



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

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT N° 374/2021

Vitória, 26 de março de 2021

Processo n° [REDACTED]

impetrado por [REDACTED]

[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa a atender a solicitação de informações técnicas da 1ª Vara Federal de Linhares – MM. Juiz de Direito Dr. Wellington Lopes da Silva – sobre o medicamento: **177Lu-PSMA – 4 DOSES 200 mCi.**

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos remetidos a este Núcleo, trata-se de paciente com 51 anos, portador de neoplasia maligna (câncer) de próstata em estágio avançado. Consta que inicialmente o autor requereu a concessão do medicamento ACETATO ABIRATERONA 250 mg, o que foi deferido pela Justiça Estadual. Posteriormente, pleiteou a substituição desse medicamento por outro, arguindo ineficácia do tratamento. Aquele Juízo, então, deferiu a substituição do medicamento inicial pelo ENZALUTAMIDA 40 mg. Posteriormente o autor novamente requereu a substituição do medicamento, alegando, igualmente sua ineficácia e pretendeu obter, por tutela provisória, ordem para que os réus disponibilizassem o medicamento denominado XOFIGO (Ra-223). Entretanto o autor informa não ser mais necessário que o Estado lhe forneça as duas doses remanescentes do medicamento XOFIGO e informa que: *“foi avaliado com outra instituição (Rede D’Or – Brasília/DF) com indicação de TERAPIA RADIOISOTÓPICA COM Lu-PSMA – 4 doses totais a cada 6-8 semanas...”*.

2. Consta laudo médico em papel timbrado do Hospital Rio Doce emitido em 22/03/21 pelo Dr. Guilherme Biancardi Augusto Fernandes, quem informa que o paciente com 50 anos é portador de neoplasia maligna de próstata com metástases ósseas e linfonodais. Recebeu



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

primeira linha de tratamento com análogo de LHRH concomitante com quimioterapia (Docetaxel), completando 6 ciclos em janeiro de 2018. Posteriormente repetiu uso de docetaxel sem sucesso, Abiraterona, Enzalutamida, Cisplatina/Gencitabina, Xofigo (Radium-223) - sempre falhando. Trata-se de doença prostática resistente à castração com metástases ósseas sintomáticas e sem metástases viscerais conforme exames, já tendo recebido todas as opções terapêuticas disponíveis, estando em fase crítica por comprometimento de ossos e sustentação. Foi avaliado com outra instituição (Rede D'Or – Brasília/DF) com indicação de TERAPIA RADIOISOTÓPICA COM Lu-PSMA – 4 doses totais a cada 6-8 semanas, não disponível no SUS.

3. Consta receituário médico em papel timbrado do Hospital Rio Doce, emitido em 22/03/21 pelo Dr. Guilherme Biancardi Augusto Fernandes, quem prescreve TERAPIA RADIOISOTÓPICA COM Lu-PSMA 4 doses 200 mCi – aplicar a cada 6-8 semanas conforme avaliação laboratorial entre elas.

4. Consta documento médico em papel timbrado da IMEB (Imagens médicas de Brasília) não datado, com solicitação urgente de TERAPIA RADIOISOTÓPICA COM ^{177}Lu -PSMA 4 doses 200 mCi – Doses aplicadas a cada 6-8 semanas conforme avaliação laboratorial entre elas. Consta ainda no documento que, após discussão do caso com outra profissional e em decorrência da progressão da doença do paciente mesmo após múltiplas terapias já realizadas solicita o tratamento acima literatura específica, qual seja, *EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ^{177}Lu -labelled PSMA-ligands (^{177}Lu -PSMA-RLT)*, publicado em Agosto de 2019. Trata-se de paciente em franca progressão de doença óssea, conforme PET/CT de 08/03/2021. Por se tratarem de lesão com grandes concentrações do antígeno específico de membrana prostática (PSMA), poderá ocorrer grande benefício do uso da terapia citada uma vez que o ^{177}Lu -PSMA-RLT se ligará especificamente às lesões demonstradas no exame. O início imediato do tratamento é recomendado, pois o paciente está em franca progressão da doença, sem boa resposta às terapias anteriores, para retardar o avanço da doença metastática, com uma possível estagnação, diminuir as dores ósseas, melhorando sua qualidade de vida e aumentando a sobrevida.



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

5. Consta resultado de tomografia por emissão de pósitrons e fusão com tomografia computadorizada, em papel timbrado da IMEB (Imagens médicas de Brasília).

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**



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

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 atribuições estabelecidas nas respectivas condições de gestão”.

3. O atendimento destes pacientes pelos serviços oncológicos tem 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.

DA PATOLOGIA

1. O **câncer de próstata (CP)** é a sexta neoplasia maligna mais comum no mundo em número de casos novos. Os sintomas de disfunção miccional (polaciúria, disúria, redução da força e calibre do jato urinário, noctúria, hesitação, sensação de repleção miccional) são historicamente mencionados como os sintomas mais comumente relacionados ao CP, porém não estão especificamente relacionados ao crescimento benigno ou maligno da glândula.

2. A incidência de câncer de próstata em pacientes que desenvolvem retenção urinária aguda tem sido estimada como sendo de 13 a 25%. Em estágios avançados, sinais e sintomas relacionados à invasão local, tais como hematúria (invasão da bexiga) ou mesmo obstrução uretral, com conseqüente hidronefrose e uremia ou, menos frequentemente, sangramento retal decorrente de invasão retal podem ser observados.

3. O estágio IV da doença pode apresentar uma ou mais das seguintes condições: o câncer se espalhou para partes próximas à próstata (que não as vesículas seminais), como os músculos que agem no controle da urina, o reto ou a parede da pelve; o câncer atingiu os gânglios linfáticos; o câncer se espalhou para partes do corpo mais distantes.

4. Algumas características histopatológicas do tumor, como grau de diferenciação, invasão



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

capsular e **escore de Gleason**, podem ser correlacionadas com o prognóstico da doença.

5. Em um estudo publicado em 2010 que avaliou 118 espécimes de prostatectomia radical provenientes do Laboratório de Patologia da ULBRA entre 2003 e 2008, concluiu que no adenocarcinoma prostático, a determinação do escore de Gleason corresponde a um dos principais fatores histológicos a serem descritos, apresentando relação significativa com outros critérios anatomopatológicos, como extensão, invasão perineural e angiolinfática e estadiamento.

6. Da mesma forma, outro estudo também publicado em 2010, uma Coorte hospitalar composta por 258 pacientes do Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ, de 1990 a 1999, verificou que a classificação de Gleason maior que 6, PSA maior que 40ng/ml, estágio B2 e cor da pele branca foram marcadores independentes de pior prognóstico. A classificação de Gleason, o toque retal e o valor do PSA possuem grande poder preditivo e devem ser utilizados na estratificação de risco pré-tratamento dos pacientes com câncer de próstata localizado.

DO TRATAMENTO

1. O tratamento desta doença deve ser individualizado para cada paciente levando-se em conta a idade, o estadiamento do tumor, o grau histológico, o tamanho da próstata, as comorbidades, a expectativa de vida, os anseios do paciente e os recursos técnicos disponíveis.

2. Estudos de metanálise sugerem que existe uma pequena vantagem de sobrevida (7%, em cinco anos e 6%, em 10 anos) em pacientes com câncer de próstata localmente avançada e metastática, porém estatisticamente significativa, para os pacientes que recebem hormonioterapia imediata para o tratamento do câncer de próstata metastático. Estes estudos também mostraram redução significativa da progressão da doença e das complicações em seguimento de até 10 anos. Entretanto, permanece controversa a utilização imediata da manipulação hormonal em pacientes com câncer de próstata avançado e assintomático.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

3. Cabe ressaltar que a monoterapia pela castração química ou cirúrgica e

4. Na situação de tratamento da doença metastática (estágio IV) o tratamento está normalmente baseado na supressão androgênica. Os tipos de supressão androgênica são: Orquiectomia bilateral (tratamento padrão-ouro), Análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH), Estrógenos, Antiandrógenos puros ou mistos (flutamida, nilutamida, bicalutamida, ciproterona).

5. Apesar do bloqueio androgênico ser o tratamento padrão para o câncer de próstata metastático, a grande maioria dos pacientes desenvolve doença refratária ao bloqueio hormonal.

7. Os Glicocorticoides podem ser utilizados em associação ao tratamento, uma vez que são eficazes na diminuição das dores ósseas. A associação de análogos LHRH com somatostatina e dexametasona, pode ser uma opção à quimioterapia no tratamento de doença avançada na fase refratária ao bloqueio hormonal.

DO PLEITO

1. **Lu-PSMA:** Lutécio-177 (^{177}Lu)-PSMA é uma pequena molécula radiomarcada que liga-se ao PSMA (antígeno de membrana específico da próstata), que é altamente expresso em metástases de CaP, permitindo a terapia com partículas beta para lesões metastáticas de câncer de próstata, uma vez que a molécula pode ser capaz de reconhecer o PSMA.

1.1 **Foi localizado que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou despacho que autorizou a empresa RPH Radiofarmácia a produzir, em caráter excepcional, o radiofármaco PSMA marcado com lutécio-177 usado no combate ao câncer de próstata metastático em pacientes que não estejam obtendo resultados positivos com outras terapias.**



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

III – DISCUSSÃO

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 – Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), estando o custo com o fornecimento de medicamentos oncológicos, **incluído** no valor dos referidos procedimentos, **podendo esse valor ser inferior aos gastos necessários para um determinado paciente, devido a economia que pode haver com a compra em grande quantidade e licitada (havendo uma “sobra” de recursos financeiros em alguns casos) ou muito superior, sendo também a responsabilidade de fornecimento igual.**

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



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

4. No presente caso, de acordo com documentos anexados aos autos, podemos inferir que **o paciente está sendo acompanhado e em tratamento em hospital cadastrado como CACON/UNACON, no caso o Hospital Rio Doce de Linhares, a quem cabe a disponibilização de todo o tratamento necessário a paciente, de forma INTEGRAL e INTEGRADA independente do valor individual. Consta nos autos receituário médico em papel timbrado do Hospital Rio Doce, emitido em 22/03/21 pelo Dr. Guilherme Biancardi Augusto Fernandes, com prescrição do item ora pleiteado, TERAPIA RADIOISOTÓPICA COM Lu-PSMA 4 doses 200 mCi – aplicar a cada 6-8 semanas conforme avaliação laboratorial entre elas.**

5. No que tange à terapia pleiteada, pontua-se que em 2015 ocorreu a apresentação do conceito de teranóstico aplicado ao câncer de próstata com a introdução da terapia utilizando $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$. O termo se refere à união do diagnóstico por imagem com a terapia usando a mesma molécula ou moléculas muito similares, que são marcadas com radionuclídeos emissores gama (γ) ou de pósitrons (β^+) para diagnóstico, ou com radionuclídeos emissores beta negativos (β^-) ou alfa (α) para terapia. Assim, esses agentes podem ser usados tanto para imagem quanto para terapia.

6. Sabe-se que pacientes com CaP localizado e detectado precocemente possuem taxa de sobrevida em cinco anos em quase 100 % dos casos. Entretanto, em pacientes com metástases resistentes, a taxa de sobrevida de cinco anos cai para 31%. Quase todos os pacientes com CaP metastático respondem inicialmente a tratamentos anti-andrógenos inovadores, incluindo os dois agentes de terapia hormonal recentemente aprovados pela Comissão Europeia, o andrógeno antagonista do receptor, a enzalutamida e o CYP17A1-inibidor de abiraterona, que melhoram significativamente a sobrevida global. No entanto, a progressão para a independência (ou resistência) androgênica é a principal causa de morte em pacientes com CaP. A terapia com radionuclídeos direcionados é uma opção terapêutica atrativa e de rápido desenvolvimento para muitos tipos de câncer, como linfoma, melanoma e tumores neuroendócrinos.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

7. O PSMA é altamente expresso nas células epiteliais da próstata e fortemente reguladas positivamente no CaP. Seus níveis de expressão estão diretamente correlacionados com a independência androgênica, a metástase e progressão do câncer de próstata. Portanto, o PSMA pode ser atrativo para diagnóstico e terapia de câncer de próstata metastático.
8. O ^{177}Lu -DKFZ-617 PSMA (^{177}Lu -PSMA-617) foi desenvolvido no departamento de medicina nuclear do Hospital Universitário Heidelberg na Alemanha para o tratamento de pacientes com CaP metastático resistente à castração. Observa-se que o cenário de radiofármacos para diagnóstico e terapia de CaP está em evidência nos últimos anos e nesse período, o desenvolvimento e as modificações em diversos radiofármacos no intuito de alcançar a melhor solução teranóstica ao paciente têm sido constantes.
9. Um recente estudo forneceu uma primeira avaliação da segurança, eficácia e efeitos na qualidade de vida em um grupo de Pacientes com mCRPC, previamente tratados com quimioterapia e ou ADT ou inibidores de AR. 57% dos 30 pacientes tratados alcançaram redução $\geq 50\%$ do PSA; o tratamento foi bem tolerado e 13% de os pacientes desenvolveram trombocitopenia de grau 3 ou 4; a maioria dos pacientes tratados teve uma redução da dor. Esses resultados sustentam estudos controlados randomizados para avaliar melhor a eficácia de ^{177}Lu -PSMA no tratamento.
10. Em estudo intitulado “Primeira experiência com terapia ^{177}Lu -PSMA-617 para câncer de próstata avançado na Holanda”, chegou-se à conclusão de que os resultados confirmam o perfil favorável de segurança e eficácia do ^{177}Lu -PSMA, mesmo em até 6 ciclos de tratamento. Portanto, ^{177}Lu -PSMA parece uma estratégia terapêutica promissora para pacientes com CaP resistentes à castração metastática.
11. Ainda segundo a literatura científica, estudos indicam que ^{177}Lu -PSMA-617 pode demonstrar benefício clínico em pacientes com mCRPC no cenário de terceira linha, tendo esgotado todas as opções principais de tratamento. Resultados de revisão sistemática e meta-análise sugerem que ^{177}Lu -PSMA RLT é um tratamento eficaz de mCRPC em estágio avançado que é refratário a opções terapêuticas padrão e de baixo perfil de toxicidade.



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

Evidência de alto nível de ensaios clínicos randomizados são cruciais para confirmar a eficácia do 177Lu-PSMA RLT e para instituir esta terapia no tratamento clínico de rotina de pacientes com mCRPC, ou seja, ensaios devem ser conduzidos para obtenção de dados mais robustos.

12. Reforçamos que, para acesso ao tratamento necessário para a patologia em questão, no SUS, é imprescindível que os pacientes estejam cadastrados em uma unidade credenciada como CACON/UNCAON **(no caso em tela consta receituário médico em papel timbrado do Hospital Rio Doce, emitido em 22/03/21 pelo Dr. Guilherme Biancardi Augusto Fernandes, com prescrição do item ora pleiteado).**

IV – CONCLUSÃO

1. Frente aos fatos acima expostos, entende-se que o radiofármaco ora pleiteado, **pode se constituir em opção terapêutica no tratamento de condições clínicas semelhantes a que aflige o requerente**, sendo a responsabilidade pela utilização, do prescritor. Assim, **este Núcleo entende que cabe ao Hospital credenciado em oncologia pelo SUS, no presente caso o Hospital Rio Doce de Linhares, o fornecimento de todo o tratamento que seu corpo clínico julgar necessário.**

2. É importante reafirmar que o Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais de Saúde (Núcleo Especial de Normalização ou Gerência de Assistência Farmacêutica/ Farmácia Cidadã Estadual) não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos.





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

REFERÊNCIAS

ESPÍRITO SANTO. Secretaria Estadual de Saúde. Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica (GEAF). **Parecer da Comissão Estadual de Farmacologia e Terapêutica número 095/2009 [ANTINEOPLÁSICOS DIVERSOS]:** evidências para o tratamento oncológico.]. Vitória, abril 2010.

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: 26 de março de 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. **Câncer de Próstata Metastático:** tratamento e complicações. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2006. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/5_volume/06-cancertrat.pdf>. Acesso em: 26 de março de 2021.

Madhav Prasad Yadav, Sanjana Ballal, Ranjit Kumar Sahoo2 Sada Nand Dwivedi, Chandrasekhar Bal. **Radioligand Therapy With 177Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Nuclear Medicine and Molecular Imaging - Review. AJR:213, August 2019. Disponível em: <<https://www.ajronline.org/doi/pdf/10.2214/AJR.18.20845>>. Acesso em: 26 de março de 2021.

NIHR. Innovation Observatory. **177Lu-PSMA-617 for metastatic castrationresistant prostate cancer - third line.** Disponível em: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2020/07/17270-TSID_10445-177LU-PSMA-617-for-Prostate-Cancer-V1.0-July2020-NON-CONF.pdf>. Acesso em: 26 de março de 2021.

VIDEIRA ET AL. **O cenário mundial de radiofármacos emissores de pósitrons para**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

diagnóstico e estadiamento de câncer de próstata em medicina nuclear.

Braz. J. Rad. Sci. 2020. Disponível em:

<<https://www.bjrs.org.br/revista/index.php/REVISTA/article/download/1115/566>>. Acesso em: 26 de março de 2021.

van Kalmthout, Ludwike MD*; Braat, Arthur MD*; Lam, Marnix MD, PhD*; van Leeuwaarde, Rachel MD†; Krijger, Gerard PhD*; Ververs, Tessa PhD‡; Mehra, Niven MD, PhD§; Bins, Adriaan MD, PhD; Hunting, Jarmo MD¶; de Keizer, Bart MD, PhD. **O First Experience With 177Lu-PSMA-617 Therapy for Advanced Prostate Cancer in the Netherlands.** Clinical Nuclear Medicine: June 2019 - Volume 44 - Issue 6 - p 446-451.

Disponível em:

<https://journals.lww.com/nuclearmed/Abstract/2019/06000/First_Experience_With_177_Lu_PSMA_617_Therapy_for.3.aspx>. Acesso em: 26 de março de 2021.

RHODEN, L.E.; AVERBECH, M.A. **Câncer de próstata localizado.** Disponível em:

<http://www.amrigs.com.br/revista/54-01/20-488_cancer_de_prostata.pdf>. Acesso em: 26 de março de 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. Projeto e Diretrizes/Sociedade Brasileira de Urologia. **Câncer de Próstata: Prevenção e Rastreamento.** Disponível em:

<http://www.projetodiretrizes.org.br/5_volume/10-CancerPrev.pdf>. Acesso em: 26 de março de 2021.