

**NOTA TÉCNICA 3344****IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO**

**SOLICITANTE:** MM. JUIZ de Direito Dr.Daniel Valério de Siqueira Fonseca

**PROCESSO Nº.:**50022127120228130624

**CÂMARA/VARA:** Vara Única

**COMARCA:** São João da Ponte

**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:**

**REQUERENTE:** RPR

**IDADE:** 78 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:**IBRUTINIBE

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** C911

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Tratamento de Leucemia

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG-55628

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2022.0003344

**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

Solicito informações técnicas prévias acerca dos medicamento postulado - IBRUTINIBE, bem como de sua pertinência à patologia apontada (LEUCEMIA INFOCITICA CRONICA (CID C91.1)), tratamento prescrito e competência administrativa para sua realização, para resposta no prazo de 48 (quarenta e oito) horas

**III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

A leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) é uma desordem hematológica clonal das células tronco hematopoiéticas da medula óssea caracterizada por monocitose absoluta no sangue periférico, associada a

sinais de displasia e proliferação célula. Assim apresenta aspectos característicos de neoplasias mieloproliferativas, (predomínio absoluto de monócitos e leucócitos acima de 13.000/mm<sup>3</sup>) e síndrome mielodisplásicas (SMD) (hematopoiese inefetiva, com leucócitos abaixo de 13.000/mm<sup>3</sup>). Por isso, desde 2001 a Organização Mundial da Saúde (OMS), juntamente à Sociedade de Hemopatologia e à Associação Europeia de Hematologia, publicou a que inseriu a LMMC no novo grupo das Doenças Mieloproliferativas/Mielodisplásicas, do qual fazem parte a leucemia mieloide crônica e mielomonocítica juvenil. A OMS define como pré-requisitos para o diagnóstico de LMMC a presença, por pelo menos 3 meses, de: monocitose periférica persistente (> 1.000 mm<sup>3</sup> e características mielodisplásicas, sendo na maioria dos casos, os monócitos representam > 10% dos leucócitos e variam de 2.000 a 5.000 mm<sup>3</sup> mas também podem ocorrer valores altos em excesso de 8.000); coloração positiva para esterase não específica (NSE) tanto dos monócitos quanto dos monoblastos, ausência de cromossoma Filadelfia e reordenamento BCR-ABL, PDGFRA e PDGFRB, contagem de blastos e pro-monócitos < 20% no sangue periférico e na medula, presença de displasia em pelo menos uma das linhagens hematopoiéticas. O diagnóstico de LMMC é feito com estudo citomorfológico do sangue periférico e da medula óssea que constitui ferramenta clássica básica para o diagnóstico, já que não existe nenhum marcador biológico que defina essa doença. Na citometria as células podem apresentar antígenos de membrana como o CD33 e o CD13, forte expressão de CD56 e CD2 e expressão variável de HLA-DR, CD36, CD14, CD15, CD36, CD68 e CD64, sendo que um aumento da expressão de CD34 pode estar associada a uma transformação para formas de leucemia aguda. Os achados citogenéticos são frequentes na LMMC e mutações moleculares como NRAS já foram identificadas. A LMMC tem uma gênese comum com outras enfermidades de carácter clonal com pouca frequência de alterações cromossômicas em torno de 27% e maior número de mutações genéticas (TET-2, ASXL1, CBL, NRAS, KRAS, RUNX1, UTX, EZH2, DNMT3, JAK2, IDH), cuja implicação,

patogenia e prognóstico é ainda controversa. Quando nem displasia nem anormalidades citogenéticas clonais são evidentes, outras causas de monocitose persistente devem ser excluídas incluindo doenças benignas e malignas. O amplo espectro de tais doenças inclui infecções agudas e crônicas (vírus do herpes, tuberculose, endocardite bacteriana ou protozoários), processos inflamatórios crônicos (sarcoidose), bem como doenças malignas, como linfoma de Hodgkin e outras neoplasias mieloides, como a leucemia mieloide crônica. A LMMC tem uma grande variabilidade clínica que compreende desde pacientes assintomáticos até os com muitas manifestações clínicas. Clinicamente as queixas são derivadas de manifestações de citopenias como anemia e plaquetopenia na variante mielodisplásicas e de leucocitose com acometimento medular (linfadenomegalia, lesões cutâneas, esplenomegalia e acometimento de serosas) na mieloproliferativa. A doença pode permanecer estável por anos ou progredir rapidamente. A progressão geralmente associa-se a leucocitose e esplenomegalia com diferenciação para LMA. Classicamente a LMMC é classificada segundo o número de blastos em LMMC - 1 (<5% de blastos periféricos, <10% de blastos de medula óssea) e LMMC - 2 (5–19% de blastos periféricos e 10–19% de blastos na medula óssea), enquanto a presença de  $\geq 20\%$  dos blastos atribui casos à categoria de leucemia mieloide aguda (LMA). O acúmulo focal de células imaturas e blastos, como ocorre normalmente na LMMC indica progressão para LMA, que pode ser difícil de reconhecer. A diferenciação morfológica entre as categorias de LMA monocítica e LMMC pode ser difícil. Essas dificuldades podem surgir devido ao espectro de maturação de monoblastos a promonócitos e monócitos, pois quando as células monocitopoiéticas têm uma forma imatura, mas nenhuma 'aparência de blastos' ou quando a soma de blastos e promonócitos está em torno de 20% favorece a confusão. Apesar do tratamento, essa doença tem prognóstico desfavorável com sobrevida média de 10-70 meses e índice de transformação leucêmica de 20–40% em 5 anos. O prognóstico varia com o risco citogenético. O percentual medular de blastos, a cifra de

hemoglobina, leucócitos, linfócitos, neutrófilos, desidrogenase, lactato, anomalias citogenéticas e moleculares, além a dependência transfusional são os factores prognósticos com maior influencia na evolução da doença. A presença de cariótipo monossômico parece influir negativamente na sobrevida. As anomalias citogenéticas complexas e do cromossoma 7 são factores de risco adverso. Alguns genes se associam a pronóstico desfavorável, mas até agora apenas a mutação em ASXL1 tem mostrado ser um factor de risco adverso consistente. Há 3 categorias de risco citogenético estabelecidas sendo baixo, intermediário e alto risco. A categoria de baixo risco inclui cariótipo normal ou perda do cromossomo Y como anomalia única; pacientes de alto risco trissomia 8, anormalidades do cromossomo 7 ou cariótipos complexos. Todas as outras anormalidades foram atribuídas à categoria de risco intermediário. Considera-se pacientes de alto risco aqueles que pertencem ao grupo intermediário de risco-2 e com índice prognóstico CPSS (427), cuja a esperança de vida é inferior a 30 meses, pacientes com citogenética desfavorável ou citopenias graves (plaquetas  $<30.000/mm^3$ , que necessitam de transfusão de  $\geq 2$  concentrados de hemáceas/mês, contagem de neutrófilos  $500/mm^3$ ). A sobrevida global em 5 anos para pacientes nas categorias de risco citogenético baixo, intermediário e alto risco são respectivamente de 35%, 26% e 4%, respectivamente. A pontuação do MD Anderson parece útil para atribuições de grupos de risco. Em contraste com outros subtipos de SMD, contagens elevadas de linfócitos foram um parâmetro prognóstico adverso na LMMC. Em relação à definição de subgrupos definidos geneticamente, a presença de alterações cromossômicas parece ser prognosticamente adversa como as mutações JAK2 V617F, dos genes RAS e RUNX1 no terminal C.

Revisão de literatura ( dados compilados)

### **Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia**

O estudo relata o acompanhamento de longo prazo do estudo RESONATE-2 fase 3 do inibidor de tirosina quinase ibrutinibe de Bruton uma vez ao dia, que é a única terapia direcionada com benefício significativo de sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS) em estudos randomizados múltiplos de leucemia linfocítica crônica (CLL). Pacientes ( $\geq 65$  anos) com LLC não tratada anteriormente, sem del(17p), foram aleatoriamente designados 1:1 para ibrutinibe 420 mg uma vez ao dia até progressão da doença/toxicidade inaceitável ( $n = 136$ ) ou clorambucil 0,5-0,8 mg/kg  $\leq 12$  ciclos ( $n = 133$ ). Com até 8 anos de acompanhamento (intervalo, 0,1-96,6 meses; mediana, 82,7 meses), o benefício significativo da PFS foi mantido para ibrutinibe versus clorambucil (taxa de risco [HR], 0,154; intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,108 -0,220). Aos 7 anos, a PFS foi de 59% para ibrutinib versus 9% para clorambucil. O benefício da PFS também foi observado para pacientes randomizados com ibrutinibe versus clorambucil com características genômicas de alto risco: del(11q) (HR, 0,033; 95% CI, 0,010-0,107) ou região variável de cadeia pesada de imunoglobulina não mutada (HR, 0,112; 95 % CI, 0,065-0,192). A OS aos 7 anos foi de 78% com ibrutinib. A prevalência de eventos adversos (EAs) foi consistente com o acompanhamento anterior de 5 anos. A dosagem de ibrutinibe foi mantida ( $\geq 7$  dias) para 79 pacientes e reduzida para 31 pacientes devido a EAs; esses EAs resolveram ou melhoraram em 85% (67 de 79) e 90% (28 de 31) dos pacientes, respectivamente. Com até 8 anos de acompanhamento, 42% dos pacientes permanecem em ibrutinibe. Os dados de longo prazo do RESONATE-2 demonstram benefício sustentado com o tratamento de primeira linha com ibrutinibe para LLC, inclusive para pacientes com características genômicas de alto risco. Esses estudos foram registrados em [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

## **SOBRE A ASSISTÊNCIA ONCOLÓGICA NO SUS**

É importante esclarecer, que a **assistência oncológica no SUS não se constitui em assistência farmacêutica**, a que, no geral e equivocadamente, se costuma resumir o tratamento do câncer. Ela não se inclui no bloco da Assistência Farmacêutica, mas no bloco da Assistência à Saúde de Média e Alta Complexidade (MAC) e é ressarcida por meio de procedimentos específicos (cirúrgicos, radioterápicos, quimioterápicos e iodoterápicos). Para esse uso, eles **são informados como** procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC (autorização de procedimentos de alta complexidade), do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS); devem ser fornecidos pelo estabelecimento de saúde credenciado no SUS e habilitado em Oncologia; e são ressarcidos conforme o código da APAC.

**Para o tratamento do câncer é necessária a “assistência oncológica” (e não simplesmente a “assistência farmacêutica”),** assistências estas que se incluem em diferentes pactuações e rubricas orçamentárias. **Cabe exclusivamente ao corpo clínico do estabelecimento de saúde credenciado e habilitado à prerrogativa e a responsabilidade pela prescrição, conforme as condutas adotadas no hospital.** Além do mais, os procedimentos que constam na tabela do SUS não se referem a medicamentos, mas, sim, a indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descritos e independentes de esquema terapêutico utilizado, **cabendo informar ainda que a responsabilidade pela padronização dos medicamentos é dos estabelecimentos habilitados em Oncologia e a prescrição, prerrogativa do médico assistente do doente, conforme conduta adotada naquela instituição.** Ou seja, **os estabelecimentos de saúde credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem,** não cabendo, de acordo com as normas de fi-

nanciamento do SUS, a União e as Secretarias de Saúde arcarem com o custo administrativo de medicamentos oncológicos. **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.**

Na área de Oncologia, o SUS é estruturado para atender de uma forma integral e integrados pacientes que necessitam de tratamento de neoplasia maligna. Atualmente, a Rede de Atenção Oncológica está formada por estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). **Os hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento.** Essa assistência abrange sete modalidades integradas: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos.

**O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem diretamente medicamentos contra o câncer,** assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (Conforme pode ser visto na página:<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>).

**A guarda e aplicação de quimioterápicos são procedimentos de risco, para os doentes e profissionais, razão por que exige pessoal qualificado e experiente, sob supervisão médica, ambiente adequadamente construído e mobiliado para tal (a Farmácia Hospitalar e a Central de Quimioterapia) e procedimentos especificamente estabelecidos por normas operacionais e de segurança. A Resolução de Diretoria**

Colegiada – RDC nº 220, de 21 de setembro de 2004, da ANVISA, é uma dessas regulamentações. O adequado fornecimento de medicamentos antineoplásicos deve ser feito diretamente pelo estabelecimento de saúde e por ciclo, dado que eles têm prazo de validade; são administrados ou tomados a intervalos regulares; exigem dispensação pós-avaliação médica periódica da resposta terapêutica, previamente à prescrição; podem ser suspensos por toxicidade ou progressão tumoral e requerem acondicionamento e guarda em ambiente de farmácia hospitalar, muitos deles exigindo condições específicas de temperatura, umidade e luminosidade, com risco de perda de sua ação terapêutica. Há de se atentar para isso, para que se evite um nítido desperdício de recursos públicos também pelo fornecimento de medicamentos a preços comerciais, mormente com indicação questionável, e ainda mais individualmente, sem duração de uso especificada, pois inexiste quimioterapia por tempo indefinido ou indeterminado em oncologia, devido toda quimioterapia, de qualquer finalidade, ter intervalos de tempo e duração previamente planejados, seja pelo estabelecido a partir do comportamento biológico do tumor, seja pelo prognóstico do caso.

Assim, cabe às secretarias estaduais e municipais de Saúde organizar o atendimento dos pacientes na rede assistencial, definindo para que hospitais os pacientes, que precisam entrar no sistema público de saúde por meio da Rede de Atenção Básica, deverão ser encaminhados. Para acesso ao mapa relacionando todas as unidades credenciadas para o atendimento do câncer que integram a rede do SUS em cada estado, pode ser consultada na página: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus/>.

## **VI – CONCLUSÕES :**

- De acordo com literatura a medicação pleiteada pode ser uma opção no tratamento da LLC

- É importante informar que para o paciente ter acesso ao tratamento oncológico pelo SUS, o mesmo deverá estar matriculado em estabelecimento de saúde habilitado pelo SUS na área de Alta Complexidade em Oncologia, **na região onde reside e estar sendo acompanhado pela equipe médica, que prescreverá o tratamento conforme protocolos clínicos previamente padronizados.**
- Assim caso o Hospital que assiste o paciente não tenha incorporado o medicamento em seu estabelecimento, **sugere-se ao médico prescritor, quanto à possibilidade de adequação do tratamento requerido às alternativas fornecidas pelo hospital, até que o Hospital faça a aquisição do medicamento solicitado.** Uma vez que, a responsabilidade de incorporação e fornecimento é do Hospital Credenciado. **Entretanto, para o tratamento de diversos tipos de câncer, existe uma gama de** medicamentos antineoplásicos (quimioterápicos) que são fornecidos pelos hospitais credenciados (CACON e UNACON).
- **É importante informar que cabe aos CACONS/UNACONS a elaboração do** protocolo interno de padronização de medicamentos.
- **A prescrição deverá ser encaminhada ao CACON, a prescrição é prerrogativa do médico assistente do doente, conforme conduta adotada naquela instituição.**
- No caso da instituição não ter adotado a incorporação do **medicamento tem autonomia para solicitar.**

## **V – REFERÊNCIAS:**

1) Xicoy B. Leucemia mielomonocítica crónica. IN: Bonanad S, Vicent Al. Guías Españolas de SMD y LMMC Barcelona 2020. 67p. Disponível em: [secretariagesmd.es](http://secretariagesmd.es)

2) Santos IM, Franzon CMR, Koga AH. Diagnóstico laboratorial de leucemia mielomonocítica crônica agudizada em associação com leucemia linfocítica crônica: aspectos morfológicos e imunofenotípicos. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012;34(3):242-4. Disponível em: [https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v34n3/pt\\_v34n3a19.pdf](https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v34n3/pt_v34n3a19.pdf)

3) Papadaxis MA & Mcphee SJ. Currents Medical Diagnosis & Treatment 26. ed. New York: Lange Medical Publications, 2017. 4) Bacher U, Haferlach T, Schnittger S, Kreipe H, Kröger N. Recent advances in diagnosis, molecular pathology and therapy of chronic myelomonocytic leukaemia. BJH. 2011;153(2):149-67 Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2141.2011.08631.x>

4) Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia, Ministério da Saúde, 2014.

5) Portaria SAS/MS nº 957 de 26 de setembro de 2014, Aprova Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão.

**6)** [Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, Hillmen P, Coutre SE, Darden C, Grosicki S, McCarthy H, Li JY, Offner F, Moreno C, Zhou C, Hsu E, Szoke A, Kipps TJ, Ghia P. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood Adv. 2022 Jun 14;6\(11\):3440-3450. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006434. PMID: 35377947; PMCID: PMC9198904.](#)

**VI – DATA:** 17/02/2023

NATS JUS TJMG

