Nota Técnica 286461

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

Paciente

Idade: 73 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.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
IBRUTINIBE	140 MG CAP DURA CT FR	13 caixas	R$ 52.693,30	R$ 685.012,90

PLAS OPC X 120

* 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*(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 Canada? 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_LinfomaCelulasManto.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
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 paliação (1,3). No âmbito do Ministério da Saúde, não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento do LCM.