



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT N° 133/2021

Complementar ao Parecer Técnico N° 978/2020

Vitória, 05 de fevereiro de 2021.

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas complementares da Vara Única de Rio Bananal – MM. Juiz de Direito Dr. Wesley Sandro Campana dos Santos – sobre o medicamento: **Bevacizumabe**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com requerimento às fls. 75/76 o paciente apresentou progressão da doença dependendo de alta dose de corticoide com desvio de linha média. Dessa forma suspendeu-se o uso de Temozolamida e receitou-se Bevacizumabe 400 mg.

2. Consta laudo de consulta de telemedicina emitido em 22/12/2020 pela Dra. Camilla Akemi Felizardo Yamada (Beneficência Portuguesa de São Paulo), informando conduta médica: paciente com imagem atual sugestiva de progressão da doença dependente de alta dose de corticoide com desvio de linha média. Profissional sugere suspensão da Temozolamida por progressão da doença. Sugere Bevacizumabe 400 mg endovenoso a cada 28 dias a depender da resposta e evolução a despeito de ser considerado off label no Brasil, tal medicação tem aprovação em outras agências regulatórias (FDA) e auxilia no efeito de massa, edema cerebral além do incremento em sobrevida livre de progressão e melhora clínica.



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

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.**

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:

- 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.

- 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.

- 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.

1.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.

2.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



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

atribuições estabelecidas nas respectivas condições de gestão”.

3.O atendimento destes pacientes pelos serviços oncológicos têm seu custeio financiado através do pagamento dos procedimentos realizados, incluídos nas Tabelas de 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.

4.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.

5. A **Portaria SAS/MS nº 599, de 26 de junho de 2012 que aprova documento denominado Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Tumor Cerebral no Adulto no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)**. É um documento de caráter nacional que contempla o conceito geral do tumor cerebral no adulto, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes e pelos Serviços de Saúde habilitados junto ao SUS.

DA PATOLOGIA

1.O **glioblastoma multiforme** tem a sua origem nas células gliais (astrócitos), e constitui o grau IV da classificação dos astrocitomas estabelecida por Kemaliano em 1949. Geralmente, tem uma localização central na matriz cerebral, como lesão única, atingindo mais frequentemente o lobo frontal, sendo o lobo temporal o segundo lugar de localização preferencial.

2.O seu potencial metastático é reduzido, contudo são extremamente infiltrativos, com grande



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

agressividade local, o que lhes confere um prognóstico muito reservado.

3.O Glioblastoma Multiforme, o mais maligno das neoplasias neuroepiteliais, raramente ocorre em idades inferiores a 15 anos, mas a sua incidência aumenta drasticamente após os 45 anos. É um tumor que usualmente ocorre como esporádico, sem que haja evidência de qualquer tendência familiar ou identificação de fatores de risco.

4.A apresentação clínica deve-se a localização das lesões, mais do que a histologia do tumor cerebral, sendo as cefaleias o sintoma predominante.

DO TRATAMENTO

1.O **tratamento** deste tipo de neoplasias é **cirúrgico**, contudo, dado o seu caráter infiltrativo (a mais importante limitação para um tratamento cirúrgico eficaz) e portanto, a grande probabilidade de recidiva local, muitas vezes é requerido como terapia adjuvante a radioterapia e, em determinadas situações, a quimioterapia.

2.Os tratamentos do GBM disponíveis atualmente incluem a cirurgia na forma de ressecção total ou subtotal, radiocirurgia, radioterapia em suas formas *standards* (padrão) ou em cursos abreviados de curta duração, terapia antiangiogênica, terapia gênica, tratamento de suporte com agentes esteroides, além de quimioterapia com nitrossoureia, bevacizumabe e temozolomida, entre outros agentes quimioterápicos.

3.A **radioterapia** é usualmente utilizada na abordagem terapêutica de pacientes idosos com diagnóstico de glioblastoma, seja na forma standard (60 Gy em 30 frações durante seis semanas) ou na forma de curta duração (por exemplo: 30 a 50 Gy em 6 a 20 frações durante duas a quatro semanas), mostrando vantagens sobre o tratamento de suporte paliativo.

4.Estudo randomizado com 85 pacientes de idade igual ou superior a 70 anos, comparando radioterapia (50,4 Gy em 28 frações) acrescida de tratamento de suporte e tratamento de suporte apenas, demonstrou média de sobrevivência de 29,1 e 16,9 semanas para o primeiro e segundo grupos, respectivamente. Da mesma forma, Marinense et al., 11 em estudo com 202 pacientes entre 1990 e 2000, apontaram uma sobrevivência consideravelmente maior nos



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

pacientes submetidos a radioterapia em relação aos que não a receberam (10,6 versus 1,9 meses). É importante destacar ainda que, na maioria dos estudos, a presença de um bom estado neurológico é um Índice de Desempenho de Karnofsky (KPS, do inglês: Karnofsky Performance Status) de pelo menos 70 foram os fatores preponderantes como indicativos de melhores taxas de sobrevivência, com destaque especial ao KPS.

5.A **quimioterapia** antineoplásica é pouco ativa para o câncer cerebral, produzindo benefício clínico temporário para alguns doentes. A necessidade de uso concomitante de medicamentos anticonvulsivantes para muitos doentes parece estar variável. Esquemas terapêuticos, quimioterápicos, contendo nitrosureias (carmustina ou lomustina), alquilantes (procarbazina, dacarbazina ou temozolomida), derivados da platina (cisplatina ou carboplatina), vincristina, teniposídeo, hidroxureia, cloroquina, bevacizumabe e irinotecano se mostraram úteis no tratamento paliativo de gliomas cerebrais grau III ou IV, muitos deles administrados concomitantemente à radioterapia.

6.A **temozolomida**, mais recentemente introduzida para terapêutica de glioblastomas, é um agente alquilante imidazolpropiônico com atividade antitumoral que sofre transformação química rápida em pH fisiológico, resultando no composto ativo MTIC (monome til-triacenoimidazol-carboxamida). Sua propriedade lipofílica faz com que o medicamento atravesse a barreira hematoencefálica atingindo altas concentrações no liquor, o que facilita, assim, a ação sobre o tumor. Sua dosagem inicial e de 75 mg/m² ao dia por seis semanas (42 dias), concomitante a radioterapia, seguida de administração adjuvante por seis ciclos, com doses de 150 mg/m² no primeiro ciclo e 200 mg/m² no segundo ciclo da fase adjuvante.

7.De acordo com ensaio em fase II publicado em 2011, que analisa o uso de temozolomida em idosos sem utilização de radioterapia, pode-se encontrar progressão livre de doença de 16 semanas, sobrevida média de 25 semanas, melhora no KPS de 10 ou mais pontos em 33% dos indivíduos (com 26% tornando-se capazes de cuidar de si próprios, isto é, KPS \geq 70%), exibindo, ainda, melhora global da qualidade de vida e cognição.

8.De maneira geral, a temozolomida tem se mostrado como boa alternativa aos pacientes idosos com GBM e KPS menor que 70, ao passo que exibe boa tolerância nesse subgrupo de



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

doentes, demonstrando capacidade de melhora do estado funcional e aumentando a sobrevida.

9. A máxima sobrevida esperada após a ressecção de um GBM e de 16 a 18 meses, o que não difere muito dos índices atingidos há duas décadas, demonstrando a necessidade de avanços no tratamento desses tumores. Os objetivos da ressecção dos gliomas de alto grau incluem: alívio do efeito de massa, citorretículo tumoral, obtenção do diagnóstico histopatológico, controle dos sintomas e tentativa de melhora nas taxas de sobrevida. O alívio dos sintomas é percebido na redução da cefaleia, náuseas, vômitos e na melhora ou reversão dos deficit focais. Sabe-se que pacientes com melhora dos sintomas após uso de esteroides tendem a apresentar maior benefício com a ressecção cirúrgica agressiva do tumor.

10. Por outro lado, messecosses parciais podem exacerbar o edema tecidual e aumentar o risco de sangramentos no pós-operatório. A citorretículo tumoral obtida com messecosses acima de 98% mostra-se benéfica na medida em que aumenta a eficácia das terapias adjuvantes, além de facilitar o diagnóstico histopatológico por oferecer maiores amostras do tecido. De acordo com os princípios da cirurgia oncológica, e de consenso que a ressecção tumoral total com margens livres é capaz de interferir na sobrevida do paciente. No entanto, na abordagem dos gliomas nem sempre isso é possível, pelo fato de que uma abordagem radical poderia ocasionar novos deficit neurológicos, piorando a morbidade e a qualidade de vida do paciente.

11. Em dois estudos clínicos randomizados sobre temozolomida em associação à radioterapia para gliomas de alto grau, este tratamento mostrou ser ativo quando comparado com placebo, outros estudos demonstraram **eficácia comparável** da temozolomida e do esquema PCV (procarbazona, lomustina e vincristina) para doentes com gliomas de alto grau ou com astrocitoma anaplásico.

DO PLEITO

1. **Bevacizumabe (Avastin®)**: é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que reduz a vascularização de tumores, inibindo assim o crescimento tumoral. De acordo com a bula o Bevacizumabe (AVASTIN®) está indicado nos seguintes casos:



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- Câncer colorretal metastático (CCRm), em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma metastático do cólon ou do reto.
- Câncer de mama metastático ou localmente recorrente (CMM), em combinação com quimioterapia à base de taxanos, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama localmente recorrente ou metastático que não tenham recebido quimioterapia.
- Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente, em combinação com quimioterapia à base de platina, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, não escamoso, irressecável, localmente avançado, metastático ou recorrente.
- Câncer de células renais metastático e/ou avançado (mRCC), em combinação com alfa-interferona 2a, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de células renais avançado e/ou metastático.
- Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário, em combinação com carboplatina e paclitaxel, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário avançados (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO – III B, III C e IV). Em combinação com carboplatina e gencitabina, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário com primeira recorrência e sensível à platina, sem terapia prévia com bevacizumabe ou outros inibidores de VEGF ou agentes direcionados a receptores de VEGF.
- Câncer de colo do útero, em combinação com paclitaxel e cisplatina ou, alternativamente, paclitaxel e topotecana em pacientes que não podem receber terapia com platina, é indicado para o tratamento de câncer de colo do útero persistente, recorrente ou metastático.



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

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. 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. 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.

2. Todo o custeio das despesas relacionadas ao tratamento é financiado através do pagamento dos procedimentos incluídos nas Tabelas de Procedimento do SUS, estando o custo com o fornecimento de medicamentos oncológicos, incluído no valor dos referidos procedimentos.

3. 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 a 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 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



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

atendimento do SUS, pertencente à Rede de Atenção Oncológica, para haver acesso ao tratamento oncológico.

5.No presente caso, o laudo anexado aos autos, foi emitido em papel timbrado da Beneficência Portuguesa de São Paulo através de uma teleconsulta. Dessa forma, não é possível concluir se o paciente se encontra em tratamento em um hospital conveniado com o SUS.

6.O Ministério da Saúde, por meio da Portaria Nº 599, de 26 de junho de 2012, aprovou a as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Tumor Cerebral no Adulto, informado que esquemas terapêuticos, quimioterápicos, contendo nitrosureias (carmustina ou lomustina), alquilantes (procarbazina, dacarbazina ou temozolomida), derivados da platina (cisplatina ou carboplatina), vincristina, teniposídeo, hidroxiureia, cloroquina, bevacizumabe e irinotecano se mostraram úteis no tratamento paliativo de gliomas cerebrais grau III ou IV, muitos deles administrados concomitantemente à radioterapia. Em dois estudos clínicos randomizados sobre temozolomida em associação à radioterapia para gliomas de alto grau, este tratamento mostrou ser ativo quando comparado com placebo; outros estudos demonstraram eficácia comparável da temozolomida e do esquema PCV (procarbazina, lomustina e vincristina) para doentes com gliomas de alto grau ou com astrocitoma anaplásico. Inexiste demonstração de que a temozolomida seja mais segura ou eficaz que outra terapia antineoplásica associada à radioterapia para doentes com gliomas malignos.

7. Em relação especificamente ao medicamento Bevacizumabe no tratamento do glioblastoma, esclarecemos que as evidências disponíveis são escassas e pouco relevantes. Os resultados destes estudos levaram a conclusão de que não houve melhora na sobrevida global e na qualidade de vida dos pacientes com glioma de alto grau tratados com bevacizumabe. O glioblastoma costuma evoluir rapidamente e tem mau prognóstico. A combinação de ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia com temozolomida é considerada a terapia padrão. Em casos de recidiva após este tratamento o prognóstico é muito ruim e não há estudos mostrando melhora na sobrevida global e na qualidade de vida destes



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

pacientes, mesmo tratados com bevacizumabe.

8.O EORTC estudo randomizado de fase 3 não conseguiu confirmar a conclusão dos estudos de fase 2 de que a adição de bevacizumabe à lomustina melhora a sobrevida em pacientes com glioblastoma progressivo. O efeito na sobrevida livre de progressão não foi associado a um aumento na sobrevida global e a terapia combinada foi associada a um aumento da toxicidade.

9.Frente ao exposto, considerando a gravidade e refratariedade do quadro clínico do paciente; considerando que o mesmo já foi submetido a outros tratamentos com progressão da doença, pontuamos que o esquema farmacoterapêutico em questão está sendo indicado como uma terapêutica paliativa, **ou seja, que pode promover um aumento de sobrevida livre de progressão, porém não a cura da doença, sendo a responsabilidade pela utilização para cada caso específico de exclusiva responsabilidade do médico prescritor.**

10.Considerando que o medicamento pleiteado não é capaz de mudar o prognóstico do paciente, é importante que o requerente seja avaliado em serviço credenciado no SUS e habilitado em oncologia, e seja submetido a tratamento paliativo conforme protocolo institucional próprio disponível.

11.Considerando ainda que os documentos médicos juntados aos autos que solicitam o medicamento pleiteado foram emitidos por clínica médica particular, entende-se que para receber todo o tratamento necessário para a patologia que o acomete através do SUS, reforçamos que **é imprescindível que o paciente esteja cadastrado e em tratamento em uma unidade credenciada como CACON/UNACON, e que a prescrição seja originada do corpo clínico da referida unidade.**

12.Por fim, esclarecemos que caso o paciente esteja em tratamento pelo Plano de Saúde, entende-se que cabe ao mesmo o custeio de todo o tratamento, incluindo os medicamentos prescritos pelo médico assistente.





Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

REFERÊNCIAS

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 05 de fev 2021

BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS. Resolução Normativa no 349, de 9 de maio de 2014. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/index2.php?option=com_legislacao&view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=2715>. Acesso em 05 de fev 2021

BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS. Resolução Normativa no 338, de 21 de outubro de 2013. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/index2.php?option=com_legislacao&view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=2591>. Acesso em 05 de fev 2021

BADKE, Guilherme Lellis. Glioblastoma multiforme em idosos: uma revisão sobre seu tratamento com ênfase na abordagem cirúrgica. **Arq Bras Neurocir** 33(1): 45-51, 2014. Acesso em 05 de fev 2021

AVASTIN®. Bula do medicamento. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/avastin/default.htm>>. Acesso em: 05 de fev 2021

AVASTIN® {registro}. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:

<<http://www7.anvisa.gov>>.

Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. Disponível em:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1707358>. Acesso em: 05 de fev 2021.