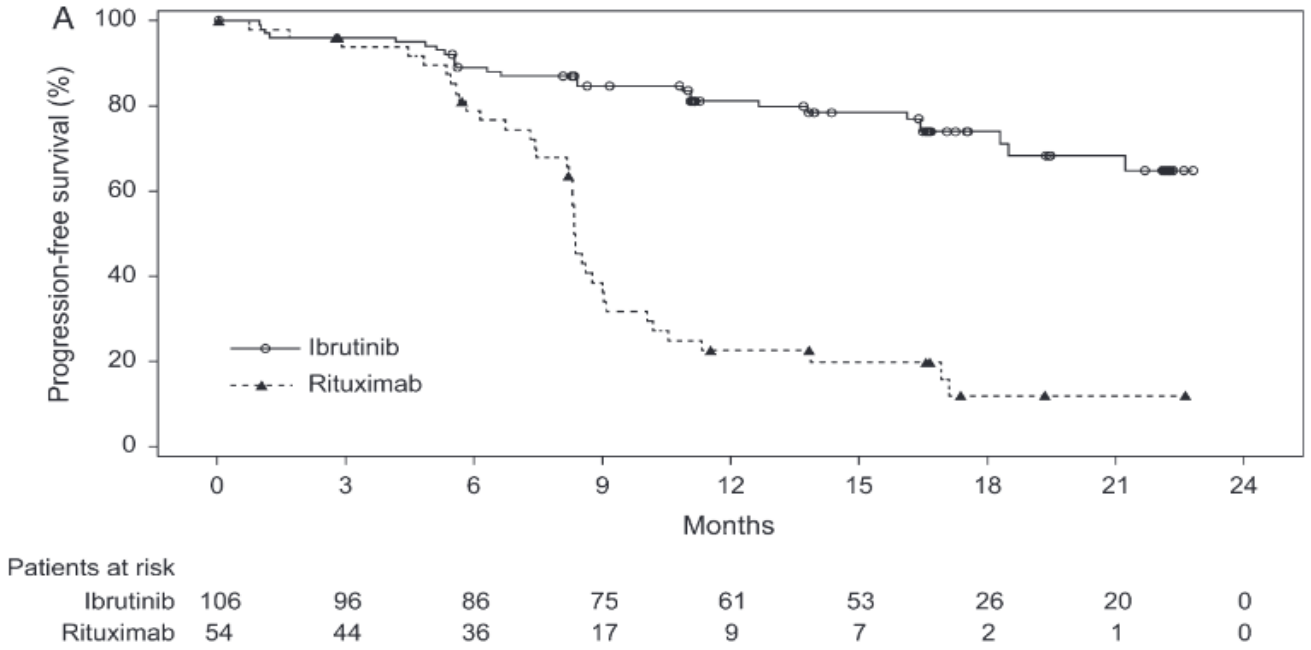


Figura 4 – Curva de Kaplan-Meier para Sobrevida Livre de Progressão.
Fonte: Huang, 2018

Taxa de resposta global, remissão completa e resposta parcial

A taxa de resposta global, estimada de acordo com a proporção de respondedores (i.e aqueles que obtiveram resposta completa e resposta parcial) foi significativamente superior no grupo que recebeu ibrutinibe em relação ao grupo

rituximabe, conforme identificado no estudo de Huang 2018 (p<0,0001) (28). Parâmetros estatísticos não foram disponibilizados pelos autores para os desfechos de remissão completa e resposta parcial. Demais detalhes podem ser consultados na **Tabela 7**.

Tabela 7. Resultados para taxa de resposta global, taxa de remissão completa e taxa de remissão parcial – Huang, 2018

	Ibrutinibe	Rituximabe
Taxa de resposta global		
n/N no grupo (%)	57 (53,8)	4 (7,4)
RR (IC95%)	7,32 (2,79–19,18)	
Taxa de remissão completa		
n/N no grupo (%)	4 (3,8)	0
RR (IC95%)	NR	
Taxa de remissão parcial		
n/N no grupo (%)	53 (50,0)	4 (7,4)
RR (IC95%)	NR	

Fonte: elaboração própria.
Legenda: Grupo C – grupo controle; Grupo I – grupo intervenção; IC: intervalo de confiança; NR – não reportado; RR – risco relativo.
Nota: os resultados destacados em negrito apresentam significância estatística.

6.6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Entre os efeitos indesejáveis relacionados à tecnologia em questão, este relatório focou na descontinuação por evento adverso, pacientes com qualquer evento adverso e com eventos adversos grau 3/4 ou graves. De maneira geral, o estudo trouxe como os eventos adversos mais comuns relacionados ao ibrutinibe a diarreia, plaquetopenia, neutropenia e tosse, eventos também frequentes a outros antineoplásicos utilizados na prática clínica. Adicionalmente, a fibrilação atrial esteve presente apenas no grupo que recebeu ibrutinibe (5,8%), enquanto a hipertensão foi evidenciada em ambos os grupos (5,8% de frequência em cada) (28). Ressalta-se ainda que, apesar de não reportados os valores de p, os pareceristas do Nats fizeram esse cálculo. Além disso, autores do estudo de Huang 2018 reforçaram que a incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos, embora os resultados identificados, possam gerar outras interpretações (28), conforme detalhado na **Tabela 8**.

Tabela 8. Resultados dos desfechos de segurança reportados nos ensaios clínicos randomizados

Autor, ano	Grupo I	Grupo C	n/N no grupo (%) Grupo I	n/N no grupo (%) Grupo C	Valor de P
Pacientes com eventos adversos gerais					
Huang, 2018	Ibrutinibe	Rituximabe	103/104 (99,0)	47/52 (90,4)	0,0088*
Pacientes com eventos adversos grau 3/4					

Huang, 2018	Ibrutinibe	Rituximabe	86/104 (82,7)	31/52 (59,6)	0,0017*
Descontinuação por eventos adversos					
Huang, 2018	Ibrutinibe	Rituximabe	13/104 (12,5)	4/52 (7,7)	0,3660*

Fonte: elaboração própria.
Legenda: Grupo C – grupo controle; Grupo I – grupo intervenção; NR – não reportado. * valores de p calculados pelos pareceristas do Nats.

Revisão sistemática

De maneira geral, a revisão sistemática incluída neste parecer identificou que o tratamento com ibrutinibe tem eficácia superior em relação aos grupos comparados, especialmente em termos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Contudo, vale mencionar as potenciais fragilidades identificadas na meta-análise de Sorensen 2017, uma vez que o grupo comparado ao ibrutinibe poderia ser qualquer tratamento escolhido pelo médico, o qual contemplava terapias não utilizadas no SUS conforme supracitado (a maioria das combinações foi com agentes alquilantes (28%), alemtuzumabe (26%), bendamustina (12%) ou clorambucila (9%)) (29). Ressalta-se ainda que esse grupo realizou uma mediana de três tratamentos prévios, com intervalo de dois a onze (n=73) (32), assim como o grupo que recebeu ibrutinibe (mediana = 3, intervalo de um a doze (n=195)), sendo que mais da metade (103/195, 52,8%) realizou mais de três terapias anteriores (33). Mais detalhes sobre o resultado deste estudo estão descritos no quadro 6. Desfechos de segurança não foram analisados pelos autores.

Quadro 6. Principais resultados das revisões sistemáticas selecionadas pela busca estruturada

		Sobrevida livre de progressão	**Sobrevida global**
Estudo	**Comparadores de interesse**	**HR (IC 95%)**	**HR (IC 95%)**
Sorensen, 2017	Ibrutinibe *vs* escolha do médico (população total)	**0,06 (0,04-0,11)**	**0,25 (0,12-0,54)**
	Ibrutinibe *vs* escolha do médico (população restrita*)	**0,04 (0,02-0,22)**	**0,11 (0,03-0,46)**

Fonte: elaboração própria.
Legenda: HR: *hazard ratio;* IC: intervalo de confiança. *Subgrupo de participantes com LLC refratários à fludarabina (o estudo OMB114242, considerado nesta análise, incluiu apenas pacientes refratários à fludarabina, enquanto o estudo RESONATE teve seus dados filtrados para esta mesma população).
Nota: os resultados destacados em negrito apresentam significância estatística.

Ressalta-se ainda que o dossiê traz dados recalculados de HR (*hazard ratio)* do estudo de Sorensen et al. (2017), por meio do método de Bucher, a partir das atualizações dos estudos incluídos, tanto o RESONATE(30) quanto o OMB114242 (34). Foram encontrados os seguintes resultados entre ibrutinibe e escolha do médico para sobrevida livre

de progressão e sobrevida global, respectivamente: HR 0,08 (95% IC: 0,05-0,14); HR 0,18 (95% IC: 0,07-0,46). Adicionalmente, tanto o estudo RESONATE, conforme supracitado, quanto o OMB114242 não foram elegíveis para inclusão neste parecer considerando o critério PICOS acima detalhado. Tais resultados foram considerados nas análises econômicas realizadas pelo demandante.

6.2.3 Avaliação do risco de viés dos ECR

A ferramenta recomendada pela *Cochrane Collaboration*, *Risk of bias – version 2*, foi utilizada para a avaliação do risco de viés dos ECR (35), o qual considera cinco domínios que devem ser julgados como 'baixo risco de viés', 'algumas preocupações' ou 'alto risco de viés', cujas avaliações precisam ser feitas por desfecho. Para o julgamento do viés dos ECR incluídos, foram considerados os seguintes desfechos: sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta completa (TR) e pacientes com eventos adversos graves (PEAG).

A avaliação global do risco de viés foi considerada como 'baixo risco de viés' para o desfecho SG, 'algumas preocupações' para PEAG e 'alto risco de viés' para SLP e TR. Os principais motivos que justificaram esses julgamentos foram atribuídos à ausência de cegamento dos participantes e profissionais de saúde envolvidos, bem como a realização de crossover ao longo do estudo. Considerando que a avaliação da progressão da doença e resposta ao tratamento inclui a necessidade de exame físico e análise se imagens, os desfechos de SLP e TR podem ter sido afetados pela ausência de cegamento, visto a provável subjetividade atrelada a tais diagnósticos; uma central independente ao estudo esteve presente apenas na realização do crossover após comprovação de progressão da doença. Sendo assim, o domínio de mensuração do desfecho (D4) foi considerado como 'alto risco de viés' para os desfechos de SLP e TR. Detalhes são sumarizados na **Tabela 9**.

Tabela 9. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, segundo desfechos avaliados.

Estudo	Desfecho	Análise ideal/análise realizada	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Huang, 2018	SG	ITT/ITT	+	+	+	+	+	+
	SLP	ITT/ITT	+	!	+	-	+	-
	TR	ITT/PP	+	!	+	-	+	-
	PEAG	PP/PP	+	!	+	!	+	!

Fonte: elaboração própria.
Legenda: D: domínios, D1: processo de randomização, D2: desvios da intervenção pretendida, D3: dados incompletos de desfecho, D4: mensuração do desfecho, D5: seleção de resultado reportado. ITT: intenção de tratar, PEAG: pacientes com evento adverso grave, PP: por protocolo, RC: remissão completa, SG: sobrevida global, SLP: sobrevida livre de progressão, TRC: taxa de resposta completa.

O demandante apresentou os resultados do risco de viés apenas para o estudo RESONATE, julgado como baixo risco. Contudo, tal estudo não foi considerado elegível neste parecer por comparar o ibrutinibe ao ofatumumabe, tecnologia não utilizada no SUS para o tratamento de LLC, conforme previamente justificado.

6.2.4 Avaliação da qualidade da revisão sistemática

A qualidade da revisão sistemática incluída foi avaliada conforme a ferramenta AMSTAR-2, a qual classifica os estudos em qualidade criticamente baixa, baixa, moderada ou alta, a partir da avaliação de 16 domínios relacionados ao processo de condução e reporte (36).

A revisão sistemática de Sorensen 2017 foi considerada de qualidade criticamente baixa pela ferramenta AMSTAR-2, tanto pelos pareceristas do Nats quanto pelo demandante. Tal julgamento se deve principalmente a falhas metodológicas identificadas, tais como: ausência de protocolo, indisponibilidade da estratégia de busca utilizada e dos estudos excluídos no processo de elegibilidade, falta de informações sobre a seleção e extração dos estudos, ausência de avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e do viés de publicação (29). Detalhes sobre esta avaliação podem ser consultados no Anexo 4.

6.2.5 Certeza da evidência (GRADE)

O sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (37)foi utilizado para avaliar a qualidade ou a confiança na evidência analisada, sendo consideradas as características metodológicas e os resultados provenientes dos estudos incluídos para avaliação da qualidade ou risco de viés dos desfechos reportados nos estudos: sobrevida global, sobrevida livre de progressão e incidência de eventos adversos grau 3/4. Dessa forma, a pergunta definida foi: Deve-se utilizar o ibrutinibe para o tratamento de Leucemia Linfocítica Crônica recidivado ou refratário em pacientes não elegíveis para o tratamento com análogos de purina?

A confiança foi considerada BAIXA para sobrevida global e sobrevida livre de progressão para a comparação ibrutinibe vs escolha do médico, atribuída especialmente ao risco de viés dos estudos incluídos na meta-análise e ao domínio evidência indireta, uma vez que o comparador (tratamento de escolha do médico) poderia contemplar medicamentos não disponíveis no SUS. Paralelamente, a qualidade da evidência foi considerada MODERADA para o desfecho sobrevida global considerando a comparação de ibrutinibe vs rituximabe, devido ao domínio evidência indireta, não sendo identificados outros motivos para o rebaixamento da qualidade da evidência. Por sua vez, para esta mesma comparação, a evidência gerada para o desfecho sobrevida livre de progressão foi considerada de qualidade BAIXA, atribuída ao risco de viés do estudo e a existência de evidência indireta. Por fim, para eventos adversos graves, a confiança também foi considerada BAIXA para a comparação ibrutinibe *vs* rituximabe devido ao risco de viés, considerando o

resultado obtido na avaliação do *Rob.* 2.0, e ao domínio imprecisão, uma vez que os autores não reportaram parâmetros estatísticos suficientes para afirmar que a incidência desses eventos fosse semelhante entre os grupos. Além disso, o valor de p calculado pelos pareceristas do Nats revelou incidência de eventos adversos grau 3/4 significativamente maior no grupo ibrutinibe (p=0,0017). Destalhes sobre esta avaliação estão descritas nos **Quadros 7 e 8**.

Quadro 7. Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE de acordo com o NATS.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA							N. PACIENTES		RESULTADOS		
N Estudo	Desenho	Risco viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Intervenção	Comparador	HR (IC 95%) ou n (%)	Confiança#	Desfecho
COMPARAÇÃO: Ibrutinibe *vs* escolha do médico											
Sobrevida global											
1	Meta-análise indireta com 2 ECR	grave [1]	não grave	grave [2]	não grave	-	195	43	0,11 (0,03–0,46)	⊕⊕◯◯ BAIXA	CRÍTICO
Sobrevida livre de progressão											
1	Meta-análise indireta com 2 ECR	grave [1]	não grave	grave [2]	não grave	-	195	43	0,04 (0,02–0,11)	⊕⊕◯◯ BAIXA	CRÍTICO
COMPARAÇÃO: Ibrutinibe *vs* rituximabe											
Sobrevida global											
1	ECR	não grave	não grave	grave [3]	não grave	-	106	54	0,446 (0,221–0,900)	⊕⊕⊕◯ MODERADA	CRÍTICO
Sobrevida livre de progressão											
1	ECR	grave [4]	não grave	grave [3]	não grave	-	106	54	0,180 (0,105–0,308)	⊕⊕◯◯ BAIXA	CRÍTICO
Incidência de eventos adversos grau 3/4											
1	ECR	grave [4]	não grave	grave [3]	grave [5]	-	106	54	86 (82,7) *vs* 31 (59,6)	⊕⊕◯◯ BAIXA	IMPORTANTE

Fonte: elaboração própria.

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; HR: *hazard ratio;* IC: intervalo de confiança; NR: não reportado.

Explicações:

1 = autores julgaram todos os estudos incluídos como alto risco de viés, especialmente pela ausência de cegamento dos participantes e pesquisadores envolvidos. Além disso, trata-se de uma comparação indireta, análise de qualidade metodológica duvidosa.

2= os comparadores considerados na análise poderiam contemplar terapias não disponíveis no SUS,

3= o rituximabe está disponível no SUS apenas como 1ª linha de tratamento e apenas 3,6% dos pacientes o utilizam como segunda linha, combinado com outro medicamento (conforme identificado pelo demandante).

4 = a ausência de cegamento pode comprometer os resultados relacionados à SLP e à segurança.

5 = os autores inferiram que a incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos, apesar da ausência de parâmetros estatísticos. Contudo, os valores de p calculados pelos pareceristas apontaram diferenças relevantes.

Quadro 8. Certeza geral da evidência por meio do GRADE - resumo

Desfechos	Comparação	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
Sobrevida global	Ibrutinibe vs escolha do médico	238 (1 MA indireta)	⊕⊕◯◯ BAIXA
	Ibrutinibe *vs* rituximabe	160 (1 MA indireta)	⊕⊕◯◯ BAIXA
Sobrevida livre de progressão	Ibrutinibe *vs* escolha do médico	238 (1 MA indireta)	⊕⊕⊕◯ MODERADA
	Ibrutinibe *vs* rituximabe	160 (1 ECR)	⊕⊕◯◯ BAIXA
Incidência de eventos adversos graves	Ibrutinibe *vs* rituximabe	160 (1 ECR)	⊕⊕◯◯ BAIXA

Fonte: elaboração própria.

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; MA: meta-análise indireta.

O demandante considerou o estudo RESONATE (18,30,31), de Huang 2018 (28) e revisão sistemática de Sorensen 2017 (29)para a avaliação da certeza da evidência pelo GRADE, assumindo que a confiança foi considerada ALTA para a maioria das comparações e desfechos. Ademais, o demandante considerou qualidade de evidência MODERADA para desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, segundo os resultados do estudo de Sorensen 2017 (29), devido ao risco de viés dos estudos incluídos e à possível imprecisão dos resultados, uma vez que poucos pacientes foram considerados no grupo submetido ao tratamento de escolha do médico. Detalhes da avaliação da certeza da evidência realizada pelo demandante estão disponíveis no Anexo 5.

6.2.7 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Considerando as evidências identificadas, é possível inferir que o ibrutinibe tem eficácia superior, em termos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta global em relação ao rituximabe em monoterapia para o tratamento de Leucemia Linfocítica Crônica recidivada e refratária, considerando apenas o ensaio clínico randomizado de Huang 2018 (28). O ibrutinibe também foi considerado superior ao tratamento de escolha do médico, segundo a meta-análise de Sorensen 2017, porém este resultado está sujeito a diversas fragilidades, uma vez que este comparador foi bastante heterogêneo e contemplava medicamentos não utilizados no SUS para esta finalidade (29). Adicionalmente, poucas informações a respeito do perfil de segurança puderam ser encontradas; contudo, apesar de Huang 2018 reportar que a incidência de eventos adversos graves fosse semelhante entre os grupos (82,7% ibrutinibe *vs* 59,6% rituximabe), a

indisponibilidade de parâmetros estatísticos dificulta a interpretação destes achados (28). Por fim, não foram encontradas evidências relacionadas à qualidade de vida para esta população.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Análise de custo-utilidade

O Quadro 9 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação crítica realizada pelos pareceristas do NATS, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (38).

Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante e comentários dos autores da análise crítica.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade e custo-utilidade.	Adequado.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Ibrutinibe em monoterapia Escolha do médico	Parcialmente adequado. Considerando que atualmente nenhuma tecnologia para LLC RR está incorporada no SUS, o comparador ideal seria o placebo, mas na ausência de estudos para a comparação de ibrutinibe *versus* placebo e considerando que no cenário real, observa-se que os pacientes vêm sendo tratados conforme escolha do médico, a comparação aplicada pelo demandante pode refletir o cenário atual.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica Recaído/Refratário (LLC RR) inelegíveis ao tratamento com análogos de purina	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ); Anos de vida ganhos (AVG)	Adequado.
Horizonte temporal, duração do tratamento e duração do efeito	17 anos (*lifetime*), visto que ao se analisar as curvas de sobrevida global (SG) e Sobrevida Livre de Progressão (SLP) ajustadas pela mortalidade geral da população brasileira para ambos os braços de tratamento, observa-se que todos os pacientes atingiriam o estado de morte entre 16 e 17 anos.	Inadequado. SG é um parâmetro clínico que incorpora mortes por todas as causas, desta forma, ao utilizar dados de mortalidade geral da população sobreposto aos dados do Kaplan-Meier está duplicando as mortes. Além disso, ao observar a curva extrapolada, utilizando distribuição

		exponencial (menor AIC/BIC), em 17 anos do modelo nota-se que mais de 10% dos pacientes ainda estariam vivos, portanto, o horizonte temporal de 17 anos não é adequado.
Taxa de desconto	5% ao ano para desfechos e custos	Adequado.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS)	Adequado.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	No estudo RESONATE, o valor de utilidade base para a doença foi de 0,763, enquanto o valor médio para o estado de SLP foi de 0,799, demonstrando que houve um incremento de utilidade dos pacientes que iniciaram o estudo. Sendo assim, os autores utilizaram o valor de utilidade de 0,799 para o estado livre de progressão Para cálculo do valor de utilidade do estado Pós-progressão subtraiu-se 0,098 do valor base (desutilidade relacionado à progressão), obtendo-se um valor de 0,665.	Adequado.
Medidas da efetividade	Para a extrapolação das curvas de SLP e SG de ibrutinibe utilizaram-se as curvas de Kaplan-Meyer (KM) do estudo RESONATE. Os dados de HR entre ibrutinibe e os medicamentos de escolha do médico foram obtidos a partir da meta-análise indireta de Sorensen et al., (2017). Desta forma, os anos de vida ganhos para cada alternativa foram calculados considerando a soma entre os pacientes no estado livre de progressão e pós-progressão.	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Utilizou-se o valor fixo de RS 1.800,00 por 30 dias de tratamento, equivalente à APAC de Quimioterapia de Leucemia Linfocítica Crônica – 2ª linha (0304030066) para os custos dos medicamentos atualmente oferecidos pelo SUS, tanto para o estado de SLP quanto para o de pós-progressão. Sendo assim, o custo por ciclo (28 dias) no braço de escolha do médico em SLP e para ambos os braços em pós-progressão foi de R$1.680,00. Já o preço proposto para incorporação de ibrutinibe considera um desconto de 57,2% em relação ao PMVG 0% de R$ 31.520,58 publicado na lista da CMED (113) para a caixa com 30 comprimidos de 420 mg, o que resulta em um custo de R$ 13.500,00 por caixa por 30 dias, ou de R$ 12.600 por ciclo de 28 dias. Diante do grande intervalo de custos com hospitalização encontrado (R$21,98 e R$115.738,84.) e da falta de dados sobre a frequência e duração da internação do paciente com LLC RR, optou-se por não se considerar os custos com recursos médicos no cenário base desta análise. Entretanto, no arquivo do modelo econômico enviado nesta submissão está disponível a opção de inclusão do valor de R$ 550,20 pelo usuário como custos com	Parcialmente adequado. É recomendável que os custos relacionados ao monitoramento e progressão da doença sejam imputados aos modelos econômicos. No entanto, em consulta, dos pareceristas do NATS, a especialista na área, foi identificado que não existem variações entre os cuidados em ambos os braços, sendo, portanto, aceitável a não inclusão desses custos.

	recursos médicos em geral para todos os ciclos de SLP e SPP.	
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R$)	Adequado.
Método de modelagem	Sobrevida particionada, usando piecewise.	Adequado.
Pressupostos do modelo	Não apresentado em seção específica.	Parcialmente adequado. Ainda que várias informações tenham sido descritas ao longo do texto, não foi apresentada uma seção específica e clara descrevendo todos os pressupostos estruturais requeridos para validação do modelo de análise de decisão.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Determinística: os valores de cada parâmetro foram variados em 20% para mais e para menos, exceto para: a taxa de desconto, que foi variada de 0% a 10%; os dados de utilidade, que foram variados em 10% de maneira a evitar sobreposição entre os valores dos estados de SLP e pós-progressão. Probabilística: para cada parâmetro do modelo foram definidas as distribuições mais aplicáveis e realizou-se mil simulações utilizando números aleatórios gerados pelo método Monte Carlo a partir das distribuições definidas.	Adequado.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: Anos de vida ajustados pela qualidade; AVG: Anos de vida ganhos; LLC RR: Leucemia Linfocítica Crônica Recaído/Refratário; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; SUS: Sistema Único de Saúde.

7.1.1 Principais aspectos metodológicos

O demandante elaborou uma análise de sobrevida particionada (PartSA), considerando três estados se saúde: sobrevida livre de progressão, progressão da doença e morte (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**5).

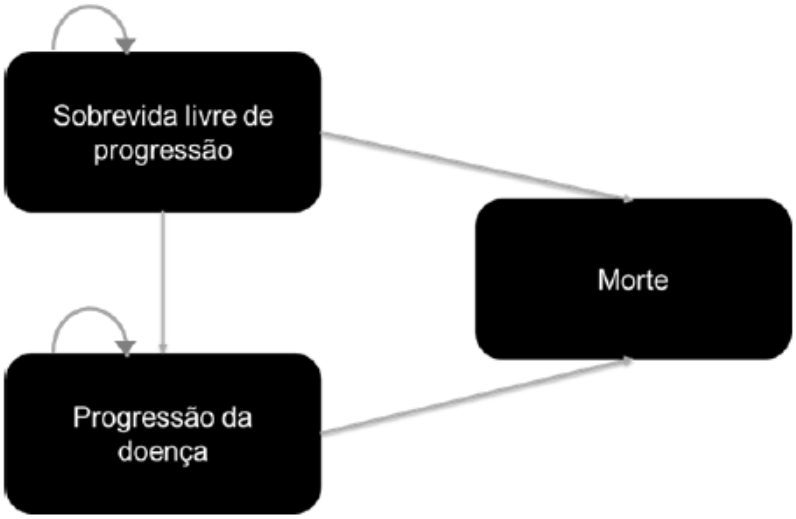


Figura 5. Modelo conceitual da PartSA.

Fonte: Dossiê do demandante, 2023.

Todos os pacientes entram no modelo no estado de SLP, no qual o tratamento inicial é feito com ibrutinibe ou escolha do médico em segunda linha. Os pacientes que têm progressão da doença podem receber qualquer medicamento disponível no SUS que seja indicado para tratamento de terceira linha. Porém, nesta análise, não foram usados dados de eficácia específicos para os tratamentos subsequentes, ou seja, a probabilidade de morte no estado de progressão da doença ainda é ditada pelas curvas de SG de ibrutinibe e escolha do médico.

Para a extrapolação das curvas de SLP e SG de ibrutinibe utilizaram-se as curvas de Kaplan-Meyer (KM) do estudo RESONATE (18). Foram realizadas extrapolações utilizando-se as distribuições exponencial, log-normal, log-logística, Gompertz, Gama e Weibull e calculados os critérios AIC e BIC para observar o melhor ajuste das curvas.

Como curvas de SLP e SG de ibrutinibe para esta simulação foram consideradas então as curvas Kaplan-Meier do estudo RESONATE até as respectivas medianas (44,1 meses para SLP e 67,7 meses para SG) e, após esses pontos, foram consideradas as curvas extrapoladas com base em suas respectivas distribuições estatísticas de melhor ajuste (log-normal para a curva de SLP e exponencial para SG) (Figura ***6***6). O gráfico apresentando as curvas extrapoladas utilizando diferentes distribuições está disponível no Anexo 6.

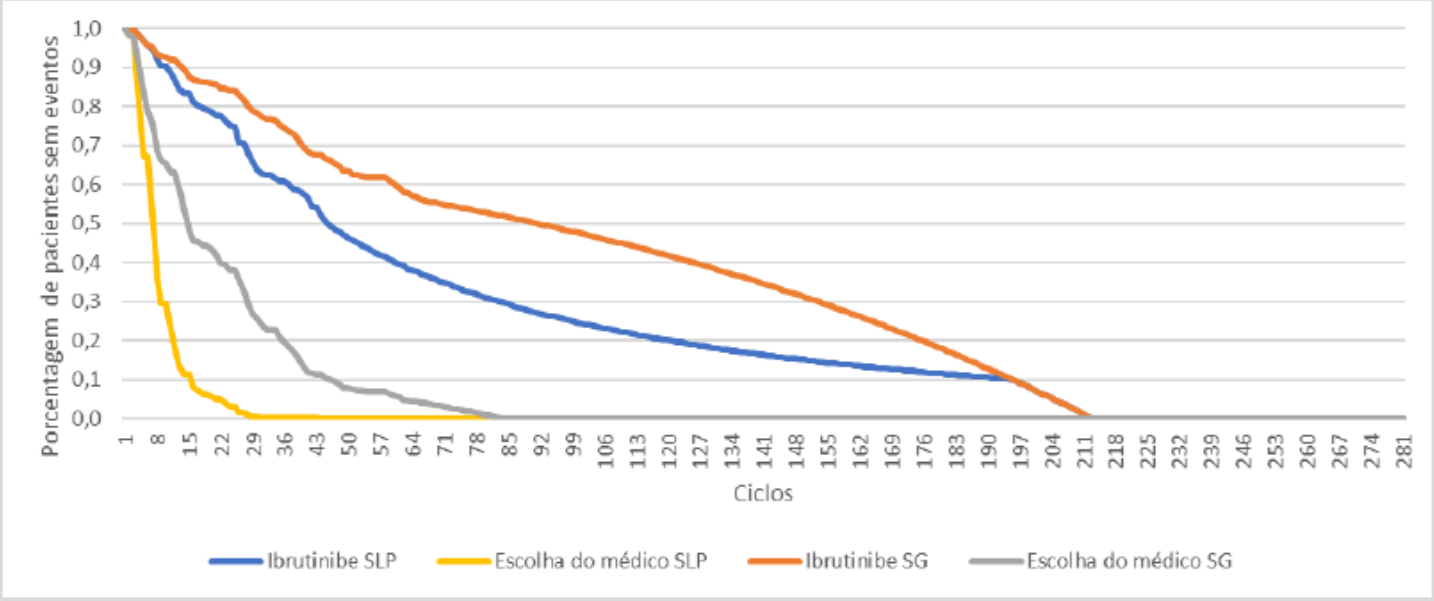


Figura 6. Comparação entre as curvas de SLP e SG utilizadas no modelo.

Fonte: Dossiê do demandante, 2023. **Legenda**: SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão.

O demandante consultou dados sobre os medicamentos prescritos entre 2010 e 2019 por meio das APACs emitidas com o código informado no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) para o tratamento de segunda linha - 0304030066 (QUIMIOTERAPIA DE LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA - 2ª LINHA.), sendo que os tratamentos mais comumente utilizados incluíam fludarabina, ciclofosfamida, clorambucila, vincristina, doxorrubicina e rituximabe. Desta forma, considerando a variabilidade de quimioterapias utilizadas no tratamento de LLC RR no SUS, utilizou como fonte de dados comparativos aqueles obtidos na meta-análise indireta de Sorensen et al., (2017) (29)a qual compara ibrutinibe com a "escolha do médico" (que poderia ser alentuzumabe, terapia alquilante, bendamustina, clorambucila, fludarabina, rituximabe associado com prednisona ou terapia baseada em glicocorticóides).

Na publicação mais recente do estudo RESONATE de 2019 (30), com mediana de tempo de acompanhamento de 65,3 meses o HRs entre ibrutinibe e ofatumumabe para SLP e SG, respectivamente, resultou nos valores de 0,148 (95% IC: 0,113-0,196) e 0,639 (95% IC: 0,418-0,975). Já a atualização mais recente do estudo entre ofatumumabe e escolha do médico, publicada em 2020 (34), resultou em HRs para SLP e SG de 0,79 (95% IC: 0,50-1,24) e 0,75 (95% IC: 0,48-1,17), respectivamente. Com isso, determinou-se que as HRs entre ibrutinibe e escolha do médico para SLP seriam de 0,08 (95% IC: 0,05-0,14) e para SG seria de 0,18 (95% IC: 0,07-0,46), respectivamente. A partir desses dados foi possível determinar as curvas de SLP e SG para a escolha do médico.

O demandante justifica que, embora nem todos os medicamentos incluídos na análise de Sorensen et al. (29), estejam disponíveis no SUS, esta comparação indireta, além de ser a melhor evidência disponível, é a que apresenta um braço comparador mais próximo da realidade do SUS atualmente.

Para os custos envolvidos na análise, utilizou-se o valor fixo de RS 1.800,00 por 30 dias de tratamento, correspondente ao código SIGTAP para Quimioterapia de Leucemia Linfocítica Crônica – 2ª linha, para os custos dos medicamentos atualmente oferecidos pelo SUS, tanto para o estado de SLP quanto para o de progressão da doença.

A duração de um ciclo de tratamento foi considerada como sendo de quatro semanas de acordo com a posologia do ibrutinibe, enquanto o ano de tratamento teria um total de 52 semanas.

Como as APACs tem duração média de 30 dias, o custo no braço comparador foi ajustado ao ciclo de quatro semanas (28 dias) para uma comparação justa entre intervenção e comparador. Sendo assim, o custo por ciclo no braço de escolha do médico em SLP e para ambos os braços em progressão da doença foi de R$1.680,00.

Já o preço proposto pelo demandante para incorporação de ibrutinibe, aplicando-se desconto de 57,2% em relação ao PMVG 0% de R$ 31.520,58 publicado na lista da CMED de maio de 2023 para a caixa com 30 comprimidos de 420 mg, resulta em um custo de R$ 13.500,00 por caixa (Quadro 10).

Com relação aos custos com recursos médicos, como não há PCDT ou DDT específicos para a LLC RR, diferentes exames e procedimentos podem ser solicitados aos pacientes sem que haja necessariamente uma padronização. Sendo assim, o demandante concluiu não ser possível encontrar na literatura uma referência definitiva sobre a realidade do SUS, tanto em relação aos recursos usados como em relação às suas respectivas frequências de uso. Diante da grande variabilidade encontrada com os custos de hospitalização e da falta de dados sobre a frequência e duração da internação do paciente com LLC RR, o demandante optou por não se considerar os custos com recursos médicos no cenário base desta análise.

Quadro 10. Preço do ibrutinibe proposto para incorporação.

Tipo de custo	Valor	Ajuste para ciclo de 28 dias
Preço proposto Ibrutinibe – caixa com 30 comprimidos de 420mg cada	R$ 13.500,00*	R$ 12,600
Custo APAC nº 0304030066 (Quimioterapia de Leucemia Linfocítica Crônica – 2ª linha)	R$ 1.800,00	R$ 1.680,00

Fonte: Dossiê do demandante, 2023. **Nota:** * preço proposto pelo demandante para incorporação de ibrutinibe, aplicando-se desconto de 57,2% em relação ao PMVG 0% de R$ 31.520,58.

7.1.2 Resultados

Com base nos critérios de diagnóstico e análises gráficas foram selecionadas as distribuições log-normal para a curva de SLP e exponencial para SG.

Como resultado do modelo, foi estimado que o uso de ibrutinibe resultaria em 5,87 anos de vida e 4,45 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), comparado com 1,52 anos de vida ganhos e 1,06 AVAQ para o tratamento de escolha do médico. Em relação aos resultados econômicos, o uso de ibrutinibe para esse perfil de pacientes teve um custo total de R$ 532.425 comparado com R$ 32.453 em paciente tratados com a escolha do médico. Dessa forma, a razão total de custo-efetividade incremental (RCEI) resultante foi de R$ 115.051/ano de vida ganho e R$ 147.467/AVAQ ganho (Tabela 10).

Tabela 10. Resultados do modelo de custo-efetividade realizada pelo demandante.

Alternativa	AV	AV ganhos	AVAQ	AVAQ ganhos	Custo total	Custo incremental	RCEI por AV ganho	RCEI por AVAQ ganho
Ibrutinibe	5,87	4,35	4,45	3,39	R$ 532.424	R$ 499.971	**R$ 115.051**	**R$ 147.467**
Escolha do Médico	1,52		1,06		R$ 32.453			

Fonte: demandante, 2023. **Legenda:** AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; AV: anos de vida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

O demandante conclui a partir do gráfico de tornado, que se trata de um modelo robusto, no qual apenas quatro parâmetros tem um impacto significativo na RCEI, sendo eles: o HR para SG, a idade de entrada no modelo, o valor de utilidade de SLP e a taxa de desconto (Figura 7).

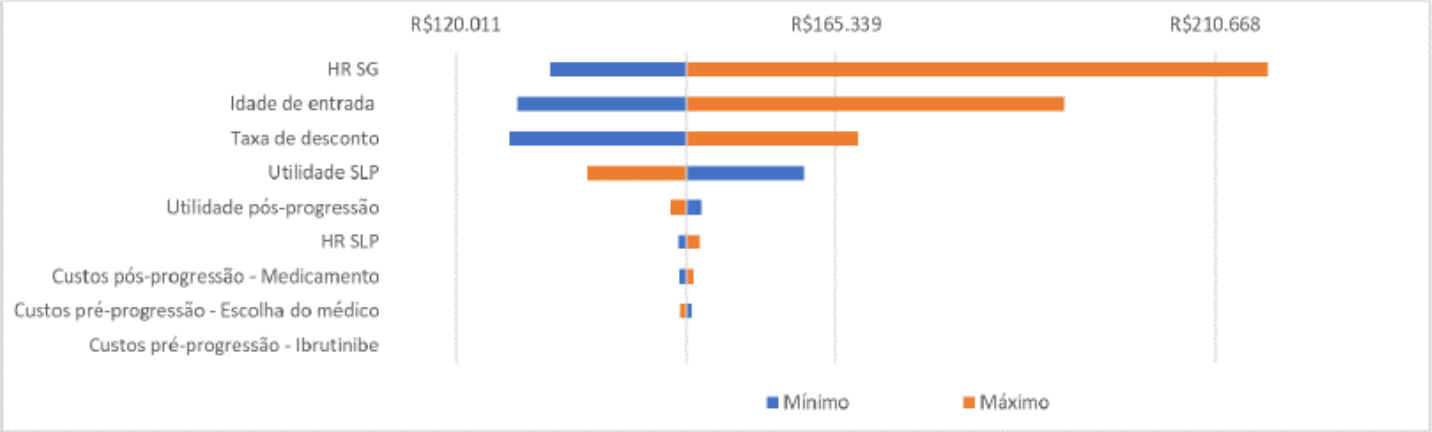


Figura 7. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística do modelo de custo-utilidade.

Fonte: Dossiê do demandante, 2023. **Legenda:** HR: hazard ratio; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Na análise de sensibilidade probabilística, todos os pontos resultantes da simulação se encontram no quadrante superior direito, demonstrando que o ibrutinibe é mais caro, porém também gera mais AVAQ do que o comparador. O valor máximo de AVAQs incrementais encontrado foi de 5,9, enquanto a média das mil simulações foi de 3,3 (Figura 8).

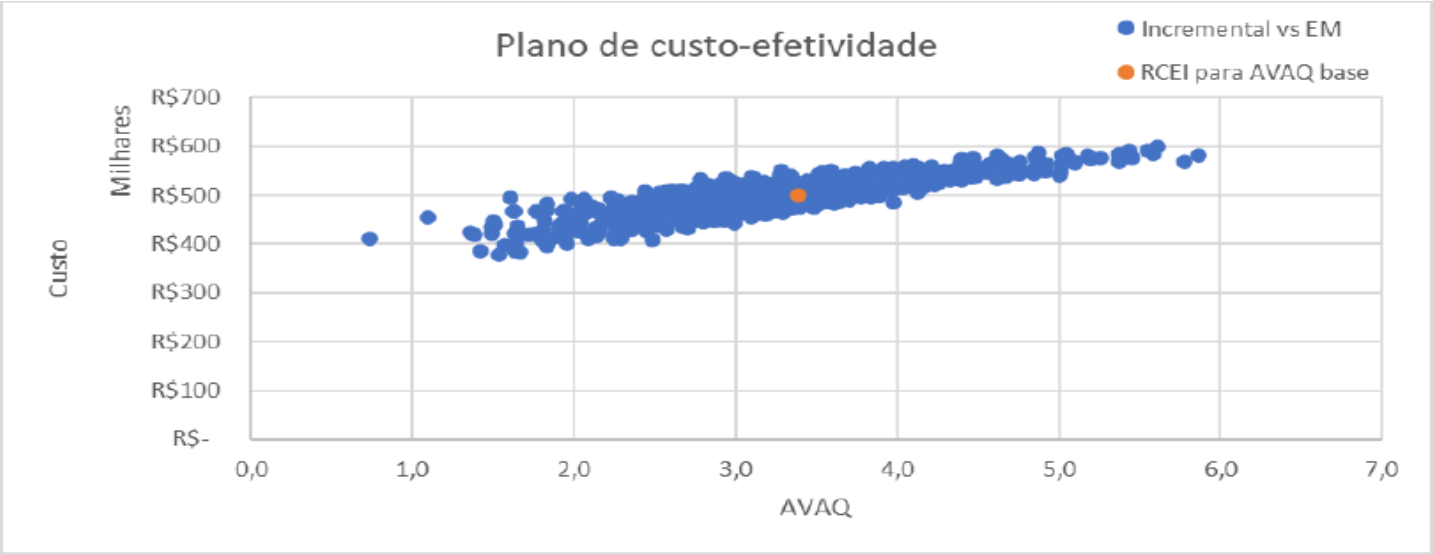


Figura 8. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística - Desfecho: AVAQ.

Fonte: Dossiê do demandante, 2023. **Legenda:** AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; EM: escolha do médico; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Já com relação à curva de aceitabilidade, observou-se que as curvas se cruzaram em um valor próximo de R$ 150 mil, valor acima de três vezes o valor de referência de R$ 40.000,00 estabelecido pela Conitec em dezembro de 2022 para o limiar de disposição a pagar (Figura 9). Por se tratar de uma doença grave, a critério do julgamento da Conitec, é possível considerar o limiar alternativo de até 3 vezes o valor de referência, totalizando, R$ 120.000,00.

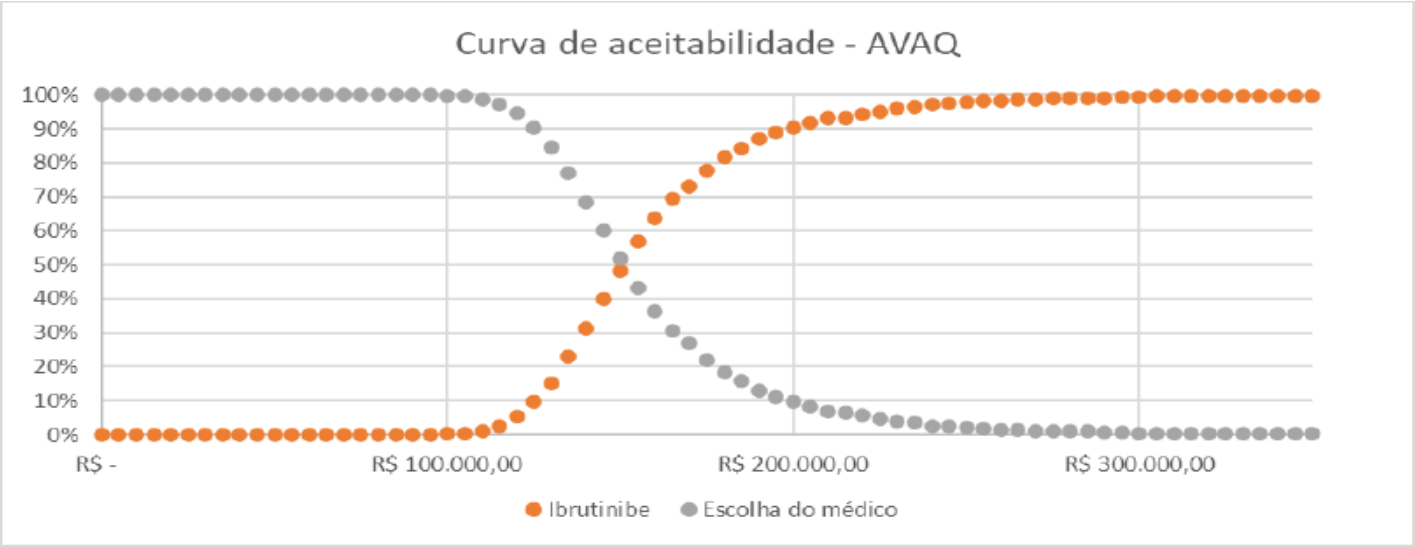


Figura 9. Curva de aceitabilidade da custo-efetividade. Desfecho: AVAQ.

Fonte: Dossiê do demandante, 2023. **Legenda:** AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade.

7.1.3 Análises adicionais realizadas pelos pareceristas do NATS

Considerando que a sobrevida global corresponde a morte por qualquer causa, não seria adequado ajustar as curvas com base na mortalidade geral da população brasileira, visto que estaria duplicando o dado. Os pareceristas do NATS ajustaram o modelo para não sobrepor o dado de mortalidade, bem como aumentou o horizonte temporal para 30 anos, a fim de captar todo o universo de extrapolação da curva de SG.

A análise adicional demonstrou que não houve grande impacto na RCEI, comparada aos resultados apresentados pelo demandante, sendo que uma possível incorporação do ibrutinibe geraria uma RCEI de R$ 110.638/ano de vida ganho e R$ 140.832/AVAQ ganho (Tabela 11).

Tabela 11. Resultado da análise de custo-efetividade ajustada pelo pareceristas do NATS.

Alternativa	AV	AV ganhos	AVAQ	AVAQ ganhos	Custo total	Custo incremental	RCEI por AV ganho	RCEI por AVAQ ganho
Ibrutinibe	6,03	4,49	4,60	3,53	R$ 529.382	R$ 496.493	**R$ 110.638**	**R$ 140.832**
Escolha do Médico	1,54		1,08		R$ 32.453			

Fonte: elaboração própria. **Legenda**: AV: anos de vida; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

7.2 Análise de impacto orçamentário

As principais características da análise de impacto orçamentário elaborada pelo demandante estão resumidas e comentadas no Quadro 11.

Quadro 11. Parâmetros do modelo de impacto orçamentário e comentários do NATS.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
Intervenção	Ibrutinibe em monoterapia	Adequado.
Comparador	Escolha do médico	Parcialmente adequado. Considerando que atualmente nenhuma tecnologia para LLC RR está incorporada no SUS, o comparador ideal seria o placebo, mas na ausência de estudos para a comparação de ibrutinibe *versus* placebo e considerando que no cenário real, observa-se que os pacientes vêm sendo tratados conforme escolha do médico, a comparação aplicada pelo demandante pode refletir o cenário atual.

Parâmetro	Abordagem	Comentário
População-alvo e subgrupo	Pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica Recaído/Refratário (LLC RR) inelegíveis ao tratamento com análogos de purina.	Adequado.
Cenários	Foram considerados dois cenários para análise: o atual (referência), sem incorporação de ibrutinibe, e o proposto (alternativo), com incorporação de ibrutinibe.	Adequado.
População elegível	O tamanho da população alvo foi obtido através de demanda aferida com base em informações do DATASUS, utilizando-se da base de quimioterapia (AQ) para identificação de pacientes únicos em tratamento para LLC em segunda linha ou mais. A partir da análise de DATASUS, chegou-se ao número de 655 pacientes únicos que foram tratados em 2ª linha, conforme informado na APAC referente ao ano de 2019. A partir disso, adicionou-se o crescimento populacional do IBGE para o cálculo de pacientes prevalentes no ano inicial de análise. Esse valor foi então considerado como sendo o de prevalência de 5 anos da doença. Entretanto, apenas 68,3% desses pacientes seriam elegíveis ao tratamento com ibrutinibe, uma vez que os outros 31,7% estavam em tratamento com fludarabina ou já haviam sido tratados com fludarabina.	Adequado.
Custos e recursos	Os custos utilizados no modelo de impacto orçamentário são provenientes dos custos totais por ano de tratamento do modelo de custo-efetividade. Dessa forma, foi possível estimar os custos considerando a progressão da doença, a descontinuação do tratamento e a mortalidade. O custo total de tratamento dos pacientes variou de acordo com o ano de entrada no modelo, sendo multiplicado o número de pacientes pelo custo de tratamento anual para ter o custo total das intervenções.	Parcialmente adequado. Embora o demandante tenha utilizado dados da ACE para estimar o custo anual de tratamento, o que considera a eficácia de cada alternativa (descontinuação, progressão e óbito), apenas os custos da tecnologia foram envolvidos na análise.
Perspectiva	Sistema Único de Saúde.	Adequado.
Horizonte temporal	5 anos.	Adequado.
Taxa de desconto	Não utilizada.	Adequado.
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade por cenários, com variação de participação de mercado.	Adequado. No entanto, para observar o impacto dos demais parâmetros incluídos na análise, os pareceristas realizaram uma análise de sensibilidade determinística univariada, com variação de ±25% para custos e população.

Fonte: elaboração própria.

7.2.1 Principais aspectos metodológicos

Para o cálculo da população elegível, o demandante utilizou demanda aferida com base em informações do DATASUS, da base de quimioterapia para identificação de pacientes únicos (sem duplicidade) em tratamento para LLC em segunda linha ou mais, a partir das APACs emitidas no período de 2015 a 2019.

De um total de 33.381 pacientes encontrados na base de dados, foram feitas as seguintes exclusões: 574 pacientes tinham entradas conflitantes de sexo, idade e CID-10; 22.655 pacientes tinham outro CID-10 reportado; 8.574 pacientes não haviam recebido segunda linha de tratamento, haviam recebido um tratamento de primeira linha após receber o tratamento de segunda linha ou começaram o tratamento de segunda linha antes de 2015. Portanto, ao final da análise encontraram-se 1.578 pacientes com LLC RR com ao menos uma entrada para segunda linha de tratamento entre 2015 e 2019. A partir desta análise, o demandante chegou ao número de 655 pacientes únicos que foram tratados em 2ª linha, conforme informado na APAC referente ao ano de 2019, sendo este número considerado a prevalência.

A partir disso, adicionou-se o crescimento populacional do IBGE para o cálculo de pacientes prevalentes no ano inicial de análise. Esse valor foi então considerado como sendo o de prevalência de 5 anos da doença para o período de 2015 a 2019.

O número de novos pacientes no ano de 2019, cuja primeira entrada com APAC de LLC em segunda linha aconteceu neste ano, foi de 317. A partir desse valor foram aplicadas as taxas de crescimento populacional do país ano a ano, conforme dados do IBGE, estimando-se a incidência para os anos de 2025 a 2028 (Quadro 12).

Quadro 12. Estimativa do número de pacientes iniciando tratamento para LLC em segunda linha no SUS.

Ano	Número de pacientes
2020	319
2021	322
2022	324
2023	326
2024	328
2025	**330**
2026	**332**
2027	**333**
2028	**333**

Fonte: Dossiê do demandante, 2023.

O demandante ressalta que como atualmente não existe uma APAC específica para tratamento da LLC RR para pacientes em 3ª linha ou linhas posteriores, os pacientes de linhas mais tardias são capturados nas bases do DATASUS usando-se o mesmo código da APAC de 2ª linha. Como a população pleiteada para esta submissão não fez distinção de

linhas de tratamento, mas apenas que o paciente seja RR, não foi feita estratificação entre as linhas de tratamento para que se obtivesse a população prevalente.

Nas APACs emitidas em 2019, verificou-se que 31,7% dos pacientes estavam em tratamento com fludarabina em 2ª linha ou já haviam sido tratados com fludarabina em 1ª linha. Assim, apenas 68,3% dos pacientes identificados seriam elegíveis ao tratamento com ibrutinibe.

Com base na prevalência estimada, no cálculo de pacientes iniciando tratamento em 2ª linha, e descontando a população já tratada com fludarabina (31,7%), o demandante obteve a população-alvo para os anos de 2024 a 2028 (Quadro 13).

Quadro 13. Estimativa da população elegível ao tratamento com ibrutinibe em 2ª linha.

	2024	2025	2026	2027	2028
1° ano de tratamento	463	224	225	226	227
2° ano de tratamento	0	463	224	225	226
3° ano de tratamento	0	0	463	224	225
4° ano de tratamento	0	0	0	463	224
5° ano de tratamento	0	0	0	0	463
TOTAL	**463**	**687**	**912**	**1.138**	**1.365**

Fonte: Dossiê do demandante, 2023.

Os custos utilizados no modelo de impacto orçamentário são provenientes dos custos totais por ano de tratamento do modelo de custo-efetividade apresentado anteriormente (Quadro 14).

Quadro 14. Custo anual de tratamento considerado na análise de impacto orçamentário.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ibrutinibe	R$143.476,92	R$111.393,31	R$92.127,56	R$73.123,47	R$56.600,74
Escolha do médico	R$16.584,32	R$8.624,17	R$4.893,43	R$2.261,10	R$1.355,87

Fonte: Dossiê do demandante, 2023.

O market share proposto pelo demandante inicia com uma parcela de mercado de 30% para ibrutinibe, com uma taxa de difusão de 10% ao ano, chegando em 70% no quinto ano da análise (Quadro 15).

Quadro 15. *Market share* proposto pelo demandante para a análise de impacto orçamentário.

Tratamento	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário Atual					
Ibrutinibe	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Escolha do médico	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Proposto					
Ibrutinibe	30%	40%	50%	60%	70%
Escolha do médico	70%	60%	50%	40%	30%

Fonte: Dossiê do demandante, 2023.

Análises de cenários foram conduzidas variando o *market share* proposto, sendo que para o cenário alternativo 1 o demandante propôs uma variação de 20% ao ano, iniciando em 10% (Quadro 16), enquanto para o cenário alternativo 2, propôs uma variação de 5% ao ano, entre 40% e 60% (Quadro 17).

Quadro 16. *Market share* para o cenário alternativo 1 da análise de impacto orçamentário.

Intervenção/ano	2023	2024	2025	2026	2027
Participação de mercado					
Ibrutinibe	10%	30%	50%	70%	90%
Escolha do médico	90%	70%	50%	30%	10%
Número de pacientes					
Ibrutinibe	46	206	456	797	1.229
Escolha do médico	417	481	456	341	137

Fonte: Dossiê do demandante, 2023.

Quadro 17. Market share para o cenário alternativo 2 da análise de impacto orçamentário.

Intervenção/ano	2023	2024	2025	2026	2027
Market share					
Ibrutinibe	40%	45%	50%	55%	60%
Escolha do medico	60%	55%	50%	45%	40%
Número de pacientes					
Ibrutinibe	185	309	456	626	819
Escolha do medico	278	378	456	512	546

Fonte: Dossiê do demandante, 2023.

7.2.2 Resultados

Como resultado, o cenário atual (onde não há a inclusão de ibrutinibe para pacientes com LLC RR), o impacto orçamentário variou de R$ 7,7 milhões no primeiro ano até R$ 7,9 milhões no último ano de análise, resultando num impacto acumulado de R$ 39,1 milhões em cinco anos. No cenário proposto, onde há a incorporação de ibrutinibe o impacto variou de R$ 25,3 milhões no primeiro ano e R$ 65,9 milhões no último ano, sendo o impacto acumulado em

cinco anos de R$ 222,3 milhões em cinco anos. A diferença de impacto entre os dois cenários variou de R$ 17,6 milhões no primeiro ano a R$ 57,9 milhões no quinto ano, totalizando um impacto orçamentário total acumulado em cinco anos de R$ 183,2 milhões.

Tabela 12. Resultado da análise de impacto orçamentário para o caso base.

Ano	Sem ibrutinibe	Com ibrutinibe	Impacto Orçamentário
2024	R$ 7.683.449,45	R$ 25.320.097,24	R$ 17.636.647,79
2025	R$ 7.704.060,08	R$ 33.337.892,23	R$ 25.633.832,15
2026	R$ 7.925.795,94	R$ 43.513.180,07	R$ 35.587.384,13
2027	R$ 7.832.451,82	R$ 54.261.415,80	R$ 46.428.963,97
2028	R$ 7.955.509,69	R$ 65.923.635,49	R$ 57.968.125,80
TOTAL	R$ 39.101.266,98	R$ 222.356.220,83	R$ 183.254.953,84

Fonte: Dossiê do demandante, 2023.

Considerando as análises de cenário propostas pelo demandante, observa-se que para o cenário 1 (chegando a 90% do mercado para ibrutinibe em 5 anos), o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos será de R$ 144,5 milhões.

Tabela 13. Resultado da análise de impacto orçamentário para o cenário alternativo 1.

Ano	Sem ibrutinibe	Com ibrutinibe	Impacto Orçamentário
2021	R$ 7.683.449,45	R$ 13.562.332,05	R$ 5.878.882,60
2022	R$ 7.704.060,08	R$ 20.977.868,50	R$ 13.273.808,42
2023	R$ 7.925.795,94	R$ 33.132.057,01	R$ 25.206.261,07
2024	R$ 7.832.451,82	R$ 48.614.602,13	R$ 40.782.150,31
2025	R$ 7.955.509,69	R$ 67.314.395,60	R$ 59.358.885,91
TOTAL	R$ 39.101.266,98	R$ 183.601.255,29	R$ 144.499.988,31

Fonte: Dossiê do demandante, 2023.

Já no cenário 2, cuja participação de mercado variou de 40% a 60%, o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos foi de R$ 202,6 milhões.

Tabela 14. Resultado da análise de impacto orçamentário para o cenário alternativo 2.

Ano	Sem ibrutinibe	Com ibrutinibe	Impacto Orçamentário
2021	R$ 7.683.449,45	R$ 31.198.979,84	R$ 23.515.530,38
2022	R$ 7.704.060,08	R$ 39.517.904,10	R$ 31.813.844,02
2023	R$ 7.925.795,94	R$ 48.703.741,60	R$ 40.777.945,66
2024	R$ 7.832.451,82	R$ 57.084.822,63	R$ 49.252.370,80
2025	R$ 7.955.509,69	R$ 65.228.255,44	R$ 57.272.745,75
TOTAL	R$ 39.101.266,98	R$ 241.733.703,60	R$ 202.632.436,61

Fonte: Dossiê do demandante, 2023.

7.2.3 Análises adicionais realizadas pelos pareceristas do NATS

Adicionalmente, os pareceristas dos NATS realizaram uma análise de sensibilidade determinística univariada, com o objetivo de verificar o impacto da variação dos principais parâmetros incluídos na análise. Todos os parâmetros foram variados em ±25% e o máximo e mínimo utilizados estão apresentados em detalhes no Quadro 18.

Quadro 18. Parâmetros e variações utilizados na análise de sensibilidade determinística univariada.

Parâmetro	Mínimo	Base	Máximo
Custo ibrutinibe (ciclo)	R$ 8.977,50	R$ 11.970,00	R$ 14.962,50
Custo escolha do médico (ciclo)	R$ 1.260,00	R$ 1.680,00	R$ 2.100,00
População Ano 1	246	328	410
População Ano 2	248	330	413
População Ano 3	249	332	415
População Ano 4	251	334	418
População Ano 5	252	336	420

Fonte: elaboração própria.

A partir da análise de sensibilidade determinística univariada, observa-se que o parâmetro de maior impacto na análise foi a variação do custo do ibrutinibe em ±25%, quando o impacto orçamentário acumulado em cinco anos variou entre R$ 134 e R$ 232,5 milhões, seguido da variação da população no Ano 1 e 2, com o acumulado em cinco variando entre R$ 153 e R$ 214 milhões. Além disso, todas as variações permanecem demonstrando incremento de custo ao SUS, conforme apresentado na Figura 10.

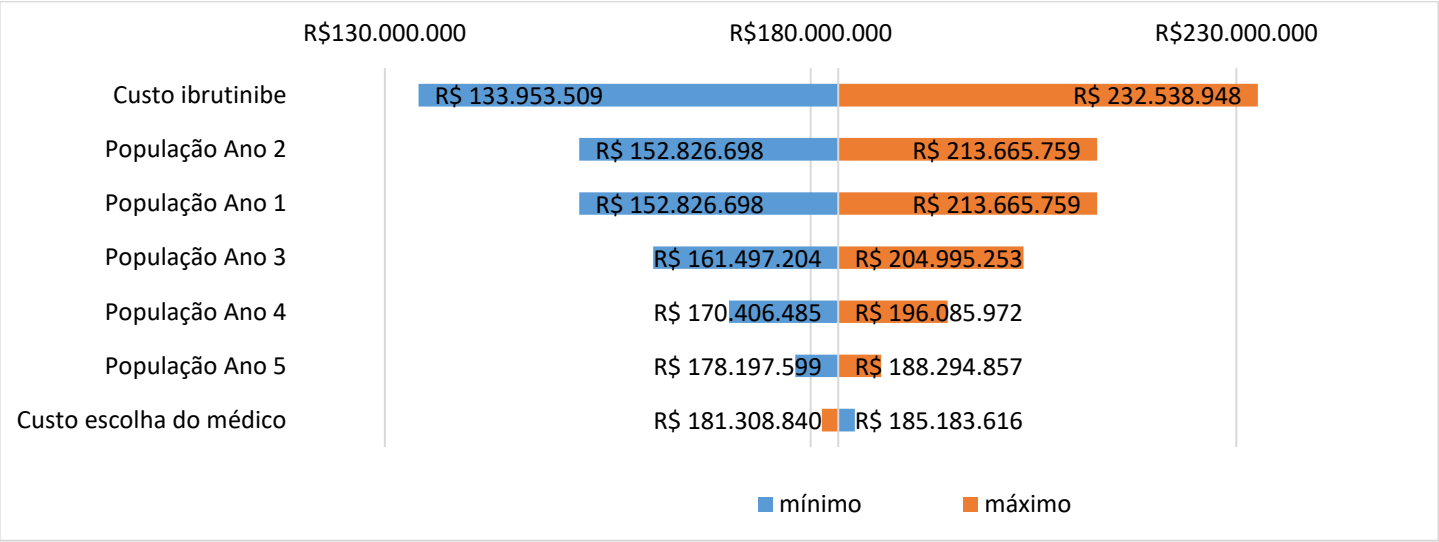


Figura 10. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística do total acumulado em cinco anos da análise de impacto orçamentário.
Fonte: elaboração própria.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Conforme descrito no Quadro 19, todas as agências de ATS consultadas já analisaram o ibrutinibe. Apenas a PHARMAC está em processo de avaliação.

Quadro 19. Recomendações das Agências de ATS para tratamento de pacientes com LLC RR, que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas.

Medicamento	Recomendação das Agências de ATS						
	NICE	SMS	INFARMED	CADTH	PHARMAC	PBAC	HAS
Ibrutinibe	FAVORÁVEL	FAVORÁVEL	FAVORÁVEL	FAVORÁVEL	EM AVALIAÇÃO	FAVORÁVEL	FAVORÁVEL

***NICE** - National Institute for Health and Care Excellence, **SMC** - Scottish Medicines Consortium, **INFARMED** - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P, **CADTH** - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, **PHARMAC** - Pharmaceutical Management Agency, PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, HAS - Haute Autorité de Santé.*

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Reino Unido

Em 2017 o NICE decidiu por deliberar a recomendação do ibrutinibe, em sua autorização de comercialização como uma opção para o tratamento da LLC em pacientes adultos que:

- Tiveram pelo menos 1 terapia anterior ou;
- Possuam uma deleção 17p ou mutação TP53 e nos quais a quimioimunoterapia seja inadequada (39).

Scottish Medicines Consortium (SMC) - Escócia

Em 2016, o SMC em sua recomendação ID 115/16 decidiu incluir o Ibrutinibe como tratamento de pacientes adultos com LLC que receberam pelo menos uma terapia anterior, ou em primeira linha na presença de deleção 17p ou mutação TP53 em pacientes não elegíveis para quimioimunoterapia (40). Em 2017, houve uma revisão da recomendação inicial, permitindo que pacientes com LLC RR pudessem receber ibrutinibe caso não fossem considerados elegíveis para tratamento com quimioterapia baseada em fludarabina (41).

Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) - Portugal

Em 2010, a INFRARMED validou o Ibrutinibe em regime de monoterapia indicado para o tratamento de doentes adultos com LLC não tratados previamente, não elegíveis para regimes fulldose (dose completa) baseados em fludarabina, com mais de 65 anos de idade ou pacientes com qualquer idade não aptos a este tratamento (42).

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) - Canadá

O Comitê de Revisão de Especialistas pCODR recomendou em 2015 o financiamento do ibrutinibe condicionado à melhoria da relação custo-efetividade para um nível aceitável. O financiamento deve ser destinado a pacientes com LLC ou linfoma linfocítico pequeno (LLP) que receberam pelo menos uma terapia anterior e são considerados inelegíveis para tratamento ou retratamento com um regime baseado em fludarabina. O Comitê considerou que existe um benefício clínico líquido do ibrutinibe com base numa melhoria significativa na sobrevivência livre de progressão e na taxa de sobrevivência global de um ano em comparação com o ofatumumab, e na elevada necessidade de disponibilizar aos pacientes tratamentos eficazes (43).

Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) – Nova Zelândia

A PHARMAC recebeu em março de 2018 uma proposta de avaliação do Ibrutinibe para pacientes com LLC não tratada anteriormente para quem a quimioimunoterapia é inelegível. Na data de consulta (10/2023) a proposta estava em avaliação pela instituição (44).

Pharmaceutical Benefits Advisory Committe (PBAC) - Austrália

Em 2016, o PBAC avaliou com parecer positivo o Ibrutinibe para pacientes com LLC RR em segunda linha de tratamento (45) levando em consideração os seguintes critérios de inclusão:

- Pacientes que possuem score menor que 2 na escala do sistema Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/OMS;
- Utilização em monoterapia;
- LLC RR e SLL (small lymphocytic lymphoma) com deleção 17p e/ou deleção 11q e/ou mutações TP53 (marcadores moleculares que o PBAC considerou indicarem um mau prognóstico para o paciente);

  OU

  LLC recidivante/refratária e SLL refratária à fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR): falha em alcançar pelo menos uma resposta parcial na conclusão do FCR (um mínimo de 3 ciclos) ou um intervalo livre de progressão de menos de 1 ano a partir da conclusão do tratamento FCR.

Haute Autorité de Santé (HAS) - França

Em 2015 houve a recomendação de incorporação pela HAS no uso do Ibrutinibe como agente único (monoterapia) para pacientes com LLC RR não elegíveis para tratamento com dose completa de fludarabina. Em 2020, a recomendação da HAS foi de manter o medicamento incorporado, conforme a deliberação realizada no ano de 2015 (46).

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas.

A busca foi realizada em 04 de janeiro de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

(i) ClinicalTrials: relapse or Refractory | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Chronic Lymphocytic Leukemia | Phase 2, 3, 4

(ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (Chronic lymphocytic leukemia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)) AND Any Text ("relapse OR Refractory")

Foram considerados estudos clínicos intervencionais de fases 2, 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de cinco anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), European Medicines Agency (EMA) ou na U.S. Food and Drug Administration (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram detectadas oito tecnologias potenciais.

Quadro 20: Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivada ou refratária (LLC RR).

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise
Acalabrutinibe	Inibidor de tirosina quinase BTK	Oral	Fase 4 [a]	**Anvisa e EMA:** 2020 **FDA:** 2019*
Duvelisibe	Inibidor PI3K delta/gama	Oral	Fase 3 [a]	**Anvisa:** sem registro **EMA:** 2021 **FDA:** 2018
Lisaftoclax	Inibidor Bcl-2	Oral	Fase 2 [b]	**Anvisa, EMA e FDA:** sem registro
Orelabrutinibe	Inibidor de tirosina quinase BTK	Oral	Fase 4 [c]	**Anvisa, EMA e FDA:** sem registro
Pirtobrutinibe	Inibidor de tirosina quinase BTK	Oral	Fase 3 [b]	**Anvisa, EMA e FDA:** sem registro
Sonrotoclax	Inibidor Bcl-2	Oral	Fase 2 [b]	**Anvisa, EMA e FDA:** sem registro
Zanubrutinibe	Inibidor de tirosina quinase BTK	Oral	Fase 3 [d]	**Anvisa:** sem registro **EMA:** 2022 **FDA:** 2023
Zilovertamabe vedotin	Inibidor ROR1	Intravenoso	Fase 2 [b]	**Anvisa, EMA e FDA:** sem registro

Fonte: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em janeiro de 2024.

Legenda: BTK – inibidor de tirosina de Bruton; PI3K – fosfoinositídeo-3 quinase; Bcl-2: B-cell lymphoma 2 (células de linfoma B 2); ROR1 – receptor órfão tipo tirosina quinase 1; Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration;
* aprovação não restrita a recidivantes/refratários
a Completo
b Recrutando
c Ainda não recrutando
d Ativo, não recrutando

O acalabrutinibe é uma molécula pequena, inibidor seletivo de tirosina quinase de Bruton (BTK), de uso oral, que está aprovado pelo FDA para o tratamento de adultos com leucemia linfocítica crônica (LLC). Na EMA, o medicamento, em monoterapia, está aprovado para o tratamento de pacientes adultos com LLC que receberam pelo menos uma terapia anterior. Na Anvisa, está aprovado para pacientes com LLC não tratada previamente e também para pacientes com LLC que receberam pelo menos uma terapia prévia. No National Institute for Health and Care Excellence (NICE) está recomendada em monoterapia para LLC não tratado previamente e também nos casos de tratamento prévio (47–52).

O duvelisibe é uma molécula pequena, inibidor duplo de fosfoinositídeo-3 quinase delta e gama (PI3K delta/gama), de uso oral. O medicamento está indicado pelo FDA e EMA para o tratamento de LLC RR após pelo menos duas terapias anteriores (49–52).

O lisaftoclax é uma molécula pequena, inibidor da célula de linfoma B (Bcl-2), uma proteína antiapoptótica, que está em desenvolvendo para o potencial tratamento oral de malignidades de células B, incluindo a LLC. Um estudo de fase 2 está em andamento, iniciado em março de 2022, para avaliar a eficácia e segurança da tecnologia, como agente único, em pacientes com LLC RR, com previsão de conclusão em janeiro de 2024, ainda sem resultados preliminares disponíveis (51,52).

O orelabrutinibe é uma molécula pequena, inibidor da tirosina quinase de BTK, de uso oral que foi desenvolvido na China para o tratamento de LLC. Em janeiro de 2021, o medicamento foi lançado na China para o tratamento de LLC RR. Um estudo de fase 4 de mundo real foi iniciado em julho de 2023 na China em pacientes com LLC RR, com previsão de conclusão em julho de 2024 (51,52).

O pirtobrutinibe é uma molécula pequena, inibidor reversível da tirosina quinase BTK. Em 2023, o medicamento foi pelo FDA, EMA e Anvisa para linfoma de células do manto. Um estudo de fase 3 está em andamento, iniciado em março de 2021, para avaliar o pirtibrutinibe em comparação om idelalisibe mais rituximabe ou bendamustina mais rituximabe em pacientes com LLC que já receberam tratamento com pelo menos um inibidor de BTK. A previsão de conclusão é maio de 2027, sendo que resultados preliminares demonstraram que o estudo atingiu seu número alvo de eventos de sobrevivência livre de progressão e atingiu seu objetivo primário (48–52).

O sonrotoclax é uma molécula pequena, inibidor de Bcl-2, que está em desenvolvimento para o tratamento oral de linfoma maduro de células B e outras malignidades de células B maduras, incluindo a LLC RR. Um estudo de fase 2

iniciou em outubro de 2022 para a avaliar a tecnologia em pacientes com LLC RR, com previsão de conclusão em setembro de 2027 (51,52).

O zanubrutinibe é uma molécula pequena, inibidor da tirosina quinase BTK de uso oral aprovado pelo FDA e EMA para o tratamento de adultos com LLC. O NICE, em relatório emitido em 22 de novembro de 2023, recomenda o zanubrutinibe como opção no tratamento da LLC em adultos não tratados previamente quando há uma deleção 17p ou mutação da proteína tumoral 53 (TP53) ou não há deleção 17p ou mutação TP53, e fludarabina mais ciclofosfamida e rituximabe (FCR), ou bendamustina mais rituximabe (BR) é inadequada, ou em casos recidivantes ou refratários (47,49–52).

O zilovertamabe vedotin é um anticorpo humanizado IgG1 kappa, inibidor do receptor órfão tipo tirosina quinase 1 (ROR1), que está em desenvolvimento para o tratamento potencial de malignidades hematológicas, incluindo a LLC. Um estudo de fase 2 está em andamento, iniciado em julho de 2022, para avaliar a segurança e tolerabilidade do zilovertamabe vedotin em pacientes com linfomas de células B, incluindo a LLC RR após pelo menos 2 terapias sistêmicas anteriores e que não tem outra terapia possível. A previsão de conclusão do estudo é abril de 2027, sem resultados preliminares disponíveis (51,52).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com relação às contribuições técnico-científicas, conclui-se que o ibrutinibe tem eficácia superior em relação ao rituximabe nos desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta global, para o tratamento de pacientes com LLC RR, segundo o ensaio clínico randomizado de Huang 2018 (28). Ressalta-se ainda que uma evidência indireta revelou superioridade do ibrutinibe vs o tratamento escolhido pelo médico para os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Contudo, tais resultados precisam ser interpretados com cautela, considerando que a comparação foi realizada com um grupo de tratamentos heterogêneos, incluindo medicamentos não disponíveis no SUS. Por sua vez, com relação aos desfechos de segurança, as evidências encontradas identificaram a presença de eventos adversos hematológicos, gastrointestinais (neutropenia, trombocitopenia, dor abdominal, diarreia, náuseas), também comuns a outros antineoplásicos utilizados na prática clínica e cardiovasculares (especialmente fibrilação atrial); contudo, a falta de parâmetros estatísticos dificulta a inferência de conclusões mais assertivas a respeito deste desfecho. Ressalta-se ainda que, apesar de não elegível neste parecer, uma revisão sistemática identificou semelhança quanto ao perfil de segurança do ibrutinibe em relação a outros antineoplásicos utilizados no tratamento da LLC, com exceção de diarreia, dor abdominal e artralgia, os quais foram significativamente mais frequentes no grupo ibrutinibe. Além disso, evidências adicionais são necessárias para conhecer o impacto humanístico do ibrutinibe comparado à demais alternativas terapêuticas utilizadas atualmente no SUS.

Considerando a análise de custo-efetividade conduzida pelo demandante, observou-se que uma possível incorporação de ibrutinibe no SUS traria benefícios clínicos para os pacientes com LLC RR, com um custo incremental. Foram estimados 4,35 anos de vida ganhos e 3,39 AVAQ ganhos para pacientes tratados com ibrutinibe, perfazendo uma RCEI de aproximadamente R$ 147 mil e R$ 115 mil, respectivamente, para cada AVAQ ganho e ano de vida ganhos. A análise adicional, conduzida pelos pareceristas do NATS, identificou resultados próximos aqueles apresentados pelo demandante, sendo que uma possível incorporação do ibrutinibe geraria uma RCEI de R$ 110.638/ano de vida ganho e R$ 140.832/AVAQ ganho. No entanto, apesar do benefício clínico, a RCEI se mostrou acima do limiar de disposição a pagar estabelecido pela Conitec (R$ 35.000/ anos de vida ganho e R$ 40.000/AVAQ ganho, ou até três vezes o valor de referência (53)).

Ademais, a análise de impacto orçamentário demonstrou valores incrementais variando de R$ 17 milhões no primeiro ano a R$ 57 milhões no quinto ano, totalizando um impacto orçamentário total acumulado em cinco anos de R$ 183 milhões para o caso base e impacto orçamentário acumulado de R$ 144,5 milhões e R$ 202,6 milhões para os cenários alternativos 1 e 2, respectivamente. Ademais, a análise de sensibilidade determinística univariada realizada pelos pareceristas do NATS demonstrou que o parâmetro de maior impacto na análise foi a variação do custo do ibrutinibe, com o impacto orçamentário acumulado em cinco anos variando entre R$ 134 e R$ 232,5 milhões.

11. CONTRIBUIÇÕES DO COMITÊ DE MEDICAMENTOS NA APRECIAÇÃO INICIAL

Na 127ª Reunião Ordinária da Conitec, após a apresentação da análise crítica pelo Nats, perspectiva do paciente e discussão com especialista, os membros do Comitê de Medicamentos debateram algumas questões relacionadas à demanda. Primeiramente, discutiu-se a questão da inelegibilidade dos pacientes aos análogos de purina, previamente ao uso do ibrutinibe, considerando que a idade avançada da maioria dos pacientes com LLC RR já é um fator desfavorável para o uso destes. No entanto, esclareceu-se que o dado é proveniente dos ensaios clínicos avaliados, em que a seleção dos pacientes é baseada no critério inegibilidade aos análogos de purina. Além disso, discutiu-se questões econômicas, principalmente associadas ao custo da tecnologia em avaliação. Alguns membros apontaram preocupações relacionadas ao alto custo da tecnologia, e que há uma expectativa de redução de preço por parte do fabricante durante o período da consulta pública.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

No dia 06 de março de 2024, na 127ª Reunião Ordinária da Conitec, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS, do ibrutinibe para o tratamento de pacientes com LLC RR, que são inelegíveis ao

tratamento com análogos de purinas. Para essa recomendação, os membros demonstraram uma expectativa de redução de preço por parte do fabricante.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 11/2024 foi realizada entre os dias 08/04/2024 e 29/04/2024. Foram recebidas 907 contribuições, acompanhadas por 56 anexos. Consideraram-se apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas, sendo as contribuições quantitativa e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas.

O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas).

Das 907 contribuições, 896 (98,8%) expressaram a opinião de que a tecnologia em questão deve ser incorporada no SUS, das quais 757 (84%) apresentaram contribuições vazias para as evidências clínicas e 831 (91,6%) para estudos econômicos. As contribuições consideradas vazias são aquelas que não apresentam argumentos que fundamentem a opinião do avaliador ou ainda que trazem respostas do tipo “Sim”, “Não”.

13.1. Perfil dos participantes

A maioria das contribuições foi de profissional de saúde (n=489; 53,9%), mulher cisgênero (n=534; 58,9%), de cor ou etnia autorrelatada branca (n=712; 78,5%), com 25 a 39 anos de idade (n=466; 54,6%) e da região Sudeste do Brasil (n=454; 50,1%). A maioria dos participantes ficou sabendo da consulta pública por amigos, colegas ou profissionais de trabalho (n=488; 53,8%). Mais informações sobre o perfil dos participantes e outras informações podem ser observadas no quadro abaixo.

Quadro 21. Características dos participantes via formulário de contribuições técnico-científicas da CP nº 28/2023.

Tipo de contribuição	N (%)
Paciente	23 (2,5)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	112 (12,3)
Profissional de saúde	489 (53,9)
Interessado no tema	257 (28,3)

Tipo de contribuição	N (%)
Especialista no tema do protocolo	0
Empresa	11 (1,2)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	6 (0,7)
Instituição de ensino	0
Instituição de Saúde	0
Secretaria Estadual de Saúde	0
Secretaria Municipal de Saúde	0
Sociedade médica	0
Organização da Sociedade Civil	9 (1,0)
Outra	0
Total	907 (100,0)
Sexo	
Homem cisgênero, *identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	363 (40,0)
Homem transgênero, *não se identifica com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	1 (0,1)
Mulher cisgênero, *identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	534 (58,9)
Mulher transgênero, *não se identifica com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	1 (0,1)
Não-binária *sua identidade de gênero não se define a partir das categorias “homem” ou “mulher”	0
Intersexo *conformação genital ambígua e pode se identificar com o gênero intersexo	0
Outros	8 (0,9)
Total	907 (100,0)
Cor ou Etnia	
Amarelo	16 (1,8)
Branco	712 (78,5)
Indígena	0
Pardo	150 (16,5)
Preto	29 (3,2)
Total	907 (100,0)
Faixa etária	
menor 18	2 (0,2)
18 a 24	17 (2,0)
25 a 39	466 (54,6)
40 a 59	305 (35,7)
60 ou mais	64 (7,5)
Total	907 (100,0)
Regiões brasileiras/Outro país	
Norte	36 (4,0)
Nordeste	172 (19,0)
Sul	188 (20,7)
Sudeste	454 (50,1)
Centro-oeste	57 (6,3)
País estrangeiro	0
Total	907 (100,0)
Como ficou sabendo?	
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	488 (53,8)
Associação/entidade de classe	148 (16,3)
Diário Oficial da União	10 (1,1)
E-mail	20 (2,2)
Site da CONITEC	48 (5,3)
Redes sociais	149 (16,4)
Outro meio	44 (4,9)
Total	907 (100,0)

Fonte: Elaboração própria (2024).

13.2 Considerações sobre a recomendação preliminar da Conitec

Os argumentos elencados pelos participantes para justificar a incorporação do ibrutinibe foram organizados nas seguintes categorias 1. Disparidade entre os tratamentos disponíveis na rede pública e na rede privada; 2. Eficácia, aumento da qualidade de vida, praticidade e segurança do medicamento e 3. Necessidade não atendida de opções de tratamento.

Disparidade entre os tratamentos disponíveis na rede pública e rede privada

Os participantes enfatizaram o fato do ibrutinibe estar disponível aos pacientes da rede privada e saúde suplementar, e a necessidade dos pacientes do SUS também terem acesso a esse medicamento.

> *Pacientes atendidos pelo SUS tem direito as mesmas condições de tratamento da rede privada, seguindo os princípios do SUS de equidade, universalidade e integralidade. (interessado no tema)*
>
> *Como hematologista vemos uma discrepância no tratamento da LLC no setor publico com relação ao privado. O ibrutinibe é uma medicação que revolucionou o tratamento da LLc, trazendo mais eficacia, segurança e qualidade de vida, modificando significativamente o curso da doença. (profissional de saúde)*
>
> *É importante o avanço das tecnologias disponíveis no sus e a diminuição da diferença em relação aos planos de saúde, de modo que aqueles que mais precisam também possam ter acesso a tratamentos que proporcionem mais qualidade de vida e busca pela cura ou remissão da doença. (interessado no tema)*
>
> *(...) Considerando que os pacientes com leucêmia linfocítica crônica (LLC) do SUS não tem acesso ao tratamento oral com Ibrutinibe cujo os benefícios foram apresentados à Conitec; e que os pacientes de LLC da rede privada já têm este acesso, sendo necessária a oportunização deste acesso a toda a rede de saúde (...) (Empresa - Sociedade Brasileira de Nutrição Oncológica)*

Eficácia, aumento da qualidade de vida, praticidade e segurança do medicamento

Os participantes enfatizaram a eficácia e segurança do medicamento, além da praticidade da administração via oral, dispensando o paciente de retornar aos serviços de saúde.

> *Ibrutinibe salva vidas, pacientes conseguem ter um tratamento muito mais tranquilo, oral, em casa, fazendo com que sua vida e familiares estejam melhores. (familiar, amigo ou cuidador de paciente)*
>
> *Medicação com facilidade posologia, aumentando adesão ao tratamento e controle de doença por mais tempo. (profissional de saúde)*
>
> *Pacientes que fazem uso de IBTK para LLC tem melhora de sintomas, geralmente o hemograma fica perto do normal e apresenta poucas reações colaterais. (profissional de saúde)*
>
> *E uma medicação com ótima posologia, oferece bom controle de doença, com eventos adversos cardiovasculares manejáveis (hipertensão, fibrilação atrial, sangramento)(...) (profissional de saúde)*
>
> *(...) Entendemos que o custo do tratamento para o paciente com LLC vai além da cura, passa por melhor qualidade de vida, passa por custo com carga horária de profissionais, com medicamentos, com internações que poderiam ser evitadas, com tempo de qualidade com família e amigos e principalmente com auto estima e longevidade (...) (profissional de saúde)*

Melhor adesão do paciente, melhores resultados, menor efeito adverso. Inclusive em pacientes idosos, maioria nesta doença, tratamento padrão com R FC é intolerável (empresa - Hospital União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Cancer UOPECCAN)

(...) A utilização do ibrutinibe no cenário de recaída, principalmente dos grupos de risco, modifica esta resposta. Sabe-se que, para uma população da mesma faixa etária, que tem LLC e faz uso de ibrutinibe, a expectativa de vida se iguala àquela da população que não tem a LLC. (empresa - Hospital Universitario Cassiano Antonio Moraes HUCAM)

É uma medicação oral, bem tolerada, que alcança excelentes resultados inclusive em pacientes que são refratários à quimioterapia, aumentando a sobrevida global dos pacientes. (empresa - Hospital Ophir Loyola)

O Ibrutinibe representa uma terapia transformadora que modificou de forma dramaticamente positiva a vida dos pacientes com LLC, especialmente aqueles com doença de alto risco. Quando comparado a quimioimunoterapia tradicional, diversos estudos clínicos demonstraram que Ibrutinibe melhora significativamente tanto a sobrevida livre de progressão (SLP) quanto a sobrevida global (SG) dos pacientes com LLC R/R., Os benefícios do Ibrutinibe são consistentes entre vários subgrupos de pacientes, incluindo aqueles com anormalidades genômicas de alto risco associadas à LLC. Sua eficácia é particularmente notável em pacientes com LLC com deleção do cromossomo 17p, um grupo conhecido por seguir um curso clínico agressivo e geralmente apresentar uma sobrevida média de menos de 2 anos no cenário R/R. Isso indica a ampla eficácia do Ibrutinibe, independentemente dos fatores genéticos subjacentes que frequentemente influenciam o curso da doença., (...) Ibrutinibe é o único iBTK incluso na lista de medicamentos essenciais da OMS, justamente recomendado pacientes com LLC RR. (empresa- Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular)

Necessidade não atendida

Os participantes ressaltaram a necessidade de disponibilizar uma opção de tratamento eficaz no SUS para o tratamento de pacientes com LLC RR, que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas.

O tratamento da LLC é uma necessidade não atendida no sistema público de saúde atualmente, que hoje só tem disponível tratamentos ineficazes e de alta toxicidade. (interessado no tema)

A incorporacao da medicacao sera uma oportunidade para varios pacientes se tratarem com uma medicacao eficaz e com perfil de tolerancia melhor que a quimioterapia. É uma doenca cronica, mas que acomete idosos, muitas vezes com varias comorbidades que nao toleram o uso de quimioterapia e acabam falecendo de uma doenca que possui bom controle com a medicacao em discussão. (profissional de saúde)

Atualmente o SUS está com um atraso de 20 anos na terapia para esses pacientes com LLC e não há um tratamento disponível para os pacientes que tem a recaída da doença (...) (familiar, amigo ou cuidador de paciente)

(...) Esquemas com fludarabina, utilizados em pacientes mais jovens, têm potencial de bom controle no longo prazo, embora com alta toxicidade, ao passo que esquemas baseados em agentes alquilante clorambucil, utilizados em pacientes mais velhos, têm menor potencial de controle de doença, com a maioria dos pacientes apresentando recidiva em período inferior a 2 anos. No cenário da doença recidivada ou sem resposta ao tratamento inicial, as opções são extremamente restritas no SUS, geralmente baseadas na repetição de esquemas anteriores de tratamento ou troca do tipo de quimioterapia o que, em geral é ineficaz para o controle da doença e reduz significativamente a chance de sobrevida (...) (profissional de saúde)

Apenas uma parcela dos pacientes responde bem à quimioterapia. Para os pacientes refratários, para os com alteração citogenética de mau prognóstico (deleção no 17p), ou para os que não tem performance status para tratamento com quimioterapia, não há outra opção terapêutica no SUS. (empresa - Hospital Ophir Loyola)

Atualmente não temos nenhuma opção terapêutica para os pacientes com leucemia linfoide crônica em segunda linha de tratamento. Os pacientes dos sistema público estão com uma defasagem de tratamento de 25 anos em relação aos pacientes do Sistema privado. O Ibrutinibe é a única medicação Listada como obrigatória para o tratamento da leucemia linfoide crônica pela Organização Mundial de Saúde, e nossos pacientes não conseguem ter acesso a ela. Nossos pacientes do SUS estão morrendo sem tratamento de segunda linha, excetuando-se aqueles raros que conseguem judiciakizar a medição. mesmo nesses casos, o fornecimento é incerto e não é contínuo, sem falar que o custo é extremamente mais elevado. (empresa - Hospital das Clínicas da UFG - serviço de hematologia)

(...) o Ibrutinibe é listado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um medicamento essencial para o tratamento da LLC, e o fato de ainda não estar incorporado ao SUS, representa uma lacuna crítica no acesso a tratamentos eficazes e seguros para os pacientes brasileiros. Sua incorporação não apenas ofereceria acesso equitativo a um tratamento de ponta para todos os pacientes com LLC, mas também abriria novas perspectivas de qualidade de vida. (organização de sociedade civil - ASSOCIACAO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA – ABRALE)

13.3 Contribuições para o tópico experiência com a tecnologia

A maioria dos 535 respondentes que relataram experiência com a tecnologia em avaliação eram profissionais de saúde. Foram mencionadas melhoras de sintomas da doença, medicação com boa tolerabilidade, a facilidade em administrar o medicamento em casa e poucos eventos adversos, como fibrilação atrial, e hipertensão arterial. Alguns relatos de profissionais de saúde que tem pacientes utilizando o ibrutinibe há mais de 5 anos com manutenção do controle da doença e sem intercorrências. A seguir alguns trechos de contribuições neste tópico:

Paciente com resultados rápidos e melhoria enorme da qualidade de vida, com diminuição de sintomas causados pela doença e sem reações adversas causadas por outras medicações. Por ser via oral, paciente só retornava a cada 3 meses para avaliação de exames, pois não precisava internar e fazer outros procedimentos. (profissional de saúde)

Para pacientes já em recaída, ibrutinibe apresenta resultados fantásticos, em sobreviva global, livre de progressão, controlando a doença, com eventos adversos manejaveis e previseis (...) (profissional de saúde)

Medicação via oral facilita o uso pelo paciente. A experiência em nosso serviço demonstra ótimas taxas de resposta, boa tolerância da medicação e não tivemos altas taxas de complicações / descontinuação por toxicidades e/ou intercorrências clínicas. (profissional de saúde)

Medicação com boa Tolerabilidade, mesmo em pacientes idosos e frágeis, principalmente para casos de recaida/refratários ou com Mutação tp53. (profissional de saúde)

Paciente utilizou medicamento em casa, sem precisar ir a hospitais e não teve nenhuma reação adversa. Continua utilizando por mais de 5 anos e a doença não voltou mais. Paciente trabalha e vive a vida normal, sem intercorrências. (profissional de saúde)

13.4 Contribuições para o tópico experiência com outra tecnologia

A maioria das 445 contribuições que relataram experiência com outra tecnologia foram feitas por profissionais de saúde. Foram apontados resposta parcial ao tratamento, parte da população responde às terapias, resposta satisfatória

em população de baixo risco e fit, controle temporário da doença. A seguir alguns comentários sobre os pontos positivos com o uso de outra tecnologia:

> *Medicamentos que apresentam uma razoavel taxa de eficácia, porém não são efetivos a todos os perfis de paciente principalmente por serem ineficazes a mutações do IGHV e deleção do 17p e a maioria dos pacientes recaídos irao apresentar uma dessas mutações (profissional de saúde)*
>
> *Pacientes em 1a Linha de tratamento, baixo risco e FIT são pacientes que respondem a QIT. Mesmo havendo o aumento de toxicidade a resposta pode ser positiva. Já os outros perfis de pacientes é inadequado o uso já que não respondem ao tratamento. (profissional de saúde)*
>
> *Uma pequena parte dos pacientes, que eram do perfil jovem e baixo risco, se beneficiavam do esquema terapêutico, em termos de eficácia, pois conseguiam tolerar o tratamento (...) (profissional de saúde)*
>
> *Controle parcial de doença refratária. (profissional de saúde)*
>
> *Possibilidade de cura para alguns perfis de paciente com FCR. (profissional de saúde)*

Como pontos negativos, foram citados: eventos adversos, toxicidade, infecções, progressão da doença, tempo de infusão elevado, alergia, neutropenia, baixa tolerabilidade. Seguem alguns exemplos:

> *Os pontos negativos são as reações adversas que o paciente sofre e graves infecções. (cuidador ou responsável)*
>
> *Fludarabina - aumento de neoplasias secundárias. Clorambucil - respostas muito ruins, mau controle de doença. (profissional de saúde)*
>
> *Baixa resposta, e ausente em pacientes de alto risco. (profissional de saúde)*
>
> *Pacientes idosos não toleram bem tratamentos agressivos (profissional de saúde)*

13.5 Contribuições para o tópico evidências científicas

Das 907 contribuições, 150 apresentaram comentários no tópico evidências científicas e 38 citaram 32 diferentes estudos publicados. Não foram encontradas evidências novas que pudessem ser incorporadas, sendo que destes, o único estudo que contemplou a pergunta PICO já havia sido incluído no relatório inicial. A seguir, os estudos citados e seus motivos de não inclusão:

Quadro 22. Estudos enviados nas contribuições da consulta pública e os motivos da sua não inclusão.

Estudo	Motivo da não inclusão
Abrisqueta P, et al. Real-World Characteristics and Outcome of Patients Treated With Single-Agent Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia in Spain (IBRORS-LLC Study) (doi: 10.1016/j.clml.2021.07.022)	Desenho de estudo (observacional)
Akpinar S, et al. The Real-World Experience With Single Agent Ibrutinib in Relapsed/Refractory CLL (DOI: 10.1016/j.clml.2021.09.010)	Desenho de estudo (observacional)
Barr PM, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leucemia (DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006434)	População (pacientes em uso de primeira linha de tratamento)

Brown JR, et al. Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE™ Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (DOI: 10.1182/blood.V124.21.3331.3331)	Resumo de congresso
Burger JA. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (DOI: 10.1056/NEJMoa1509388)	População (pacientes em uso de primeira linha de tratamento)
Byrd JC, et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study (DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2856)	Desenho de estudo (*single-arm*)
Byrd JC, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leucemia (DOI: 10.1056/NEJMoa1400376)	Comparador (compara o ibrutinibe com ofatumumab, o qual não tem no SUS)
Byrd JC, et al. Long-term efficacy and safety with ibrutinib (ibr) in previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL): up to four years follow-up of the RESONATE study (DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7510)	Comparador (compara o ibrutinibe com ofatumumab, o qual não tem no SUS)
Byrd JC, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. (DOI: 10.1056/NEJMoa1215637)	Intervenção (o ibrutinibe esteve presente nos dois braços)
Deering KL, et al. Health-related quality of life and treatment satisfaction in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) patients on ibrutinib compared to Other CLL treatments in a real-world US cross sectional study (DOI: 10.1371/journal.pone.0270291)	Desenho de estudo (observacional)
Fischer K, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions (DOI: 10.1056/NEJMoa1815281)	Intervenção (não incluiu o ibrutinibe entre os comparadores)
Ghia P, et al. Initiating First-Line (1L) Ibrutinib (Ibr) in Patients (pts) with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Improves Overall Survival (OS) Outcomes to Rates Approximating an Age-Matched Population of ≥65 Years (https://doi.org/10.1182/blood-2022-163257)	Desenho de estudo (*Pooled analyses*)
Hallek M, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial (doi: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5)	População (pacientes em uso de primeira linha de tratamento) e intervenção (não incluiu o ibrutinibe entre os comparadores)
Hillmen P, et al. Ibrutinib and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (FLAIR): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial (DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00144-4)	População (pacientes em uso de primeira linha de tratamento)
Huang SJ, et al. Comparison of real-world treatment patterns in chronic lymphocytic leukemia management before and after availability of ibrutinib in the province of British Columbia, Canada	Desenho de estudo (observacional)
Huang X, et al. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic, lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study (DOI: 10.1002/cam4.1337)	**Estudo já incluído no relatório**
Kater AP. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities (DOI: 10.1056/EVIDoa2200006)	Comparador (compara o ibrutinibe-venetoclax com clorambucil-obinutuzumabe, o qual não tem no SUS)
Molica S, et al. Real-World Outcome of Treatment with Single-Agent Ibrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Results from the Italian Study Evidence (DOI: 10.1182/blood-2022-166140)	Desenho de estudo (*single-arm* e observacional)
Moreno C, et al. First-line treatment of chronic lymphocytic leucemia with ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase III iLLUMINATE trial (doi: 10.3324/haematol.2021.279012)	Comparador (compara o ibrutinibe associado ao obinutuzumabe, o qual não tem no SUS) e população (pacientes em uso de primeira linha de tratamento)
Munir T, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (doi: I: 10.1002/ajh.25638)	Comparador (compara o ibrutinibe com ofatumumabe, o qual não tem no SUS)

Narezkina A, et al. Real-World Persistence and Time to Next Treatment With Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Including Patients at High Risk for Atrial Fibrillation or Stroke (DOI: 10.1016/j.clml.2022.07.004)	Desenho de estudo (observacional)
O'Brien S, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, Phase 1b/2 trial. (DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70513-8)	População (pacientes em uso de primeira linha de tratamento)
O'Brien S, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience (DOI: 10.1182/blood-2017-10-810044)	Desenho de estudo (*single-arm*)
Parmar S, et al. Ibrutinib (imbruvica): a novel targeted therapy for chronic lymphocytic leukemia	Desenho de estudo (revisão narrativa)
Pfister V, et al. Lower access to risk stratification tests and drugs, and worse survival of chronic lymphocytic leukaemia patients treated in public as compared to private hospitals in Brazil: A retrospective analysis of the Brazilian registry of chronic lymphocytic leukaemia (DOI: 10.1002/jha2.444)	Desenho de estudo (observacional)
Shadman M. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (DOI: 10.1001/jama.2023.1946)	Desenho de estudo (revisão narrativa)
Tam CS, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort (10.1182/blood.2021014488)	Desenho de estudo (*single-arm*)
Timofeeva N, et al. Ibrutinib combinations in CLL therapy: scientific rationale and clinical results (doi: 10.1038/s41408-021-00467-7)	Desenho de estudo (revisão narrativa)
Woyach JÁ, et al. Follow-up from the A041202 study shows continued efficacy of ibrutinib regimens for older adults with CLL (DOI: 10.1182/blood.2023021959)	População (pacientes em uso de primeira linha de tratamento)
Woyach JÁ, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL (DOI: 10.1056/NEJMoa1812836)	População (pacientes em uso de primeira linha de tratamento)
Youron P,etal. Quality of life in patients of chronic lymphocytic leukemia using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-CLL17 questionnaire (DOI: 10.1111/ejh.13503)	Desenho de estudo
Zhou H, et al. Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia: Clinical Applications, Drug Resistance, and Prospects. (doi: 10.2147/OTT.S249586)	Desenho de estudo (revisão narrativa)

Fonte: elaboração própria (2024).

De maneira geral, as contribuições reforçaram a eficácia e a segurança do ibrutinibe frente aos diferentes tratamentos para pacientes com LLC, porém, citando estudos que não fazem parte dos critérios de elegibilidade deste parecer, por incluir comparadores não presentes no SUS, por considerar populações tratadas como primeira linha de tratamento ou ainda por serem estudos observacionais. As principais contribuições que representam a ideia central da maioria das contribuições e os comentários do Nats são apresentados no quadro a seguir.

Quadro 23. Contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica.

Contribuição	Comentário do Nats
"Os estudos de Fase 3 já se mostraram superiores a terapia oferecida hoje no SUS, tanto o estudo ECOG-1912 que mostra superioridade em eficácia e segurança comparada a quimioterapia FCR disponivel hoje no sus e o estudo Resonate mostrando superioridade em eficácia e segurança versus quimioterapia na segunda linha de tratamento., , Os resultados também se mostram nos estudos de vida real, mencionando aqui o estudo do Dr Paolo Ghia que mostrou o impacto positivo do uso de Ibrutinibe na sobrevida global dos pacientes, levando os mesmos a terem taxas de sobrevida global iguais as apresentadas por pessoas sem a doença na mesma faixa etária."	Agradecemos a contribuição. O relatório reconhece que os resultados do estudo RESONATE são promissores; contudo, por não atender aos critérios de elegibilidade, o estudo RESONATE não deve ser considerado para responder à pergunta em questão (o grupo comparador contempla o ofatumumabe, alternativa terapêutica não aprovada em bula para o tratamento de LLC RR e não disponível no SUS). Com relação ao estudo ECOG-1912, apenas

	um resumo de congresso foi publicado até a data da busca sistemática (tanto a realizada pelos pareceristas quanto pelo demandante). Paralelamente, o estudo CAPTIVATE (Ghia, 2021) também não foi elegível para este parecer por testar o ibrutinibe, comparado ao venetoclax, como tratamento de primeira linha para LLC.
“Tanto em primeira linha quanto em segunda linha e RR, Ibrutinibe apresenta vasta literatura, vs todas as outras opções, sendo superior em todas. Ao ponto que Prof Paolo Ghia no AS 2022 (Congresso americano de hematologia) mostra o dado de que em 12 anos a Sobrevida Global de pacientes com LLC em uso de ibrutinibe e igual a população de mesma idade sem a doença.”	Agradecemos a contribuição. De fato, o estudo CAPTIVATE (NCT02910583) traz resultados promissores. Entretanto, conforme supracitado, os participantes deste estudo foram aqueles tratados com ibrutinibe, associado ao venetoclax, como primeira linha de tratamento; portanto, não é elegível para este parecer.
"O ibrutinibe é um inibidor de tirosina quinase de Bruton (iBTK) e foi o primeiro medicamento desta classe a ser lançado, mudando o paradigma de tratamento para LLC. Esse pioneirismo se reflete em maior tempo de acompanhamento dos efeitos da molécula, que possuindo mais de 10 anos de ""follow-up"". Dessa maneira, o medicamento é amplamente conhecido por hematologistas e tem sua segurança e eficácia testadas e aprovadas ao longos dos anos. Além disso, o ibrutinibe é o unico iBTK na lista de medicamentos essenciais da OMS. Além da robustez de dados clinicos, o ibrutinibe é muito eficaz. Ele comporvadamente aumenta a sobrevida livre de progressão, a sobrevida global e o tempo para próximo tratamento, quando comparado às demais terapias, particularmente as que estão disponíveis no SUS. Pacientes da rede pública atualmente são tratados com clorambucil, que é um tratamento baseado em quimioterapia e traz severas consequencias para o paciente e tem eficácia muito menor a do ibrutinibe. A incorporação do ibrutinibe permite sair de um cenário precário de tratamento com quimioterapia, para o padrão de tratamento atual da área encontrado na rede privada."	Agradecemos a contribuição. O presente relatório reconhece a existência de evidências que corroboram a eficácia do ibrutinibe, em termos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de reposta global, especialmente quando comparado ao rituximabe, conforme identificado pelo ensaio clínico randomizado de Huang 2018, incluído neste parecer). Adicionalmente, ensaio clínico randomizado *head-to-head* entre ibrutinibe e clorambucil para a população alvo não foi identificada na literatura.
“Acredito que o estudo RESONATE deva ser considerado no corpo das evidências científicas. Apesar do comparador não ser o ideal (ofatumumabe), o estudo demonstra pontos importantes sobre a eficácia da medicação nessa população em um estudo grande e também demonstra o perfil de eventos adversos. Além disso, ibrutinibe é uma medicação estabelecida, onde muitos estudos de mundo real demonstram a eficácia no mesmo perfil de pacientes.”	Agradecemos a contribuição. O presente parecer reconhece a existência de resultados promissores relacionados ao estudo RESONATE; contudo, conforme supracitado, a inclusão deste no parecer implicaria em rebaixamento da qualidade da evidência especialmente por não atender a população alvo desta demanda.
“Há importantes estudos de mundo real relacionados ao uso de Ibrutinibe, dos quais destaco o exemplo anexo, demonstrando eficácia no tratamento dos pacientes com LLC R/R independente de características de risco genético. É apresentado ainda perfil de segurança e tolerabilidade gerenciável ao longo do tratamento, sem ocorrência de quaisquer eventos inesperados. Vale ressaltar que no estudo é demonstrada baixa taxa de descontinuação por qualquer toxicidade, em virtude de num geral serem em sua maioria ocorrências de grau baixo. Apenas 4,9% dos pacientes de segunda linha de tratamento descontinuaram o uso de ibrutinibe por eventos adversos. Para eventos cardiovasculares não foi necessária interrupção nem descontinuação do seu uso., , Importante ainda trazer que há estudos com dados significativos de melhoria de qualidade de vida e satisfação relacionados ao tratamento com ibrutinibe quando comparados à quimioterapia. Esses resultados foram possíveis devido a registro da satisfação dos pacientes relacionada a, tanto a	Agradecemos a contribuição. Trata-se de estudos observacionais que destacam a efetividade e segurança do Ibrutinibe para LLC RR; contudo, o desenho metodológico não fazia parte dos critérios de inclusão deste parecer.

terapia, quanto a seus eventos adversos ao longo de seu uso, conforme anexos trazidos nesta consulta”	
“Ibutinibe é um medicamento da classe dos inibidores de tirosina quinase, que tem sido estudado como tratamento para Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). Os estudos realizados até o momento têm demonstrado que o ibutinibe é eficaz no tratamento da LLC, especialmente em pacientes com mutações genéticas específicas, como deleções do cromossomo 17p., , A qualidade dos estudos realizados com o ibutinibe tem sido considerada alta, com ensaios clínicos randomizados e controlados demonstrando a eficácia e segurança do medicamento no tratamento da LLC. Além disso, os estudos têm mostrado uma melhora significativa na sobrevida dos pacientes, bem como uma redução na progressão da doença e na necessidade de tratamentos adicionais., , O impacto da classe terapêutica dos inibidores de tirosina quinase no tratamento da LLC tem sido bastante significativo. Esses medicamentos têm mudado o paradigma de tratamento da doença, oferecendo opções terapêuticas mais eficazes e seguras para os pacientes. Além disso, a utilização de inibidores de tirosina quinase, como o ibutinibe, tem permitido o tratamento de pacientes com formas mais agressivas da LLC, que antes tinham poucas opções terapêuticas disponíveis., , Em resumo, os estudos de ibutinibe e o impacto da classe terapêutica dos inibidores de tirosina quinase no tratamento da LLC têm sido bastante positivos, proporcionando novas opções terapêuticas e melhorando significativamente a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes com esta doença.”	Agradecemos a contribuição. O presente relatório reconhece a existência de evidências que corroboram a eficácia do ibrutinibe, em termos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de reposta global, especialmente quando comparado ao rituximabe, conforme identificado pelo ensaio clínico randomizado de Huang 2018 (explorado neste parecer).
“SIm. Estudos de vida real confirmam a eficácia do medicamento, não somente os estudos patrocinados pela indústria. https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.09.010”	Agradecemos a contribuição. Trata-se de um estudo observacional que destaca a efetividade e segurança do Ibrutinibe para LLC RR; contudo, o desenho metodológico não fazia parte dos critérios de inclusão deste parecer.
"Estudos científicos como Alliance, Iluminate, ECOG 1912, são evidências do benefício do Ibrutinibe sobre a imunoquimioterapia em diferentes cenários: jovem, idoso, ""fit"" e ""unfit""	Agradecemos a contribuição. Os estudos Alliance e Illuminate não foram incluídos neste parecer por incluir nos grupos comparadores o obinutuzumabe, alternativa terapêutica não disponível no SUS, e por testar tais medicamentos como primeira linha de tratamento. Além disso, conforme supracitado, o estudo ECOG-1912 não faz parte dos critérios de inclusão deste parecer.
Empresa fabricante da tecnologia Na contribuição são apresentados dados de esquemas de tratamento utilizados para LLC RR no SUS, sendo que atualmente quase metade da população alvo (47,45%) utiliza clorambucila. A contribuição essalta o benefício clínico da tecnologia nos desfechos de sobrevida e qualidade de vida “*nota-se uma grande magnitude de efeito favorável ao ibrutinibe tanto para o desfecho de SLP quanto SG*”, além da segurança e tolerabilidade do ibrutinibe. Também cita que tratamentos usados no SUS estão em descompasso com as recomendações das entidades médicas internacionais. Na contribuição também são apresentados esclarecimentos relativos a elegibilidade dos pacientes alvo da demanda: “*a indicação proposta pela ABHH é coincidente com a população de pacientes avaliada nos estudos clínicos do medicamento*”	Agradecemos a contribuição. Trata-se de dados promissores, alguns deles avaliados neste parecer e outros reportados em estudos que não fazem parte dos critérios de inclusão deste parecer, portanto não foram avaliados.

13.6 Contribuições para o tópico Estudos Econômicos

No quadro a seguir estão compiladas e sintetizadas as 76 contribuições feitas no tópico "Estudos Econômicos", com comentários do Nats.

Quadro 24. Contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica.

Contribuição	Comentário do Nats
Empresa fabricante do ibrutinibe *"(...)Considerando a sustentabilidade do sistema de saúde e o incentivo da entrada da inovação no país, a Janssen apresenta uma nova proposta de preço para incorporação,* ***com desconto adicional de 4,9% vs PMVG 0%, alcançando um desconto total na proposta de*** *62,1% vs PMVG 0%, refletindo esforços adicionais da Janssen em reduzir o impacto financeiro ao SUS. (...)*	Agradecemos as contribuições. Elaboramos análises adicionais considerando a nova proposta de preço.
Organização da Sociedade Civil O Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo considera que (...)*O relatório reconhece que a enfermidade se trata de uma doença rara (pág. 14) e que, portanto, o limiar de disposição a pagar utilizado é o de R$120 mil (pág. 43). A análise realizada pelo NATS encontrou valor ICER próximo ao valor apresentado pelo demandante, o que demonstra robustez do modelo. Considerando o ICER encontrado pela análise do NATS, de R$140.832 mil, ou seja, apenas 17,36% acima do limiar de disposição a pagar. Levando em consideração o fato de que se trata de uma necessidade não atendida, visto que atualmente não há medicamentos incorporados para o tratamento da segunda linha de tratamento da doença em questão, o fato de o ICER estar menos de 20% acima do limiar de disposição a pagar não pode ser impeditivo para incorporação do produto. Uma vez que pacientes tratados de forma ineficiente geram custos ao sistema de saúde, como hospitalizações, idas ao pronto socorro e tratamento de complicações da doença. Além disso, o valor das APACs não são reajustados conforme a inflação o que torna a comparação do valor desta com novos tratamentos "injusta", permitindo um viés positivo para os tratamentos antigos e que não promovem benefícios comparáveis aos novos tratamentos."* A SES-PB apresentou o impacto econômico (gasto direto) em reais aos pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica Recidivada ou Refratária. A Santa Casa de Araçatuba manifestou sua opinião *(...) em termos de economia e saúde, respeitamos o critério de até 3RCEI para incorporação de uma tecnologia utilizando como parâmetro pela Conitec, Importante destacar que outras ATS no mundo não se restringe apenas a este limiar de custo-efetividade utilizando o mesmo como um piso na análise e não como um teto. Entendemos que o desconto de 57,2% oferecido pelo demandante em consonância com a sugestão da ABHH na caixa de 30 comprimidos de 420mg é uma proposta razoável. Um desconto maior solicitado pela Conitec pode ser avaliado pelo demandante, mas os sugeridos em algumas consultas públicas de até 90% são incompatíveis. (...)*	Agradecemos às contribuições.
Profissionais de saúde *"Se for feito o estudo econômico correto, envolvendo horas trabalhadas de profissionais, aluguel de sala/assento e tudo mais, com certeza o custo benefício compensa."* *"Economicamente sugeriria o uso finito da combinacao de btk com venetoclax"*	Agradecemos as contribuições. Com relação ao limiar, é importante considerar que o limiar, a Conitec vem adotando o limiar fixo de R$40.000,00/QALY ganho e R$

Contribuição	Comentário do Nats
"Não precisa de internação" *"A indústria conforme relatório já ofertou um desconto para o ministério muito próximo ao limiar de custo efetividade."* *"Pacientes bem tratados internam menos e diminuem os altos custos de internações recorrentes."* *"Reduz qdros infecciosos por estar tratando da doença, necessidades transfusionais são reduzidas bem como valor de transporte aos centros"* *"Trata se de uma doença rara,1,2 % das leucemia as. Apenas os pacientes sintomáticos são tratados o que corresponde a 1/3 de uma doença que já é rara, não creio que desorganize o sistema de saúde."* *"os pac refratários tratados com químio precisam ser internados pelas citopenia usar atb e transfusão e chegam a custar RS 100.000 reais. Custo superior ao que teria mensal com Ibrutinibe. Parte dos paciente Sus conseguem via judicial e essa via custa muito pro Estado"* *"Sobre a avaliação cabem alguns pontos sobre o parecer. No quadro 9. item mencionar que &#39, o comparador ideal seria placebo&#39, é pertinente mencionar que apenas para a análise econômica isto seria razoável, uma vez que em nenhum cenário seria possível aceitar (sob o ponto de vista ético) estudo com pacientes portadores de LLC RR em atividade com o grupo controle &#39, placebo&#39, , uma vez que esta condição leva o paciente a óbito se não tratada. Por fim, considerando o desconto proposto pela companhia farmacêutica e o PIB per capta da populaçãp ´brasileira em 2023 (R$ 50.194) o ICER estaria dentro de um parâmetro aceitável de 3 PIBs per capta por QALY adicional. É importante frisar que esta tecnologia é uma inovação muito relevante quando comparado com as terapias disponíveis no SUS."* *"A adoção de limiares de custo-efetividade ser considerados como diretrizes flexíveis, adaptadas ao contexto e baseadas em evidências, constituindo um norteador para a tomada de decisão de incorporação de uma tecnologia em saúde e não um cut-off de valor fixo. Adicionalmente, a publicação "O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS" recomenda valor de referência deveria ser atualizado anualmente, de acordo o valor do PIB per capita brasileiro. Os valores de R$ 40.000,00/QALY e R$ 120.000,00/QALY adotados no relatório preliminar, apesar de usualmente aceitos pela Conitec, não estão atualizados com o PIB per capita brasileiro para 2023, de R$ 50.193,72 publicado pelo IBGE em março/2024."*	35.000,00/AVG ganho até que os valores sejam oficialmente atualizados.
Empresa fabricante do venetoclax A empresa ofereceu (...) *informações acerca de venetoclax, primeiro medicamento oral com mecanismo de ação específico e inovador, inibidor específico da BCL-2, molécula essencial no bloqueio da apoptose, que, associado a rituximabe se apresenta como uma alternativa de tratamento para os pacientes adultos com leucemia linfocítica crônica recidivada e/ou refratária por ser uma terapia finita (duração fixa de 24 meses), segura e que possibilita resposta profunda e sustentada por meio de benefícios significativos de sobrevida livre de progressão e global, maior tempo até o início de um próximo tratamento, bem tolerada e economicamente viável.., Mais detalhes podem ser encontrados no arquivo enviado como anexo.*	Agradecemos a contribuição. Entretanto, em um processo de análise de demanda externa, o relatório enviado pelo demandante é considerado e avaliado. No entanto, ressaltamos que qualquer pessoa da sociedade, a qualquer momento, pode solicitar a avaliação de tecnologia para incorporação ou enviar relatórios para avaliação dos Comitês da Conitec.

Nota: O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

13.6.1 Análises adicionais

Considerando o novo desconto proposto pelo demandante para incorporação de ibrutinibe, de 62,1382% em relação ao PMVG 0% de R$ 32.939,01 (publicado na lista da CMED de abril de 2024 para a caixa com 30 comprimidos de 420 mg), considerando o custo da caixa calculado pelo demanante (R$ 12.471,30/caixa), que foi ajustado para 28 dias, conforme quadro a seguir:

Quadro 25. Preço do ibrutinibe proposto para incorporação.

Tipo de custo	Valor	Ajuste para ciclo de 28 dias
Preço proposto Ibrutinibe – caixa com 30 comprimidos de 420mg cada	R$ 12.471,30	R$ 11.639,88 (R$ 415,71 cada comprimido)

Fonte: CMED (abril de 2024) e desconto do demandante via Consulta pública nº 11/2023.

Considerando a análise ajustada pelos pareceristas, anterior à consulta pública, foi incorporado o desconto adicional proposto pelo demandante via Consulta Pública. No entanto, os 4,9% de desconto adicional não demonstraram grande impacto na RCEI, comparada aos resultados apresentados anteriormente (R$ 110.638/ano de vida ganho e R$ 140.832/AVAQ ganho), sendo que, após o ajuste, uma possível incorporação do ibrutinibe geraria uma RCEI de R$ 107.579/ano de vida ganho e R$ 136.937/AVAQ ganho (Tabela 115).

Tabela 15. Resultado da análise de custo-efetividade ajustada pelo pareceristas do NATS e incorporado novo desconto.

Alternativa	AV	AV ganhos	AVAQ	AVAQ ganhos	Custo total	Custo incremental	RCEI por AV ganho	RCEI por AVAQ ganho
Ibrutinibe	6,03	4,49	4,60	3,53	R$ 515.651	R$ 483.762	R$ 107.579	R$ 136.937
Escolha do Médico	1,54		1,08		R$ 32.889			

Fonte: elaboração própria. **Legenda**: AV: anos de vida; AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Para a análise de impacto orçamentário, o caso-base apresentado anteriormente pelo demandante mostrava um impacto orçamentário incremental para uma possível incorporação do ibrutinibe, variando de R$ 17,6 milhões no primeiro ano a R$ 57,9 milhões no quinto ano, totalizando um impacto orçamentário total acumulado em cinco anos de R$ 183,2 milhões. Considerando o ajuste do preço do medicamento proposto pelo demandante na consulta pública, o impacto orçamentário incremental para uma possível incorporação do ibrutinibe variou de R$ 17 milhões no primeiro ano a R$ 56 milhões no quinto ano, totalizando um impacto orçamentário total acumulado em cinco anos de R$ 178 milhões (Tabela 16).

Tabela 16. Resultado da análise de impacto orçamentário para o caso base com desconto proposto via consulta pública.

Ano	Sem ibrutinibe	Com ibrutinibe	Impacto Orçamentário
2024	R$ 7.683.449,45	R$ 24.771.396,17	R$ 17.087.946,72
2025	R$ 7.704.060,08	R$ 32.562.619,09	R$ 24.858.559,01
2026	R$ 7.925.795,94	R$ 42.454.325,57	R$ 34.528.529,62
2027	R$ 7.832.451,82	R$ 52.893.734,10	R$ 45.061.282,27
2028	R$ 7.955.509,69	R$ 64.227.654,99	R$ 56.272.145,30
TOTAL	R$ 39.101.266,98	R$ 216.909.729,91	**R$ 177.808.462,93**

Fonte: elaboração própria.

13.7 Considerações pós-consulta pública

A consulta pública nº 11/2024 ficou vigente no período entre 08/04/2024 e 29/04/2024. Foram recebidas 907 contribuições, sendo que 896 (98,8%) expressaram "Eu acho que deve ser incorporado no SUS". Foram identificadas 816 contribuições para o bloco de Recomendação preliminar da Conitec, 535 para o bloco de Experiência com a tecnologia, 445 para Experiência com outra tecnologia, 150 para Evidências clínicas e 76 contribuições para o bloco de Evidências Econômicas.

As contribuições de experiência ou opinião focaram na disparidade entre os tratamentos disponíveis na rede pública privada, na eficácia, aumento da qualidade de vida, praticidade e segurança do medicamento e na necessidade não atendida para a população com LLC RR.

As contribuições técnico-científicas relacionadas às evidências clínicas enviaram estudos já incluídos no atual parecer ou estudos que não contemplaram os critérios de elegibilidade estabelecidos. As contribuições técnico-científicas relacionadas às evidências econômicas destacaram a redução dos custos com internações, transfusões equadros infecciosos, além do desconto adicional fornecido pelo fabricante.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 129ª Reunião Ordinária, no dia 08 de maio de 2024, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação do ibrutinibe para o tratamento de pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica Recidivada ou Refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purina. Para essa recomendação, os membros do Comitê de Medicamentos consideraram que a tecnologia avaliada se manteve acima do limiar de custo-efetividade e, portanto, não custo-efetiva. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 897/2024.

15 DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 24, DE 13 DE JUNHO DE 2024

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ibrutinibe no tratamento de pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas.

Ref.: 25000.123468/2023-05.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE - SUBSTITUTO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ibrutinibe no tratamento de pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica recidivada ou refratária (LLC RR), que são inelegíveis ao tratamento com análogos de purinas.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: https://www.gov.br/conitec/pt-br.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LEANDRO PINHEIRO SAFATLE

16 REFERÊNCIAS

1. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. Nat Rev Dis Primers. 19 de janeiro de 2017;3.

2. Rodrigues CA, Gonçalves MV, Ikoma MRV, Lorand-Metze I, Pereira AD, Farias DLC de, et al. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia. Rev Bras Hematol Hemoter. 1º de outubro de 2016;38(4):346–57.

3. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. Crit Rev Oncol Hematol. 1º de agosto de 2016;104:169–82.

4. American Cancer Society. Chronic Lymphocytic Leukemia Early Detection, Diagnosis, and Staging [Internet]. Disponível em: www.cancer.org/cancer/screening/american-cancer-society-guidelines-for-the-

5. 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 [Internet]. 21 de junho de 2018 [citado 18 de fevereiro de 2024];131(25):2745–60. Disponível em: https://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398

6. Keating MJ, Wierda WG, Tam CS, Lynn A, O'Brien S, Lerner S, et al. Long Term Outcome Following Treatment Failure of FCR Chemoimmunotherapy as Initial Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood [Internet]. 20 de novembro de 2009 [citado 18 de fevereiro de 2024];114(22):2381–2381. Disponível em: https://dx.doi.org/10.1182/blood.V114.22.2381.2381

7. Guerin A, Ray S, Gauthier G, Hsu LI, Zhdanava M, Héroux J, et al. Economic burden of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Journal of Clinical Oncology. 20 de maio de 2015;33(15_suppl):e18065–e18065.

8. GLOBOCAN. Leukemia - Estimated mortality (2020) [Internet]. 2022 [cited 2023 Out 20]. Available from: https://gco.iarc.fr/.

9. Keating MJ. Chronic Lymphocytic Leukemia. . 7th ed. ES Henderson, TA Lister, MF Greaves, editors. Philadelphia: Saunders Co; 2002. 656 p.

10. Xie Y, Davies SM, Xiang Y, Robison LL, Ross JA. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973–1998). Cancer. 18 de maio de 2003;97(9):2229–35.

11. REDAELLI A, LASKIN BL, STEPHENS JM, BOTTEMAN MF, PASHOS CL. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. Eur J Cancer Care (Engl). julho de 2004;13(3):279–87.

12. Tietsche de Moraes Hungria V, Chiattone C, Pavlovsky M, Abenoza LM, Agreda GP, Armenta J, et al. Epidemiology of Hematologic Malignancies in Real-World Settings: Findings From the Hemato-Oncology Latin America Observational Registry Study. J Glob Oncol. dezembro de 2019;(5):1–19.

13. Ministério da Saúde. 2023. [cited 2023 May 3]. DataSUS. Sistema de informações ambulatoriais. Available from: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sia/cnv/qauf.def.

14. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria no 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos fnanceiros de custeio. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html. Acesso em: 19 fev. 2024.

15. Instituto Nacional de Câncer. 2022. [cited 2023 Apr 18]. Estimativas de Câncer - INCA 2022. Available from: https://www.gov.br/inca/ptbr/assuntos/cancer/numeros/estimativa.

16. Palma M, Kokhaei P, Lundin J, Choudhury A, Mellstedt H, Österborg A. The biology and treatment of chronic lymphocytic leukemia. Annals of Oncology. 1º de setembro de 2006;17(SUPPL. 10):x144–54.

17. Fischer K, Bahlo J, Maria Fink A, Goede V, Diana Herling C, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. 2016; Disponível em: www.clinicaltrials.gov

18. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. New England Journal of Medicine. 17 de julho de 2014;371(3):213–23.

19. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. New England Journal of Medicine. 17 de dezembro de 2015;373(25):2425–37.

20. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. Am J Hematol. 23 de maio de 2015;90(5):446–60.

21. Conass Informa n. 106/2023 – Publicada a Portaria SECTICS n. 42 que torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, o rituximabe associado à quimioterapia com fludarabina e ciclofosfamida para o tratamento de primeira linha da leucemia linfocítica crônica [Internet]. 2023 [citado 20 de outubro de 2023].

22. Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de procedimentos e eventos em saúde. Anexo II - Diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar (RN465/2021 e suas alterações). 2021. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_tea.br_RN473_RN477_RN478_RN480_RN513_RN536.pdf .

23. IMBRUVICA®(ibrutinibe). Suiça [BULA] Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda . Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112363439>. Acesso em 16/10/2023. .

24. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of Prescribing Information - Imbruvica.

25. Parecer Público de Avaliação de Medicamentos: Ibrutinibe. ANVISA. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/pareceres/q/?substancia=25587>. Acesso em 16/10/2023. .

26. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.

27. Capa - listas de preços — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos.

28. Huang X, Qiu L, Jin J, Zhou D, Chen X, Hou M, et al. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. Cancer Med. 1º de abril de 2018;7(4):1043–55.

29. Sorensen S, Wildgust M, Sengupta N, Trambitas C, Diels J, van Sanden S, et al. Indirect Treatment Comparisons of Ibrutinib Versus Physician's Choice and Idelalisib Plus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. Clin Ther. janeiro de 2017;39(1):178-189.e5.

30. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Am J Hematol. 13 de dezembro de 2019;94(12):1353–63.

31. Barrientos JC, O'Brien S, Brown JR, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, et al. Improvement in Parameters of Hematologic and Immunologic Function and Patient Well-being in the Phase III RESONATE Study of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. dezembro de 2018;18(12):803-813.e7.

32. Österborg A, Udvardy M, Zaritskey A, Andersson PO, Grosicki S, Mazur G, et al. Phase III, randomized study of ofatumumab versus physicians' choice of therapy and standard versus extended-length ofatumumab in patients

with bulky fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 1º de setembro de 2016;57(9):2037–46.

33. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy N, Coutre S, et al. Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATETM Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Blood. 6 de dezembro de 2014;124(21):3331–3331.

34. Miklos U, Strugov V, Lewerin C, Grosicki S, Mazur G, Steurer M, et al. Five-year survival follow-up of a phase III randomised trial comparing ofatumumab *versus* physicians' choice for bulky fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukaemia: a short report. Br J Haematol. 28 de maio de 2020;189(4):689–93.

35. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0) [Internet]. 2016. p. 52. Available from: https://www.unisa.edu.au/contentassets/72bf75606a2b4abcaf7f17404af374ad/rob2-0_indiv_main_guidance.pdf.

36. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 21 de setembro de 2017;j4008.

37. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 19 de junho de 2004;328(7454):1490.

38. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília, DF; 2014. 132 p.

39. NICE. Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation - Technology appraisal guidance [TA429] [Internet]. 2017 [Acess in 2023 Out 17]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta429. .

40. SMC. ibrutinib (Imbruvica) CLL [Internet]. 2016 [cited 2023 Out 17]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-cllfullsubmission-115116/. .

41. SMC. ibrutinib (Imbruvica) [Internet]. 2017 [cited 2023 Out 17]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvicaresubmission-115116/. .

42. INFARMED. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO IMBRUVICA EM MEIO HOSPITALAR.2010. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Imbruvica+%28ibrutinib%29+2020/c4f88b4a-1309-5490-4137-264cc07df221?version=1.0>.Acesso em 17/10/2023. .

43. CADTH. Imbruvica for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (previously treated) - Details [Internet]. 2015 [cited 2023 Out 17]. Available from: https://www.cadth.ca/imbruvica-chronic-lymphocytic-leukemiasmall-lymphocyticlymphoma-previously-treated-details. .

44. PHARMAC. Ibrutinib to Previously untreated CLL for whom chemoimmunotherapy is inappropriate. Disponível em: <https://connect.pharmac.govt.nz/apptracker/s/application-public/a102P000008pu1K/p000467>. Acesso em 17/10/2023. .

45. PBAC. IBRUTINIB Oral capsule, 140 mg, Imbruvica®, Janssen-Cilag Pty Ltd [Internet]. 2016 [cited 2024 Jan 18]. Available from: https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/ibrutinib-imbruvica-psd-03-2016.

46. HAS. IMBRUVICA (ibrutinib) Chronic lymphocytic leukemia [Internet]. 2020 [cited 2023 Out 17]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3168611/en/imbruvicaibrutinib. .

47. Página inicial do NICE – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em janeiro de 2024. Disponível em: https://www.nice.org.uk.

48. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em janeiro de 2024. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/.

49. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em janeiro de 2024. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

50. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em janeiro de 2024. Disponível em: www.fda.gov.

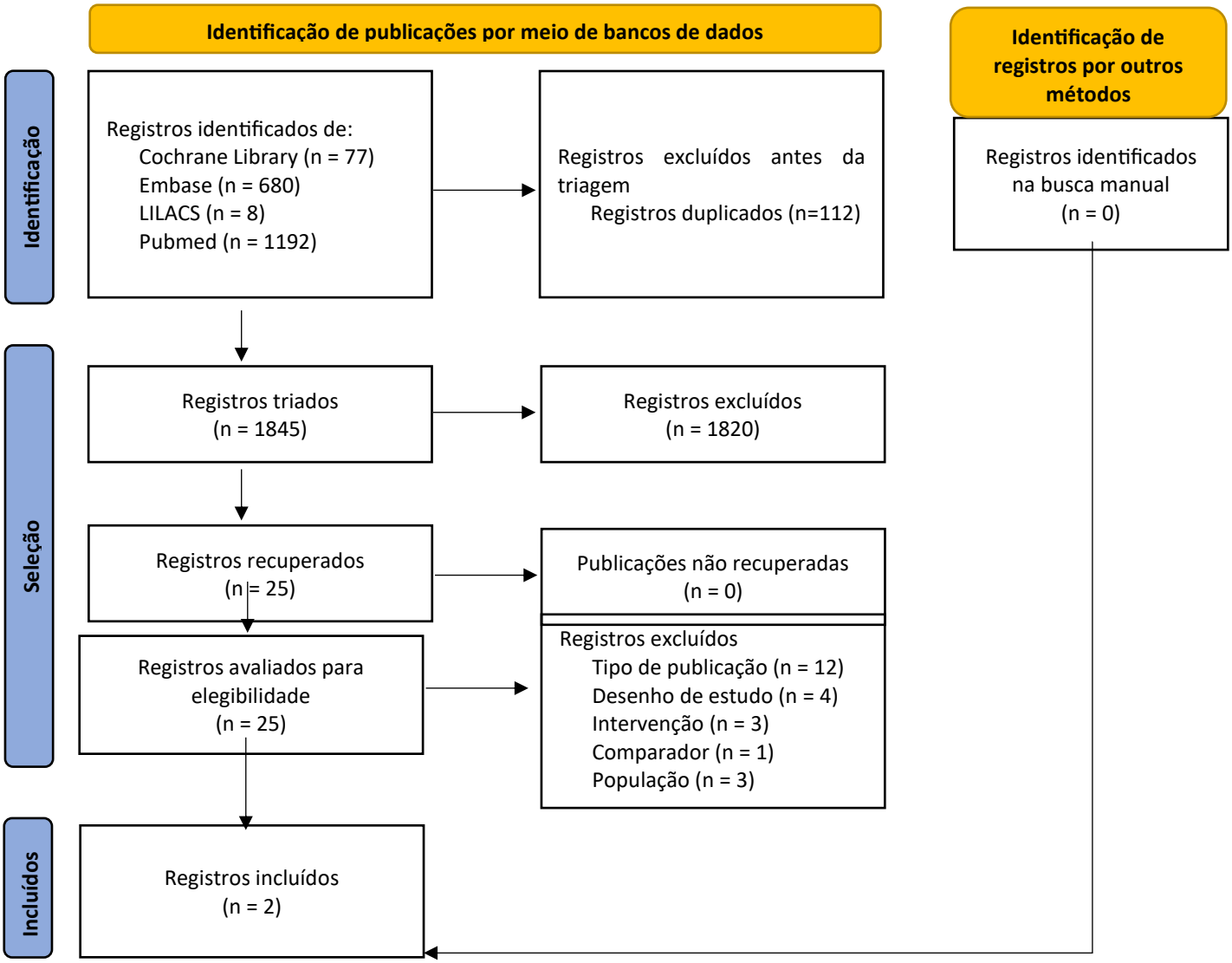
51. Página Inicial do ClínicalTrials.gov [Internet]. Acessado em janeiro de 2024. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/.

52. Clarivate Analytics, Cortellis. "Drug Report" [Internet]. Acessado em janeiro de 2024. Disponível em: www.cortellis.com.

53. BRASIL. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS [Internet]. Brasília; 2022 [cited 2022 Nov 30]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf.

17. APÊNDICE

Apêndice 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo Nats



17. ANEXOS

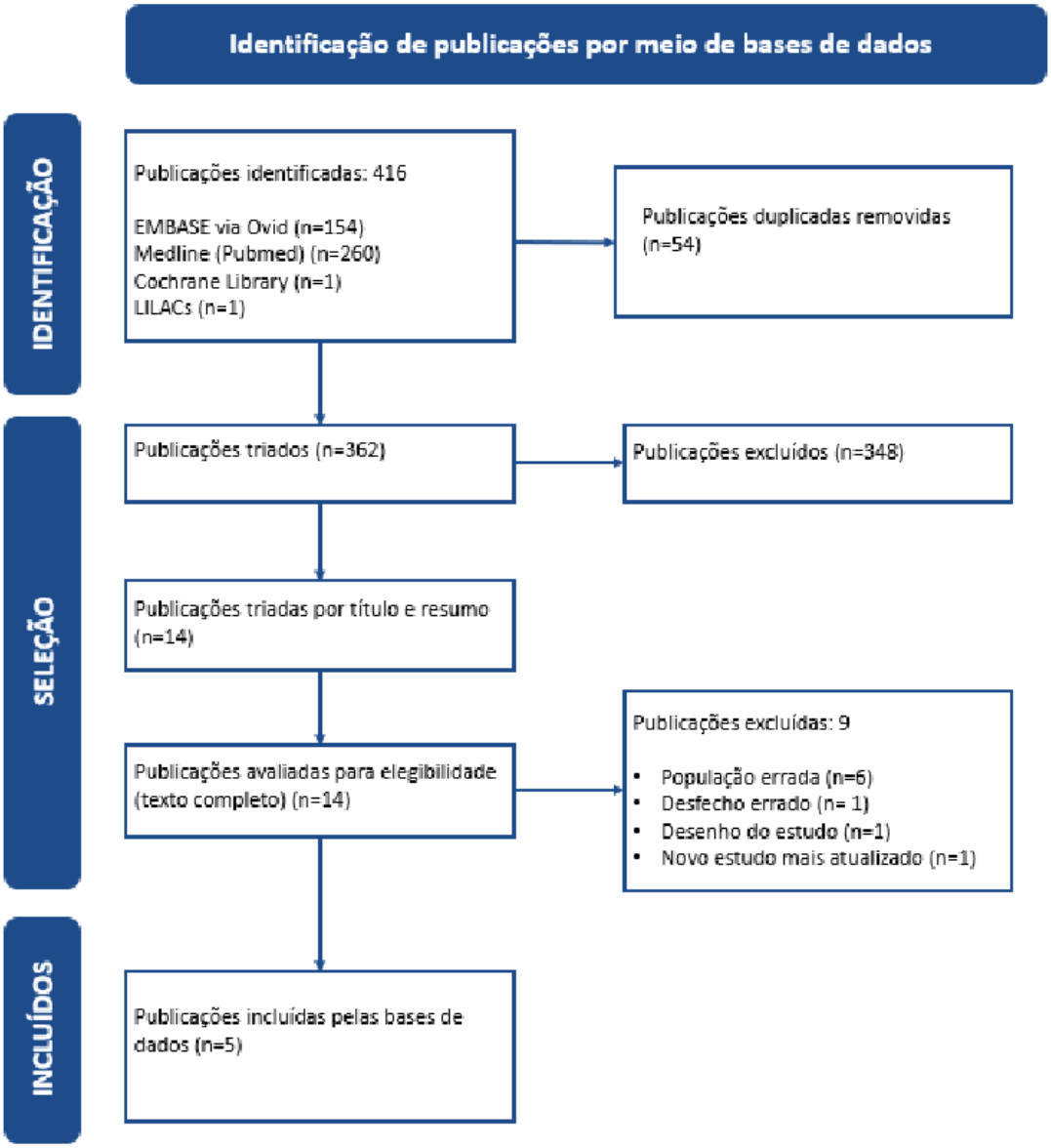
Anexo 1: Estratégias de busca para cada base de dados utilizada pelo demandante.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
Embase	Embase <1996 a 02 março 2023> 1 chronic lymphatic leukemia/ (40554) 2 chronic lymphatic leukemia.mp. (40628) 3 ibrutinib/ (11253) 4 ibrutinib.mp. (11787) 5 imbruvica.mp. (328) 6 1 or 2 (40628) 7 3 or 4 or 5 (11790) 8 6 and 7 (5272) 9 exp "randomized controlled trial"/ (729167) 10 exp "systematic review"/ (423167) 11 meta-analy:.mp. (432222) 12 9 or 10 or 11 (1356372) 14 and 12 (437) 14 limit 13 to embase (154)	154
Medline via Pubmed	(("Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh] OR Lymphoma, Lymphoplasmacytoid, CLL OR Lymphoma, Small-Cell OR Lymphoma, Small Cell OR Lymphomas, Small-Cell OR Small-Cell Lymphomas OR Lymphoplasmacytoid Lymphoma, CLL OR CLL Lymphoplasmacytoid Lymphoma ANDCLL Lymphoplasmacytoid Lymphomas OR Lymphoma, CLL Lymphoplasmacytoid OR Lymphomas, CLLLymphoplasmacytoid OR Lymphoplasmacytoid Lymphomas, CLL OR Small-Cell Lymphoma OR SmallCell Lymphoma OR Lymphoblastic Leukemia, Chronic OR Chronic Lymphoblastic Leukemia OR Chronic Lymphoblastic Leukemias OR Leukemias, Chronic Lymphoblastic OR Lymphoblastic Leukemias, Chronic OR Lymphocytic Leukemia, Chronic OR Chronic Lymphocytic Leukemias OR Lymphocytic Leukemias, Chronic OR Lymphocytic Leukemia, Chronic, B Cell OR Lymphocytic Leukemia, Chronic, B-Cell OR Lymphocytic Lymphoma OR Lymphocytic Lymphomas OR Lymphomas, Lymphocytic OR Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Well Differentiated OR Lymphocytic Lymphoma, Diffuse, Well-Differentiated OR Lymphocytic Lymphoma, Well Differentiated OR Lymphocytic Lymphoma, Well-Differentiated OR Lymphocytic Lymphomas, Well-Differentiated OR Lymphoma, Well- Differentiated Lymphocytic OR Lymphomas, Well-Differentiated Lymphocytic OR Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma OR Well-Differentiated Lymphocytic Lymphomas OR Lymphoma, Lymphocytic OR Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Well Differentiated OR B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia OR B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia OR B-Cell Leukemia, Chronic OR B Cell Leukemia, Chronic OR B-Cell Leukemias, Chronic OR Chronic B-Cell Leukemia OR Chronic B-Cell Leukemias OR Leukemia, Chronic B-Cell OR Leukemias, Chronic B-Cell OR B-Cell Malignancy, Low-Grade OR B Cell Malignancy, Low Grade OR B-Cell Malignancies, Low-Grade OR Low-Grade B-Cell Malignancies OR Low-Grade B-Cell Malignancy OR Malignancies, Low-Grade B-Cell OR Malignancy, Low-Grade B-Cell OR B-Lymphocytic Leukemia, Chronic OR B Lymphocytic Leukemia, Chronic OR B-Lymphocytic Leukemias, Chronic OR Chronic B-Lymphocytic Leukemia OR Chronic B-Lymphocytic Leukemias OR Leukemia, Chronic B-Lymphocytic OR Leukemias, Chronic B-Lymphocytic OR Chronic Lymphocytic Leukemia OR Diffuse Well-Differentiated Lymphocytic Lymphoma OR Diffuse Well Differentiated Lymphocytic Lymphoma OR Disrupted In B-Cell Malignancy OR Disrupted In B Cell Malignancy OR Leukemia, B Cell, Chronic OR Leukemia, B-Cell, Chronic OR Leukemia, Chronic Lymphatic OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemias OR Leukemias, Chronic Lymphatic OR Lymphatic Leukemia, Chronic OR Lymphatic Leukemias, Chronic OR Leukemia, Chronic Lymphocytic OR Leukemia, Chronic Lymphocytic, B-Cell OR Leukemia, Lymphoblastic, Chronic OR Leukemia, Lymphocytic, Chronic OR Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B Cell OR Lymphoma, Lymphocytic, Diffuse, Well-Differentiated OR Lymphoma, Lymphocytic, Well Differentiated OR Lymphoma, Lymphocytic, Well-Differentiated OR Lymphoma, Small Lymphocytic OR Lymphocytic Lymphoma, Small OR Lymphocytic Lymphomas, Small OR Lymphomas, Small Lymphocytic OR Small Lymphocytic Lymphoma OR Small Lymphocytic Lymphomas OR Lymphoma, Small Lymphocytic, Plasmacytoid) AND (ibrutinib [Supplementary Concept] OR 1-((3R)-3-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo(3,4- d)pyrimidin-1-yl)piperidin-1- yl)prop-2-en-1-one OR PCI 32765 OR PCI32765 OR PCI-32765 OR Imbruvica))AND (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti])) OR meta-analysis[tiab] OR Network Meta-	260

	Analysis[tiab] OR Network Meta-Analyses [tiab] OR systematic review[pt] OR randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti])))	
Cochrane	1. MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees/647 2. ibrutinib/750 3. imbruvica/33 4. PCI-32765/34 5. #2 OR #3 OR #4/754 6. #1 AND #6/106 Cochrane Reviews: 1 Cochrane Reviews: 1	1
LILACS	(Leucemia Linfocítica Crônica de Células B OR Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell ORLeucemia Linfocítica Crónica de Células B OR Leucemia Crônica de Células B OR Leucemia Linfocítica B Crônica OR Leucemia Linfocítica Crônica OR Leucemia de Células B Crônica OR Linfoma de Linfócitos Pequenos) AND ("ibrutinibe" OR "imbruvica")	1

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Anexo 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante



Fonte: dossiê do demandante, 2023.

Anexo 3: Estratégias de busca para cada base de dados na análise crítica.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de estudos
Pubmed	((Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell [mh] OR Small-Cell Lymphoma* [tiab] OR "Small Cell Lymphoma*" [tiab] OR "Chronic Lymphoblastic Leukemia*" [tiab] OR "Lymphocytic Lymphoma*" [tiab] OR "Chronic B-Cell Leukemia*" [tiab] OR "Low-Grade B-Cell" [tiab] OR "Chronic B Lymphocytic Leukemia*" [tiab] OR "Chronic Lymphocytic Leukemia*" [tiab] OR "Chronic Lymphatic Leukemia*" [tiab] OR CLL [tiab]) AND (ibrutinib [Supplementary Concept] OR ibrutinib [TIAB] OR "PCI 32765" [TIAB] OR "PCI32765" [TIAB] OR "PCI-32765" [TIAB] OR Imbruvica [TIAB]) AND (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt] OR ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))	1192
Embase	('chronic lymphatic leukemia'/exp OR 'chronic lymphatic leukemia':ti,ab OR 'chronic lymphocyte leukaemia':ti,ab OR 'chronic lymphocyte leukemia':ti,ab OR 'chronic lymphocytic leukaemia':ti,ab OR 'chronic lymphocytic leukemia':ti,ab OR 'chronic lymphoid leukaemia':ti,ab OR 'chronic lymphoid leukemia':ti,ab OR 'chronic lymphatic leukaemia':ti,ab OR 'chronic lymphatic leucemia':ti,ab OR 'leukemia, chronic lymphatic':ti,ab OR 'leukemia, lymphocytic, chronic':ti,ab OR 'lymphatic chronic leukaemia':ti,ab OR 'lymphatic chronic leukemia':ti,ab) AND (ibrutinib:ti,ab OR 'PCI 32765':ti,ab OR 'PCI32765':ti,ab OR 'PCI-32765':ti,ab OR Imbruvica:ti,ab) AND ('systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)':ti,ab OR 'systematic reviews':ti,ab OR 'systematic reviews as topic':ti,ab OR 'systematic':ti OR 'meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis (topic)':ti,ab OR 'meta-analysis as topic':ti,ab OR 'metaanalyses':ti,ab OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis':ti,ab OR 'meta-analysis':ti,ab OR 'metaanalysis':ti,ab) OR ((clinical AND trial):ti,ab OR random*:ti,ab) AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim))	680
Cocrhane library	(("Leukemia Lymphocytic Chronic B-Cell" OR "Small-Cell Lymphoma" OR "Small Cell Lymphomas" OR "Chronic Lymphoblastic Leukemia" OR "Chronic Lymphoblastic Leukemias" OR "Lymphocytic Lymphoma" OR "Lymphocytic Lymphomas" OR "Chronic B-Cell Leukemia" OR "Chronic BCell Leukemias" OR "Low-Grade B-Cell" OR "Chronic B-Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic B-Lymphocytic Leukemias" OR "Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic Lymphocytic Leukemias" OR CLL OR "Leucemia linfocítica crônica de células B" OR "Linfomas de células pequenas" OR "Leucemia linfoblástica crônica" OR "Leucemias linfoblásticas crônicas" OR "Linfoma linfocítico" OR "Linfomas linfocíticos crônicos" OR "Linfoma linfocítico crônico" OR "Leucemias linfocíticas crônicas" OR "Células B de baixo grau" OR "Leucemia linfocítica B crônica" OR "Leucemias linfocíticas B crônicas" OR "Leucemia linfocítica crônica" OR LLC) AND (db:("LILACS") AND (ibrutinib OR 'PCI 32765' OR 'PCI32765' OR 'PCI-32765' OR Imbruvica) type_of_study:("systematic_reviews" OR "clinical trial" OR Random*)) AND (ibrutinib OR 'PCI 32765' OR 'PCI32765' OR 'PCI-32765' OR Imbruvica) :ti,ab,kw NOT ((Embase):an NOT (Pubmed):an):ti,ab,kw	77
LILACS	("Leukemia Lymphocytic Chronic B-Cell" OR "Small-Cell Lymphoma" OR "Small Cell Lymphomas" OR "Chronic Lymphoblastic Leukemia" OR "Chronic Lymphoblastic Leukemias" OR "Lymphocytic Lymphoma" OR "Lymphocytic Lymphomas" OR "Chronic B-Cell Leukemia" OR "Chronic BCell Leukemias" OR "Low-Grade B-Cell" OR "Chronic B-Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic B-Lymphocytic Leukemias" OR "Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic Lymphocytic Leukemias" OR CLL OR "Leucemia linfocítica crônica de células B" OR "Linfomas de células pequenas" OR "Leucemia linfoblástica crônica" OR "Leucemias linfoblásticas crônicas" OR "Linfoma linfocítico" OR "Linfomas linfocíticos crônicos" OR "Linfoma linfocítico crônico" OR "Leucemias linfocíticas crônicas" OR "Células B de baixo grau" OR "Leucemia linfocítica B crônica" OR "Leucemias linfocíticas B crônicas" OR "Leucemia linfocítica crônica" OR LLC) AND (db:("LILACS") AND (ibrutinib OR 'PCI 32765' OR 'PCI32765' OR 'PCI-32765' OR Imbruvica) type_of_study:("systematic_reviews" OR "clinical trial" OR Random*))	8

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Anexo 3 - Estudos excluídos na fase de elegibilidade

Autor, ano	Título do estudo	Motivo de exclusão
Aronson, 2016	Ibrutinib increased survival more than chlorambucil in older patients with untreated chronic lymphocytic leukemia	Resumo de congresso
Burger, 2016	Phase 3 Study of Ibrutinib versus Chlorambucil in Patients ≥65 Years with Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL)	Resumo de congresso
Burger, 2017	Randomized trial of ibrutinib versus ibrutinib plus rituximab (IB+R) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)	Resumo de congresso
Burger, 2019	Randomized trial of ibrutinib versus ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia	Intervenção (o ibrutinibe esteve presente nos dois braços)
Chanan-Khan, 2022	Network meta-analysis of progression free survival in the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia	Resumo de congresso
Cheung, 2020	Real-World Outcomes of Patients Treated with Single-Agent Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): A Systematic Review and Meta-Analysis	Resumo de congresso
Chen, 2019	Treatment Outcomes of Novel Targeted Agents in Relapse/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Journal of clinical medicine	População (pacientes não eram inelegíveis a tratamentos com análogos de purinas)
Coll Bastus, 2020	Indirect treatment comparison analysis of venetoclax + obinutuzumab with standard front-line regimens for chronic lymphocytic leukaemia	Resumo de congresso
Doubek, 2016	Single-agent ibrutinib vs standard of care for patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): An adjusted comparison of resonate™ with the cllear database	Resumo de congresso
Hillmen, 2015	Comparing single-agent ibrutinib, bendamustine plus rituximab (BR) and ibrutinib plus BR in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): An indirect comparison of the resonate and helios trials	Resumo de congresso
Hillmen, 2018	Ibrutinib plus venetoclax in relapsed/refractory CLL: Results of the bloodwise tap clarity study	Desenho de estudo (*single-arm*)
Hillmen, 2019	Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study	Desenho de estudo (*single-arm*)
Lee, 2020	A network meta-analysis of maintenance therapy in chronic lymphocytic leukemia	Intervenção (não incluiu o ibrutinibe entre os comparadores)
Molica, 2018	The magnitude of improvement in progression-free survival with targeted therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia based on genetic risk: A systematic review and meta-analysis	Resumo de congresso
Molica, 2019	The magnitude of improvement in progression-free survival with targeted therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia based on prognostic risk category: a systematic review and meta-analysis	Intervenção (a intervenção poderia ser ibrutinibe ou idelasilibe)
Munir, 2019	Ibrutinib plus venetoclax in relapsed/refractory CLL: Results of the blood wise tap clarity study	Desenho de estudo (*single-arm*)
Pula, 2018	Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials	Comparador (compara o ibrutinibe com idelasilibe, o qual não tem no SUS)
Rizzuto, 2023	Molecular-Biology-Driven Frontline Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials	População (pacientes em uso de primeira linha de tratamento)
Sadar, 2019	Efficacy of Ibrutinib-Based Regimen in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review	Desenho (trata-se de uma análise qualitativa de *trials* relacionados ao tema; contudo, não traz nenhuma informação adicional, visto que os *trials* de interesse incluídos já haviam sido selecionados neste parecer)
Shanafelt, 2018	A randomized phase III study of ibrutinib (PCI-32765)-based therapy vs. standard fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) chemoimmunotherapy in untreated younger patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E1912)	Resumo de congresso

Thompson, 2016	A systematic literature review of randomized controlled trials for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia	Resumo de congresso
Traina, 2015	Ibrutinib plus bendamustine/rituximab (BR) is associated with greater reductions in fatigue than placebo plus BR among patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and fatigue	Resumo de congresso
Zhou, 2019	Adverse drug events associated with ibrutinib for the treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials	População (pacientes em uso de primeira linha de tratamento)

Fonte: Elaboração própria.

Anexo 4. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas.

Estudo	1*	2	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	Qualidade geral
Sorensen, 2017	S	N	S	N	N	N	N	P	N	N	P	N	N	N	N	S	Criticamente baixa

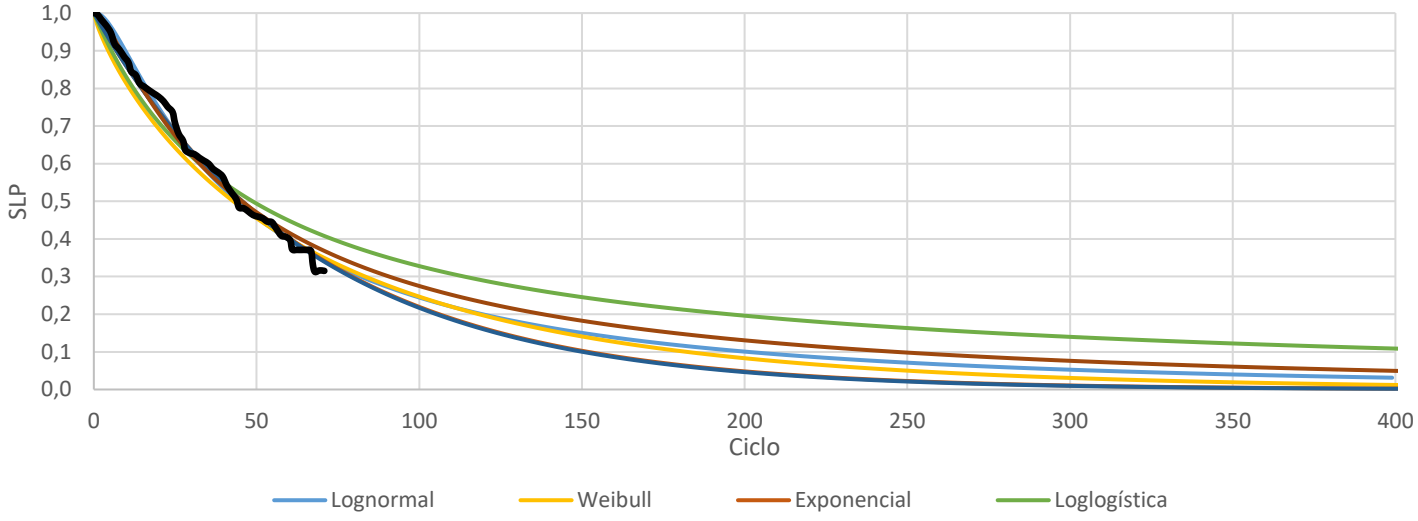
Fonte: elaboração própria.
* Desfechos críticos.
Legenda: S – Sim, N – Não, P – Parcial.
1- As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO? **2-** O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? **3-** Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão? **4-** Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? **5-** Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata? **6-** Os autores da revisão realizaram extração de dados em duplicata? **7-** Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões? **8-** Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados? **9-** Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? **10-** Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão? **11-** Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística dos resultados? **12-** Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial de RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou síntese de outras evidências? **13-** Os autores da revisão explicaram o RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? **14-** Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? **15-** Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés do estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? **16-** Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?

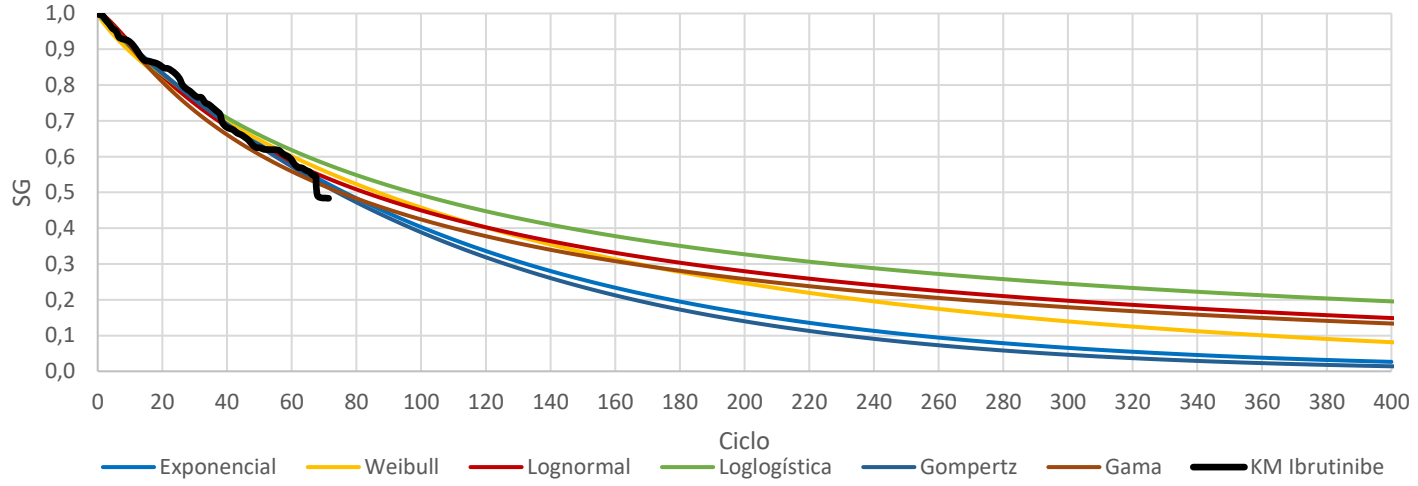
Anexo 5 – Avaliação GRADE realizada pelo demandante

Quadro 1. Confiança geral da evidência por meio do GRADE

Avaliação da Qualidade da Evidência (GRADE)							№ de pacientes		Efeito			
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ibrutinibe	Escolha do médico	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	Confiança	Importância
Sobrevida livre de progressão - Munir 2019 (acompanhamento: mediana 65.3 meses) - RESONATE												
1	ensaios clínicos	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	HR 0,148 (0,113 a 0,196)				⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Sobrevida Global - Munir 2019 (acompanhamento: mediana 65,3 meses) - RESONATE												
1	ensaios clínicos	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	HR: 0,240 (0,105 a 0,550)				⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Evento Adverso Grave – Munir, 2019 (follow-up: mediana de 65,3 meses) - RESONATE												
1	ensaios clínicos	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	OR 5,84 (3,76 a 9,06)				⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Sobrevida livre de progressão - Huang 2018 (follow-up: mediana de 17,8 meses) - Comparação ibrutinibe vs rituximabe												
1	ensaios clínicos	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	HR 0,180 (0,105 a 0,308)				⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Sobrevida global - Huang 2018 (follow-up: mediana de 17,8 meses) - Comparação ibrutinibe vs rituximabe												
1	ensaios clínicos	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	HR 0,446 (0,221 a 0,900)				⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Eventos adversos graves - Huang 2018 (follow-up: mediana 17.8 months) - Comparação ibrutinibe vs rituximabe												
1	ensaios clínicos	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	OR 2,40 (1,20 a 4,82)				⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Sobrevida livre de progressão - Sorensen 2017 – Comparação indireta												
2	ensaios clínicos	Sério[a]	Não Sério	Não Sério	Sério[b]	Nenhum	HR 0,06 (0,04 a 0,11)				⊕⊕⊕◯ Moderada	CRÍTICO
Sobrevida Global - Sorensen 2017 – Comparação indireta												
2	ensaios clínicos	Sério[a]	Não Sério	Não Sério	Sério[b]	Nenhum	HR 0,25 (0,12 a 0,54)				⊕⊕⊕◯ Moderada	CRÍTICO
Qualidade de vida relacionada à saúde – Barrientos 2018 (follow-up: mediana de 15,0 meses) - RESONATE												

Anexo 6 – Extrapolação para a curva de SLP e SG de ibrutinibe.





Fonte: Dossiê do demandante, 2023.