

NOTA TÉCNICA Nº 8446/2024 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5025781-10.2024.4.03.6100
- 1.3. Data da Solicitação: 17/12/2024
- 1.4. Data da Resposta: 17/01/2025

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 15/07/1953 - 71 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Macroglobulinemia de Waldenström – CID10 C88.0

3. Descrição da Tecnologia

- 3.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO **IMBRUVICA 420MG**
- 3.2. Princípio Ativo: IMBRUVICA
- 3.3. Registro na ANVISA: 514523030039403
- 3.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: SUS, não existe uma lista oficial de medicamentos antineoplásicos para dispensação.
- 3.5. Custo - preço máximo de venda ao Governo: IMBRUVICA 420 MG X 30 comprimidos é R\$ 41.276.23.
- 3.6. Fonte do custo da tecnologia: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED 01/2025).
- 3.7. Recomendações da CONITEC: não houve avaliação do medicamento lbrutinibe pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).

Tema nº 06 do E. STF.

- (a) Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa; não**
- (b) Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas; não**
- (c) comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise; não**
- (d) imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado; não**

4. Discussão e Conclusão

4.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O Ibrutinibe (Imbruvica®) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de célula do manto (LCM); tratamento de leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LLPC), macroglobulinemia de Waldenström (MW); linfoma de zona marginal (LZM) e doença do enxerto contra hospedeiro crônica (DECHc).

O ibrutinibe é um inibidor irreversível da tirosina-quinase de Bruton (BTK). Ao bloquear o BTK, o ibrutinibe diminui a sobrevivência e a migração dos linfócitos B, atrasando assim a progressão do câncer. Apresenta boa biodisponibilidade via oral, com meia-vida de 4-6 horas, grande volume de distribuição e metabolismo predominantemente hepáticos.

Estudos prospectivos demonstraram altas taxas de resposta e remissões sustentadas com os inibidores da tirosina quinase Bruton (BTK) ibrutinib, acalabrutinib e zanubrutinib. No entanto, não houve ensaios randomizados comparando a eficácia e tolerabilidade desses agentes versus outros regimes de tratamento na Macroglobulinemia de Waldenström. Assim, não são encarados de rotina como primeira linha de tratamento, mas podem ser considerados em pessoas com Waldentröm refratário.

Em ensaio clínico com 63 pacientes refratários a tratamento prévio (Treon, 2021) com mediana de seguimento de 59 meses as taxas de resposta geral e principal foram de 90,5% e 79,4%, respectivamente. Na melhor resposta, a mediana da imunoglobulina M sérica diminuiu de 3.520 para 821mg/dL, o envolvimento da doença da medula óssea diminuiu de 60% para 20% e a hemoglobina aumentou de 10,3 para 14,2g/dL (P <0,001 para todas as comparações). A taxa média de sobrevida livre de progressão de 5 anos (PFS) para todos os pacientes não foi alcançada, e foi de 70% e 38% para aqueles com MYD88MutCXCR4WT e MYD88MutCXCR4Mut WM, respectivamente (P = 0,02). Em pacientes com MYD88WT, a PFS mediana foi de 0,4 anos (P <0,01 para comparações de três vias). A taxa de sobrevida global em 5 anos para todos os pacientes foi de 87%. Eventos adversos de grau ≥3 em mais de um paciente pelo menos possivelmente relacionados incluíram neutropenia (15,9%), trombocitopenia (11,1%) e pneumonia (3,2%). Oito pacientes (12,7%) apresentaram arritmia atrial e sete dos oito continuaram a terapia com tratamento médico.

A medicação vem sendo estudada para o tratamento em monoterapia ou combinada com outros agentes, como o rituximabe (Buske, 2022; Dimopoulos, 2018).

Ressalta-se que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não se refere a medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (a tabela pode ser acessada em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). O SUS prevê a organização da atenção oncológica por meio da criação e manutenção de Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Assistência Especializada em Oncologia (CACON). A responsabilidade de incorporação e fornecimento de medicamentos é de cada hospital credenciado, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. A portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 normatiza sobre o funcionamento de UNACON e CACON e informa que cada instância “deve, obrigatoriamente, ser a porta de entrada deste usuário, responsabilizando-se pela prescrição e avaliação do usuário que será atendido também no serviço adicional”.

Observa-se que o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) 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 orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes.

De acordo com publicação da CMED (01/2025), o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) do IMBRUVICA 420 MG X 30 comprimidos é R\$ 41.276.23.

4.2. Benefício/feito/resultado esperado da tecnologia:

O medicamento demonstrou benefício em desfechos substitutos razoáveis.

4.3. Parecer

() Favorável

() Desfavorável

4.4. Conclusão Justificada:

informa-se que o medicamento pleiteado Ibrutinibe (Imbruvica®) apresenta indicação prevista em bula para o tratamento do quadro clínico descrito para a Autora.

A medicação foi estudada para a situação clínica pleiteada, que é uma situação neoplásica pouco frequente, e demonstrou benefício em desfechos substitutos apropriados.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

Réu: SUS

4.5. Referências bibliográficas:

Buske C, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, MacDonald D, Leblond V, Mahe B, Herbaux C, Matous JV, Tam CS, Heffner LT, Varettoni M, Palomba ML, Shustik C, Kastritis E, Treon SP, Ping J, Hauns B, Arango-Hisijara I, Dimopoulos MA. Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III iNOVATE Study. J Clin Oncol. 2022 Jan 1;40(1):52-62.

Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, MacDonald D, Leblond V, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. N Engl J Med 2018; 378:2399-2410

Treon SP, Meid K, Gustine J, Yang G, Xu L, Liu X, Patterson CJ, Hunter ZR, Branagan AR, Laubach JP, Ghobrial IM, Palomba ML, Advani R, Castillo JJ. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenström Macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2021 Feb 20;39(6):565-575

4.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOS COLS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias

contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP