

# Nota Técnica 21092

Data de conclusão: 12/11/2020 09:11:28

## Paciente

---

**Idade:** 63 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Vitória das Missões/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 21092

---

**CID:** C85 - Linfoma não-Hodgkin de outros tipos e de tipo não especificado

**Diagnóstico:** Linfoma do Manto.

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** Laudo médico com descrição do quadro clínico e laudos de exames anatomopatológicos e imuno histoquímicos.

## 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 4 cápsula VO por dia - todos os dias - por 6 meses. Total: 120cp por mês. 720 comprimidos - tratamento.

**Uso contínuo?** Sim

**Duração do tratamento:** 06 mês(es)

**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. Além disso, o tratamento de suporte (paliativo) também pode ser considerada uma alternativa disponível.

**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:** 42.887,76

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

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

---

**Tecnologia:** IBRUTINIBE

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

**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).

A eficácia deste medicamento no tratamento de pacientes com LCM foi avaliada inicialmente em um ensaio clínico de fase II (8). 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 II, 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.

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 (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 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 (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 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) recidivado após dois esquemas de quimioterapia. 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.

A despeito do resultado favorável 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 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](#)
  7. [Ibrutinib \[Internet\]. DrugBank. \[cited 2019 Dec 3\]. Disponível em: https://www.drugbank.ca/drugs/DB09053#reference-L1926](#)
  8. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, Jurczak W, Advani RH, Romaguera JE, Williams ME, Barrientos JC, Chmielowska E, Radford J, Stilgenbauer S, Dreyling M, Jdrzejczak WW, Johnson P, Spurgeon SE, Li L, Zhang L, Newberry K, Ou Z, Cheng N, Fang B, McGreivy J, Clow F, Buggy JJ, Chang BY, Beaupre DM, Kunkel LA, Blum KA. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013 Aug 8;369(6):507-16.
  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. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502>

12. Ibrutinib for untreated mantle cell lymphoma (ID1221). NICE 2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10185>

13. 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 laudos médicos que informam ser portador de linfoma de células do manto, diagnosticado em setembro de 2017, agora em estágio clínico IVB. Iniciou tratamento com seis ciclos de quimioterapia com rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (esquema R-CHOP), finalizado em março de 2018. Em dezembro de 2019 apresentou recidiva da doença e foi tratado com ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina (esquema HyperCVAD). Ainda segundo o laudo médico, o paciente é candidato a transplante de medula óssea, se entrar em remissão da doença. Neste contexto, é pleiteado o ibrutinibe.

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.