

# Nota Técnica 1540

Data de conclusão: 02/01/2020 11:06:35

## Paciente

---

**Idade:** 72 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Porto Alegre/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** -

**Vara/Serventia:** 2a Vara Federal de Porto Alegre

## Tecnologia 1540

---

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

**Diagnóstico:** Linfoma

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** A parte autora apresenta laudo da médica assistente atestando o diagnóstico de linfoma não-Hodgkin de células do manto variante blástica em estágio IVB. O diagnóstico ocorreu em janeiro de 2019. Realizou 3 ciclos de quimioterapia CHOP e 3 ciclos de R-CHOP e, atualmente, faz uso de rituximabe como tratamento de manutenção. Não houve resposta com o tratamento instituído; os exames de imagem mostram a persistência das lesões e evidências de doença progressiva “com sintomas B e piora da esplenomegalia”.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** Ibrutinibe

**Via de administração:** Via oral

**Posologia:** Ibrutinibe 140mg, 4 comprimidos via oral ao dia por tempo indeterminado.

**Uso contínuo?** Sim

**Duração do tratamento:** (Indeterminado)

**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:** 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?** -

**Existe Similar?** -

### **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:** Em relação à eficácia, existe 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 (9). 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 - 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 (10). 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 - 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.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** O ibrutinibe é um inibidor irreversível da tirosina-quinase de Bruton, que induz apoptose de células B, com potencial efeito em neoplasias oriundas dessas células. Apresenta boa biodisponibilidade via oral, com meia-vida de 4-6 horas, grande volume de distribuição e metabolismo predominantemente hepático (7). Tem indicação da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento de linfoma de células do manto, leucemia linfocítica crônica, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de zona marginal e reação enxerto versus hospedeiro (8).

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

## **Conclusão**

---

**Tecnologia:** Ibrutinibe

## **Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Existe um ensaio clínico randomizado demonstrando maior sobrevida livre de progressão de doença em pacientes com linfoma de células do manto em recidiva ou refratário, com expressiva magnitude de efeito (NNT de 3 para progressão livre de doença em dois anos). Ressalta-se, no entanto, que não houve 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.

A despeito do resultado favorável em relação à eficácia, não encontramos análises econômicas para a realidade brasileira. Na estimativa simplificada apresentada acima, a custo-efetividade em muito excedeu o limiars que costuma ser discutidos na literatura, que oscila entre 1 a 3 vezes o PIB per capita(13,14). Além disso, agências de avaliação de tecnologia em saúde de países de alta renda só consideraram a alternativa custo-efetiva após acordo comercial de redução de preço.

## **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 \[Internet\]. Vol. 25, Annals of Oncology. 2014. p. iii83–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu264>](#)

2. [Barista I, Romaguera JE, Cabanillas F. Mantle-cell lymphoma. Lancet Oncol. 2001 Mar;2\(3\):141–8.](#)

3. [Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2015 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. Am J Hematol. 2015 Aug;90\(8\):739–45.](#)

4. [Armitage JO. Staging non-Hodgkin lymphoma. CA Cancer J Clin. 2005 Nov;55\(6\):368–76.](#)

5. [Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. Am J Hematol. 2017 Aug;92\(8\):806–13.](#)

6. [Síntese de Evidências \[Internet\]. \[cited 2019 Nov 29\]. Available from: <http://conitec.gov.br/sintese-de-evidencias>](#)

7. [Ibrutinib \[Internet\]. DrugBank. \[cited 2019 Dec 3\]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB09053#reference-L1926>](#)

8. [Imbruvica \(label\) \[Internet\]. FDA. \[cited 2019 Dec 3\]. Available from: \[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\\_docs/label/2019/205552s029,210563s004lbl.pdf\]\(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2019/205552s029,210563s004lbl.pdf\)](#)

9. [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. 2016 Feb 20;387\(10020\):770–8.](#)

10. [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. 2018 Aug;32\(8\):1799–803.](#)

11. [Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma \(TA502\). NICE 2018. \[cited 2019 Dec 3\]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502>](#)

12. [Imbruvica for Mantle Cell Lymphoma \(relapsed/refractory\). CADTH 2016. \[cited 2019 Dec 3\]. Available from: <https://www.cadth.ca/imbruvica-mantle-cell-lymphoma-relapsedrefractory>](#)

13. [Pinto M, Santos M, Trajman A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil? JBras Econ da Saúde \[Internet\]. 2016 Apr;8\(1\):58–60. Available from:](#)

<http://www.jbes.com.br/images/v8n1/09.pdf>

14. Soarez PC De, Novaes HMD. Limiars de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. Cad Saude Publica [Internet]. 2017;33(4). Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2017000400301&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017000400301&lng=pt&tlng=pt)

**NatJus Responsável:** TelessaúdeRS/UFRGS

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS/UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

### **Outras Informações: Justificativa para a prescrição**

A parte autora apresenta laudo da médica assistente atestando o diagnóstico de linfoma não-Hodgkin de células do manto variante blástica em estágio IVB. O diagnóstico ocorreu em janeiro de 2019. Realizou 3 ciclos de quimioterapia CHOP e 3 ciclos de R-CHOP e, atualmente, faz uso de rituximabe como tratamento de manutenção. Não houve resposta com o tratamento instituído; os exames de imagem mostram a persistência das lesões e evidências de doença progressiva “com sintomas B e piora da esplenomegalia”.

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 (4); o paciente em questão encontra-se nesse último estágio.

Para o tratamento inicial do LCM agressivo, como o da caso em análise, diversos esquemas quimioterápicos estão indicados, entre eles a indução com R-CHOP seguida da manutenção com rituximabe. Para pacientes com ausência de resposta ou com recidiva precoce, recomenda-se o uso de bendamustina/rituximabe, temsirolimus, bortezomibe, ibrutinibe e lenalidomida (1,5). No âmbito do Ministério da Saúde, não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento do LCM.

### **Custo**

Foi feita uma simulação do impacto financeiro do tratamento, conforme prescrito pelo médico assistente, utilizando dois orçamentos apresentados pela parte autora e o preço máximo de venda ao governo (PMVG) com 18% de ICMS, obtido da tabela da CMED (consultada em 03/12/2019).

| Descrição                              | Custo mensal  | Custo anual    |
|----------------------------------------|---------------|----------------|
| Rede Associadas e Farmácia Pague Menos | R\$ 68.609,74 | R\$ 823.316,88 |
| TC Farma                               | R\$ 64.886,00 | R\$ 778.632,00 |
| PMVG 18%                               | R\$ 41.115,12 | R\$ 493.381,44 |

Não foi realizado estudo econômico sobre o uso de ibrutinibe em LCM refratário levando em consideração a realidade brasileira. No entanto, é possível fazer uma estimativa simplificada conservadora.

O menor valor do tratamento anual que encontramos foi de R\$ 493.381,44. O tempo de uso do medicamento seria indeterminado, conforme prescrição médica. Se considerarmos a sobrevida de 2,525 descrita na literatura para o uso do ibrutinibe (10), teríamos um custo total de R\$ 1.245.788,14. Sobre o benefício, o ibrutinibe não aumentou sobrevida global, tanto no ensaio clínico original quanto no seu seguimento. No entanto, em uma estimativa conservadora, podemos tomar um benefício de 2,525 anos de vida, o que certamente superestima o real efeito. Assim, temos uma razão de custo-efetividade estimada de R\$ 553.191,89. Esse valor seguramente é uma mera estimativa, mas que possivelmente esteja subestimando o valor real. 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. A custo-efetividade estimada para a realidade do Reino Unido foi de £ 49.849 por QALY, o que está acima do limiar aceitável por eles. Ao final, recomenda o uso de ibrutinibe apenas para pacientes que tenham utilizado um único esquema prévio (ou seja, paciente refratário a múltiplos esquemas não está contemplado) e após acordo comercial com o fabricante (11). A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canadá divulgou relatórios sobre o uso de ibrutinibe no LCM e concluiu pelo benefício do tratamento, porém com os preços praticados não é uma alternativa custo-efetiva para o sistema de saúde deles (12). A razão incremental de custo efetividade estimada foi de CA\$ 260.000.