Nota Técnica 348510

Data de conclusão: 15/05/2025 18:37:24

Paciente

Idade: 58 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Ivoti/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 B do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 348510

CID: C85.7 - Outros tipos especificados de linfoma não-Hodgkin

Diagnóstico: C85.7 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: Ibrutinibe tomar 04 comprimidos ao dia, totalizando 560mg, uma vez ao

dia, uso contínuo

Posologia: Ibrutinibe tomar 04 comprimidos ao dia, totalizando 560mg, uma vez ao dia, uso contínuo

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

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: Efetividade, eficácia e segurança:
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).
No linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), os tumores classificados no subgrupo de expressão gênica do tipo ativado de células B (ABC), mas não do tipo centro germinativo (GCB), demonstram dependência da sinalização crônica ativa do receptor de células B para sua viabilidade — uma via que pode ser inibida pelo ibrutinibe. Um estudo de fase III (Phoenix; NCT01855750) evidenciou benefício de sobrevida com a adição de ibrutinibe à quimioterapia padrão R-CHOP em pacientes mais jovens com LDGCB do subtipo não GCB, embora os mecanismos moleculares subjacentes a esse benefício ainda não estivessem completamente esclarecidos. A análise das biópsias dos participantes do estudo identificou três subtipos genéticos previamente descritos: MCD, BN2 e N1. Entre os pacientes com 60 anos ou menos tratados com a combinação de ibrutinibe e R-CHOP, a sobrevida livre de eventos em três anos foi de 100% nos subtipos MCD e N1, enquanto os pacientes com os mesmos subtipos tratados apenas com R-CHOP apresentaram taxas significativamente inferiores (42,9% e 50%, respectivamente) (6).
Por fim, para avaliar a segurança da combinação de ibrutinibe, rituximabe (anticorpo monoclonal que ataca células B), dexametasona (corticosteroide) e citarabina (quimioterápico), com os quimioterápicos cisplatina (R-DHAP) ou oxaliplatina (R-DHAOx), foi conduzido um estudo multicêntrico de fase 1b-II, com pacientes com Linfoma não Hodgkin de células B em recaída ou refratário elegíveis para transplante (7). A combinação de R-DHAP (rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina) com ibrutinibe foi associada a toxicidades significativas, incluindo problemas hematológicos, infecciosos e renais. Já o esquema R-DHAOx (substituindo a cisplatina por oxaliplatina) só pôde ser combinado com ibrutinibe em dose de 280 mg diários, administrado continuamente. A combinação de R-DHAP com ibrutinibe de forma intermitente também apresentou alta toxicidade. Apesar de haver uma justificativa científica sólida para a combinação do ibrutinibe com os esquemas R-DHAP ou R-DHAOx – já que ambos atacam as células B do linfoma por mecanismos diferentes – essa abordagem foi limitada pelos efeitos tóxicos importantes observados durante este estudo.
Custo:

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 maio 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: 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, além de existir risco com relação à segurança de seu uso combinado com rituximabe

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. Também destacamos que há estudo demonstrando questões de segurança importantes, com presença de efeitos tóxicos.
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: Conforme laudo médico, a paciente possui diagnóstico de Linfoma não Hodgkin de Zona Marginal desde setembro de 2020. Na ocasião do diagnóstico, apresentava sintomas como cefaléia, crises convulsivas e abaulamento do crânio. Exames de ressonância magnética revelaram espessamento das meninges e da calota craniana e o diagnóstico foi então confirmado por biópsia. Realizou tratamento quimioterápico o com o protocolo CVP + MADIT intratecal (Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona) e (Metotrexato, Citarabina e Dexametasona)) e concluiu o ciclo em março de 2021. Em reavaliação foi identificado pancitopenia e esplenomegalia e realizada esplenectomia em novembro de 2022, confirmando-se infiltração por linfoma. A paciente apresentou melhora clínica após o procedimento. Contudo, em outubro de 2023, houve recidiva da doença, confirmada por exames de imagem. Iniciou-se novo tratamento com protocolo CVP, finalizado em fevereiro de 2024. No entanto, o quadro mostrou-se refratário, com aparecimento de linfonodomegalias (aumento de linfonodos). Nova biópsia revelou transformação da doença para Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB). A paciente iniciou tratamento com o protocolo R-CHOP (Rituximabe, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisona), com resposta completa ao tratamento até setembro de 2024.
Nesse contexto foi indicado a introdução do medicamento ibrutinibe pleiteado.
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).