

Nota Técnica 104522

Data de conclusão: 09/11/2022 13:13:57

Paciente

Idade: 56 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 104522

CID: C85.7 - Outros tipos especificados de linfoma não-Hodgkin

Diagnóstico: Outros tipos especificados de linfoma não-Hodgkin

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): exame anatomopatológico de linfonodo e imuno-histoquímica

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: ibrutinibe 140 mg, tomar 4 comprimidos VO 1x/dia, uso contínuo por 12 meses

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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 e radioterapia, transplante autólogo e alogênico de medula óssea além de terapia paliativa e de suporte.

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 o 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 (10). Entre seus efeitos adversos estão distúrbios da adesão plaquetária associados a sangramentos (qualquer sangramento 28%, sangramento maior 3%), hipertensão arterial, fibrilação atrial (8%) e infecções com aumento de risco de pneumonias bacterianas e fúngicas (11).

A eficácia do ibrutinibe no tratamento do LCM foi avaliada pelo randomizado de fase 3, multicêntrico, não cegado MCL3001 (12). Este estudo contou com 280 pacientes portadores de LCM previamente tratados com esquemas de poliquimioterapia baseados em rituximabe que foram randomizados para receber ibrutinibe 560 mg por via oral ou temsirolimus intravenoso (175 mg nos D1, D8 e D15 do primeiro ciclo, 75 mg nos D1, D8 e D15 dos demais ciclos) (12). O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão (SLP), adicionalmente também foram avaliados desfechos reportados por paciente (PRO) através do questionário FACT-Lym. Os pacientes incluídos neste estudo tinham em maioria doença em estágio IV (> 80% em ambos os braços do estudo) e mediana de 2 esquemas prévios de terapia. Ocorreu uma redução de 57% no risco de progressão ou óbito com o uso do ibrutinibe (HR 0,43; IC95% 0,32 a 0,58; P<0,001). Em 2 anos os pacientes vivos e livres de progressão no grupo intervenção eram 41% versus 7% no grupo controle. A sobrevida geral mediana não foi atingida no grupo ibrutinibe e foi 21,3 meses no grupo temsirolimus (HR 0,76; IC95% 0,53 a 1,09; P=0,13), ressaltamos que 23% dos pacientes no grupo controle que progrediram receberam ibrutinibe como terapia de resgate (12). Durante seguimento do estudo 5% dos pacientes desenvolveram fibrilação atrial no grupo ibrutinibe e 10% apresentaram sangramento maior. Mais pacientes no grupo intervenção reportaram melhora dos sintomas relacionadas ao linfoma (62% vs 35%). O risco de viés sistemático nesse estudo está relacionado a um potencial viés de confusão, uma vez que pacientes no grupo controle puderam utilizar o ibrutinibe após progressão da doença ou toxicidade relacionada ao temsirolimus (descontinuação por toxicidade da droga ocorreram em 26% dos casos), todavia o sentido deste viés não desfavorece a conclusão principal do estudo que ratifica o benefício em sobrevida livre de progressão da intervenção pleiteada (viés conservador).

Estudo colaborativo descreveu os desfechos clínicos observados entre 370 pacientes com LCM R/R tratados com ibrutinibe em 3 estudos clínicos (PCYC-1104, MCL 2001 e o MCL3001) (13). Entre estes pacientes a taxa de resposta geral combinada foi de 66% (20% apresentaram resposta completa), sendo a duração mediana do tratamento de 11 meses. A SLP mediana e a SG observadas foram de 12,8 meses e 25 meses respectivamente (13).

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.

O Scottish Medicines Consortium (SMC) recomendou a incorporação do ibrutinibe para tratamento do LCM mediante acordo comercial com a companhia farmacêutica (Patient Access

Scheme, PAS) para que a RCEI fosse reduzida a níveis aceitáveis pelo sistema de saúde escocês [\(14\)](#).

O National Institute for Health and Care Excellence também recomendou incorporação da tecnologia como alternativa para tratamento de LCM, porém novamente o sistema de saúde lançou mão de um PAS para tornar a incorporação do medicamento viável [\(15\)](#).

O Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health recomendou o reembolso pela aquisição do ibrutinibe para o tratamento de Linfoma de Células do Manto mediante redução do preço, da mesma forma que o SMC e o NICE [\(16\)](#).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão, aumento da taxa de resposta objetiva do tumor e melhora de sintomas relacionados ao linfoma.

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

Conclusão

Tecnologia: IBRUTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Gostaríamos de ressaltar 3 pontos para justificar o parecer desfavorável para este caso apresentado:

1. Apesar do benefício apresentado em sobrevida livre de progressão, o grupo comparador do estudo pivotal MCL3001 foi o inibidor da rapamicina humana, temsirolimus. Esta alternativa não está disponível no SUS, de maneira que não sabemos a real eficácia da terapia empregada em relação aos tratamentos disponibilizados usualmente.
2. Os efeitos adversos do medicamento não são triviais com uma parcela significativa dos participantes do estudo que desenvolveu fibrilação atrial e/ou sangramentos maiores.
3. Trata-se de uma tecnologia de elevado custo (estimado custo anual de R\$ 627.050,21). Sua incorporação em países de alta renda só se deu mediante acordo comercial e descontos no preço da medicação.

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. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of mantle cell lymphoma -](#)

- [UpToDate \[Internet\]. \[citado 22 de novembro de 2021\]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-mantle-cell-lymphoma?search=mantle%20cell%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=1~91&usage_type=default&display_rank=1#H2](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-mantle-cell-lymphoma?search=mantle%20cell%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=1~91&usage_type=default&display_rank=1#H2)
3. Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood*. 1o de janeiro de 2015;125(1):48–55.
 4. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of Older Patients with Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 9 de agosto de 2012;367(6):520–31.
 5. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study | *Blood* | American Society of Hematology [Internet]. [citado 26 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/123/19/2944/32655/Randomized-trial-of-bendamustine-rituximab-or-R>
 6. Rituximab maintenance therapy for mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis [Internet]. [citado 26 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajh.25226>
 7. Ladetto M, Cortelazzo S, Ferrero S, Evangelista A, Mian M, Tavarozzi R, et al. Lenalidomide maintenance after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in mantle cell lymphoma: results of a Fondazione Italiana Linfomi (FIL) multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 1o de janeiro de 2021;8(1):e34–44.
 8. Herold M, Haas A, Srock S, Nesser S, Al-Ali KH, Neubauer A, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de maio de 2007;25(15):1986–92.
 9. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma | *NEJM* [Internet]. [citado 26 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1306220>
 10. 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
 11. Pellegrini L, Novak U, Andres M, Suter T, Nagler M. Risk of bleeding complications and atrial fibrillation associated with ibrutinib treatment: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. março de 2021;159:103238.
 12. 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.
 13. Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl B, et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol*. novembro de 2017;179(3):430–8.
 14. ibrutinib (Imbruvica) MCL [Internet]. Scottish Medicines Consortium. [citado 26 de março de 2022]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-mcl-fullsubmission-115016/>
 15. Tappenden P, Simpson E, Hamilton J, Pollard D, Clowes M, Kaltenthaler E, et al. Ibrutinib for Treating Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. março de 2019;37(3):333–43.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico preenchido pela médica prescritora (vide Evento 31, Laudo 2, Página 1) a parte autora tem diagnóstico de Linfoma de Células do Manto em 2019. Após tratamento em primeira linha com protocolo CHOP (combinação de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) obteve resposta completa, todavia rapidamente apresentou progressão e foi submetido ao protocolo GEMOX (combinação de gemcitabina e oxaliplatina). Avaliado para transplante de medula óssea, todavia como se apresenta com doença em franca atividade, evidenciada por exame de PET-CT, a equipe assistente solicita tratamento com o medicamento ibrutinibe.

O Linfoma de Células Manto (LCM) é uma neoplasia maligna de células do sistema imune, os linfócitos B maduros. Do ponto de vista genético ela se caracteriza pela translocação dos cromossomos 11 e 14, o que determina a ativação da proteína ciclina D1 e a proliferação descontrolada das células malignas [\(1\)](#). Os órgãos e tecidos comumente acometidos, nesta forma de linfoma, são os linfonodos, medula óssea e baço, além de sistema nervoso central, tecido musculoesquelético e trato gastrointestinal. Cerca de 7% de todos os linfomas não-Hodgkin são LCM, sua incidência estimada em países desenvolvidos é de até 8 casos para cada 1.000.000 de habitantes ao ano. É uma doença de idosos e a idade mediana ao diagnóstico é 68 anos, também é mais frequente em homens ($\frac{3}{4}$ de todos os casos) [\(2\)](#).

Trata-se de neoplasia agressiva e com alto potencial de recaída, o seu tratamento é escolhido de acordo com o status de performance da saúde geral do paciente (ECOG) [\(1,3\)](#). De maneira simplificada, pacientes com idade menor do que 65 anos e bom desempenho recebem terapia intensiva (protocolo 'Nórdico' ou R-CHOP intercalado com arabinosídeo C em altas doses) seguido de transplante autólogo de medula óssea. Pacientes com idade maior do que 65 anos e/ou status de performance inadequado recebem esquema de quimioterapia convencional baseado em R-CHOP ou R-Bendamustina, ou mesmo esquemas de quimioterapia menos intensivos [\(3–5\)](#) seguidos de terapia de manutenção, conforme disponibilidade (por exemplo lenalidomida, rituximabe, interferon) [\(4,6–8\)](#). Em geral, terapias de manutenção prolongam a sobrevida livre de progressão e, entre pacientes que não receberam TMO autólogo em primeira linha, prolongam também sobrevida geral.

No cenário da doença recaída/refratária o tratamento também depende da idade e do status de performance do paciente. O tratamento pode envolver quimioterapia de resgate, inibidores da tirosina quinase de Bruton como o ibrutinibe e o acalabrutinibe. Pacientes selecionados, que apresentam um bom controle oncológico com terapia de resgate e com doador compatível, podem receber transplante alogênico de medula óssea [\(4,9\)](#) para consolidação terapêutica com intenção curativa.