

# Nota Técnica 286461

Data de conclusão: 26/11/2024 11:05:15

## Paciente

---

**Idade:** 72 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** São Borja/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 3ª Vara Federal de Santa Maria

## Tecnologia 286461

---

**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):** 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 - tomar 4 cápsulas via oral uma vez ao dia, uso contínuo (solicitado primariamente por seis meses, podendo prolongar por mais tempo conforme resposta terapêutica).

**Uso contínuo?** -

**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. 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:** -

**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 a 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 (5). Entre seus efeitos adversos estão distúrbios da adesão plaquetária associados a sangramentos em mucosas e pele, fibrilação atrial e infecções particularmente pneumonias bacterianas e fúngicas.

A eficácia deste medicamento no tratamento de pacientes com LCM foi avaliada inicialmente em um ensaio clínico de fase 2 (6). 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%). As toxicidades mais graves foram neutropenia (16%), trombocitopenia (11%) e anemia (10%). Por ser um estudo de fase 2, 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 (6).

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 (7). 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 (IC95% 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 (8). 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.

<b>Item</b>	<b>Descrição</b>			<b>Quantidade</b>	<b>Valor Unitário*</b>	<b>Valor Anual</b>
IBRUTINIBE	140	MG	CAP13 caixas		R\$ 52.693,30	R\$ 685.012,90
	DURA	CT	FR			

\* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF,  $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$ . O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível. 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. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em janeiro de 2024 e com base na prescrição juntada ao processo foi calculado o custo de um ano de tratamento, apresentado na tabela acima.

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 em pacientes com LCM refratário ou recidivado. A custo-efetividade estimada para a realidade do Reino Unido foi de £ 49.849 por QALY, o que está acima do limiar aceitável naquele contexto. Ao final, recomenda o uso de ibrutinibe apenas para pacientes que tenham utilizado um único esquema prévio de tratamento e mediante acordo comercial com o fabricante [\(9\)](#).

A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canadá divulgou relatórios sobre o uso de ibrutinibe no LCM refratário ou recidivado e concluiu pelo benefício do tratamento, porém com os preços praticados não é uma alternativa custo-efetiva para o sistema de saúde deles [\(10\)](#). A razão incremental de custo efetividade estimada foi de CA\$ 260.000.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** aumento da sobrevida livre de progressão e melhor controle oncológico quando comparado com temsirolimus.

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

## Conclusão

---

**Tecnologia:** IBRUTINIBE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Existe um ensaio clínico randomizado controlado por terapia ativa (temsirolimus) demonstrando maior sobrevida livre de progressão e taxa de resposta ao tratamento com ibrutinibe, 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.

Em relação ao custo, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de

tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a 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. 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. Barista I, Romaguera JE, Cabanillas F. Mantle-cell lymphoma. *Lancet Oncol.* março de 2001;2(3):141–8.

3. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol.* agosto de 2017;92(8):806–13.

4. SE\_012\_Ibrutinibe\_LinfomaCelulasManto.pdf [Internet]. [citado 11 de junho de 2022]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Sintese\\_Evidencias/2016/SE\\_012\\_Ibrutinibe\\_Linfo maCelulasManto.pdf](http://conitec.gov.br/images/Sintese_Evidencias/2016/SE_012_Ibrutinibe_Linfo maCelulasManto.pdf)

5. 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](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)

6. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 8 de agosto de 2013;369(6):507–16.

7. 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.

8. 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.* agosto de 2018;32(8):1799–803.

9. 1 Recommendations | Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [citado 11 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502/chapter/1-Recommendations>

10. Imbruvica for Mantle Cell Lymphoma (relapsed/refractory) | CADTH [Internet]. [citado 20 de setembro de 2021]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/imbruvica-mantle-cell-lymphoma-relapsedrefractory>

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

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

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo médico informando o diagnóstico de linfoma não-Hodgkin de células do manto, diagnosticado em outubro de 2020. Fez inicialmente tratamento com quimioterapia (esquema R-CHOP: rituximabe, ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina e prednisona) por um ciclo, tendo ocorrido efeitos adversos. Posteriormente, optou-se pela realização do esquema rituximabe associado a bendamustina, totalizando quatro ciclos, encerrando-se em agosto de 2021. Atualmente, conforme laudo médico, a autora apresenta progressão de doença, comprometendo topografia de tonsilas e orofaringe, ocasionando estreitamento da via aérea, compressão extrínseca de tubas auditivas, apresentando redução da acuidade auditiva, além de dificuldades em deglutir alimentos, refletindo na perda ponderal e da performance clínica. Assim, por se tratar de pessoa idosa com múltiplas comorbidades não é possível tratamento com quimioterapia intensiva e é pleiteado tratamento com ibrutinibe. Apresenta, ainda, albinismo, hipertensão arterial sistêmica e câncer de pele tratado.

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 [\(1\)](#).

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 comprometimento local importante (como obstrução intestinal). Da mesma forma, a radioterapia é geralmente reservada para palição [\(1,3\)](#). No âmbito do Ministério da Saúde, não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento do LCM.