

# Nota Técnica 18222

Data de conclusão: 22/09/2020 09:33:47

## Paciente

---

**Idade:** 85 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Cerro Largo/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** -

**Vara/Serventia:** 1ª Vara Federal de Santo Ângelo

## Tecnologia 18222

---

**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 de imunofenotipagem de sangue periférico, exames laboratoriais, tomografias de tórax e abdômen.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** IBRUTINIBE

**Via de administração:** ORAL

**Posologia:** Ibrutinibe 140 mg uso contínuo. Tomar 4 cp VO 1x dia, até progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

**Uso contínuo?** Sim

**Duração do tratamento:** (Indeterminado)

**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, como o que a paciente vem em uso.

**Existe Genérico?** -

**Existe Similar?** -

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** IBRUTINIBE

**Laboratório:** JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA

**Marca Comercial:** Imbruvica®

**Apresentação:** IBRUTINIBE 140 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 42.887,75

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** IBRUTINIBE

**Dose Diária Recomendada:** 560mg/dia (4cp)

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor: -**

**Fonte do custo da tecnologia:** LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

## **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 (7).

Em relação à eficácia, não encontramos estudo que avaliou a condição clínica para a qual o medicamento está sendo pleiteado: LCM sem falha à terapia inicial. Todos os ensaios clínicos que avaliaram o uso do ibrutinibe no tratamento do LCM o fizeram em pacientes com doença recidivada ou refratária. Nesse contexto, 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 (8). 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 (9). 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.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** Ver benefícios no item anterior.

**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) sem falha ao tratamento inicial. Não localizamos estudos que avaliaram o uso desse medicamento nesse contexto clínico específico. Além disso, a indicação para qual este fármaco está registrado é diferente daquela que a paciente apresenta. Entre pacientes com LCM em recidiva ou refratário, existe um ensaio clínico randomizado demonstrando maior sobrevida livre de progressão de doença. 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.

Por fim, o medicamento apresenta um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. Não encontramos análises econômicas para a realidade brasileira, porém agências de países de alta renda, como o Canadá e o Reino Unido, chegaram a razões incrementais de custo-efetividade 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 \[Internet\]. Vol. 25, Annals of Oncology. 2014. p. iii83–92.](#)
  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 \[Internet\]. \[cited 2019 Nov 29\]. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Sintese\\\_Evidencias/2016/SE\\\_012\\\_Ibrutinibe\\\_LinfomaCelulasManto.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Sintese\_Evidencias/2016/SE\_012\_Ibrutinibe\_LinfomaCelulasManto.pdf\)](#)
  7. [Ibrutinib \[Internet\]. DrugBank. \[cited 2019 Dec 3\]. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB09053#reference-L1926>](#)
  8. [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.](#)
  9. [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.](#)
  10. Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma (TA502). NICE 2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502>
  11. Ibrutinib for untreated mantle cell lymphoma (ID1221). NICE 2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10185>
  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>

**NatJus Responsável:** NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

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

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo médico afirmando ser portadora de doença linfoproliferativa de linhagem B tipo linfoma do manto, também conhecida como linfoma do manto, diagnosticada em maio de 2020. Iniciou tratamento com esquema de quimioterapia disponível no SUS (CVP - ciclofosfamida, vincristina e prednisona) em 24/06/2020. Segundo laudo médico, esta terapia é pouco efetiva e as demais disponíveis do SUS seriam muito tóxicas para a paciente. Após o primeiro ciclo com este esquema terapêutico, apresentou melhora clínica e em exames laboratoriais e receberá este tratamento por 6 a 8 ciclos, conforme a resposta da doença. Pelos laudos juntados ao processo, não podemos caracterizar a doença da paciente como refratária uma vez que parece haver resposta ao esquema CVP. 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 [\(4\)](#). 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 [\(1,5\)](#). No âmbito do Ministério da Saúde, não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento do LCM.