Nota Técnica 61007

Data de conclusão: 17/01/2022 22:44:16

Paciente

Idade: 60 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 4ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 61007

CID: C88.0 - Macroglobulinemia de Waldenström

Diagnóstico: Macroglobulinemia de Waldenström

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: ibrutinibe 140 mg, 90 cps/mês. Tomar 420 mg (3 cps) 1x/dia de forma contínua, 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: conforme códigos disponíveis na APAC - Autorização para Procedimentos de Alta Complexidade, o SUS oferece diversos esquemas quimioterápicos que podem ser utilizados nos casos de MW. Além disso, o tratamento de suporte (paliativo) também pode ser considerado uma alternativa disponível.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: IBRUTINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 33.495,28

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 (7).
O uso de ibrutinibe em pacientes com MW foi avaliado em um ensaio clínico, de fase 2, que incluiu 63 pacientes sintomáticos que haviam recebido pelo menos um tratamento anterior (8). O ibrutinibe em uma dose diária de 420 mg foi administrado por via oral até a progressão da doença ou o desenvolvimento de efeitos tóxicos inaceitáveis. Depois que os pacientes receberam ibrutinibe, os níveis medianos de IgM sérica diminuíram de 3.520 mg/dL para 880 mg/dL, os níveis medianos de hemoglobina aumentaram de 10,5 g/dL para 13,8 g/dL e o envolvimento da medula óssea diminuiu de 60% para 25% (P<0,01 para todas as comparações). O tempo médio para pelo menos uma resposta menor foi de 4 semanas. A taxa de resposta geral foi de 90,5%, e a taxa de resposta principal foi de 73,0%. As taxas de sobrevida livre de progressão e global estimadas em 2 anos entre todos os pacientes foram de 69,1% e 95,2%, respectivamente. Os efeitos tóxicos relacionados ao tratamento de grau 2 ou superior incluíram neutropenia (em 22% dos pacientes) e trombocitopenia (em 14%); sangramento pós-procedimento (em 3%); e fibrilação atrial associada a história de arritmia (5%).
Uma segunda publicação deste mesmo estudo relatou os desfechos em longo prazo (9). O acompanhamento médio foi de 59 meses, e as taxas de resposta geral e principal foram de 90,5% e 79,4%, respectivamente. Na melhor resposta, a mediana da imunoglobulina M sérica diminuiu de 3.520 para 821 mg/dL, o envolvimento de doença da medula óssea diminuiu de 60% para 20% e a hemoglobina aumentou de 10,3 para 14,2 g/dL (P<0,001 para todas as comparações). A taxa de sobrevida global em 5 anos para todos os pacientes foi de 87%. Eventos adversos de grau 3 ou mais, incluíram neutropenia (15,9%), trombocitopenia (11,1%) e pneumonia (3,2%). Oito pacientes (12,7%) apresentaram arritmia atrial.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora dos marcadores da doença com taxa de resposta de cerca de 80%

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

Conclusão

Tecnologia: IBRUTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso de ibrutinibe em pacientes com MW após um tratamento prévio com o caso em tela apresenta alta taxa de resposta da doença, porém este dado é derivado de um único ensaio clínico de fase 2, sem grupo comparador. Ou seja, não há como afirmar que o ibrutinibe

é superior a outras alternativas de tratamento.
Ainda, apesar da possível eficácia acima descrita, o presente parecer considera: que o fármaco tem alto custo; que o mesmo ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; e que quando avaliado por agência regulatória de país de mais alta renda que o Brasil (Reino Unido) foi considerado inicialmente como tendo razão de custo-efetividade incremental além da disposição a pagar desse sistema, e apenas incorporado mediante acordo de redução de preço. Pode-se inferir, portanto, que seu custo está além de um limiar de custo-efetividade razoável para um país de média renda, como o Brasil. O impacto orçamentário do uso do fármaco, mesmo em decisão isolada, pode acarretar prejuízo indireto à saúde da população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Hoffman R, Benz Jr EJ, Silberstein LE, Heslop H, Anastasi J, Weitz J. Hematology: basic principles and practice. Elsevier Health Sciences; 2013.
2. Ansell S. Treatment and prognosis of Waldenström macroglobulinemia. UpToDate Walth UpToDate. 2020;
3. Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, Fonseca R, Mikhael JR, Morice WG, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. In Elsevier; 2010. p. 824–33.
4. Vos J, Minnema M, Wijermans P, Croockewit S, Chamuleau M, Pals S, et al. Guideline for diagnosis and treatment of Waldenström's macroglobulinaemia. Neth J Med. 2013;71(2):54–62.
5. Rajkumar S. Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of Waldenstrom macroglobulinemia. UpToDate Walth UpToDate. 2019;
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Waldenstrom Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
7. Ibrutinib [Internet]. DrugBank. [cited 2019 Dec 3]. Disponível em: https://www.drugbank.ca/drugs/DB09053#reference-L1926
8. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, Argyropoulos KV, Yang G, Cao Y, Xu L, Patterson CJ, Rodig S, Zehnder JL, Aster JC, Harris NL, Kanan S, Ghobrial I, Castillo JJ, Laubach JP, Hunter ZR, Salman Z, Li J, Cheng M, Clow F, Graef T, Palomba ML, Advani RH. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2015 Apr 9;372(15):1430-40.
9. Treon SP, Meid K, Gustine J, Yang G, Xu L, Liu X, Patterson CJ, Hunter ZR, Branagan AR, Laubach JP, Ghobrial IM, Palomba ML, Advani R, Castillo JJ. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenström Macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2021 Feb 20;39(6):565-575.
10. Aiello A, D'Ausilio A, Lo Muto R, Randon F, Laurenti L. Cost-effectiveness analysis of ibrutinib in patients with Waldenström macroglobulinemia in Italy. J Mark Access Health Policy. 2017 Nov 7;5(1):1393308.
11. Tappenden P, Carroll C, Stevens J, Simpson E, Thokala P, Wong R, Wright J, Auer R. Ibrutinib for Treating Waldenström's Macroglobulinaemia: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics. 2019 Jan;37(1):7-18.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ibrutinib for treating Waldenstrom's macroglobulinaemia. Technology appraisal guidance [TA491]. Published: 22 November 2017. Disponível em https://www.nice.org.uk/guidance/ta491

13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ibrutinib for treating Waldenstrom's macroglobulinaemia (CDF Review of TA491). In development [GID-TA10827]. Expected publication date: 14 December 2021. Disponível em https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10827

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de macroglobulinemia de Waldenstrom com diagnóstico em dezembro de 2019. Para tratamento realizou seis ciclos de quimioterapia, protocolo CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona), com término em junho de 2020 demonstrando resposta completa após este tratamento. Iniciou, então, tratamento de manutenção com rituximabe trimestral. Entretanto, a paciente apresentou diversas reações alérgicas ao fármaco, culminando com a necessidade de suspensão de infusão no terceiro ciclo, em abril de 2021. Atualmente a paciente encontra-se em acompanhamento regular no ambulatório de hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e está com IgM em ascensão e piora de pico monoclonal na eletroforese de proteínas séricas (marcadores da macroglobulinemia de Waldenstrom). Neste contexto, é pleiteado o tratamento com o medicamento ibrutinibe.
A macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) é um subtipo indolente de Linfoma não Hodgkin, incurável, cujas células neoplásicas (células linfoplasmocíticas e plasmócitos) secretam uma proteína monoclonal do tipo IgM, principal responsável pela sintomatologia apresentada pelos pacientes (1). É uma doença rara, com incidência estimada de 3 casos a cada milhão de pessoas. A média de idade ao diagnóstico é de 70 anos e menos de 10% dos casos são diagnosticados antes dos 50 anos (2). O prognóstico da doença é reservado com média global de cerca de 60 meses (5 anos) após o diagnóstico: enquanto que casos mais graves apresentam sobrevida média de de 44 meses (3,7 anos), quadros mais leves podem alcançar sobrevida média de 144 meses (12 anos) (3,4).
As principais manifestações clínicas associadas à doença são anemia, adenomegalias, hepatoesplenomegalia e sintomas relacionados ao aumento da proteína monoclonal, como neuropatia periférica, crioglobulinemia, doença por crioaglutininas e síndrome de hiperviscosidade (2,5). A hiperviscosidade pode se apresentar em até 30% dos casos com sintomas como borramento visual, cefaleia, vertigem, nistagmo e até sintomas mais graves como redução do sensório, confusão mental, acidente vascular cerebral e coma. Por esses motivos, a síndrome de hiperviscosidade pode ser considerada uma emergência médica, com indicação formal de realização de plasmaférese imediata. Já a crioglobulinemia se manifesta com sinais de vasculite, como fenômeno de Raynaud, urticária, púrpura, cianose e até necrose tecidual (2,5).
Para os pacientes sintomáticos recomenda-se tratamento quimioterápico (1,2,6). Não existe um esquema padrão bem definido na literatura, tanto nacional quanto internacional.