



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

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 556/2021

Vitória, 31 de maio de 2021.

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

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 1ª Vara Federal de Linhares – MM. Juiz de Direito Dr. Wellington Lopes da Silva – sobre o medicamento: **Nivolumabe**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo os documentos remetidos a este Núcleo, trata-se de demanda de saúde na qual a parte autora requer o fornecimento do medicamento Nivolumabe 100 mg/10ml.
2. De acordo com laudo médico para defensoria pública federal, emitido em 06 de maio de 2021 pelo hematologista Dr. Gedson Bazoni Silotti CRM-ES 7512, o paciente com 54 anos é portador de doença de hodgkin esclerose nodular (CID C 81.1), diagnóstico em 2014, em tratamento na UNACON Linhares/ES. Profissional informa que o mesmo encontra-se assistido na UNACON Linhares/ES, já esteve no CACON Santa Rita para avaliação de transplante de medula óssea e o mesmo já fez uso de brentuximabe e foi refratário, foi feito a tentativa de transplante de medula óssea no Hospital Santa Rita, porém o paciente não conseguiu realizar o procedimento porque não conseguiu mobilizar células para o transplante. Profissional informa os tratamentos realizados com quimioterapia 1ª linha ABDVX 8 com resposta completa porém recidiva com 12 meses. Quimioterapia resgate 2ª linha: DHAP, resposta completa e encaminhado para o transplante de medula óssea autólogo no Hospital Santa Rita e não conseguiu fazer o transplante por ser pobre mobilizador celular. 2ª recidiva em coluna torácica com



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

- compressão radicular: radioterapia. 3ª recidiva, quimioterapia GDP – resposta completa. 4ª recidiva Estadio IV B (osso, pulmão, pericárdio, abdome, torax): quimioterapia Brentuximabe 12 – doença progressiva. Atual: doença progressiva com quimioterapia paliativa – gencitabina + cisplatina, evoluindo com perda de peso de 7kg nos últimos 30 dias e dor oncológica com necessidade de opioide (metadona). Solicita tratamento com nivolumabe, por ser a única terapia disponível no momento, para tratamento da doença de hodgkin refratários aos esquemas de 1ª linha, 2ª linha, falha ao transplante de medula óssea e falha ao brentuximabe.
3. Constam demais documentos médicos que versam sobre o caso em tela, como sumário de internação, laudo para autorização de internação na Fundação beneficente Rio Doce, e sumário de alta, prescrições, evolução da enfermagem, resultados de exames, boletim de cirurgia em papel timbrado da Fundação beneficente Rio Doce, evolução nutricionista e de psicologia em papel timbrado da Fundação beneficente Rio Doce, laudos para emissão de APAC com descrição de Fundação Beneficente Rio Doce como estabelecimento solicitante bem como esquemas de administração de quimioterapia emitidas pelo hematologista Dr. Gedson Bazoni Silotti CRM-ES 7512, encaminhamento para transplante do Hospital Rio Doce para o Santa Rita.
 4. Consta receituário médico emitido em 27 de maio de 2021 pelo hematologista Dr. Gedson Bazoni Silotti CRM-ES 7512, com prescrição de Nivolumabe 100 mg/10 ml – 8 frascos, tratamento contínuo.

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:
- 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.
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 têm seu custeio financiado através do pagamento dos procedimentos realizados, incluídos nas Tabelas de Procedimento do SUS. O custo dos medicamentos antineoplásicos utilizados no



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

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.

DA PATOLOGIA

1. **O Linfoma de Hodgkin** é um câncer raro que acomete de crianças a idosos, sendo que o tipo clássico (CD30+) corresponde a 95% dos casos. O linfoma de Hodgkin tem baixa prevalência, correspondendo a aproximadamente 1% de todas as neoplasias e ocorre ligeiramente mais em homens do que em mulheres.
2. A Organização Mundial da Saúde divide os linfomas de Hodgkin em dois tipos: clássico e predominante nodular linfocitário. Esse último se difere do linfoma de Hodgkin clássico por apresentar escassez de células de Reed-Sternberg habituais e presença de células “pipoca”, variantes das primeiras. No tipo clássico, que representa mais de 90% dos casos, as células de Reed-Sternberg apresentam receptores CD15 e CD30 em suas membranas, i.e., são CD15 e CD30 positivas; e não apresentam receptor CD45. Os linfomas de tipo predominante nodular linfocitário são CD15 e CD30 negativos e CD45 positivos. O tipo clássico é dividido em quatro subtipos com características e prognósticos diferentes: Esclerose Nodular, Celularidade Mista, Predomínio linfocitário e Depleção linfocitária.
3. Comumente, pacientes com subtipo de depleção linfocitária e de celularidade mista tem pior prognóstico que pacientes com subtipo esclerose nodular, e pacientes com subtipo de predomínio linfocitário tem o melhor prognóstico.



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

DO TRATAMENTO

1. O tratamento clássico da **Doença de Hodgkin**, em geral, consiste de poliquimioterapia, com ou sem radioterapia. Dependendo do estágio da doença no momento do diagnóstico, pode-se estimar o prognóstico do paciente com o tratamento. Mais de 80% dos pacientes diagnosticados em estádios iniciais e mais de 65% dos pacientes diagnosticados em estádios avançados alcançam longas remissões com o tratamento de primeira linha com quimioterapia associada ou não a radioterapia.
2. Entretanto, cerca de 10% a 15% dos pacientes em estádios precoces, e 20% a 35% daqueles em estádios avançados, progridem após o tratamento de primeira linha, necessitando de tratamento adicional, que consiste de quimioterapia em alta dose (de resgate ou salvamento), seguida por transplante autólogo de células-tronco, quando não há contraindicação para esse procedimento (SANTOS et al., 2008). Essa segunda linha de tratamento induz remissão em longo prazo para aproximadamente 50% dos pacientes.
3. Os principais tratamentos de primeira linha recomendados pelo protocolo da NCCN para o Linfoma de Hodgkin clássico são:

Estadiamentos I e II:

- Esquemas de quimioterapia como o ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e 10 dacarbazina), sendo este o principal esquema de tratamento;
- Stanford V (doxorrubicina, vimblastina, mecloretamina, etoposido, vincristina, bleomicina e prednisona);
- BEACOPP (bleomicina, etoposido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona e prednisona), AVD (doxorrubicina, vimblastina e dacarbazina), também a radioterapia, e combinações destes.

Estadiamento III e IV:

- Esquemas de quimioterapia ABVD;



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

- Stanford V;
- BEACOPP com ou sem radioterapia, ou o brentuximabe vedotina em associação com o esquema AVD.

DO PLEITO

1. **Nivolumabe (Opdivo®)**: se trata de um anticorpo monoclonal humano bloqueador do receptor de morte programada (PD-1) com a indicação para o tratamento de melanoma metastático ou irressecável e progressão da doença, a forma mais letal de câncer de pele, após uso de ipilimumabe e, recentemente, em março de 2015, a agência reguladora de saúde nos EUA, Food and Drug Administration (FDA) aprovou também o seu uso para o tratamento de câncer pulmonar não pequenas células de origem histológica escamosa. É produzido pela empresa farmacêutica Bristol-Myers Squibb.
2. A bula disponível na Agência Europeia de Medicamentos (EMA) traz as seguintes informações:
 - O Nivolumabe liga-se a uma proteína alvo designada receptor de morte programada 1 (que pode bloquear a atividade das células T (um tipo de glóbulos brancos que faz parte do sistema imunitário, as defesas naturais do organismo). Pela fixação ao PD-1, o nivolumab bloqueia a sua ação e previne o bloqueio das células T. Isto ajuda no aumento da sua atividade contra as células do melanoma.
 - No tópico 4.4 “Advertência e precauções especiais de utilização: Populações especiais”, consta: Os doentes com estado funcional inicial ≥ 2 , **metástases cerebrais ativas**, melanoma ocular, doença autoimune, e doentes que tenham recebido imunossuppressores sistêmicos antes de entrarem no estudo foram excluídos dos ensaios clínicos principais. Adicionalmente, o estudo CA209037 excluiu doentes que tiveram reações adversas de grau 4 relacionadas com a terapêutica anti-CTLA-4 (ver secção 5.1). Na ausência de dados, o nivolumab deve ser utilizado com precaução nestas populações depois de uma cuidadosa consideração do risco-benefício potencial numa base individual.



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

- No tópico 5.1: Propriedades farmacológicas: “Eficácia e segurança clínicas” - *Estudo de fase 3 aleatorizado vs. dacarbazina (CA209066)* A segurança e eficácia de 3 mg/kg de nivolumab para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) foram avaliadas num estudo de fase 3 aleatorizado, em dupla ocultação (estudo CA209066). O estudo incluiu doentes adultos (com 18 anos ou mais), sem tratamento prévio, com melanoma confirmado no estágio III ou IV sem mutação BRAF, e um estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1. Os doentes com doença autoimune ativa, melanoma ocular, ou **metástases no cérebro** ou leptomeníngias ativas, foram excluídos do estudo.
3. De acordo com bula disponível no site da ANVISA, OPDIVO (nivolumabe) é indicado:
- Em monoterapia ou em combinação com ipilimumabe para o tratamento de melanoma avançado (irressecável ou metastático),
 - No tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina. Pacientes com mutação EGFR ou ALK devem ter progredido após tratamento com anti-EGFR e anti-ALK antes de receber OPDIVO.
 - No tratamento de carcinoma de células renais avançado após terapia antiangiogênica prévia.
 - **Linfoma de Hodgkin clássico (Lhc): em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivante, após transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) e tratamento com brentuximab vedotina.**
 - Tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço recorrente ou metastático, com progressão da doença durante ou após terapia à base de platina.



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

4. Nivolumabe (Opdivo®) foi registrado na ANVISA em 04/04/16.

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.**
2. 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.
3. **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.**
4. No presente caso, constam diversos documentos juntados aos autos emitidos em papel timbrado do Hospital Rio Doce como estabelecimento solicitante, o qual é credenciado como UNACON, a quem cabe todo o tratamento necessário a paciente, de forma INTEGRAL e INTEGRADA, que inclui aquisição e fornecimento de



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

medicamentos necessários, independente do seu valor.

5. No tocante ao **Nivolumabe (Opdivo®)**, **esclarecemos que o mesmo não foi incorporado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin no adulto, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, de acordo com Relatório de Recomendação da CONITEC de Julho de 2020.**
6. Atualmente não há estudo comparando diretamente a eficácia de nivolumabe com quimioterapia padrão, ou mesmo com cuidados paliativos exclusivos. Ou seja, não se pode afirmar superioridade do tratamento com nivolumabe para o LH refratário a, por exemplo, cuidados paliativos exclusivos. Adicionalmente diferentemente dos participantes dos estudos identificados por este Núcleo, o paciente é questão é pobre mobilizador celular, não apresentou resposta a tratamentos prévios e, por isso, não foi submetida ao TCTH, fatores que sugerem maior vulnerabilidade à toxicidade do tratamento.
7. **Portanto, os estudos sobre a eficácia e segurança desse medicamento ainda são escassos, sendo necessária a realização de estudos clínicos com bom delineamento metodológico (ensaio clínico controlado, randomizado, não comparado com placebo, com amostra grande e de longa duração) a fim de se confirmar a real eficácia do tratamento proposto a longo prazo, bem como a fim de avaliar a segurança do medicamento.**
8. Para a maioria dos pacientes com LH refratário ou recidivante, o tratamento de escolha consiste em doses elevadas de quimioterapia seguida de transplante autólogo de células-tronco.
9. No presente caso, laudo médico relata “o paciente com 54 anos é portador de doença de hodgkin esclerose nodular (CID C 81.1), diagnóstico em 2014, em tratamento na UNACON Linhares/ES. **Profissional informa que o mesmo encontra-se assistido na UNACON Linhares/ES,** já esteve no CACON Santa Rita para



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

avaliação de transplante de medula óssea e o mesmo já fez uso de brentuximabe e foi refratário, foi feita a tentativa de transplante de medula óssea no Hospital Santa Rita, porém o paciente não conseguiu realizar o procedimento porque não conseguiu mobilizar células para o transplante. Profissional informa os tratamentos realizados com quimioterapia 1ª linha ABDVX 8 com resposta completa porém recidiva com 12 meses. Quimioterapia resgate 2ª linha: DHAP, resposta completa e encaminhado para o transplante de medula óssea autólogo no Hospital Santa Rita e não conseguiu fazer o transplante por ser pobre mobilizador celular. 2ª recidiva em coluna torácica com compressão radicular: radioterapia. 3ª recidiva, quimioterapia GDP – resposta completa. 4ª recidiva Estadio IV B (osso, pulmão, pericárdio, abdome, torax): quimioterapia Brentuximabe 12 – doença progressiva. Atual: doença progressiva com quimioterapia paliativa – gencitabina + cisplatina, evoluindo com perda de peso de 7kg nos últimos 30 dias e dor oncológica com necessidade de opioide (metadona). Solicita tratamento com nivolumabe, por ser a única terapia disponível no momento, para tratamento da doença de hodgkin refratários aos esquemas de 1ª linha, 2ª linha, falha ao transplante de medula óssea e falha ao brentuximabe”.

10. **Frente aos fatos acima expostos, apesar dos estudos sobre a eficácia e segurança desse medicamento ainda serem escassos, porém considerando que possui indicação em bula para tratamento de Linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivante, após transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) e tratamento com brentuximabe vedotina (caso do Requerente), considerando quadro clínico atual descrito na documentação médica juntada aos autos, entende-se que o medicamento Nivolumabe pode se constituir em uma opção terapêutica no sentido de aumentar a sobrevida da paciente, e não a cura da doença, sendo a responsabilidade pela utilização desse medicamento exclusiva do médico prescritor.**
11. No entanto, considerando que de acordo com os autos remetidos a este Núcleo é



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

possível o paciente está inserido e em tratamento em instituição cadastrada em Oncologia no SUS (Fundação Beneficente Rio Doce - a quem cabe o tratamento, que inclui aquisição e fornecimento de medicamento. Consta inclusive em laudo médico mais recente, que **o paciente encontra-se assistido na UNACON Linhares/ES**), entende-se que os cuidados e todo o tratamento comprovadamente necessário (definido por equipe de instituição credenciada pelo SUS em oncologia, mediante acompanhamento do caso específico) **deve ser disponibilizado ao Requerente, por essa instituição.**

12. Pontuamos, por fim, acerca da viabilidade financeira que, ao se cadastrar como CACON/UNACON as instituições de saúde têm ciência de que pode haver a necessidade de disponibilizar medicamentos não contemplados em Protocolos do Ministério da Saúde (sem APAC específica) ou medicamento de alto custo cuja aquisição não é centralizada, devendo o próprio CACON/UNACON **gerir os recursos recebidos pelas APACs, sendo que, qualquer discussão neste âmbito deva se dar entre o CACON/UNACON e o Ministério da Saúde intermediado pela Secretaria de Estado da Saúde, sem prejuízo aos pacientes.**





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

REFERÊNCIAS

CONITEC. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas Linfoma de Hodgkin no Adulto - Relatório de recomendação.** Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/20201230_Relatorio_543_PCDT_Linfoma_de_Hodgkin.pdf>. Acesso em: 31 maio 2021.

Nivolumabe: **Linfoma de Hodgkin Recidivante ou Refratário.** Disponível em: <<https://www.cnj.jus.br/e-natjus/arquivo-download.php?hash=c343d22e8ef379b003c25afc36599ff1e06d1c1f>>. Acesso em: 31 maio 2021.

UFMG/CCATES. **Síntese de evidências SE 23/2016. Brentuximabe para o tratamento do Linfoma de Hodgkin.** Disponível em: <http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1492436676.pdf>. Acesso em: 31 maio 2021.

NATJUS/TJCE. Disponível em: <<https://www.tjce.jus.br/wp-content/uploads/2020/02/nivolumabopdivo-para-o-tratamento-de-lymfoma-de-hodgkin-multirefratario.pdf>>. Acesso em: 31 maio 2021.

NAT-jus/JFRS . **Nota Técnica 24487.** Disponível em: <<https://www.cnj.jus.br/e-natjus/notaTecnica-dados-pdf.php?output=pdf&token=nt:24487:1610124705:30918a90c9a568cfd8828b57e7105cf8dafbado46b73b4bc08ac5e4216b64f1c>>. Acesso em: 31 maio 2021.

EMA. Bula do medicamento Opdivo. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx_132099_pt.pdf>. Acesso em: 31 maio 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Bula do medicamento Opdivo. Disponível em:



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

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24595912016&pIdAnexo=3997948. Acesso em: 31 maio 2021.

BRISTOL-MEYERS. Matéria acerca do medicamento Nivolumab. Disponível em: <http://www.bristol.com.br/Libraries/PDF/Bristol-Myers_Squibb_recebe_primeira_aprova%C3%A7%C3%A3o_do_medicamento_nivolumabe_nos_EUA.sflb.ashx>. Acesso em: 31 maio 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria N° 3219 de 20 de outubro de 2010. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt3219_20_10_2010.html>. Acesso em: 31 maio 2021.