



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

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 855/2020

Vitória, 29 de junho de 2020.

Processo n^o [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 1^a Vara de Ibirapu – MM. Juiz de Direito Dr. Gedeon Rocha Lima Júnior – sobre o medicamento: **Ibrutinibe (Imbruvica®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial a paciente necessita do medicamento Ibrutinibe 140 mg – 4 cápsulas/dia, para tratamento do Linfoma das células do manto (CID-10 C83.1). De acordo com os documentos acostados, a paciente já realizou tratamento em 2016 com o protocolo RCHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona), tendo obtido boa resposta, porém recidivou da doença com o aumento significativo dos nódulos subcutâneos e linfonomegalias. Em dezembro de 2019, a equipe médica optou pelo protocolo RDHAP (rituximabe, dexametasona, citarabina, cisplatina), todavia a paciente mais uma vez apresentou piora no seu quadro médico, tendo apresentado ainda toxicidade renal. Em 2020, foi realizado o protocolo HYPER CVAD, no entanto, ainda há progressão da moléstia, sendo então, diante o seu quadro clínico, necessário o uso do Ibrutinibe 140mg – 4 cápsulas/dia, para o tratamento oncológico. Consta que o Estado negou o medicamento, informando que as unidades hospitalares habilitadas como UNACON/CACON são responsáveis pelo atendimento e dispõem de todos os recursos humanos e tecnológicos necessários à assistencial integral do paciente de câncer e fornecimento de todos os medicamentos utilizados no



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

- tratamento oncológico, e que o médico deve fazer o requerimento do medicamento através do subsistema APAC (autorização de procedimentos de alta complexidade), para o ressarcimento a unidade pelo Gestor Federal (Ministério da Saúde).
2. Consta documentos que versam sobre o indeferimento da solicitação administrativa do Ibrutinibe para a paciente em questão.
 3. Às fls. não numeradas consta laudo médico em papel sem timbre, emitido em 27 de maio de 2020 pela Dra. Priscas A. S. B. Amorim Matos, com informação de paciente com 61 anos que apresenta diagnóstico de linfoma de células do manto e as demais informações supracitadas no tópico 1, e finalizando que, em virtude da refratariedade aos protocolos realizados (4 linhas de tratamento) e inclusive com progressão de adenomegalias a profissional acredita que a paciente pode ter grande benefício com o quimioterápico Ibrutinibe.
 4. Às fls. seguinte consta receituário médico em papel timbrado do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes – emitido em 01/04/2020 pela mesma médica emissora do laudo acima, com prescrição do medicamento ora pleiteado.
 5. Consta outros documentos de origem médica em papel timbrado do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes com encaminhamento da paciente ao serviço de vacina e ao ambulatório do Dr. Marcos Daniel.
 6. Consta encaminhamento à Farmácia Cidadã de Vila Velha, prescrição de Ibrutinibe, formulário para prescrição de medicamentos não padronizados e LME com solicitação do medicamento para a paciente em questão, emitidos pelo Dr. Marcos Daniel de Deus Santos CRM-ES 5301.
 7. Consta documentos da Prefeitura de Ibirapu e da SESA com informações sobre a Atenção Oncológica no SUS.



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

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.
 - 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**



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

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.

DA PATOLOGIA

1. 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.
2. 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.



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

DO TRATAMENTO

1. 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, doxorubicina, 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.
2. 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.
3. 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 rituximabe.



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

- 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.** 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.



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

2. Todo o custeio das despesas relacionadas ao tratamento é financiado através do pagamento dos procedimentos incluídos nas Tabelas de Procedimento do SUS – Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), estando o custo com o fornecimento de medicamentos oncológicos, incluído no valor dos referidos procedimentos, podendo esse valor ser inferior aos gastos necessários para um determinado paciente ou muito superior (havendo uma “sobra” de recursos financeiros em alguns casos).
3. **No presente caso, consta receituário médico com prescrição do medicamento Ibrutinibe em papel timbrado do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, o qual é credenciado como UNACON, a quem cabe todo o tratamento necessário ao paciente, de forma INTEGRAL e INTEGRADA, que inclui aquisição e fornecimento de medicamentos necessários, independente do seu valor.**
4. Na documentação remetida a este Núcleo consta informação de que “a paciente já realizou tratamento em 2016 com o protocolo RCHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona), tendo obtido boa resposta, porém recidivou da doença com o aumento significativo dos nódulos subcutâneos e linfonodomegalias. Em dezembro de 2019, a equipe médica optou pelo protocolo RDHAP (rituximabe, dexametasona, citarabina, cisplatina), todavia a paciente mais uma vez apresentou piora no seu quadro médico, tendo apresentado ainda toxicidade renal. Em 2020, foi realizado o protocolo HYPER CVAD, no entanto, ainda há progressão da moléstia, sendo então, diante o seu quadro clínico, necessário o uso do Ibrutinibe 140mg – 4 cápsulas/dia, para o tratamento oncológico”.
5. 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.**



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

6. 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 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®.
7. 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.**
8. 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



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

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: 29 jun 2020.

Bula do medicamento registrada no EMEA. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141021129815/anx_129815_pt.pdf>. Acesso em: 29 jun 2020.

Registro do medicamento junto ao FDA. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/205552s007lbl.pdf>. Acesso em: 29 jun 2020.

Bula do medicamento registrada na ANVISA. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1038382018&pIdAnexo=10451291>. Acesso em: 29 jun 2020.

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. Disponível em: <http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1492434762.pdf>. Acesso em: 29 jun 2020.

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: 29 jun 2020.