



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

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 1496/2019

Vitória, 23 de setembro de 2019.

Processo nº [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED]
[REDACTED]

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas do Juizado Especial da Fazenda Pública de Cachoeiro de Itapemirim – MM. Juiz de Direito Dr. Fábio Pretti – sobre o medicamento: **Rituximabe**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial e laudo médico anexado aos autos, em papel sem timbre, a paciente é portadora de Linfoma Linfoplasmocítico (Macroglobulinemia de Walderstron) – CID 10 C88.0, a qual foi submetida a esquema quimioterápico com ciclofosfamida e dexametasona associada a talidomida, via SUS, com resposta parcial. Paciente necessita fazer quimioterapia de 2ª linha, via SUS, com inclusão do medicamento Rituximabe 700 mg de 21/21 dias, durante seis meses. No entanto, a APAC SUS não autoriza o medicamento Rituximabe para a referida patologia.

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.**



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

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 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



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

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.
7. **PORTARIA Nº 63, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2013** torna pública a decisão de incorporar o rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, **CD20 positivo**, em 1ª e 2ª linha no Sistema Único de Saúde – SUS.

Art. 1º Fica incorporado o rituximabe para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1ª e 2ª linha no Sistema Único de Saúde (SUS).

DA PATOLOGIA

1. A macroglobulinemia de Waldenstrom, também conhecida como Linfoma linfoplasmocitário, é um tipo de linfoma não Hodgkin, em que as células cancerígenas produzem grandes quantidades da proteína macroglobulina. A macroglobulinemia de Waldenstrom é um tipo de câncer que começa nas células B.
2. Os Linfomas Não-Hodgkin incluem mais de 20 tipos diferentes. O número de casos praticamente duplicou nos últimos 25 anos, particularmente entre pessoas acima de 60 anos por razões ainda não esclarecidas.
3. Com base na média das taxas brutas encontradas nos 17 Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) do Brasil que possuem mais de 3 anos de informações consolidadas, estima-se que haverá aproximadamente 4.900 casos nos homens e 4.200 casos novos em mulheres no Brasil em 2009.



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

4. Os poucos conhecidos fatores de risco para o desenvolvimento de Linfomas Não Hodgkin:

- **Sistema imune comprometido** – Pessoas com deficiência de imunidade, em consequência de doenças genéticas hereditárias, uso de drogas imunossupressoras e infecção pelo HIV, têm maior risco de desenvolver linfomas. Pacientes portadores dos vírus Epstein-Barr, HTLV1, e da bactéria *Helicobacter pylori* (que causa úlceras gástricas), têm risco aumentado para alguns tipos de linfoma;
- **Exposição Química** – Os Linfomas Não-Hodgkin estão também ligados à exposição a certos agentes químicos, incluindo pesticidas, solventes e fertilizantes. Herbicidas e inseticidas têm sido relacionados ao surgimento de linfomas em estudos com agricultores e outros grupos de pessoas que se expõem a altos níveis desses agentes químicos. A contaminação da água por nitrato, substância encontrada em fertilizantes, é um exemplo de exposição que parece aumentar os riscos para doença;
- Exposição a altas doses de radiação.

5. **Sintomas:**

- Aumento dos linfonodos do pescoço, axilas e/ou virilha;
- Sudorese noturna excessiva;
- Febre;
- Prurido (coceira na pele);
- Perda de peso inexplicada.

6. **Diagnóstico:** São necessários vários tipos de exames para o diagnóstico adequado dos Linfomas Não-Hodgkin. Esses exames permitem determinar o tipo exato de linfoma e esclarecer outras características, cujas informações são úteis para decisão da forma mais eficaz de tratamento a ser empregado.



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

7. Classificar o tipo de linfoma pode ser uma tarefa bastante complicada, mesmo para hematologistas e patologistas. Os Linfomas Não-Hodgkin são, de fato, um grupo complexo de quase 40 formas distintas desta doença. Após o diagnóstico, a doença é classificada de acordo com o tipo de linfoma e o estágio em que se encontra (sua extensão). Estas informações são muito importantes para selecionar adequadamente a forma de tratamento do paciente, e estimar seu prognóstico.
8. Os Linfomas Não-Hodgkin são agrupados de acordo com o tipo de célula linfoide, se linfócitos B ou T. Também são considerados tamanho, forma e padrão de apresentação na microscopia. Para tornar a classificação mais fácil, os linfomas podem ser divididos em dois grandes grupos: **indolentes** e **agressivos**.
9. Os linfomas indolentes têm um crescimento relativamente lento. Os pacientes podem apresentar-se com poucos sintomas por vários anos, mesmo após o diagnóstico. Entretanto, a cura nestes casos é menos provável do que nos pacientes com formas agressivas de linfoma. Esses últimos podem levar rapidamente ao óbito se não tratados, mas, em geral, são mais curáveis. Os linfomas indolentes correspondem aproximadamente a 40% dos diagnósticos, e os agressivos, aos 60% restantes.

DO TRATAMENTO

1. A maioria dos linfomas é tratada com quimioterapia, radioterapia, ou ambos. A imunoterapia está sendo cada vez mais incorporada ao tratamento, incluindo anticorpos monoclonais e citoquinas, isoladamente ou associados à quimioterapia.
2. A quimioterapia consiste na combinação de duas ou mais drogas, sob várias formas de administração, de acordo com o tipo de **Linfoma Não-Hodgkin**. A radioterapia é usada, em geral, para reduzir a carga tumoral em locais específicos, para aliviar sintomas relacionados ao tumor, ou também para consolidar o tratamento quimioterápico, diminuindo as chances de recaída em certos sítios no organismo mais propensos à recaída.



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

3. Para linfomas com maior risco de invasão do sistema nervoso (cérebro e medula espinhal), faz-se terapia preventiva, consistindo de injeção de drogas quimioterápicas diretamente no líquido cérebro-espinhal, e/ou radioterapia que envolva cérebro e medula espinhal. Naqueles pacientes que já têm envolvimento do sistema nervoso no diagnóstico, ou desenvolvem esta complicação durante o tratamento, são realizados esses mesmos tratamentos; entretanto, as injeções de drogas no líquido cérebro-espinhal são feitas com maior frequência.
4. Imunoterapias, particularmente interferon, anticorpos monoclonais, citoquinas e vacinas tumorais estão sendo submetidos a estudos clínicos para determinar sua eficácia nos Linfomas Não-Hodgkin. Para algumas formas específicas de linfoma, um dos anticorpos monoclonais já desenvolvidos, denominado Rituximab, mostra resultados bastante satisfatórios, principalmente quando associada à quimioterapia. No caso dos linfomas indolentes, as opções de tratamento podem ir desde apenas observação clínica sem início do tratamento, até tratamentos bastante intensivos, dependendo da indicação mais adequada.
5. No manejo dos linfomas Não-Hodgkin de células B baixo grau sintomáticos, diversos esquemas terapêuticos são utilizados, sendo o mais frequente o esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona). Os principais estudos desenvolvidos comparam a utilização do esquema CHOP e a adição do rituximabe ao esquema CHOP. Trata-se, portanto, da proposta de adição do medicamento aos esquemas quimioterápicos já utilizados.
6. A quimioterapia de manutenção com rituximabe isolado após qualquer terapia inicial que tenha se mostrado eficaz melhora a sobrevida livre de progressão, mas não há evidência conclusiva de melhora na sobrevida global nos ensaios clínicos randomizados primários. Duas revisões sistemáticas com meta-análise de estudos que avaliaram o efeito do tratamento de manutenção com rituximabe na sobrevida global dos pacientes com LF foram publicadas. Vidal e cols. (2009) avaliaram os desfechos de cinco ensaios clínicos randomizados realizados entre os anos de 1998 e 2004, em que 985 pacientes



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

com linfoma folicular foram assignados aleatoriamente para o tratamento de manutenção com rituximabe ou nenhuma manutenção (observação ou rituximabe em caso de progressão). Nestes estudos, a quimioterapia inicial consistiu em monoterapia com rituximabe, poliquimioterapia sem rituximabe ou poliquimioterapia com rituximabe. Os resultados demonstraram um benefício estatisticamente significativo de sobrevida para pacientes com linfoma folicular refratário ou recidivado (ou seja, segunda linha quimioterápica de casos previamente tratados) que receberam tratamento de manutenção com rituximabe (razão de riscos para morte = 0,58, IC95% = 0,42-0,79), mas não para os pacientes que estavam recebendo terapia antineoplásica pela primeira vez (quimioterapia de primeira linha; razão de riscos = 0,68, IC95% = 0,37-1,25).

DO PLEITO

1. **Rituximabe:** é um anticorpo monoclonal quimérico que atua contra antígenos CD20 dos linfócitos B causando morte (lise) celular, sendo aprovado para uso em Linfoma não Hodgkin CD20 positivo, em pacientes com artrite reumatoide, associado ao metotrexato, em pacientes refratários a outros tratamentos e ao menos um anti-TNF e ainda em pacientes com Leucemia Linfoide Crônica. Vem sendo pesquisado o seu emprego em outras doenças autoimunes como lúpus e dermatomiosite. O rituximabe (MabThera®) é um medicamento imunológico antineoplásico.

- 1.1 O Rituximabe possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), sendo que as indicações aprovadas no Brasil são para o tratamento de alguns tipos de Linfoma não Hodgkin, para artrite reumatoide ativa em associação com metotrexato, em pacientes refratários a outros tratamentos e ao menos um anti-TNF e ainda em pacientes com Leucemia Linfoide Crônica. Essas indicações são reforçadas por outros órgãos internacionais como o Food and Drug Administration (FDA) e European Medicines Agency (EMA).



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

III – DISCUSSÃO

1. O medicamento Rituximabe 500mg e 100mg **foi incorporado pelo Ministério da Saúde**, através da Portaria nº 63 de 27 de dezembro de 2013 para utilização nos Centros de Alta Complexidade em Oncologia para o tratamento do **Linfoma Não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, em 1ª e 2ª linha no Sistema Único de Saúde – SUS**.
2. 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.**
3. No SUS o fornecimento de medicamentos para uso oncológico se dá por meio da notificação dos fármacos como procedimentos quimioterápicos no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS). Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não referem medicamentos, mas, sim, indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descritos e independentes de esquema terapêutico utilizado, cabendo reforçar ainda que a responsabilidade pela padronização dos medicamentos é dos estabelecimentos habilitados em Oncologia e prescrição, prerrogativa do médico assistente do paciente, conforme conduta adotada naquela instituição, cabendo ao CACON/UNACON a gestão dos seus recursos no sentido de disponibilizar o tratamento necessário ao paciente.
4. Portanto, os CACON'S, são unidades hospitalares públicas ou filantrópicas que dispõem de todos os recursos humanos e tecnológicos necessários à assistência integral do paciente de câncer, sendo responsáveis pela confirmação diagnóstica dos pacientes, estadiamento, assistência ambulatorial e hospitalar, atendimento das emergências



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

oncológicas e cuidados paliativos, e inclusive, pelo fornecimento de todos os medicamentos necessários aos pacientes portadores de câncer. Para tanto, há a necessidade de inserção do paciente em unidade de atendimento do SUS, pertencente à Rede de Atenção Oncológica, para haver acesso ao tratamento oncológico.

5. **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.**
6. **No presente caso, consta relato em laudo médico em papel sem timbre, que a paciente vinha recebendo o tratamento pelo SUS, entretanto, não é possível afirmar que a paciente ainda esteja inserida e em tratamento em um CACON/UNACON.**
7. Com nível de evidência “1A” e grau de recomendação “A”, as evidências disponíveis mostram resultados favoráveis à adição do rituximabe, com desfecho de aumento de sobrevida global em dois anos com o uso de rituximabe associado à quimioterapia no tratamento dos linfomas não-Hodgkin de baixo grau. No entanto, considerando a história natural da doença e a baixa letalidade nos primeiros anos da doença, por seu comportamento indolente, é recomendável a análise do impacto do uso desta medicação na sobrevida global com um maior tempo de seguimento.
8. De acordo com laudo médico juntado aos autos, a “paciente é portadora de Linfoma Linfoplasmocítico (Macroglobulinemia de Walderstron) – CID 10 C88.0, a qual foi submetida a esquema quimioterápico com ciclofosfamida e dexametasona associada a talidomida, via SUS, com resposta parcial. Paciente necessita fazer quimioterapia de 2^a linha, via SUS, com inclusão do medicamento Rituximabe 700 mg de 21/21 dias, durante seis meses”. Dessa forma, entende-se que o medicamento pleiteado pode se constituir em uma opção terapêutica para o caso em tela.



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

9. **Mediante os documentos médicos remetidos a este Núcleo não é possível afirmar que a paciente esteja sendo atendida na rede pública de saúde.**

Assim, entende-se que **para receber o tratamento necessário para a patologia que a acomete, no SUS, é imprescindível que a paciente seja cadastrada em uma unidade credenciada como CACON/UNACON**, unidades estas a quem cabe fornecimento de todo o tratamento necessário de forma INTEGRAL e INTEGRADA (que vai além do fornecimento de antineoplásicos) ao paciente/impetrante, de acordo com a Portaria GM/MS nº 2439 de 08/12/2005 a qual engloba os aspectos de “Promoção, Prevenção, Diagnóstico, TRATAMENTO, Reabilitação e Cuidados Paliativos”.

10. Pontuamos, por fim, acerca da viabilidade financeira que, ao se cadastrar como CACON/UNANCON as instituições de saúde tem ciência de que pode haver a necessidade de disponibilizar medicamentos não contemplados em Protocolos do Ministério da Saúde (sem APAC específica), devendo o próprio Cacon gerir os recursos recebidos pelas APACs.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

REFERÊNCIAS

FUCHS, Flávio Danni; WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria Beatriz Cardoso. Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2004. p. 263-264

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: 24 setembro 2019.

RITUXIMABE. Bula do medicamento Mabthera[®] no site da ANVISA. Disponível em: <[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[34161-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[34161-1-0].PDF)>. Acesso em: 24 setembro 2019.

O uso do Rituximabe no tratamento do Linfoma não- Hodgkin, de célula B, baixo grau CD 20. Disponível em: <<portal2.saude.gov.br/rebrats/visao/estudo/leituraArquivo.cfm?>>. Acesso em: 24 setembro 2019.

Parecer técnico do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SCTIE/MS) um Parecer Técnico-Científico (PTC), solicitado pela Conitec sobre a eficácia do rituximabe no tratamento do linfoma não Hodgkin de células B, folicular. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Relat%C3%B3rio_RTX_linfomafolicular_81-FINAL.pdf>. Acesso em: 24 setembro 2019.

A phase II study of bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma previously treated with rituximab: BRB study. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25783753>. Acesso em: 24 setembro 2019.



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