



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

PARECER TÉCNICO/NAT/TJES Nº 652/2021

Vitória, 21 de junho de 2021.

Processo nº [REDACTED]

impetrado por [REDACTED]

[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 1ª Vara da Fazenda Pública Estadual de Cariacica - MM. Juiz de Direito Dr. Paulo César de Carvalho - sobre os medicamentos: **Atezolizumabe e Bevacizumabe**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a inicial, o Requerente com 45 anos foi internado no HUCAM e diagnosticado com carcinoma hepatocelular em estado avançado, inoperável e inelegível para transplante, devido invasão da veia porta e cava inferior. Prescrito Atezolizumabe e Bevacizumabe.
2. Às fls. 28 consta receituário médico em papel timbrado do Hospital Meridional emitido em 15/06/2021 com prescrição de Atezolizumabe e Bevacizumabe.
3. Às fls. 29 consta laudo médico em papel timbrado do Hospital Meridional emitido em 15/06/2021 com informação de paciente com diagnóstico de carcinoma hepatocelular inoperável e inelegível para transplante, devido invasão da veia porta e cava inferior e informação de que o melhor tratamento é a combinação de Atezolizumabe e Bevacizumabe.
4. Constam documentos em papel timbrado do HUCAM, como relatório de endoscopia digestiva, sumário de alta, exame anátomo-patológico e laudo médico com informação em 01/06/2021 de que o paciente atualmente elegível para cuidados paliativos, beneficiando de medidas intermediárias e aguardando discussão multidisciplinar quanto a elegibilidade de tratamento com sorafenibe.



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:
 - 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**



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

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 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. **A Portaria SAS/MS nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 redefine os critérios e parâmetros para organização, planejamento, monitoramento, controle e avaliação dos estabelecimentos de saúde habilitados na atenção especializada em oncologia e define as condições estruturais, de funcionamento e de recursos humanos para a habilitação destes estabelecimentos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).**

DA PATOLOGIA

1. O **câncer hepatocelular ou hepatocarcinoma** é a neoplasia epitelial maligna primária do fígado. Trata-se de um tumor raro em todo o mundo, sendo que no Brasil está relacionado, em 98% dos doentes, com cirrose hepática e pode estar associado à hepatite crônica secundária à infecção pelo vírus da hepatite C (54%) ou da hepatite B



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

(16%) e ao consumo de álcool (14%), fatores de risco com diferenças regionais de prevalência relevante.

2. A capacidade funcional (escala de Zubrod), função hepática, presença ou não de cirrose e sua gravidade (classificação Child-Pugh) são fatores que orientam a indicação terapêutica e o estabelecimento do prognóstico dos doentes. A dosagem do marcador biológico alfa-fetoproteína (AFP) é de baixa sensibilidade para o diagnóstico presuntivo do hepatocarcinoma entre doentes com lesão inicial (nódulos menores que 2 cm) e de baixa especificidade entre doentes com hepatite crônica B ou C, não sendo recomendada isoladamente para rastreamento ou diagnóstico do hepatocarcinoma. Porém, este marcador se encontra aumentado no soro em 50% a 70% dos doentes diagnosticados e fornece informação prognóstica: níveis séricos normais são encontrados em doentes que lograrão maior sobrevida.

DO TRATAMENTO

1. A doença inicial é potencialmente curável pela cirurgia, quando possível a ressecção completa da lesão tumoral. Alguns doentes podem ser candidatos ao transplante hepático, com intuito curativo. Doentes com doença irresssecável ou comorbidades que limitem a possibilidade de cirurgia são tratados com finalidade paliativa por quimioterapia regional, ligadura ou embolização da artéria hepática, injeção percutânea de etanol, ablação por radiofrequência, crioterapia ou quimioterapia sistêmica.
2. Do ponto de vista terapêutico, existem três alternativas principais: cirurgia, radioterapia, quimioterapia e procedimentos acessórios.
3. A remoção cirúrgica (ressecção do tumor) é o tratamento mais indicado quando o tumor está restrito a uma parte do fígado (tumor primário) e também nos tumores hepáticos metastáticos em que a lesão primária foi ressecada ou é passível de ser



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

ressecada de maneira curativa.

4. A eficácia e segurança na ressecção hepática são fundamentadas no conhecimento da anatomia e compreensão da fisiologia do fígado. A indicação de uma cirurgia de ressecção hepática dependerá do estado clínico do paciente e da quantidade prevista de parênquima hepático restante, que deve ser em torno de 10% do peso corporal. Nos pacientes cirróticos, somente os com a classificação de Child A (cirrose inicial) são candidatos a ressecção hepática segura. Em estudos realizados por Hughes a única contraindicação absoluta para a ressecção da doença metastática hepática é a impossibilidade de uma garantia de margem de ressecção livre de doença, presença de comprometimento linfonodal e/ou impossibilidade da ressecção da lesão primária. A ultrassonografia intraoperatória tem auxiliado muito na correta indicação cirúrgica, proporcionando a identificação de novos achados em 42% dos pacientes submetidos à hepatectomia.
5. O **transplante hepático** com doador cadáver ou intervivos é uma opção terapêutica para doentes que apresentem inicialmente tumor único de até 5 cm ou até três tumores com maior diâmetro de até 3 cm, sem invasão vascular e sem doença neoplásica extra-hepática, bem como para casos selecionados que atingem tal condição após outro tratamento inicial.
6. A **radioterapia** nos tumores hepáticos é limitada pela baixa tolerância do parênquima hepático à radiação. A dose tolerada fica abaixo da necessária para uma efetiva ação antitumoral e controle da lesão, mas acarreta alívio temporário de sintomatologia. É necessário avaliar os riscos de lesão do parênquima hepático normal, limitando muito o emprego desta terapêutica.
7. Quando a condição clínica do doente não é compatível com a realização de cirurgia radical ou quando se aguarda a realização de transplante hepático, outros procedimentos para tratamento locorregional podem resultar em regressão tumoral:
8. **Ablação química por injeção percutânea (IPE)**: consiste na injeção intratumoral



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

de etanol absoluto ou ácido acético a 50%, procedimento cirúrgico ambulatorial bem tolerado, realizado com auxílio de ultrassonografia e indicado para doentes que apresentem até três nódulos medindo no máximo 3 cm.

9. **Ablação por radiofrequência (ARF)**: consiste na termocoagulação do tumor por ondas de rádio de alta frequência. Esta modalidade terapêutica apresenta melhor resultado oncológico que a IPE, porém resulta em maiores taxas de eventos adversos. O posicionamento intratumoral dos eletrodos é feito com auxílio de ultrassonografia, por via percutânea, laparoscópica ou por cirurgia aberta.
10. A ARF está indicada para lesão tumoral de até 4 cm, distante de órgãos vizinhos (vesícula biliar, estômago e cólon), da cápsula hepática e de ramos da veia hepática e veia porta, em localização acessível.
11. Quando a doença é irresssecável, a **embolização arterial** do tumor pode reduzir suas dimensões, tornando-o passível de cirurgia radical em alguns doentes e controlar temporariamente os sintomas, porém não há demonstração de que promova aumento de do tempo de sobrevida. O procedimento consiste na cateterização e injeção pela artéria hepática direita ou esquerda de quimioterapia antineoplásica, contraste rádio-opaco e um agente embolizante, para promover a necrose tumoral e mínima lesão do tecido hepático normal. Diversos agentes embolizantes podem ser usados, como partículas de Gelfoam, microesferas de acetato de polivinila e esferas carregadas com quimioterápicos. O procedimento pode ser associado à IPE e está indicado para doentes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 (escala de Zubrod), com tumor ocupando menos de 50% do volume hepático, com função hepática e renal preservadas, na ausência de tumor extra-hepático, trombose da veia porta, infecção ativa, colestase ou comorbidades clinicamente não compensadas.
12. A droga mais ativa até o momento (quimioterapia) é a Doxorubicina, para o tratamento de tumores primários e as taxas de resposta giram em torno de 10%. O 5-fluoracil, por via sistêmica é a droga mais comumente utilizada de forma isolada ou em associação



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

com o ácido fólico e a Oxaliplatina no tratamento de doença colorretal metastática com respostas em torno de 20% a 30%. A quimioterapia intra-arterial hepática possibilita maior concentração da droga no fígado com menor efeito tóxico sistêmico. Por esta via, o Floxuridine (FUHR) tem sido a droga mais empregada no tratamento do câncer colorretal metastático para o fígado.

13. Na **quimioembolização** emprega-se a combinação de drogas e partículas de gel insolúvel (ex: cisplatinum e lipiodol e espongel), que são infundidas até que haja uma estagnação do fluxo arterial para o tumor, determinando um aumento da concentração local da droga com simultânea isquemia e necrose.
14. Há limitada evidência científica de que a quimioterapia sistêmica paliativa resulte em benefícios clinicamente relevantes para doentes com hepatocarcinoma, resultando na maioria dos estudos em baixas taxas de resposta (menor que 20%) e sobrevida mediana de 8 a 10 meses. Há relatos do uso de esquemas terapêuticos com doxorubicina, cisplatina, 5-fluorouracila, interferon, epirubicina, capecitabina, gencitabina, oxaliplatina, bevacizumabe, erlotinibe, sunitinibe ou sorafenibe, como agentes únicos ou em associação; destes antineoplásicos, apenas o sorafenibe conta com evidências de alguma vantagem terapêutica, em termos de eficácia, provenientes de estudos multicêntricos de fase III, em que seu uso foi comparado com o de placebo ou de doxorubicina.
15. A experiência clínica no Ocidente com hormonioterapia paliativa usando o antiestrógeno tamoxifeno ou análogos da somatostatina, isoladamente ou em associação, não demonstrou benefício clínico para os doentes.
16. Há limitada informação sobre a segurança da quimioterapia paliativa para doentes com comprometimento da função hepática, pelo que esta modalidade de tratamento deve ser reservada para doentes Child-Pugh A.



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

DO PLEITO

1. **Atezolizumabe (Tecentriq®):** é um anticorpo monoclonal humanizado antiprogramado morte-ligante 1 (PD-L1) que inibe PD-L1 e morte programada-1 (PD-1) e interações PD-L1 e B7-1, revigorando a imunidade anticâncer. É indicado, como monoterapia, para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma urotelial (UC) localmente avançado ou metastático após quimioterapia prévia à base de platina ou que sejam considerados inelegíveis à cisplatina. Como monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático após quimioterapia prévia. Pacientes com mutações ativadoras EGFR ou mutações tumorais ALK positivo devem ter recebido terapia alvo para essas alterações antes de serem tratados com Tecentriq.

2. **Bevacizumabe (Avastin®):** é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que reduz a vascularização de tumores, inibindo assim o crescimento tumoral.

2.1 De acordo com a bula o Bevacizumabe (AVASTIN®) está indicado nos seguintes casos: Câncer colorretal metastático (CCRm), em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma colorretal metastático, 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

2.2 Câncer de mama metastático ou localmente recorrente (CMM), em combinação com paclitaxel, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama localmente recorrente ou metastático que não tenham recebido quimioterapia e Câncer de células renais metastático e / ou avançado (mRCC), em combinação com alfainterferona 2a, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de células renais avançado e / ou metastático



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

2.3 Este medicamento possui **indicação terapêutica aprovada** na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) **apenas:** “em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina é indicado para tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma metastático do cólon e reto”.

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. 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.
3. 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.
4. **É importante informar que para o paciente ter acesso ao tratamento oncológico pelo SUS, o mesmo deverá estar cadastrado em estabelecimento de saúde habilitado pelo SUS na área de Alta Complexidade em Oncologia, na região onde reside e estar sendo acompanhado pela equipe médica, que prescreverá o tratamento conforme protocolos clínicos previamente padronizados.**



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

5. **No presente caso o medicamento ora pleiteado foi prescrito mediante atendimento em instituição não proveniente do SUS.**
6. Na documentação médica juntada aos autos, consta em documentos não provenientes do SUS, que o paciente com diagnóstico de carcinoma hepatocelular é inoperável e inelegível para transplante, devido invasão da veia porta e cava inferior e informação de que o melhor tratamento é a combinação de Atezolizumabe e Bevacizumabe. Já em documentos em papel timbrado do HUCAM, como relatório de endoscopia digestiva, sumário de alta, exame anátomo-patológico e laudo médico com informação em 01/06/2021 consta que o paciente é atualmente elegível para cuidados paliativos, beneficiando de medidas intermediárias e aguardando discussão multidisciplinar quanto a elegibilidade de tratamento com sorafenibe.
7. Em relação ao tratamento medicamentoso proposto, de acordo com a literatura consultada, para o tratamento de carcinoma hepatocelular avançado, a associação de Atezolizumabe e bevacizumabe parece ter eficácia superior entre os agentes de primeira linha, enquanto cabozantinibe parece ser superior na configuração de segunda linha. Mais estudos são necessários para determinar se o tipo de terapia anterior recebida afeta a eficácia da terapia de segunda linha subsequente. Revisão sistemática pontuou que o atezolizumabe e o bevacizumabe em combinação são considerados o padrão de tratamento no cenário de primeira linha em pacientes com carcinoma hepatocelular avançado. Regorafenibe e cabozantinibe são opções preferidas em pacientes refratários, com ramucirumabe como uma opção adicional naqueles com níveis de AFP de 400 ng/mL ou mais. Estudos futuros devem se concentrar em outras combinações potenciais e na melhor estratégia de tratamento em pacientes com exposição anterior a VEGFi/CPI.
8. **Frente ao exposto, diante do quadro clínico do paciente, entende-se que o tratamento medicamentoso ora pleiteado pode ser considerado uma alternativa terapêutica, com o objetivo de controlar os sintomas e**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

melhorar a qualidade de vida da paciente, porém não a cura da doença, sendo a responsabilidade pela utilização de inteira responsabilidade do médico prescritor.

9. Considerando que os documentos médicos juntados aos autos que solicitam o medicamento pleiteado foram emitidos por clínica médica particular, esclarecemos que **para receber o tratamento oncológico pelo SUS, o paciente deve estar em tratamento em um dos hospitais cadastrados como CACON/UNACON do estado, bem como a prescrição seja originada do corpo clínico da referida unidade.**
10. Assim é importante que o requerente seja avaliado em serviço credenciado no SUS e habilitado em oncologia, e seja submetida a tratamento paliativo conforme protocolo institucional próprio disponível.
11. Por fim, esclarecemos que caso a paciente esteja em tratamento pelo Plano de Saúde, entende-se que cabe ao mesmo o custeio de todo o tratamento, incluindo o medicamento prescrito pelo médico credenciado.





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

REFERÊNCIAS

PARK, ROBIN ET AL. **Comparison of Efficacy of Systemic Therapies in Advanced Hepatocellular Carcinoma: Updated Systematic Review and Frequentist Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33791250/>>. Acesso em: 21 de junho de 2021.

Systemic Therapy and Sequencing Options in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis JAMA Oncol. 2020 Dec 1;6(12):e204930. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4930. Epub 2020 Dec 10. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33090186/>>. Acesso em: 21 de junho de 2021.

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: 21 de junho de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Câncer de fígado**. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=330>. Acesso em: 21 de junho de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 602, de 26 de junho de 2012**, que aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Fígado no Adulto. Brasília: Ministério da Saúde. 2012.



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

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014**, que redefine os critérios e parâmetros para organização, planejamento, monitoramento, controle e avaliação dos estabelecimentos de saúde habilitados na atenção especializada em oncologia e define as condições estruturais, de funcionamento e de recursos humanos para a habilitação destes estabelecimentos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0140_27_02_2014.html>. Acesso em: 21 de junho de 2021.

SILVA MJS, OSORIO-DE-CASTRO CGS. **Organização e práticas da assistência farmacêutica em oncologia no âmbito do Sistema Único de Saúde**. Interface (Botucatu). 2019; 23: e180297. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/icse/v23/1807-5762-icse-23-e180297.pdf>>. Acesso em: 21 de junho de 2021.

Kudo M, Finn R, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018; published online Feb 9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
Acesso em: 21 de junho de 2021.