



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT Nº 0358/2018

Rio de Janeiro, 09 de maio de 2018.

Processo nº 5000084-90.2018.4.02.5108
ajuizado por [REDACTED]
neste ato representada por [REDACTED]
[REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 1ª **Vara Federal** de São Pedro da Aldeia, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Ibrutinibe 140mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documento médico do Hospital Federal da Lagoa (pdf: 1_OUT3_fls. 2 e 3), emitido em 24 de abril de 2018 pelas médicas [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]) e [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]), a Autora, 23 anos, foi diagnosticada com **Leucemia Linfocítica Crônica** após biópsia de amígdala e medula óssea em março de 2018. A Autora apresenta linfonodomegalias generalizadas, aumento importante amigdaliano, hepatoesplenomegalia e hiperleucocitose. Além disso, apresentava emagrecimento importante e febre diária. Como suas linfonodomegalias cervicais eram de grande volume (maior que 10cm) e o aumento amigdaliano também muito significativo, havia risco de compressão iminente de via aérea e insuficiência respiratória aguda. Foi então tratada com esquema de quimioterapia de urgência com corticoide e ciclofosfamida com pouca resposta. Evoluiu com piora progressiva das linfonodomegalias e da linfocitose e foi então tratada com esquema de poliquimioterapia de primeira linha para Leucemia Linfocítica Aguda em pacientes jovens composta por Rituximabe + Fludarabina + Ciclofosfamida. Mais uma vez houve resposta bastante frustra ao tratamento e rápida progressão da doença. Como se trata de paciente muito jovem, com comportamento atípico da doença, demonstrado por tamanha agressividade e refratariedade ao tratamento, foi optado por pesquisar possíveis alterações genéticas e moleculares que justificassem tal apresentação. Foi detectada a deleção do cromossomo 17 (del 17p) pela técnica de FISH. A presença da deleção do cromossomo 17 justifica tanto a agressividade quanto a refratariedade à quimioterapia instituída. Já é bem estabelecido tanto na literatura quanto clinicamente que estes pacientes devem ser tratados com inibidor da tirosina kinase de Bruton – Ibrutinibe (única droga desta classe disponível no Brasil), sendo este o único tratamento eficaz nestes pacientes. O não tratamento adequado poderá levar à rápida progressão da doença e consequente óbito. O tratamento é feito com 3 comprimidos/ dia (comprimido 140mg = 420mg/dia), uso contínuo até falha ou progressão da doença, ou até que a Autora seja submetida a um transplante alogênico de medula óssea. A médica assistente ainda ressaltou que os pacientes que vêm sendo tratados com **Ibrutinibe**, mesmo com a deleção do cromossomo 17p, vêm apresentando boas respostas. Foi destacado também que a Autora só poderá ser encaminhada e submetida ao transplante de medula óssea se a doença de base estiver sob controle. Foi



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIAMENTO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

citada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): C91.1 – Leucemia linfocítica crônica.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Portaria de Consolidação nº 3/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, e suas alterações, estabelece diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. A Portaria de Consolidação nº 1/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, e suas alterações, alterada pela Portaria nº 3.881, de 28 de dezembro de 2017, determina a Relação Nacional de Ações e Serviços de Saúde (RENASES) no âmbito do SUS e dá outras providências.
3. A Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do SUS e as diretrizes para a organização das suas linhas de cuidado são estabelecidas pela Portaria de Consolidação nº 3/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, e suas alterações.
4. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, cuja alteração mais recente foi estabelecida pela Portaria GM/MS nº 702, de 21 de março de 2018, institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do SUS.
5. A Política Nacional de Regulação do SUS é determinada pela Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada por diversas Portarias, sendo a mais recente a Portaria GM nº 702, de 21 de março de 2018.
6. A Portaria nº 886/SAS/MS, de 17 de setembro de 2015 altera o prazo estabelecido no parágrafo único do art. 11, nos §2º e §3º do art. 45 e no parágrafo único do art. 46 da Portaria nº 140/SAS/MS, de 27 de fevereiro de 2014, que redefine os critérios e parâmetros para organização, planejamento, monitoramento, controle e avaliação dos estabelecimentos de saúde habilitados na atenção especializada em oncologia e define as condições estruturais, de funcionamento e de recursos humanos para a habilitação destes estabelecimentos no âmbito do SUS.
7. A Portaria nº 821/SAS/MS, de 9 de setembro de 2015 alterou a Portaria nº 346/SAS/MS, de 23 de agosto de 2008, que define os critérios de autorização dos procedimentos de radioterapia e de quimioterapia da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/ Próteses e Materiais do SUS.
8. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, cuja alteração mais recente foi estabelecida pela Portaria GM nº 702, de 21 de março de 2018, versa a respeito do primeiro tratamento do paciente com neoplasia maligna comprovada, no âmbito do SUS.
9. A Deliberação CIB-RJ nº 4609, de 05 de julho de 2017, pactua o Plano Oncológico do Estado do Rio de Janeiro, com vigência de 2017/2021, e contém os seguintes eixos prioritários: promoção da saúde e prevenção do câncer; detecção precoce/diagnóstico; tratamento; medicamentos; cuidados paliativos; e, regulação do acesso.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

10. No âmbito do Estado do Rio de Janeiro, a Deliberação CIB-RJ nº 2.883, de 12 de maio de 2014 pactua as referências da Rede de Alta Complexidade Oncológica.
11. A Deliberação CIB-RJ nº 4004, de 30 de março de 2017, pactua, *ad referendum*, o credenciamento e habilitação das unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), em adequação a Portaria GM/MS nº 140, de 27/02/2014, e a Portaria GM/MS nº 181, de 02/03/2016, que prorroga o prazo estabelecido na portaria anterior para 28/02/2016.

DA PATOLOGIA

1. A **Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)** é descrita como uma doença monoclonal, caracterizada por um aumento progressivo de linfócitos funcionalmente incompetentes. É mais frequente em caucasianos do que em negros e manifesta-se mais comumente em pacientes de faixa etária elevada. É uma das mais frequentes formas de leucemia no hemisfério ocidental¹. O comprometimento imunológico na LLC é multifatorial e ocorre em diversos momentos da evolução da doença, iniciando no diagnóstico e se estendendo durante todo o tratamento. A alteração mais característica é a hipogamaglobulinemia, presente em todo o curso da doença. A disfunção na imunidade humoral com acentuada hipogamaglobulinemia é somada a outras alterações relacionadas ao tratamento. Diferentes esquemas de poliquimioterapia, análogos da purina, corticosteróides, anticorpos monoclonais e o transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH) constituem o arsenal terapêutico na LLC e contribuem, cada um, para aumentar a imunodeficiência e o risco de infecção. Assim, à hipogamaglobulinemia somam-se outros defeitos na imunidade, incluindo graves alterações na imunidade mediada por linfócitos T e neutropenia².
2. Historicamente pacientes que apresentam **LLC com deleção de cromossomo 17p** têm prognóstico ruim, com sobrevida em geral diminuída e desfechos clínicos inferiores, se comparados àqueles sem deleção 17p tratados com regimes de quimioterapia e imunoterapia³.

DO PLEITO

1. O **Ibrutinibe** provoca inibição prolongada da tirosina quinase de Bruton (BTK), uma importante molécula de sinalização do receptor antigênico da célula B (BCR) e vias de receptor de citocina. Estudos pré-clínicos demonstraram que Ibrutinibe inibe a proliferação e a sobrevida de células B malignas in vivo, bem como a migração celular e a adesão ao substrato in vitro. Dentre as indicações do referido medicamento consta o

¹ BARROS, J. C. Leucemia linfocítica crônica & visão geral. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. São Paulo, v.31, n.4, p.2015, jul./ago.,2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000400003>. Acesso em: 08 mai. 2018.

² GARNICA, M., et al. Epidemiologia, tratamento e profilaxia das infecções na leucemia linfocítica crônica. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v.27, n.4, p.290-300, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v27n4/v27n4a16.pdf>>. Acesso em: 08 mai. 2018.

³ O'BRIEN, S., et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. Lancet Oncol, v. 17, p. 1409-1418, 2016. Disponível em: <<http://cdn.biz.medsci.cn/ysi/clinical/2017/09/15/0934725b3531d85d8333352f61755afe.pdf>>. Acesso em: 09 mai. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE ASSESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

tratamento de pacientes que apresentam Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC)⁴.

III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento pleiteado **Ibrutinibe 140mg possui indicação clínica, descrita em bula⁴**, para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora - **Leucemia Linfocítica Crônica** - conforme descrito em documento médico (pdf: 1_OUT3_fls. 2 e 3).

2. Historicamente pacientes que apresentam **leucemia linfocítica crônica (LLC) com deleção de cromossomo 17p (caso da Autora)** têm prognóstico ruim, com sobrevida em geral diminuída e desfechos clínicos inferiores, se comparados àqueles sem deleção 17p tratados com regimes de quimioterapia e imunoterapia. Com o esquema fludarabina + ciclofosfamida + rituximabe (FCR) os desfechos foram ruins, com sobrevida média livre de progressão de 11,3 meses; alternativas com anticorpos monoclonais associados a corticosteroides apresentaram baixa eficácia na doença recorrente ou refratária, com sobrevida média livre de progressão entre 6,5 e 12 meses. Antes da aprovação do Ibrutinibe, não havia tratamento padrão estabelecido para pacientes portadores de LLC com deleção do cromossomo 17p; adicionalmente, havia a consideração precoce do transplante de células tronco alogênico para pacientes em que este era apropriado. Estudo de fase 1b/2 em que foi utilizado **Ibrutinibe 420 ou 840mg** diariamente em pacientes com LLC recaída ou refratária, resultou em alta proporção de pacientes com resposta e remissões duradouras. Em acompanhamento de três anos, a sobrevida livre de progressão mediana foi de 28 meses em pacientes com a deleção do cromossomo 17p, sendo menor que nos pacientes sem a deleção. No ensaio clínico randomizado, estudo de fase III RESONATE, foi administrado **Ibrutinibe 420mg** uma vez ao dia, comparado ao Ofatumumabe, e foi observado que a sobrevida livre de progressão e sobrevida em geral foram significativamente maiores, e as respostas mais duráveis, no grupo Ibrutinibe, em pacientes com LLC recaída ou refratária. Segundo relato dos autores do estudo, **Ibrutinibe** é aprovado pelo FDA – Food and Drug Administration, órgão sanitário americano, para tratamento de pacientes com LLC e para **LLC com deleção 17p**, e na União Europeia como primeira linha de tratamento para pacientes com **deleção 17p** ou mutação TP53 para os quais não é adequada a quimioimunoterapia. O estudo forneceu maior evidência em relação ao uso do **Ibrutinibe** no tratamento de portadores de **LLC com deleção 17p**, indicação já recomendada em protocolos internacionais³.

3. Destaca-se que a padronização e a prescrição de medicamentos antineoplásicos no SUS é norteada pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia⁵. Esse documento do Ministério da Saúde reúne informações acerca do diagnóstico até o medicamento, embasada em consenso científico, consoante a Medicina Baseada em Evidências.

4. Quanto à disponibilização dos medicamentos pleiteados cabe esclarecer que, no SUS, **não existe uma lista oficial de medicamentos antineoplásicos para**

⁴ Bula do medicamento Ibrutinibe (Imbruvica®) por Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/firmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4423602018&pIdAnexo=10567345>. Acesso em: 08 mai. 2018.

⁵ BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/diretrizes-diagnosticas-e-terapeuticas-em-oncologia>>. Acesso em: 08 mai. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIAMENTO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

dispensação, uma vez que o Ministério da Saúde e as Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde **não fornecem medicamentos contra o câncer de forma direta (por meio de programas)**.

5. Para atender **de forma integral e integrada** aos pacientes portadores das neoplasias malignas (câncer), o Ministério da Saúde estruturou-se através de **unidades de saúde referência UNACONS e CACONS**, sendo estas as responsáveis pelo **tratamento como um todo**, incluindo a **seleção e o fornecimento de medicamentos antineoplásicos** e ainda daqueles utilizados em concomitância à quimioterapia, para o tratamento de náuseas, vômitos, dor, proteção do trato digestivo e outros indicados para o manejo de eventuais complicações.

6. Elucida-se que o fornecimento dos medicamentos oncológicos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (Apac-SIA) do SUS, **devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia**, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na Apac. A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas que são descritas independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado⁶.

7. Assim, **os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, padronizam, adquirem e prescrevem**, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes.

8. Cabe salientar que a Autora está sendo assistida no Hospital Federal da Lagoa (pdf: 1_OUT3_fls. 2 e 3), unidade de saúde **habilitada em oncologia** e vinculada ao SUS como UNACON. Desta forma, **é de responsabilidade da referida unidade garantir à Autora o atendimento integral preconizado pelo SUS para o tratamento de sua condição clínica**.

9. Quanto ao questionamento relativo à disponibilidade do medicamento, ou de alternativas, para entrega imediata, reitera-se que **as unidades de saúde referência UNACONS e CACONS são responsáveis pelo tratamento como um todo, incluindo a seleção e o fornecimento de medicamentos antineoplásicos** e ainda daqueles utilizados em concomitância à quimioterapia, para o tratamento de náuseas, vômitos, dor, proteção do trato digestivo e outros indicados para o manejo de eventuais complicações. Portanto, **não é possível para este Núcleo informar sobre a disponibilidade do medicamento Ibrutinibe, ou de alternativas, no Hospital Federal da Lagoa, unidade de saúde em que a Autora encontra-se internada, conforme documento médico (pdf: 1_OUT3_fls. 2 e 3)**.

10. Em referência à duração do tratamento, insta destacar que a bula do medicamento **Ibrutinibe** recomenda que o mesmo seja utilizado **continuamente até progressão da doença ou até que não seja mais tolerado pelo paciente**³. A recomendação da médica assistente corrobora a informação em bula (pdf: 1_OUT3_fls. 2 e 3), tendo sido descrito que a Autora deve utilizar o **Ibrutinibe** de forma contínua até falha ou progressão

⁶ PONTAROLLI, D.R.S., MORETONI, C.B., ROSSIGNOLI, P. A Organização da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde. Conselho Nacional de Secretários de Saúde-CONASS, 1ª edição, 2015. Disponível em: <http://www.conass.org.br/biblioteca/pdf/colecao2015/CONASS-DIREITO_A_SAUDE-ART_3B.pdf>. Acesso em: 08 mai. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

da doença, ou ainda até que a Autora seja submetida a um transplante alogênico de medula óssea.

11. No Brasil, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) até o momento não avaliou o uso do **Ibrutinibe** para o tratamento da Leucemia Linfocítica Crônica.

12. Com relação à segurança do medicamento **Ibrutinibe**, as seguintes reações adversas encontram-se relatadas em bula como muito comuns⁴: pneumonia, infecção do trato respiratório superior, sinusite, infecção de pele, neutropenia, trombocitopenia, cefaleia, hemorragia, hematomas, diarreia, vômito, estomatite, náusea, constipação, erupção cutânea, artralgia, espasmos musculares, dor musculoesquelética, febre e edema periférico. Foi descrito em bula que se trata de medicamento com nova indicação terapêutica no Brasil e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos⁴.

13. Quanto à solicitação advocatícia (pdf: 1_INIC1_fl.2, item "Pedidos", subitem 1), referente ao provimento do medicamento pleiteado, "*... juntamente com outros fármacos ou procedimentos clínicos que se façam necessários...*", vale ressaltar que não é recomendado o fornecimento de novos itens sem laudo que justifique a necessidade dos mesmos, visto que o uso irracional e indiscriminado de medicamentos e tecnologias pode implicar em risco à saúde.

É o parecer.

À 1ª Vara Federal de São Pedro da Aldeia, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

LUCIANA MANHENTE DE CARVALHO
SORIANO
Médica
CRM RJ 52.85062-4

JULIANA PEREIRA DE CASTRO
Farmacêutica
CRF-RJ 22.383

MARCELA MACHADO DURÃO
Farmacêutica
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

⁴ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/>>. Acesso em: 09 mai. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

ANEXO - Unidades de Saúde Habilitadas em Oncologia

Município	Unidade	Tipo	Endereço
Rio de Janeiro	Hospital dos Servidores do Estado	UNACON com Serviços de Radioterapia, Hematologia e Oncologia Pediátrica	Rua Sacadura Cabral nº 178 - Centro
	Hospital Geral do Andaraí	UNACON	Rua Leopoldo nº 280 - Andaraí
	Hospital Geral de Bonsucesso	UNACON com Serviço de Hematologia	Av. Londres nº 616 - Bonsucesso
	Hospital Geral de Jacarepaguá/Cardoso Fontes	UNACON	Av Menezes Cortes nº 3245 - Jacarepaguá
	Hospital Geral de Ipanema	Hospital Geral com Cirurgia Oncológica	Rua Antônio Parreiras nº 67 - Ipanema
	Hospital Geral da Lagoa	UNACON com Serviço de Oncologia Pediátrica	Rua Jardim Botânico nº 501 - Jardim Botânico
	Hospital Universitário Graffree e Guinle	UNACON	Rua Mariz e Barros nº 775 - Tijuca
	Hospital Mário Kroeff - Associação Brasileira de Assistência ao Câncer	UNACON com Serviço de Radioterapia	Rua Magé nº326 - Penha Circular
	Instituto de Puericultura Martagão Gesteira/UFRJ	UNACON exclusivo de oncologia pediátrica	Rua Bruno Lobo nº 50 - Ilha do Fundão.
	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti/Hemório/Fundação Pró-Instituto de Hematologia do Rio de Janeiro-FUNDARJ	UNACON exclusiva de hematologia	Rua Frei Caneca, 8-Centro.
	Instituto Nacional de Câncer - INCA - Hospital do Câncer I	CACON com Serviço de Oncologia Pediátrica	Pça. Cruz Vermelha nº 23 - Centro
	Instituto Nacional de Câncer - INCA - Hospital do Câncer II		Rua Equador nº 831 - Santo Cristo
	Instituto Nacional de Câncer - INCA - Hospital do Câncer III		Rua Visconde de Sta. Isabel nº 274 - Vila Isabel
	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho-UFRJ	CACON	Avenida Brigadeiro Trompowski, s/n - Ilha do Fundão



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

	Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ	UNACON com Serviços de Radioterapia e Hematologia	Avenida 28 de setembro nº 77 - Vila Isabel
--	---	---	--

Portaria SAS/MS nº 140 de 27 de fevereiro de 2014 – Anexo V

