

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO IMBRUVICA EM MEIO HOSPITALAR

DCI – IBRUTINIB

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5625231	Imbruvica	140 mg, 90 cápsulas	Janssen-Cilag International
5625249		140 mg, 120 cápsulas	N.V.
5770961		140 mg, 30 comprimidos revestidos por película	
5770938		280 mg, 30 comprimidos revestidos por película	
5770946		420 mg, 30 comprimidos revestidos por película	
5770953		560 mg, 30 comprimidos revestidos por película	

Data de autorização: 13/05/2010

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto.

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 16.1.8 - Inibidores das tirosinacinas

Indicações terapêuticas constantes do RCM:

IMBRUVICA, como agente único, é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de células do manto (LCM) em recaída ou refratário.

IMBRUVICA, como agente único ou em associação com obinutuzumab é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) não tratados previamente.

IMBRUVICA, como agente único ou em associação com bendamustina e rituximab (BR), é indicado para o tratamento de doentes adultos com LLC que receberam pelo menos uma terapêutica prévia.

IMBRUVICA, como agente único, é indicado para o tratamento de doentes adultos com macroglobulinemia de Waldenström (MW) que receberam pelo menos uma terapêutica prévia, ou no tratamento de primeira linha em doentes inadequados para quimio-imunoterapia.

IMBRUVICA em associação com rituximab está indicado para o tratamento de doentes adultos com MW.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - IMBRUVICA, como agente único, é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) não tratados previamente, unfit (não elegíveis para regimes full-dose baseados em fludarabina).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – IMBRUVICA, como agente único, é indicado para o tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) não tratados previamente, não elegíveis para regimes full-dose baseados em fludarabina, com mais de 65 anos de idade ou qualquer idade unfit.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o Infomed.

Nota: Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O requerente solicitou a avaliação do financiamento no SNS para doentes adultos com leucemia linfocítica crónica (LLC) não tratados previamente e *unfit*. Assim, considerando que a população com indicação clara para o regime fludarabina + ciclofosfamida + rituximab (FCR) é a subpopulação ≤ 65 anos de idade e *fit* (escala CIRS <6 e sem comorbilidades), considera-se que a população não elegível para FCR será a população constituída por doentes com LLC > 65 anos de idade ou doentes com LLC de qualquer idade *unfit*. Foi esta a população alvo nesta avaliação.

A avaliação farmacoterapêutica concluiu pela existência de sugestão de valor terapêutico acrescentado (VTA) do ibrutinib em relação a rituximab+clorambucilo, e sugestão de comparabilidade entre o ibrutinib e obinutuzumab+clorambucilo.

Relativamente à comparação com obinutuzumab + clorambucilo (equivalência terapêutica), o custo associado ao tratamento com ibrutinib foi pelo menos 10% inferior ao custo associado ao tratamento com estes comparadores. Relativamente à comparação com rituximab + clorambucilo (VTA), foi avaliado um estudo de custo-efetividade.

Na avaliação económica, os resultados da minimização de custo e do custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento ibrutinib no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

Propriedades farmacológicas

O ibrutinib é um inibidor da tirosina cinase de Bruton (TCB). O ibrutinib forma uma ligação covalente com um resíduo da cisteína (Cys-481) no local de ativação da TCB, conduzindo a uma inibição sustentada da atividade enzimática da TCB. A TCB, um membro da família da Tec cinase, é uma importante molécula de sinalização do recetor de antigénio das células B (RCB) e das vias do recetor da citocina. A via do RCB está envolvida na patogénese de várias neoplasias das células B, incluindo o LCM, linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma folicular e LLC. O importante papel da TCB na sinalização através dos recetores de superfície das células B resulta na ativação das vias necessárias para despoletar a circulação de células B, a quimiotaxia e a adesão. Estudos pré-clínicos demonstraram que o ibrutinib inibe eficazmente a proliferação maligna das células B e a sobrevivência *in vivo*, bem como a migração celular e a adesão do substrato *in vitro*.

Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar

	o RCM disponível no Infomed .								
Comparador selecionado	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Sub-população</th> <th>Intervenção</th> <th>Comparador</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.1. Doentes com leucemia linfocítica crónica (LLC) não tratados previamente, "unfit"</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutinib </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Rituximab + clorambucilo Obinutuzumab + Clorambucilo </td> </tr> </tbody> </table>	Sub-população	Intervenção	Comparador	1.1. Doentes com leucemia linfocítica crónica (LLC) não tratados previamente, "unfit"	<ul style="list-style-type: none"> Ibrutinib 	<ul style="list-style-type: none"> Rituximab + clorambucilo Obinutuzumab + Clorambucilo 		
Sub-população	Intervenção	Comparador							
1.1. Doentes com leucemia linfocítica crónica (LLC) não tratados previamente, "unfit"	<ul style="list-style-type: none"> Ibrutinib 	<ul style="list-style-type: none"> Rituximab + clorambucilo Obinutuzumab + Clorambucilo 							
Valor terapêutico acrescentado	<p>A avaliação de ibrutinib concluiu por existência de sugestão de valor terapêutico acrescentado moderado do ibrutinib em relação a rituximab+clorambucilo, e sugestão de comparabilidade entre o ibrutinib e obinutuzumab+clorambucilo. Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:</p> <p>- Uma meta-análise em rede, que incluiu 5 estudos, e que comparou de forma indireta o ibrutinib com (rituximab + clorambucilo) e com (obinutuzumab + clorambucilo) na sub-população de interesse (doentes com leucemia linfocítica crónica não tratados previamente, <i>unfit</i>), sugeriu a existência de benefício adicional do ibrutinib em relação a rituximab+clorambucilo, e de comparabilidade entre ibrutinib e obinutuzumab+clorambucilo.</p> <p>A Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS) avaliou a evidência submetida pelo requerente, que inclui um estudo de fase 3, randomizado, aberto, com 269 doentes leucemia linfocítica crónica (LLC), não previamente tratados, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem ibrutinib (n= 136) ou clorambucil (n=133), e avaliou a sobrevivência livre de progressão. Incluiu também uma meta-análise em rede comparando ibrutinib com rituximab+clorambucilo e com obinutuzumab+clorambucilo.</p> <p>Os critérios de avaliação definidos na matriz inicial previam a avaliação do benefício adicional do ibrutinib na subpopulação de doentes adultos com LLC não tratados previamente, <i>unfit</i> (não elegíveis para regimes full-dose baseados em fludarabina), cujos comparadores eram rituximab+clorambucilo e obinutuzumab+clorambucilo.</p> <p>A Comissão notou que um estudo randomizado comparando diretamente ibrutinib com clorambucilo em doentes adultos com LLC não tratados previamente, <i>unfit</i> (não elegíveis para regimes full-dose baseados em fludarabina), mostrou a superioridade do ibrutinib face ao clorambucilo em relação ao <i>outcome</i> primário. A mediana da sobrevida livre de progressão no braço do ibrutinib não foi atingida, enquanto no braço do clorambucilo foi de 18.9 meses (<i>hazard</i> ratio 0,16; IC 95% 0,09 a 0,28; p<0.001). Contudo, a Comissão notou que este estudo comparou ibrutinib com clorambucilo, não sendo por isso relevante para responder ao</p>								

problema de decisão.

A Comissão analisou uma revisão sistemática que teve por objetivo comparar de forma indireta (meta-análise em rede) o ibrutinib com rituximab+clorambucilo e com obinutuzumab+clorambucilo na sub-população de interesse. Verificou-se que a evidência submetida sugere a existência de superioridade do ibrutinib em comparação com rituximab+clorambucilo. O tratamento com ibrutinib esteve associado a maior sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão. Na população com LLC *unfit*, o ibrutinib mostrou ser superior a rituximab + clorambucilo (*hazard ratio* 0,25; IC95% 0,06 a 0,92), em relação ao *outcome* sobrevivência global, tendo mostrado ser também superior a rituximab + clorambucilo (*hazard ratio* 0,35; IC95% 0,19 a 0,65) em relação ao *outcome* sobrevivência livre de progressão, sem diferença significativa em termos de toxicidade.

A evidência avaliada sugere também a existência de comparabilidade entre o ibrutinib e obinutuzumab+clorambucilo. O tratamento com ibrutinib não mostrou diferenças em relação à sobrevivência global ou à sobrevivência livre de progressão. Na população com LLC *unfit*, o ibrutinib mostrou ser comparável a obinutuzumab + clorambucilo (*hazard ratio* 0,40; IC95% 0,10 a 1,51), em relação ao *outcome* sobrevivência global, tendo também mostrado ser comparável a obinutuzumab + clorambucilo (*hazard ratio* 0,0,85; IC95% 0,44 a 1,61), em relação ao *outcome* sobrevivência livre de progressão. O ibrutinib pareceu mostrar menor toxicidade que obinutuzumab+clorambucilo (*hazard ratio* 0,31; IC95% 0,11 a 0,80) em relação ao *outcome* interrupção do tratamento por eventos adversos. A CATS considera que este dado é insuficiente para atribuir benefício adicional ao ibrutinib.

O clorambucilo foi utilizado na maioria dos estudos da rede (4 dos 5 estudos). Contudo, observou-se uma variação significativa na dose de clorambucilo entre os diferentes estudos. Por exemplo, a dose mediana cumulativa de clorambucilo num dos estudos, o estudo CLL11, foi 384 mg, enquanto no estudo RESONATE-2 variou entre 252 e 672 mg. O estudo COMPLEMENT1 usou a dose cumulativa mais elevada dos 5 estudos incluídos na meta-análise, com uma dose cumulativa mediana de 728 mg. Esta questão levanta um problema pelas diferentes dosagens de clorambucilo utilizadas nos diferentes estudos poderem ter um impacto no efeito do tratamento. A CATS notou que para explorar esta possibilidade foram feitas análises de regressão utilizando a sobrevivência global e a sobrevivência livre de progressão como variáveis dependentes, e a dose cumulativa de clorambucilo como covariável (análises de sensibilidade). Foi usada a dose cumulativa de clorambucilo às 24 semanas, calculada utilizando as dosagens descritas nos protocolos e assumindo uma área de superfície corporal média por doente de 1,69 m², e um peso médio de 63,5 quilogramas. De acordo com a empresa, não foi encontrada qualquer correlação, mas a Comissão considera que esta questão representa uma importante limitação do estudo, uma vez que a análise de regressão incluiu apenas um pequeno número de estudos (5 estudos), podendo

este facto justificar a ausência de correlações estatisticamente significativas. O facto de este tipo de análise realizado na população elegível para fludarabina, que incluiu um maior número de estudos, ter mostrado uma forte correlação entre dose de clorambucilo e efeito de tratamento, apoia esta interpretação.

A Comissão considerou outra questão relevante que pode limitar a validade das conclusões, sobre o facto de, na rede, cada comparação ser suportada por apenas um estudo, e de a rede não incluir qualquer comparação direta que permita avaliar a consistência dos resultados.

Em termos de avaliação por *outcomes*, e em suma, na população com LLC *unfit*, o ibrutinib mostrou ser comparável a obinituzumab + clorambucilo (hazard ratio 0,40; IC95% 0,10 a 1,51), em relação ao *outcome* sobrevivência global, tendo também mostrado ser comparável a obinituzumab + clorambucilo (hazard ratio 0,085; IC95% 0,44 a 1,61), em relação ao *outcome* sobrevivência livre de progressão. O ibrutinib pareceu mostrar menor toxicidade que obinituzumab+clorambucilo (hazard ratio 0,31; IC95% 0,11 a 0,80) em relação ao *outcome* interrupção do tratamento por eventos adversos.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Termos de comparação	Ibrutinib vs obinituzumab + clorambucilo (equivalência terapêutica) Ibrutinib vs rituximab + clorambucilo (VTA)
Tipo de análise	Análise de minimização de custos: Ibrutinib vs obinituzumab + clorambucilo Análise de custo-efetividade: Ibrutinib vs rituximab + clorambucilo
Vantagem económica	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

4. . CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burger JA et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2015; 373: 2425-2437
2. 11.3. Xu Y et al. Front-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network

meta-analysis. J Comp Eff Res published online 7 December 2017.

3. Network Meta-Analysis. Evidence Synthesis with Mixed Treatment Comparison. Giuseppe Biondi-Zoccai (Editor). Nova Publishers, New York. 2014