NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiza de Direito Dra. Alessandra Bittencourt dos Santos Deppner

PROCESSO Nº.: 50049052620208130518

SECRETARIA: 2ª Vara Cível

COMARCA: Poços de Caldas

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: N. G. G.

IDADE: 66 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Ibrutinibe

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: C 85.9

FINALIDADE / INDICAÇÃO:LINFOMA NÃO-HODGKIN DE TIPO NÃO ESPECIFICADO

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 38.289

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.0001948

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito esclarecimentos técnicos sobre a melhor evidência científica de eficácia, eficiência, efetividade e segurança do medicamento Ibrutinibe para tratamento de paciente com 66 anos de idade com diagnóstico de linfoma não-hodgkin de tipo não especificado com subtipo dito raro, já submetida pelo plano de saúde complementar a dois esquemas de quimioterapia infusional R-CHOP e R- Bendamustina sem resposta clínica ou radiológica, em estágio avançado com comprometimento pulmonar. Para apreciação do pedido necessito de informações sobre eventual imprescindibilidade ou necessidade do medicamento, assim como da ineficácia, para o tratamento da moléstia, dos fármacos fornecidos pelo SUS.

III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO:

Conforme relatório médico não datado, trata-se de NGG, **66 anos** com **diagnóstico de linfoma não Hodgkin zona marginal, subtipo dito raro, em estágio avançado com o comprometimento pulmonar. Submetida** pelo plano de saúde complementar, a **dois esquemas de quimioterapia infusional R-CHOP e R-Bendamustina sem resposta clínica ou radiológica. Solicita tratamento com Ibutrinibe 560 mg/dia, uso contínuo como única opção terapêutica.**

O Linfoma não-Hodgkin (**LNH) é um tipo de câncer que tem origem nas células do sistema linfático e que se espalha de maneira não ordenada,** já que esses sistema é representando por uma rede de pequenos vasos, gânglios linfáticos, também chamados de nódulos linfáticos ou linfonodos, e órgãos como timo, baço e amígdalas, todas as estruturas envolvidas na produção de linfócitos, o que inclui a medula óssea e o tecido linfático associado ao sistema digestivo. **Como o tecido linfático é que tem a função de produzir, armazenar, coletar e redirecionar os linfócitos por meio da a linfa é encontrado em todo o corpo, o linfoma pode começar em qualquer lugar e existem mais de 20 tipos diferentes de LNH.** Pode o**correr em crianças, adolescentes e adultos.** De modo geral, o LNH **torna-se mais comum à medida que as pessoas envelhecem e os homens são mais predispostos do que as mulheres.**

Os LNH **são divididos em três tipos, de acordo com o tipo de célula que atingem: linfomas de células B** (ou linfócitos B), linfomas de **células T** (ou de linfócitos T) e linfomas **de células NK (células natural killer ou exterminadoras naturais).** Os linfomas de c**élulas B são os mais comuns, respondendo por 85% dos casos de LNH.** Eles **também podem ser classificados pela rapidez com que se disseminam em linfomas de baixo grau, de grau intermediário e de alto grau.** São **linfomas de baixo**

grau os linfomas: de zona marginal nodal (LZM); de zona marginal extranodal do tipo MALT (LZME); de células do manto (LCM) e o folicular. Os linfomas intermediários são o difuso de grandes células B; o mediastinal de grandes células e os de alto grau são os de Burkitt e o linfocítico. **Os linfomas de baixo grau correspondem a aproximadamente 40%, e os alto grau, aos 60% restantes**. Os linfomas de **baixo grau de zona marginal** são o **nodal e o extranodal do tipo MALT. O LZM nodal é raro e costuma surgir em mulheres mais velhas, tende a ficar restrito aos gânglios linfáticos,** embora possa atingir também a medula óssea. Tem **progressão lenta e muitos pacientes são curados quando ele descoberto em estágios iniciais. O LZM extranodal do tipo MALT é mais comum, tem origem fora dos gânglios linfáticos e por isso, é chamado de "extranodal"**. T**ende a começar no estômago** e está relacionado à infecção por Helicobacter pylori, bactéria que causa a úlcera, **mas também pode aparecer no pulmão,** na tireoide, nos tecidos em volta do olho e nas glândulas salivares. Apresenta **progressão lenta e a maioria dos pacientes tem cerca de 60 anos. É curável em nos estágios iniciais.** Ainda na classificação, os LNH **podem ser classificados,** segundo Lugano, **em 4 estágios (I-IV) de acordo com o número de sítios envolvidos e a presença de doença acima ou abaixo do diagrama** permitindo classificar **a extensão do tumor e se, ou quanto, ele afetou outros órgãos. Aos estágios é acrescido a letra letra E (**de **Extensão) se o linfoma é encontrado em órgão fora do sistema linfático e a letra S indica que a doença alcançou o baço.** Considera-se **estágio I** quando a **doença acometeu apenas uma área de um gânglio linfático ou em apenas uma área de um órgão do sistema linfático (I); ou** se é **encontrada em apenas uma área de um único órgão fora sistema linfático (IE). No estágio II** o linfoma **está em dois ou mais grupos de**

gânglios linfáticos do mesmo lado (sendo **ambos acima ou abaixo) do diafragma (II), ou em um grupo de linfonodos e atingiu um órgão próximo (IIE). Pode** também **ter atingido outros grupos de gânglios linfáticos do mesmo lado do diafragma. Estágio III** quando encontrada **nas áreas de gânglios linfáticos acima e abaixo do diafragma; ou se alcançou área ou órgão ao lado dos gânglios linfáticos (IIIE), o baço (IIIS) ou os dois (IIISE).** Finalmente o **estágio IV, quando se disseminou para um órgão que não pertence ao sistema linfático e não está perto do gânglio linfático; ou se espalhou para a medula, a pleura, o fígado ou o cérebro.** É considerado **doença volumosa o tumor no tórax que ocupa pelo menos 1/3 da largura da caixa torácica ou têm diâmetro > 10 cm de, sendo indicada pela letra X.**

Alguns **fatores de risco estão associados à doença como imunossupressão e imunodeficiência** decorrentes de doenças genéticas, doenças autoimunes, HIV ou uso de imunossupressores; **presença do vírus de Epstein-Barr, HTLV1 e da bactéria *Helicobacyter pylori;* contato com algumas substâncias químicas** como agrotóxicos, aminas aromáticas, benzidina, benzeno, bifenil policlorado, tetracloreto de carbono, solventes orgânicos, radiação ionizante e ultravioleta, tetracloreto de carbono, entre outras e **exposição a altas doses de radiação.**

Os **sintomas variam de pessoa para pessoa, com o estágio e tipo de LNH. Os sintomas são inespecíficos e incluem aumento indolor dos linfonodos do pescoço, axilas e/ou virilha; suores noturnos intensos, com ou sem febre; febre; erupção cutânea avermelhada, disseminada pelo corpo; náusea, vômitos ou dor abdominal; perda de peso < 10% sem causa aparente; cansaço; coceira; tosse ou dificuldade para respirar; dor de cabeça e dificuldade de concentração.** Nas formas mais agressivas **pode cursar com a associação de outros sintomas como dor**

no pescoço, nos braços ou no abdome; dificuldade para respirar importante; fraqueza nos braços e/ou nas pernas e confusão mental.

A detecção precoce do câncer é uma estratégia para encontrar um tumor numa fase inicial e, assim, possibilitar maior chance de tratamento. A detecção p**ode ser feita por meio da investigação com exames clínicos, laboratoriais ou radiológicos, de pessoas com sinais e sintomas sugestivos da doença (diagnóstico precoce)**, **ou com** o uso de exames periódicos em pessoas sem sinais ou sintomas (**rastreamento**) mas pertencentes a grupos com maior chance de ter a doença, entretanto não há evidência científica de que o rastreamento do LNH traga mais benefícios do que riscos e, portanto, até o momento, ele não é recomendado. Já o **diagnóstico precoce** p**ossibilita melhores resultados do tratamento e deve ser buscado com a investigação de sinais e sintomas.** O **diagnóstico** é **suspeitado na presença de aumento de linfonodos** que determina **um exame físico minucioso com pesquisa de linfoadenomegalia** cervical, inguinal, axilar, além de abdominal e torácica **palpável, esplenomegalia**; **biópsia excisional** do linfonodo para **estudo citohistológico; punção/biópsia de medula óssea** para realização de exames histológicos e genéticos além de **exames de imagem** que podem incluir raio-X, tomografia, ressonância magnética e PET-CT. A **punção lombar** é usada para determina se o **sistema nervoso central foi atingido**. **Após a confirmação do diagnóstico, a doença é classificada de acordo com o tipo de linfoma e o estágio em que se encontra.**

O tratamento dos LNH depende de vários fatores como tipo do linfoma, estágio da doença, sintomas e o estado de saúde geral do paciente, além de sua idade. Aproximadamente 85% dos casos são estágio III ou IV no momento do diagnóstico, com frequente envolvimento da medula óssea. O fígado, baço e nódulos mesentéricos

estão frequentemente envolvidos. A maioria dos **linfomas de baixo grau assintomáticos não necessitam de tratamento imediato**, **salvo** aqueles com **doença nodal sintomática, sintomas B, doença extranodal sintomática, órgãos-alvo funcionalmente comprometidos, ou citopenias**. A opção de observação ao invés do tratamento imediato foi avaliada em diversos estudos prospectivos randomizados, sem diferenças na sobrevida global. **Na doença sintomática, nos linfomas de alto grau ou intermediários o tratamento é indicado** e pode incluir **quimioterapia, radioterapia ou associação de imunoterapia e quimioterapia. A quimioterapia é o tratamento-padrão da doença, sendo indicado no** Sistema Único de Saúde **(SUS) o uso dos seguintes esquemas**: ciclofosfamida, vincristina e prednisolona (**CVP**); ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisolona (**CHOP**); mitoxantrona, clorambucil e prednisolona (**MCP**); ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona e interferona (**CHVPi**). A indicação de **imunoterapia** representada pelas chamadas **terapias-alvo, bloqueadoras de mecanismos alvo específicos que as células cancerosas utilizam para se reproduzir e se disseminar tem sido descrita nos LNH,** como o uso do rituximabe. **A literatura descreve a associação de R-CHOP como opção de primeira linha nos LNH. No SUS o rituximabe, teve seu uso apreciado pela** Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (**CONITEC) que concluiu pela sua não incorporação,** dado o cenário representado pelas revisões sistemáticas analisadas, que demonstrou a **persistência de pendência de evidências de boa qualidade que fundamentem adequadamente os resultados apresentados nos estudos** (estudos únicos abertos com a utilização de esquemas terapêuticos distintos), preferencialmente com a descrição dos desfechos relevantes em médio e longo prazos como sobrevida global,

qualidade de vida e perfil de segurança. **Também ficou evidenciada a necessidade de estudos que demonstrem quais os melhores esquemas e os critérios de elegibilidade para o tratamento inicial, já que existem diversos estudos clínicos ainda em andamento, que poderão contribuir em breve para o cenário de evidências científicas relacionadas ao tema.** (ex: anticorpo anti CD20 – um antígeno que existe na parede das células de alguns linfomas). **A radioterapia** também pode ser **utilizada, tanto nos estágios iniciais como para alívio de sintomas,** como a dor, **é raramente o único tratamento dado aos pacientes**. Nos **linfomas com maior risco de invasão do Sistema Nervoso Central** (cérebro e medula espinhal), f**az-se terapia preventiva (injeção de drogas quimioterápicas diretamente no líquido cérebro-espinhal, e/ou radioterapia que envolva cérebro e medula espinhal)**. Nos pacientes já com o SNC envolvido, ou que desenvolvem esta complicação durante o tratamento, são realizados esses mesmos tratamentos.

Ibrutinibe, imbruvica®, é um **quimioterápico,** administrado oral sob a forma de cápsula gelatinosa dura, **utilizado no tratamento contra o câncer.** Essa substância terapêutica **tem aprovação** do Food and Drug Administration (**FDA**) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (**ANVISA**). É uma **pequena molécula** com ação prolongada **inibidora da enzima tirosina quinase de Bruton (BKT),** importante **proteína de sinalização do receptor antigênico da célula B (BCR**) e vias de receptor de citocinaproteína, **que faz parte de uma via biológica que ajuda as células B a permanecerem vivas e se dividirem o que maximiza o desenvolvimento das células cancerígenas.** Assim a **via BCR está envolvida na patogênese de várias malignidades de células B**, **incluindo LCM**, **linfoma difuso de grandes células B, linfoma folicular** e leucemia linfocítica crônica de células B. Assim, sendo o ibrutinibe um

inibidor de sinalização celular, ao formar uma forte ligação covalente com BTK, bloqueia a transmissão de sinais de sobrevivência celular dentro das células B malignas, ajudando a matar e reduzir o número de células B cancerosas. **Com isso o ibrutinibe é indicado para o tratamento de pacientes que apresentam** LLC, LCM, Linfoma linfocítico de pequenas células, Macroglobulinemia de Waldenström, **LZM**, doença do enxerto contra hospedeiro crônica, já que podepotencialmente **interromper ou retarda a progressão do câncer, podendo reduzir e até eliminar essas células. Entretanto há escassez de ensaios clínicos que avaliaram o ibrutinibe no tratamento de pacientes, tanto como primeira quanto segunda ou terceira linha de tratamento.** Apesar disso, **os resultados são favoráveis ao ibrutinibe tanto em eficácia quanto segurança, e o fato de ser uma opção de tratamento administrado por via oral.** A despeito de sua eficácia**, sabe-se que mais de 20% dos indivíduos interrompem o tratamento por conta de efeitos adversos** tais como hemorragia, leucostase, infeções virais, bacterianas ou fúngicas, **Doença Pulmonar Intersticial,** aplasia de células do sangue, arritmias, síndrome de lise tumoral, câncer de pele não melanoma, hipertensão arterial e reações alérgicas como diarreia. Vale ressaltar que:

- No início de 2017, **o FDA aprovou o Imbruvica como tratamento de primeira linha especificamente para pacientes com LZM recidivantes / refratário**s. A **aprovação foi baseada em** dados de um **ensaio clínico aberto de Fase 2** (NCT01980628) que avaliou a segurança e eficácia do Imbruvica em **63 pacientes com LZM. Os resultados mostraram no geral boa tolerância ao tratamento e redução significativa do tumor.**
- **A**

aprovação acelerada foi concedida para as indicações LCM e LZM com base na taxa de resposta geral. Entretanto **a aprovação contínua para essa indicação é condicional e pode depender da verificação e descrição do benefício clínico em estudos confirmatórios.**

- **Até o momento, não há previsão de incorporação desta tecnologia pela CONITEC e o SUS não disponibiliza o medicamento Ibrutinibe.**
- Em 2017 foi publicada **síntese de evidências** pela **CONITEC que não considerou seu uso custo-efetivo no tratamento de LCM no Brasil.**
- **De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), os planos de saúde devem fornecer o medicamento Imbruvica para pacientes em tratamento contra o câncer.**
- N**o SUS compete aos hospitais credenciados** e **habilitados em oncologia o planejamento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição,** com base na padronização realizada por especialistas e na análise da viabilidade econômica para a aquisição dos mesmos.

Conclusão: trata-se de paciente de **66 anos** com **LNH zona marginal, subtipo dito raro, em estágio avançado com o comprometimento pulmonar. Submetida** pela saúde complementar, a **dois esquemas de quimioterapia infusional R-CHOP e R-Bendamustina sem resposta clínica ou radiológica, Solicita tratamento com Ibutrinibe 560 mg/dia, uso contínuo, como única opção terapêutica.**

O **LNH é** um tipo de **câncer que tem origem nas células do sistema linfático e que se espalha de maneira não ordenada.** De modo

geral, **torna-se mais comum à medida que as pessoas envelhecem e os homens são mais predispostos do que as mulheres.**

Os LNH **são divididos em três tipos e classificados pela rapidez com que se disseminam em linfomas de baixo grau, de grau intermediário e de alto grau.** Dentre os **linfomas de baixo grau os linfomas estão o de LZM nodal e extranodal do tipo MALT.** O **nodal é raro e costuma surgir em mulheres mais velhas, tende a ficar restrito aos gânglios linfáticos** e tem **progressão lenta com cura de muitos pacientes quando descoberto em estágios iniciais. O extranodal do tipo MALT é mais comum, tem origem fora dos gânglios linfáticos,** t**ende a começar no estômago**, **mas também pode aparecer no pulmão,** na tireoide, nos tecidos em volta do olho e nas glândulas salivares. Apresenta **progressão lenta e a maioria dos pacientes tem cerca de 60 anos. É curável nos estágios iniciais.** Ainda na classificação, os LNH **podem ser classificados, em 4 estágios (I-IV) de acordo com o número de sítios envolvidos e a presença de doença acima ou abaixo do diagrama** que permite classificar **a extensão do tumor e se, ou quanto, ele afetou outros órgãos.** Os **sintomas variam de pessoa para pessoa, do estágio e tipo de LNH.**

A detecção precoce do câncer é uma estratégia para encontrar um tumor numa fase inicial e, assim, possibilitar maior chance de tratamento. O tratamento dos LNH depende de vários fatores como tipo do linfoma, estágio da doença, sintomas e o estado de saúde geral do paciente, além de sua idade. Aproximadamente 85% dos casos são estádio III ou IV no momento da apresentação, com frequente envolvimento da medula óssea. O fígado, baço e nódulos mesentéricos estão frequentemente envolvidos. A maioria dos l**infomas de baixo grau assintomáticos não necessitam de tratamento imediato**. Na **doença**

sintomática e **nos linfomas intermediários ou de alto grau o tratamento** pode **incluir quimioterapia, radioterapia ou associação de imunoterapia e quimioterapia**. **A quimioterapia é o tratamento-padrão da doença, sendo indicado no SUS o uso dos seguintes esquemas**: **CVP**; **CHOP**; **MCP**; **CHVPi**. A indicação de **imunoterapia** com as **terapias-alvo,** como rituximabe em associação a quimioterapia tem sido descrita **como opção R-CHOP padrão primeira linha. No SUS o rituximabe, foi avaliado pela CONITEC que concluiu pela sua não incorporação,** dado o cenário representado pelas revisões sistemáticas**. A radioterapia** também pode ser **utilizada, tanto nos estágios iniciais como para alívio de sintomas,** como a dor, **é raramente o único tratamento dado aos pacientes**.

Ibrutinibe, imbruvica®, é um medicamento **quimioterápico, inibidora da enzima BKT,** administrado oral, **utilizado no tratamento contra o câncer.** Essa substância **tem aprovação** do **FDA** e da **ANVISA, sendo indicada para o tratamento de pacientes que apresentam** LLC, LCM, Linfoma linfocítico de pequenas células, Macroglobulinemia de Waldenström, **LZM**, doença do enxerto contra hospedeiro crônica, já que tem potencialidade de **interromper ou retarda a progressão do câncer, podendo reduzir e até eliminar essas células. Entretanto há escassez de ensaios clínicos que avaliaram o ibrutinibe no tratamento de pacientes, tanto como primeira quanto segunda ou terceira linha de tratamento.** Apesar disso, **os resultados são favoráveis ao ibrutinibe,** droga oral**, tanto em eficácia quanto segurança.** A despeito de sua eficácia**, sabe-se que mais de 20% dos indivíduos interrompem o tratamento por conta de efeitos adversos** tais como hemorragia, leucostase, infeções virais, bacterianas ou fúngicas, destacando-se a **Doença Pulmonar Intersticial,** aplasia de células do sangue, arritmias,

síndrome de lise tumoral, câncer de pele não melanoma, hipertensão arterial e reações alérgicas como diarreia. Vale ressaltar que:

- No início de 2017, **o FDA aprovou o Imbruvica como tratamento de primeira linha especificamente para pacientes com LZM refratário**s /**recidivantes**. A **aprovação foi baseada em** dados de um **ensaio clínico aberto de Fase 2** que avaliou a segurança e eficácia do Imbruvica em **63 pacientes com LZM. Os resultados mostraram uma redução significativa do tumor e o tratamento foi bem tolerado no geral.** Entretanto trata-se de estudo **com número pouco expressivo de pacientes para permitir sua indicação como terapia padrão de primeira linha**
- **A aprovação acelerada pelo FDA foi concedida para as indicações LCM e LZM com base na taxa de resposta geral.** Entretanto o próprio FDA salienta que **a continuidade dessa a aprovação pode depender da verificação e descrição do benefício clínico em estudos posteriores confirmatórios, sendo assim uma aprovação condicional.**
- **Até o momento, não há previsão de incorporação desta tecnologia pela CONITEC e o Ministério da Saúde/SUS não disponibiliza o medicamento Ibrutinibe.**
- Em 2017 foi publicada uma **síntese de evidências** pela **CONITEC que não considerou seu uso custo-efetivo no tratamento de Linfoma de células de manto no Brasil.**
- **De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), os planos de**

saúde devem fornecer o medicamento Imbruvica para pacientes em tratamento contra o câncer.

- No **SUS compete aos hospitais credenciados** e **habilitados em oncologia o planejamento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição,** com base na padronização realizada por especialistas e na análise da viabilidade econômica para a aquisição dos mesmos.

IV - REFERÊNCIAS:

1. Gerência de Assistência à Saúde – GEAS. Gerência-Geral de Regulação Assistencial – GGRAS. Diretoria de Normas e Habilitação dos Produtos – DIPRO. Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS. Brasília, 2018. 10p. Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/stories/parecer_tecnico/uploads/parecer_tecnico/_PARECER_27-2018_MEDICAMENTOS%20ANTI NEOPLSICOS %20ORAIS_nVERSO%20FINAL_27122017.pdf.

2. Ministério da Saúde Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS CONITEC. Síntese de evidências SE 012. Ibrutinibe para tratamento de linfoma de células de manto. Brasília, 2014. 12p Disponível em: **http://conitec**.gov.br/images.Sintese_Evidencias/2016?SE_012_Ib**rutinibe_**Linfoma CelulasManto.pdf.

3. Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais. Departamento de Farmácia Social. Síntese de evidências SE 012 Ibrutinibe para tratamento de linfoma de células de manto. Belo Horizonte, 2017. 14p. Disponível em: **http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1492434762.pdf**

4. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 55Rituximabe para o tratamento de linfoma não-Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo. Brasília, 30p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Relatório_RTX_linfomafolicular_55-FINAL.pdf

5. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde ATO CONSULTA PÚBLICA N° 8, DE 5 DE MAIO DE 2014. Disponível em: http://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/08/CPN--8-5MAIO2014.pdf.

6. Williams AM, Baran A, Casulo C, Reagan P, Friedberg JW, Helber M, Moore J, Baloga E, Zent CS, Barr PM. Ibrutinib Dose Adherence and Therapeutic Efficacy in Non- Hodgkin Lymphoma: a single center experience. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019; 19(1): 41–7 Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6339827/pdf/nihms-1509584.pdf

V - DATA:

15/09/2020 NATJUS - TJMG