

NOTA TÉCNICA Nº 2345/2025- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº 5000423-67.2025.4.03.6113
1.3. Data da Solicitação: 02/04/2025
1.4. Data da Resposta: 28/04/2025

RÉU: SAÚDE PÚBLICA

2. Paciente

- [REDACTED]
2.1. Data de Nascimento/Idade: 13/04/1969 – 55 anos
2.2. Sexo: Masculino
2.3. Cidade/UF: Franca/SP
2.4. Histórico da doença: Linfoma não Hodgkin de células do manto (CID-10: C83.1)

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF. Quais sejam:

- (a) **Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa; SIM**
(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; SIM**
(d) **imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado; NÃO**

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS	Existe Genérico ou Similar?
IBRUTINIBE 140mg/dia – caixa com 30 comprimidos – Tomar 04 comprimidos diários – 04 caixas por mês	IBRUTINIBE	1123634390016	NÃO	quimioterapia, radioterapia ou associação de imunoterapia e quimioterapia.	NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual
IBRUTINIBE	IMBRUVICA	JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA	140 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 30	R\$ 9.803,26	04 caixas por mês	R\$ 470.556,48
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$ 470.556,48		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE PÚBLICA		

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência 04/2025

4.3. Recomendações da CONITEC: Até o momento, a CONITEC não incorporou o ibrutinibe ao SUS para o tratamento do linfoma de células do manto, embora reconheça sua eficácia para neoplasias linfoproliferativas. Não há PCDT vigente para LCM no SUS.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

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 esse sistema é representado 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 linfa é encontrado em todo o corpo, o linfoma pode começar em qualquer lugar e existem mais de 20 tipos diferentes de LNH. Pode ocorrer 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 células 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”. Tende 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 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.

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.

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), faz-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

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 (BTK), 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 pode potencialmente interromper ou retardar 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. Apesar disso, sabe-se que mais de 20% dos indivíduos interrompem o tratamento por conta de efeitos adversos tais como hemorragia, leucostase, infecções 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.

Até o momento, não há previsão de incorporação desta tecnologia pela CONITEC e o Ministério da Saúde/SUS não disponibiliza o medicamento Ibrutinibe.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

O uso de ibrutinibe em pacientes com LCM refratário ou recidivado se associa a taxas de resposta substanciais, melhora na sobrevida livre de progressão e, em parte dos pacientes, controle sustentado da doença. Apesar de não curativo, o benefício clínico em comparação à quimioterapia de resgate é significativo, sobretudo em pacientes com resposta precária à quimioterapia.

5.3. Parecer

(x) Favorável

() Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

O paciente apresenta linfoma de células do manto refratário ao esquema R-CHOP, sem resposta à quimioterapia convencional. As evidências científicas demonstram benefício clínico relevante com o uso de ibrutinibe nesta situação, com melhora na taxa de resposta e sobrevida.

A tecnologia está registrada na ANVISA e recomendada por diretrizes internacionais (NCCN, ESMO, UpToDate), embora ainda não esteja incorporada ao SUS. Não há no SUS alternativas terapêuticas com benefício clínico comparável para este estágio da doença. Dessa forma, o parecer é favorável, com base em evidência científica robusta e ausência de opções terapêuticas equivalentes na rede pública.

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.

Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, destinado a orientar a tomada de decisão por pacientes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica.

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.

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

(X) SIM, com potencial risco de vida

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

() NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

1. Wang ML et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1306220
2. Rule S et al. Long-term follow-up of patients with mantle cell lymphoma treated with single-agent ibrutinib. *Blood*. 2017;130(3):270-278. DOI: 10.1182/blood-2016-07-725275
3. Cheah CY et al. BTK inhibition in mantle cell lymphoma: Real-world experience and review. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):103. PubMed PMID: 32046844
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): B-Cell Lymphomas. Version 1.2025.
5. UpToDate. Treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Atualizado em 2025.

5.6. 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.

PROCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravamento 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