



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 343/2020

Vitória, 19 de março de 2021.

Processo nº [REDACTED]
impetrado por [REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas do Cartório da Vara da Fazenda Estadual de Vila Velha – MM. Juiz de Direito Dr. Aldary Nunes Junior – sobre o medicamento: **Ibrutinibe (Imbruvica®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial o autor teve o diagnóstico de linfoma não Hodgkin de células do manto Estágio IV B. Ressalta-se que foi realizada consolidação terapêutica com transplante autólogo de células tronco hematopoéticas em 16 de dezembro de 2020, porém paciente evolui com progressão precoce da doença de base 60 dias após transplante. Foi indicado tratamento com medicamento IBRUVICA(IBRUTINIB 560mg/dia.
2. Consta laudo médico em papel sem timbre, emitido em 16 de março de 2021 informando “paciente de 57 anos, possui diagnóstico de LINFOMA NÃO HODGKIN DE CÉLULAS DO MANTO CD20+ (CID-10: C85.7) Estadio IV B, através do exame Imuno-histoquímico de lesão em orofaringe de abril de 2020. Encontra-se em seguimento no Hospital Santa Rita de Cássia, sendo submetido a tratamento com 3 ciclos do protocolo RCHOP e 3 ciclos do protocolo RDHAP, apresentando status pós-tratamento de remissão completa. Realizada consolidação terapêutica com Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas em 16 de dezembro de 2020, porém paciente evolui com progressão precoce da doença de base 60 dias após o transplante.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Paciente segue tratamento no Hospital Santa Rita de Cássia, estando esgotadas as opções terapêuticas disponíveis no SUS, solicitando-se o fornecimento do medicamento IMBRUVICA (IBRUTINIB), no entanto o valor pago pela APAC (AUTORIZAÇÃO PARA PROCEDIMENTO DE ALTO CUSTO) não cobre os custos com a medicação. Apresenta indicação formal de terapia de resgate com IBRUTINIB na dose de 560MG/DIA, em caráter de URGÊNCIA, mediante risco de progressão da doença de base, com potencial risco de morte. Os resultados de eficácia do Ibrutinibe no tratamento do Linfoma não Hodgkin, de células do manto recidivado e refratário são bem estabelecidos cientificamente, conforme artigo em anexo.”

3. Constatam resultados de exames que comprovam o diagnóstico de Linfoma não Hodgkin de células do manto.
4. Consta prescrição do medicamento pretendido, emitida em papel sem timbre.
5. Constatam documentos que versam sobre o indeferimento da solicitação administrativa do Ibrutinibe para o paciente em questão.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Atenção Oncológica do SUS foi instituída através da **Portaria GM/MS nº 2439 de 08/12/2005 como a Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a serem implantadas em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão.**
2. A **Portaria SAS/MS nº 741, de 19 de dezembro de 2005**, atualizada pela Portaria SAS/MS nº 62, de 11 de Março de 2009, considerando a necessidade de garantir o acesso da população à assistência oncológica, definiu os serviços de atendimento a estes usuários, a saber:



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- 2.1 Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) é o hospital que possua condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos adequados à prestação de assistência especializada de alta complexidade para o diagnóstico definitivo e tratamento dos cânceres mais prevalentes no Brasil.
- 2.2 Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) é o hospital que possua as condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos, diagnóstico definitivo e tratamento de todos os tipos de câncer.
- 2.3 Centro de Referência de Alta Complexidade em Oncologia é o serviço que exerce o papel auxiliar, de caráter técnico, ao Gestor do SUS nas políticas de Atenção Oncológica.
3. **Os Serviços de Atendimento Oncológico tem como responsabilidade proporcionar Assistência Especializada e integral aos pacientes de câncer, atuando nas áreas de prevenção, detecção precoce, diagnóstico e tratamento de pacientes em acompanhamento, incluindo o planejamento terapêutico integral dos mesmos.**
4. De acordo com o Art. 14 Portaria SAS/MS nº 741/05: “As unidades e centros credenciados para prestar serviços assistenciais de alta complexidade em oncologia deverão submeter-se à regulação, fiscalização, controle e avaliação do Gestor estadual e municipal, conforme as atribuições estabelecidas nas respectivas condições de gestão”.
5. O atendimento destes pacientes pelos serviços oncológicos tem seu custeio financiado através do pagamento dos procedimentos realizados, incluídos nas Tabelas de Procedimento do SUS. O custo dos medicamentos antineoplásicos utilizados no tratamento de quimioterapia para tumores malignos está incluído no valor dos procedimentos contidos na Tabela.
6. A **Portaria SAS/MS nº 62, de 11 de março de 2009** estabelece que a Tabela de



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Habilitações de Serviços Especializados do Sistema do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde – SCNES define os complexos hospitalares e habilita os estabelecimentos de saúde de alta complexidade em oncologia.

DA PATOLOGIA

1. **Linfomas** são neoplasias malignas que se originam nos linfonodos (gânglios), muito importantes no combate às infecções. Os **Linfomas Não-Hodgkin** incluem mais de 20 tipos diferentes. O número de casos praticamente duplicou nos últimos 25 anos, particularmente entre pessoas acima de 60 anos por razões ainda não esclarecidas.
2. O **linfoma da célula do manto** corresponde a uma neoplasia de célula B madura, periférica ao linfoma centrocítico, centroblástico, subtipo centrocitóide e ao linfoma difuso de células pequenas, clivadas – grau intermediário.
3. Ele é considerado uma doença do homem idoso, cujas manifestações clínicas são linfadenomegalia generalizada, algumas vezes esplenomegalia maciça, manifestação em sangue periférico e predileção pelo acometimento do trato gastrintestinal por lesões polipoídes difusas. Setenta por cento dos pacientes são diagnosticados em estágio IV. Na maioria dos trabalhos publicados, observou-se sobrevida média global de 3 anos e sobrevida livre de doença de 1 ano, com poucos sobreviventes de longo tempo.

DO TRATAMENTO

1. A maioria dos linfomas é tratada com quimioterapia, radioterapia, ou ambos. A imunoterapia está sendo cada vez mais incorporada ao tratamento, incluindo anticorpos monoclonais e citoquinas, isoladamente ou associados à quimioterapia.
2. A quimioterapia consiste na combinação de duas ou mais drogas, sob várias formas de administração, de acordo com o tipo de **Linfoma Não-Hodgkin**. A radioterapia é usada, em geral, para reduzir a carga tumoral em locais específicos, para aliviar sintomas relacionados ao tumor, ou também para consolidar o tratamento



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- quimioterápico, diminuindo as chances de recaída em certos sítios no organismo mais propensos à recaída.
3. Em relação ao tratamento, o maior problema está em se atingir a remissão completa do linfoma. Os esquemas de quimioterapia combinada mais frequentemente utilizados são o CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) e o CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona). O percentual de resposta terapêutica varia de 60% a 80%, sendo que a resposta completa se dá em 30% a 60% dos casos. Um estudo que comparou a efetividade do CVP com o CHOP não demonstrou diferença na sobrevida global (84% vs. 88%) nem na sobrevida livre de falha terapêutica (41% vs. 58%) dos doentes.
 4. Esquemas mais agressivos têm sido testados, como o hyper- CVAD, que resultou em sobrevida livre de doença em 3 anos superior àquela obtida com CHOP (72% vs. 28%). Por sua vez, poliquimioterapia com Fludarabina, Mitoxantrona e Dexametasona (FND), associando-se ou não a ciclofosfamida, tem sido testada em pacientes com linfomas de baixo grau responsivos à quimioterapia, cujos resultados são promissores.
 5. Em relação aos linfomas agressivos, os estudos clínicos sugerem que a adição de Rituximab aos esquemas quimioterápicos pode ser útil no seu tratamento. No entanto, ressalta-se que os estudos demonstram que ainda não há um padrão de cuidados definidos para o tratamento de linfoma de células do manto refratário, e que o tratamento tende a combinar rituximabe com uma gama de opções de quimioterapia.

DO PLEITO

1. **Ibrutinibe (Imbruvica®)** - De acordo com a bula do medicamento registrada na ANVISA, é usado para tratar os seguintes cânceres do sangue em adultos:

- Linfoma de célula do manto (LCM): é indicado para o tratamento de pacientes adultos com LCM que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

rituximabe.

- Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC): é indicado para o tratamento de pacientes que apresentam Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC)
- Macroglobulinemia de Waldenström (MW): é indicado para o tratamento de pacientes com Macroglobulinemia de Waldenström (MW), que receberam no mínimo um tratamento anterior. Ainda indicado em combinação com rituximabe é indicado para o tratamento de pacientes com Macroglobulinemia de Waldenström não tratados anteriormente ou que receberam no mínimo um tratamento anterior.
- Linfoma de Zona Marginal (LZM): indicado para tratamento de pacientes com Linfoma de Zona Marginal, recidivado ou refratário, que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe e que requerem terapia sistêmica.
- Doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc): indicado para o tratamento de pacientes com doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc) que receberam pelo menos uma linha de terapia sistêmica.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. Primeiramente, cabe esclarecer que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, denominados de UNACON's e CACON's, conforme Portaria SAS/MS nº 741, de 19 de dezembro de 2005, é que são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, **padronizam, adquirem e fornecem**, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento.
2. **Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado,**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

com ou sem fins lucrativos.

3. Todo o custeio das despesas relacionadas ao tratamento é financiado através do pagamento dos procedimentos incluídos nas Tabelas de Procedimento do SUS, estando o custo com o fornecimento de medicamentos oncológicos, incluído no valor dos referidos procedimentos.
4. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não referem medicamentos, mas, sim, indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descritos e independentes de esquema terapêutico utilizado, cabendo reforçar ainda que a responsabilidade pela padronização dos medicamentos é dos estabelecimentos habilitados em Oncologia e a prescrição, prerrogativa do médico assistente do paciente, conforme conduta adotada naquela instituição, cabendo ao CACON/UNACON a gestão dos seus recursos no sentido de disponibilizar o tratamento necessário ao paciente.
5. Portanto, os CACON'S, são unidades hospitalares públicas ou filantrópicas que dispõem de todos os recursos humanos e tecnológicos necessários à assistência integral do paciente de câncer, sendo responsáveis pela confirmação diagnóstica dos pacientes, estadiamento, assistência ambulatorial e hospitalar, atendimento das emergências oncológicas e cuidados paliativos, e inclusive, pelo fornecimento de todos os medicamentos necessários aos pacientes portadores de câncer. Para tanto, há a necessidade de inserção do paciente em unidade de atendimento do SUS, pertencente à Rede de Atenção Oncológica, para haver acesso ao tratamento oncológico.
6. **No presente caso, os documentos remetidos a este Núcleo informam que o paciente encontra-se em tratamento no Hospital Santa Rita de Cássia que é credenciado com CACON, no entanto, não é possível afirmar que o tratamento ora pleiteado tenha sido prescrito por profissional do corpo clínico do mesmo, pois os documentos médicos juntados aos autos, que solicitam**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

o medicamento Ibrutinibe (Imbruvica®), foram emitidos em papel sem timbre.

7. Na documentação remetida a este Núcleo consta informação de que “paciente de 57 anos, possui diagnóstico de LINFOMA NÃO HODGKIN DE CÉLULAS DO MANTO CD20+ (CID-10: C85.7) Estadio IV B, através do exame Imuno-histoquímico de lesão em orofaringe de abril de 2020. Encontra-se em seguimento no Hospital Santa Rita de Cássia, sendo submetido a tratamento com 3 ciclos do protocolo RCHOP e 3 ciclos do protocolo RDHAP, apresentando status pós-tratamento de remissão completa. Realizada consolidação terapêutica com Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas em 16 de dezembro de 2020, porém paciente evolui com progressão precoce da doença de base 60 dias após o transplante. Paciente segue tratamento no Hospital Santa Rita de Cássia, estando esgotadas as opções terapêuticas disponíveis no SUS, solicitando-se o fornecimento do medicamento IMBRUVICA (IBRUTINIB), no entanto o valor pago pela APAC (AUTORIZAÇÃO PARA PROCEDIMENTO DE ALTO CUSTO) não cobre os custos com a medicação. Apresenta indicação formal de terapia de resgate com IBRUTINIB na dose de 560MG/DIA”.
8. Em relação ao medicamento pleiteado **Ibrutinibe (Imbruvica®)**, informamos que, na bula registrada e aprovada na Anvisa consta a indicação para o tratamento da condição que aflige o Requerente, qual seja Linfoma de célula do manto (LCM) em pacientes adultos com LCM que **receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe.**
9. A segurança e eficácia de Ibrutinibe (Imbruvica®) foi demonstrada em um estudo de fase 3 randomizado, aberto, multicêntrico incluindo 280 pacientes com LCM que receberam pelo menos um tratamento prévio (Estudo MCL3001). Pacientes foram randomizados 1:1 para receber tanto Imbruvica® via oral, 560 mg uma vez ao dia em um ciclo de 21 dias, ou temsirolimo por via intravenosa na dose de 175 mg dos dias 1, 8, 15 do primeiro ciclo, seguido por 75 mg nos dias 1, 8, 15 de cada ciclo de 21 dias subsequente. O tratamento em ambos os braços continuou até a progressão da doença



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

ou toxicidade inaceitável. A idade mediana foi de 68 anos (variação, 34 a 88 anos), 74% eram homens e 87% eram caucasianos. O tempo mediano desde o diagnóstico foi de 43 meses e o número mediano de tratamentos prévios foi 2 (variação, 1 a 9 tratamentos), incluindo 51% com quimioterapia prévia de alta dose, 18% com bortezomibe prévio, 5% com lenalidomida prévia e 24% com transplante de células-tronco prévio. Na visita basal, 53% dos pacientes tiveram doença volumosa (≥ 5 cm), 21% tinham pontuação de alto risco pelo Índice de Prognóstico Internacional simplificado (MIPI), 60% tinham doença extranodal e 54% tinham envolvimento de medula óssea na triagem. Sobrevida livre de progressão (SLP) conforme avaliado pelo CRI (Comitê de Revisão Independente) de acordo com os critérios revisados do IWG de linfoma não Hodgkin (LNH) demonstraram uma redução estatisticamente significativa de 57% no risco de morte ou progressão para pacientes no braço de Imbruvica®.

10. Ressaltamos que em Parecer, o NICE (National Institute for Health and Care Excellence da Inglaterra) reviu os dados disponíveis sobre a eficácia clínica e custo de Ibrutinibe e **concluiu que são necessários estudos mais robustos que comparem o ibrutinibe com a quimioterapia padrão mais rituximabe.**
11. Assim, apesar de ser pertinente a realização de posteriores estudos prospectivos randomizados para determinação da eficácia e segurança a longo prazo, entende-se que o medicamento Ibrutinibe tem se apresentado como terapêutica promissora na prática clínica, sendo a responsabilidade pela utilização para cada caso específico de exclusiva responsabilidade do médico prescritor.
12. Frente aos fatos acima expostos, **considerando que os documentos de origem médica remetidos a este Núcleo e que contemplam o medicamento pleiteado foram emitidos em papel sem timbre, ou seja considerando a ausência de documentos comprobatórios com informação formal que o paciente está em tratamento em uma unidade credenciada como CACON,** conclui-se que para receber o tratamento necessário para a patologia que o acomete, no



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

SUS, é imprescindível que o paciente, esteja cadastrado e em tratamento em uma unidade credenciada como CACON/UNACON, a quem cabe a definição do tratamento necessário, e por conseguinte sua disponibilização.

13. **Reforçamos que, caso o paciente esteja comprovadamente inserido em um CACON/UNACON e o tratamento tenha sido prescrito por corpo clínico da referida instituição, compete à mesma a disponibilização de todo o tratamento necessário.**
14. Por fim, pontuamos acerca da viabilidade financeira que, ao se cadastrar como CACON/UNACON as instituições de saúde têm ciência de que pode haver a necessidade de disponibilizar medicamentos não contemplados em Protocolos do Ministério da Saúde (sem APAC específica) ou medicamento de alto custo cuja aquisição não é centralizada, devendo o próprio CACON/UNACON **gerir os recursos recebidos pelas APACs**, sendo que, qualquer discussão neste âmbito deva se dar entre o CACON/UNACON e o Ministério da Saúde intermediado pela Secretaria de Estado da Saúde, sem prejuízo aos pacientes.
15. **Por fim, esclarecemos que caso o paciente esteja em tratamento pelo Plano de Saúde, entende-se que cabe ao mesmo o custeio de todo o tratamento, incluindo os medicamentos prescritos pelo médico assistente.**





Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

REFERÊNCIAS

FUCHS, Flávio Danni; WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria Beatriz Cardoso. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2004. p. 263-264.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1998. Rio de Janeiro, 1998. Disponível em: <<http://www.inca.org.br/epidemiologia/estimativa98/index.html>>. Acesso em: 22 de março de 2021.

Bula do medicamento registrada no EMEA. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141021129815/anx_129815_pt.pdf>. Acesso em: 22 de março de 2021.

Registro do medicamento junto ao FDA. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/205552s007lbl.pdf>. Acesso em 22 de março de 2021.

Bula do medicamento registrada na ANVISA. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1038382018&pIdAnexo=10451291>. Acesso em: 22 de março de 2021.

CCATES. CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE – Faculdade de Farmácia UFMG. **Ibrutinibe para tratamento de células do manto – síntese de evidências SE 12/2016**. Belo Horizonte, agosto 2016.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Disponível em: <http://www.ccates.org.br/content/pdf/PUB_1492434762.pdf>. Acesso em: 22 de março de 2021.

Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag497/documents/appraisal-consultation-document>>. Acesso em: 22 de março de 2021.

.