Nota Técnica 347753

Data de conclusão: 14/05/2025 17:03:46

Paciente

Idade: 54 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Uruguaiana/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo D do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 347753

CID: C85.1 - Linfoma de células B, não especificado

Diagnóstico: Linfoma de células B não especificado

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 140mg, uso contínuo. Tomar quatro comprimidos (560mg) uma vez ao dia, por seis meses e mantida conforme resposta clínica e hematológica (total de comprimidos por 6 meses: 720).

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: Entretanto, cabe salientar que os medicamentos oncológicos não estão previstos nos Componentes da Assistência Farmacêutica e não são fornecidos diretamente pelo SUS. Sua dispensação é feita pela rede credenciada habilitada em oncologia, que é ressarcida através da inclusão desses fármacos no procedimento de quimioterapia, registrado no sistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial). Dessa forma, cada prestador é responsável pela aquisição, padronização e prescrição dos medicamentos oncológicos

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.
Atualmente, não há ensaios clínicos randomizados publicados especificamente sobre o tratamento do linfoma esplênico da zona marginal. As opções de tratamento para pacientes sintomáticos baseiam-se em pequenos estudos prospectivos de fase II como monoterapia com rituximabe, esquemas de imunoquimioterapia e esplenectomia, conforme o perfil clínico do paciente e os recursos disponíveis (5).
Avaliou-se a eficácia e a segurança do ibrutinibe como monoterapia no estudo clínico de fase 2 (PCYC-1121), com 63 pacientes com linfoma da zona marginal recidivado ou refratário, previamente tratados com esquemas quimioterápicos associados ao rituximabe. Os pacientes receberam a medicação na dose de 560 mg/dia, em regime contínuo até a progressão da doença ou ocorrência de toxicidade. Os resultados demonstraram uma taxa de resposta global de 58%, com 10% de respostas completas. A duração mediana da resposta foi de 27,6 meses, e a sobrevida livre de progressão mediana foi de 15,7 meses. A mediana de sobrevida global não foi alcançada na análise interina. O perfil de segurança foi considerado aceitável, sem identificação de novos sinais de toxicidade (6).
No estudo multicêntrico retrospectivo, que avaliou a efetividade do ibrutinibe em monoterapia com 119 pacientes com linfoma da zona marginal recidivado ou refratário, que incluiu os subtipos esplênico, MALT e nodal. Todos os pacientes haviam sido tratados com rituximabe, isolado ou associado a esquema quimioterápico. A taxa de resposta global foi de 58%, com 17% de respostas completas. A sobrevida livre de progressão a mediana foi de 29 meses e a sobrevida global a mediana foi de 71,4 meses, com duração mediana da resposta de 36,8 meses (7).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total
IBRUTINIBE	140 MG CAP13 DURA CT FR PLAS OPC X 120		R$ 56.221,42	R$ 730.878,46

*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 abril de 2025 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 encerrou em julho de 2023 sua avaliação, informando que não seria possível realizar uma recomendação sobre ibrutinibe para o tratamento do linfoma da zona marginal porque a empresa não forneceu apresentação de evidências sobre a tecnologia (8).
A Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canada? divulgou relatórios sobre o uso de ibrutinibe no linfoma da zona marginal que necessita de terapia sistêmica e já receberam pelo menos uma terapia anterior baseada em anti-CD20. Concluiu-se pelo benefício do tratamento, porém com os preços praticados não é uma alternativa custo-efetiva para o sistema de saúde deles (9). A razão incremental de custo efetividade estimada foi de CA$ 260.000.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: não é possível estimar o benefício clínico esperado, uma vez que não existem estudos científicos de alta qualidade metodológica, como ensaios clínicos randomizados que sustentem essa afirmação de forma conclusiva.

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

Conclusão

Tecnologia: IBRUTINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Atualmente, não existem evidências científicas de boa qualidade metodológica apontando para um possível benefício em sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Não há ensaios clínicos randomizados do tratamento no cenário em tela.
Tratando-se de terapêutica de alto custo, esperaria-se correspondência direta entre valor a ser despendido com o tratamento e a magnitude e sustentabilidade do benefício clínico conferido. No entanto, considerando o benefício estimado e o custo elevado, mesmo na ausência de análises econômicas completas é adequado assumir que o medicamento apresenta um perfil de custo-efetividade muito desfavorável - ou seja, o benefício a ser ganho com a sua incorporação não ultrapassaria o benefício a ser 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.
Ainda, o impacto orçamentário da terapia pleiteado, mesmo em decisão isolada, é elevado,

com potencial de comprometimento de recursos públicos - recursos que são escassos e que são extraídos da coletividade, 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. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B [Internet]. 2014 [citado 18 de janeiro de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2014/ddt_linfomadifusob_26092014.pdf

2. Liu, L., Wang, H., Chen, Y., Rustveld, L., Liu, G., & Du, X. L. (2013). Splenic marginal zone lymphoma: a population-based study on the 2001-2008 incidence and survival in the United States. Leukemia & lymphoma, 54(7), 1380–1386. https://doi.org/10.3109/10428194.2012.743655.

3. Matutes, E., Oscier, D., Montalban, C., Berger, F., Callet-Bauchu, E., Dogan, A., Felman, P., Franco, V., Iannitto, E., Mollejo, M., Papadaki, T., Remstein, E. D., Salar, A., Solé, F., Stamatopoulos, K., Thieblemont, C., Traverse-Glehen, A., Wotherspoon, A., Coiffier, B., & Piris, M. A. (2008). Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. Leukemia, 22(3), 487–495. https://doi.org/10.1038/sj.leu.2405068

4. Uptodate. Splenic marginal zone lymphoma. Literature review current through: Mar 2025. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/splenic-marginal-zone-lymphoma. Acesso em: 7 abr. 2025.

5. Walewska R, Eyre TA, Barrington S, Brady J, Fields P, Iyengar S, et al. Guideline for the diagnosis and management of marginal zone lymphomas: A British Society of Haematology Guideline. Br J Haematol. 2024; 204(1): 86–107.https://doi.org/10.1111/bjh.19064

6. Zinzani PL, Flinn IW, Abella E, Trotman J, Gallamini A, Lubber R, et al. Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up from a multicenter, open-label, phase 2 study. Blood Adv. 2020;4(22):5773–5780. doi:10.1182/bloodadvances.2020002489.

7. Lunning MA, Vose JM, Nastoupil LJ, Veenstra J, Benson DM Jr, Evens AM, et al. Ibrutinib real-world experience in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. J Hematol Oncol. 2022;15(1):73. doi:10.1186/s13045-022-01316-1.

8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ibrutinib for treating relapsed or refractory marginal zone lymphoma [ID10525] – Discontinued appraisal [Internet]. London: NICE; [citado em 7 de abril de 2025]. Disponível em:

https://www.nice.org.uk/guidance/discontinued/gid-ta10525

9. Imbruvica (ibrutinib): Treatment for marginal zone lymphoma – Clinical and economic review. | CADTH [Internet]. [citado 7 abril de 2025]. Disponível em: https://www.cadth.ca/imbruvica-ibrutinib-treatment-marginal-zone-lymphoma

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, 52 de anos, apresenta laudo médico informando o diagnóstico de linfoma de células B não especificado, não-Hodgkin, do tipo linfoma esplênico da zona marginal, em agosto de 2021, no estágio IV que representa doença disseminada, com envolvimento visceral de órgãos além do baço (Evento 1, EXMMED5). Realizou um ciclo do esquema quimioterápico R-CHOP, que foi suspenso portoxicidade limitante (pancitopenia) e após foi submetido a esplenectomia. Apresenta progressão da doença, invasão da medula óssea, pancitopenia e infecções. (Evento 1, LAUDO6)
Os linfomas (Doença de Hodgkin e Linfomas não Hodgkin) constituem um grupo de doenças neoplásicas que se originam de células do sistema imunológico (1). O linfoma da zona marginal esplênica (LSM) é um subtipo raro de linfoma não Hodgkin de células B, representando 1% de todos os linfomas não Hodgkin. Geralmente se apresenta com esplenomegalia e linfocitose, caracterizado por um padrão de crescimento da zona marginal no baço (2).
Há poucos ensaios clínicos prospectivos em pacientes com este tipo de linfoma. Em sua maioria os dados sobre o tratamento são, em grande parte, de séries retrospectivas e da extrapolação da experiência em outros linfomas de células B, como em linfoma de célula do manto (3). Os dados referentes à eficácia de vários regimes provêm de ensaios clínicos nos quais pacientes com esse tipo de linfoma representavam uma minoria dos casos e de séries retrospectivas. A esplenectomia não é curativa e indicada em pacientes com suspeita de transformação de grandes células no baço (4).