

Nota Técnica 100438

Data de conclusão: 13/10/2022 18:29:38

Paciente

Idade: 75 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Quevedos/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 100438

CID: C83.1 - Linfoma não-Hodgkin difuso, pequenas células clivadas (difuso)

Diagnóstico: Linfoma não-Hodgkin difuso, pequenas células clivadas (difuso).

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: IBRUTINIBE

Via de administração: VO

Posologia: Tomar 4 comprimidos via oral por dia uso contínuo por seis meses.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: 6 mês(es)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: IBRUTINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis no SUS esquemas com fármacos citotóxicos. Além disso, o tratamento de suporte (paliativo) também pode ser considerado uma alternativa disponível. Os medicamentos oncológicos não estão previstos nos Componentes da Assistência Farmacêutica e não são fornecidos diretamente pelo SUS. Sua dispensação é feita pela rede credenciada habilitada em oncologia, que é ressarcida através da inclusão desses fármacos no procedimento de quimioterapia, registrado no sistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial). Dessa forma, cada prestador é responsável pela aquisição, padronização e prescrição dos medicamentos oncológicos.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: IBRUTINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: IBRUTINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: IBRUTINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O ibrutinibe é um inibidor irreversível da tirosina-quinase de Bruton (BTK). Ao bloquear a BTK, o ibrutinibe diminui a sobrevivência e a migração dos linfócitos B, atrasando assim a progressão do câncer. Apresenta boa biodisponibilidade via oral, com meia-vida de 4-6 horas, grande volume de distribuição e metabolismo predominantemente hepático (5). Entre seus efeitos adversos estão distúrbios da adesão plaquetária associados a sangramentos em mucosas e pele, fibrilação atrial e infecções particularmente pneumonias bacterianas e fúngicas.

A eficácia deste medicamento no tratamento de pacientes com LCM foi avaliada inicialmente em um ensaio clínico de fase 2 (6). Foram incluídos 111 pacientes com LCM recidivado ou refratário que tinham recebido uma média de três terapias anteriores. Foi observada uma taxa de resposta de 68% (75 pacientes), com uma taxa de resposta completa de 21% e uma taxa de resposta parcial de 47%. Com um acompanhamento médio estimado de 15,3 meses, a duração mediana da resposta estimada foi de 17,5 meses, a mediana da sobrevida livre de progressão estimada foi de 13,9 meses, e a sobrevida global não foi alcançada. A taxa estimada de sobrevida global foi de 58% em 18 meses. As toxicidades mais comuns foram diarreia (50%), fadiga (41%) e náusea (31%) a moderada. As toxicidades mais graves foram neutropenia (16%), trombocitopenia (11%) e a anemia (10%). Por ser um estudo de fase 2, apresenta diversas limitações, sendo a principal delas a ausência de um grupo comparador, não permitindo comparar o resultado do uso de ibrutinibe com outro tipo de tratamento ou mesmo com placebo (6).

Posteriormente, a eficácia deste medicamento no tratamento de pacientes com LCM foi avaliada em um ensaio clínico randomizado, aberto, multicêntrico e de fase 3 que avaliou a eficácia e segurança do ibrutinibe em comparação ao temsirolimus em pacientes com LCM em recidiva ou refratários (7). O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão de doença, que foi conferido por um comitê independente. Após a inclusão de 280 pacientes e utilizando o princípio de intenção de tratar, o uso de ibrutinibe mostrou aumento da sobrevida livre de progressão, com razão de risco de 0,43 (intervalo de confiança de 95% 0,32 a 0,58, P=0,0001) e mediana de 14,6 meses de sobrevida livre de progressão no grupo ibrutinibe, contra 6,2 meses no grupo temsirolimus. Esses resultados foram confirmados pelo comitê independente. Em dois anos, a taxa de sobrevida livre de progressão foi de 41% no grupo ibrutinibe versus 7% no grupo temsirolimus, o que nos dá um número necessário a tratar (NNT) de 3 para esse desfecho. Sobrevida global mostrou tendência a favor do ibrutinibe, embora não tenha sido significativo. Ainda, houve menos efeitos adversos no grupo ibrutinibe. Em seguimento de 3 anos, os resultados foram consistentes com os inicialmente relatados (8). A sobrevida global foi de 30,3 meses para o grupo ibrutinibe e 23,5 para o grupo temsirolimus (razão de risco 0,74; intervalo de confiança de 95% 0,54 a 1,02; P=0,062). Em relação a esse último desfecho, temos que considerar que 23% dos pacientes no grupo comparador migraram para o grupo ibrutinibe.

O ibrutinibe é produzido pela empresa Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Imbruvica® na forma farmacêutica de cápsulas de 140 mg e vendido em embalagens de 90 e 120 unidades. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em setembro de 2022, o preço máximo de venda ao governo (PMVG) de uma caixa com 120 unidades era de R\$ 49.180,41. Com base na prescrição juntada ao processo foi calculado o custo do tratamento para um ano e apresentada a tabela acima.

O relatório do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico concluiu que há evidência suficiente para demonstrar que o ibrutinibe aumenta em pelo menos 3 meses a sobrevida em relação às alternativas nesse sistema de saúde em pacientes com LCM refratário ou recidivado. A custo-efetividade estimada para a realidade do Reino Unido foi de £ 49.849 por QALY, o que está acima do limiar aceitável naquele contexto. Ao final, recomenda o uso de ibrutinibe apenas para pacientes que tenham utilizado um único esquema prévio de tratamento e mediante acordo comercial com o fabricante (9).

A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canadá divulgou relatórios sobre o uso de ibrutinibe no LCM refratário ou recidivado e concluiu pelo benefício do tratamento, porém com os preços praticados não é uma alternativa custo-efetiva para o sistema de saúde deles (10). A razão incremental de custo efetividade estimada foi de CA\$ 260.000.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão e melhor controle oncológico quando comparado com temsirolimus.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: IBRUTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A parte autora pleiteia receber ibrutinibe para o tratamento de linfoma de células do manto (LCM) que apresentou progressão após quimioterapia, sem ter sido exposta a rituximabe previamente. Existe um ensaio clínico randomizado controlado por terapia ativa (temsirolimus) demonstrando maior sobrevida livre de progressão, porém sem diferença em sobrevida global. A maior limitação do estudo é o fato de ser aberto, viés parcialmente contornado por um comitê independente que revisava os desfechos.

Além dos resultados frágeis em relação à eficácia, não encontramos análises econômicas para a realidade brasileira. O medicamento apresenta um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. Agências de países de alta renda, como o Canadá e o Reino Unido, chegaram a razões de custo-efetividade incrementais muito elevadas, fazendo com que recomendassem seu uso apenas mediante acordo de redução de preço. É razoável ponderar que, em um país de média renda, como o Brasil, esse tratamento também não seja custo-efetivo com os valores atualmente praticados.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: [1. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical](#)

- [Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. setembro de 2014;25:iii83–92.](#)
2. [Barista I, Romaguera JE, Cabanillas F. Mantle-cell lymphoma. Lancet Oncol. março de 2001;2\(3\):141–8.](#)
3. [Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. Am J Hematol. agosto de 2017;92\(8\):806–13.](#)
4. [SE 012 Ibrutinibe LinfomaCelulasManto.pdf \[Internet\]. \[citado 11 de junho de 2022\]. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Sintese Evidencias/2016/SE 012 Ibrutinibe LinfomaCelulasManto.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Sintese_Evidencias/2016/SE_012_Ibrutinibe_Linfo_maCelulasManto.pdf\)](#)
5. [Ibrutinib: Drug information - UpToDate \[Internet\]. \[citado 3 de janeiro de 2022\]. Disponível em \[https://www.uptodate.com/contents/ibrutinib-drug-information?search=ibrutinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~69&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/ibrutinib-drug-information?search=ibrutinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~69&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1\)](#)
6. [Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 8 de agosto de 2013;369\(6\):507–16.](#)
7. [Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Lond Engl. 20 de fevereiro de 2016;387\(10020\):770–8.](#)
8. [Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, Rusconi C, Trneny M, Offner F, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. Leukemia. agosto de 2018;32\(8\):1799–803.](#)
9. [1 Recommendations | Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma | Guidance | NICE \[Internet\]. NICE; \[citado 11 de junho de 2022\]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502/chapter/1-Recommendations>](#)
10. [Imbruvica for Mantle Cell Lymphoma \(relapsed/refractory\) | CADTH \[Internet\]. \[citado 20 de setembro de 2021\]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/imbruvica-mantle-cell-lymphoma-relapsedrefractory>](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O caso em tela é de paciente portador de Linfoma de Células do Manto. Após tratamento com seis ciclos do protocolo CVP (combinação de ciclofosfamida, vincristina e prednisona) apresentou progressão da doença. Encontra-se atualmente sintomático com células leucêmicas circulantes e esplenomegalia (aumento do baço). Pleiteia o medicamento Ibrutinibe para manejo da doença.

O linfoma de células do manto (LCM) é um tipo de linfoma não-Hodgkin que tem origem em células B maduras localizadas na zona do manto dos linfonodos. É uma neoplasia rara, representando cerca de 6% dos linfomas não-Hodgkin, com incidência estimada de 1-2/100.000 pessoas por ano (1). Ocorre mais comumente em homens com idade entre 50 e 70 anos. Apresenta-se usualmente como uma doença avançada e disseminada, de comportamento agressivo, envolvendo sangue, medula óssea, trato gastrointestinal e baço. O prognóstico é reservado e a taxa de recidiva é alta (2,3). O estadiamento varia de I a IV, em que I representa doença limitada a uma região de linfonodos e IV doença disseminada com

acometimento de órgãos extralinfáticos [\(1\)](#).

Para o tratamento inicial do LCM diversos esquemas quimioterápicos estão indicados. A combinação de quimioterapia e imunoterapia (ou seja, quimioimunoterapia) é a principal modalidade de tratamento com ou sem terapia com altas doses e transplante autólogo de células hematopoiéticas. A cirurgia geralmente não traz benefícios, mas pode ser indicada em pacientes que apresentam obstrução intestinal. Da mesma forma, a radioterapia é geralmente reservada para palição [\(1,3\)](#). No âmbito do Ministério da Saúde, não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento do LCM.