



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

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 1480/2020

Vitória, 21 de dezembro de 2020.

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por [REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 5ª Vara da Fazenda Pública Estadual e Municipal de Vitória – MM. Juiz de Direito Dr. Ubirajara Paixão Pinheiro – sobre o medicamento: **Brentuximabe vedotina**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a Inicial, em julho de 2013, a Autora foi diagnosticada com Linfoma de células T periférico (CID10: C84.4), tendo realizado tratamento com 9 ciclos de CHOP até abril de 2014, quando foi reavaliada e encaminhada para mais 6 ciclos de ICE e mais 4 ciclos de ICE em julho de 2015. No ano de 2017, a Autora apresentou quadro ainda mais agravado da doença, tendo sido prescrito tratamento com 6 ciclos de RCHOEP e iniciado o uso do medicamento RITUXIMAB, de manutenção a cada 2 meses, durante o período de 01/11/2017 a 18/03/2019. No início do ano de 2020, a Autora apresentou lesões de pele, nodulares, pruriginosas difusas, realizada biópsia da lesão, teve-se como resultado Linfoma de Células T Periféricas, com índice de proliferação em torno de 60%. A condição atual de saúde da autora demanda, segundo orientação médica, demanda o uso contínuo no prazo de 21 (vinte e um dias), por 16 ciclos, do seguinte medicamento: BRENTUXIMABE VEDOTINA 1,8mg/kg, via intravenosa, conforme relatório médico subscrito pela Dra. Samara Fioroti Lodi - CRM ES 12752/RQE 11609 - Santa Casa de Misericórdia de Vitória /ES .



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

2. Às fls 41 consta laudo médico emitido em 09/12/20 pela Dra. Samara Fioroti Lodi, do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, contendo as seguintes informações: paciente com 55 anos, sem comorbidades prévias, com diagnóstico de Linfoma Folicular em julho de 2013 com alta carga tumoral e presença de sintomas B (febre, emagrecimento, sudorese noturna), realizou tratamento com 9 ciclos de CHOP até abril de 2014. Reavaliado doença e verificado doença refratária. Optado na época, pelo então, médico assistente por 6 ciclos de ICE sendo novamente refratária e evoluindo com leucemização da doença. Recebeu então mais 4 ciclos de ICE com término em julho de 2015. Apresentou em 2017 piora novamente da doença, sendo necessário uso de RCHOEP por mais 6 ciclos e iniciado Rituximab de manutenção a cada 2 meses por um período que variou de 01/11/2017 até 18/03/2019, mantendo assim, a doença controlada e sem nova necessidade de tratamento. No início de 2020 paciente apresentou lesões de pele, nodulares, pruriginosas difusas, principalmente em couro cabeludo, tórax, membros superiores e inferiores e região dorsal. Foi realizado biópsia de lesão com resultado de exame imuno-histoquímico sugestivo de Linfomas de Células T Periférico com índice de proliferação em torno de 60%. Relata ainda que a paciente tem indicação de usar Brentuximabe Vedotina, 1,8 mg/Kg, via intravenosa, a cada 21 dias, por 16 ciclos. Tal necessidade sustenta-se no fato de que esta medicação resulta em superior resposta clínica, maior chance de sobrevida livre de doença e sobrevida global. Não há disponibilidade de medicação similar e/ou genérica para tal situação disponível no SUS para a indicação acima. O custo do tratamento proposto não é viável em nosso centro de tratamento, considerando o modelo atual de repasse do Sistema Único de Saúde para centros de alta complexidade em oncologia (CACON). O medicamento possui estudos clínicos que justificam seu uso pela eficácia, os quais serão encaminhados em anexo. Justifica-se urgência na liberação da medicação, tendo em vista que trata-se de doença oncológica grave e refratária e na qual a ausência de tratamento adequado pode levar à progressão da doença e óbito.
3. Consta prescrição do medicamento Brentuximabe vedotina, emitida em receituário do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitoria, emitida em 09/12/20, pela médica



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

supracitada.

4. Consta resultado de exame histopatológico com a conclusão de **neoplasia linfoproliferativa (linfoma não Hodgkin de alto grau)**.
5. Consta resultado de estudo imuno-histoquímico com achados sugestivos de **linfoma de células T periféricas sem outras especificações**.

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:

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.



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

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 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.

7. **PORTARIA Nº 63, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2013** torna pública a decisão de incorporar o rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1ª e 2ª linha no Sistema Único de Saúde – SUS.

Art. 1º Fica incorporado o rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1ª e 2ª linha no Sistema Único de Saúde (SUS).



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

DA PATOLOGIA

1. **Linfomas** são neoplasias malignas que se originam nos linfonodos (gânglios), muito importantes no combate às infecções. A denominação “linfoma não Hodgkin” (LNH) consiste em uma série de tumores sólidos dos órgãos linfoides, derivados tanto de células progenitoras quanto dos linfócitos B e T maduros.

2. Segundo a Organização Mundial de Saúde os linfomas podem ser classificados de acordo com o modo de apresentação e quanto à gravidade em linfomas indolentes ou de baixo grau e em linfomas agressivos ou de alto grau. Os linfomas indolentes ou de baixo grau têm apresentação insidiosa, cursando com crescimento lento de linfonodos, fígado e baço ou com redução das células sanguíneas (citopenias). **O linfoma não Hodgkin (LNH) de células T periféricas é um tumor classificado como de alto grau ou agressivo.** Já os linfomas de alto grau (agressivos) em geral se apresentam de maneira aguda ou subaguda, através do surgimento de massas, de sintomas sistêmicos, como febre, suor noturno, perda de peso e/ ou níveis plasmáticos elevados de desidrogenase láctica ou ácido úrico.

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 quimioterápico, diminuindo as chances de recaída em certos sítios no organismo mais propensos à recaída.

3. O linfoma não Hodgkin (LNH) de células T periféricas é um tumor classificado como de alto grau ou agressivo. Os pacientes portadores de LNH agressivo têm prognóstico ruim



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

sem tratamento (meses de sobrevida). Entretanto, o tratamento com o regime terapêutico denominado CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) ou outro regime quimioterápico similar, pode permitir que 35-45% dos pacientes estejam livre da doença por até quatro anos. O transplante autólogo de células hematopoiéticas (transplante de medula óssea) não é recomendado como tratamento de primeira linha porque aumenta significativamente a morbidade dos pacientes e leva à mesma sobrevida daqueles submetidos à quimioterapia. Já nos pacientes com doença recidivada ou refratária, o transplante de células hematopoiéticas é o único tratamento com possibilidade de aumentar a sobrevida. Administra-se quimioterapia sistêmica em altas doses visando preparar o paciente para o transplante. Para os pacientes que não são candidatados a transplante, o tratamento é apenas paliativo.

4. Imunoterapias, particularmente interferon, anticorpos monoclonais, citocinas e vacinas tumorais estão sendo submetidos a estudos clínicos para determinar sua eficácia nos Linfomas Não-Hodgkin. Para algumas formas específicas de linfoma, um dos anticorpos monoclonais já desenvolvidos, denominado Rituximab, mostra resultados bastante satisfatórios, principalmente quando associada à quimioterapia.

DO PLEITO

1. O **brentuximabe vedotina** é um Conjugado Anticorpo-Droga (CAD) composto por um anticorpo monoclonal dirigido para CD30 (imunoglobulina G1 (IgG1) quimérica recombinante produzida por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês) que está ligado covalentemente ao agente anti microtúbulo monometil auristatina E. O brentuximabe vedotina libera um agente antineoplásico, seletivamente em células tumorais que expressam CD30, resultando em morte celular por apoptose. Os dados não clínicos sugerem que a atividade biológica de brentuximabe vedotina resulta de um processo de múltiplas etapas.

1.1 Segundo a bula do medicamento disponível no site da Anvisa, é indicado para o



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

tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ recidivado ou refratário: após transplante autólogo de células-tronco (TACT) ou após pelo menos dois tratamentos anteriores, quando o TACT ou poliquimioterapia não for uma opção de tratamento. É indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma anaplásico de grandes células sistêmico (LAGCs) recidivado ou refratário. É indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma anaplásico de grandes células sistêmico (LAGes) não tratados previamente, ou outros linfomas de células T periféricas (LCTP) CD30+, em combinação com ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP), para o tratamento de pacientes adultos com linfoma anaplásico de grandes células sistêmico (LAGes) recidivado ou refratário e para o tratamento de pacientes adultos com linfoma anaplásico de grandes células cutâneo primário ou micose fungoide que expressam CD30+ que receberam terapia sistêmica prévia.

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, 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



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

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, pode-se inferir que a paciente está sendo acompanhada e em tratamento no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, credenciado pelo Ministério da Saúde para tratamento de câncer pelo SUS a quem cabe a disponibilização de todo o tratamento necessário ao paciente, de forma INTEGRAL e INTEGRADA independente do valor individual.**

7. Quanto ao medicamento pleiteado, informamos que a segurança e eficácia do **Brentuximabe vedotin** em pacientes com linfoma não Hodgkin de células T periféricas foram avaliadas em estudos não controlados, geralmente relatos de casos, que constituem evidências muito frágeis. Entre estes estudos, destacamos a publicação de Horwitz et al² que trata-se de um estudo fase II, aberto, que incluiu 34 portadores de linfoma não Hodgkin.



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

Entre os pacientes incluídos no estudo, 13 eram portadores de linfoma não Hodgkin de células T periféricas CD 30 positivo. Brentuximabe vedotina foi administrado a cada 3 semanas na dose de 1,8mg/kg até que houvesse progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A mediana de idade foi 64 anos. Dos 34 pacientes, 8 atingiram remissão completa. Para o subgrupo de pacientes portadores de linfoma não Hodgkin de células T periféricas CD 30 positivo, 5 evoluíram com remissão completa. O tempo livre de progressão foi de 6,7 meses. Entre os eventos adversos observados neste estudo fase II relacionados ao uso do brentuximabe vedotin, há o risco de encefalopatia com manifestações neurológicas.

8. Não foram identificados ensaios clínicos randomizados ou estudos comparativos/controlados que permitam definir um tratamento padrão para o linfoma de células T periféricas recidivante, não sendo possível apontar superioridade de um regime de quimioterapia sobre os demais. Ou seja, não há estudos com qualidade metodológica que possam dar suporte ao uso do brentuximabe no tratamento de linfomas não Hodgkin de células T periféricas. O melhor estudo disponível se trata de estudo de fase II com muitas limitações metodológicas, inclusive com pequeno número de participantes, tratando-se de evidência muito frágil tanto para avaliação eficácia quanto para avaliação segurança desta intervenção.

9. Cabe ressaltar que a agência reguladora do Reino Unido, NICE (National Institute for Health and Care Excellence), não recomenda o brentuximabe vedotin no tratamento do linfoma não-Hodgkin de células T periféricas.

10. Na documentação médica juntada aos autos consta que a paciente possui 55 anos e sem comorbidades prévias, com diagnóstico de Linfoma Folicular em julho de 2013 com alta carga tumoral e presença de sintomas B (febre, emagrecimento, sudorese noturna), realizou tratamento com 9 ciclos de CHOP até abril de 2014. Reavaliado doença e verificado doença refratária. Optado na época, pelo então médico assistente, por 6 ciclos de ICE sendo novamente refratária e evoluindo com leucemização da doença. Recebeu então mais 4 ciclos de ICE com término em julho de 2015. Apresentou em 2017 piora novamente da doença, sendo necessário uso de RCHOEP por mais 6 ciclos e iniciado Rituximab de manutenção a cada 2 meses por um período que variou de 01/11/2017 até 18/03/2019, mantendo assim, a



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

doença controlada e sem nova necessidade de tratamento. No início de 2020 paciente apresentou lesões de pele, nodulares, pruriginosas difusas, principalmente em couro cabeludo, tórax, membros superiores e inferiores e região dorsal. Foi realizado biópsia de lesão com resultado de exame imuno-histoquímico sugestivo de Linfomas de Células T Periférico com índice de proliferação em torno de 60%.

11. Frente ao exposto, diante do quadro clínico da paciente, tratamentos prévios sem sucesso, e considerando que o medicamento requerido não é capaz de mudar o prognóstico da paciente e de não haver evidência de claro benefício global em termos de sobrevida com o uso do medicamento pleiteado, necessitando de estudos mais robustos e com melhor qualidade metodológica, esclarecemos que neste caso a responsabilidade pela utilização do medicamento pleiteado é de exclusiva responsabilidade do médico prescritor.

12. Assim, considerando que o tratamento oncológico pelo SUS, é de responsabilidade dos hospitais cadastrados como CACON/UNACON do estado, no caso em tela, o Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória e, por fim, considerando que a prescrição do Brentuximabe é originada desse hospital, conclui-se que compete a esta instituição a disponibilização do tratamento da paciente, de forma INTEGRAL e INTEGRADA, que inclui aquisição e fornecimento de medicamentos necessários, independente do seu valor.

13. Pontuamos, por fim, acerca da viabilidade financeira que, ao se cadastrar como CACON 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 gerir os recursos recebidos pelas APACs, sendo que, qualquer discussão neste âmbito deva se dar entre o CACON e o Ministério da Saúde, intermediado pela Secretaria de Estado da Saúde, sem prejuízo ao tratamento oncológico necessário aos pacientes.





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

REFERÊNCIAS

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 21 dezembro 2020.

ANVISA. Bula do medicamento Adcetris®. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12434862016&pIdAnexo=3096700>. Acesso em 21 dezembro 2020.

Nota técnica NATS-HC/UFGM. Bretuximabe Vedotin no tratamento do Linfoma não-Hodgkin de células T periféricas recidivante. Disponível em: <https://bd.tjmg.jus.br/jspui/bitstream/tjmg/8843/1/NT%2041%20-%202017%20NATS%20Bretuximabe%20Vedotin%20no%20tratamento%20do%20Linfoma%20T%20recidivante.pdf>. Acesso em 21 dezembro 2020.

Nota técnica 4604. Disponível em: <https://www.cnj.jus.br/e-natjus/notaTecnica-dados-pdf.php?output=pdf&token=nt:4604:1603717680:30f6ab91d4832a9d507af1f2667c8853e827e1ca75fdd4692a51d366bdo3b14e>. Acesso em 21 dezembro 2020.

Tratamento do Linfoma Não Hodgkin de Célula T. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamento-do-linfoma-nao-hodgkin-de-celula-t/7785/311/>. Acesso em 21 dezembro 2020.