



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

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT N° 804/2021

Vitória, 27 de julho 2021.

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

O presente Parecer Técnico visa a atender solicitação de informações técnicas do 1º Juizado Especial Criminal e Fazenda Pública – MM^a. Juíza de Direito Dra. Ilacéia Novaes – sobre o medicamento: **Nivolumabe (Opdivo®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos médicos juntados aos autos, emitidos em papel timbrado da rede Meridional, trata-se de paciente idosa com 68 anos, com diagnóstico em 30/11/2020 de neoplasia maligna de pele (CID C43.3), tipo melanoma maligno em região de face à esquerda. Realizou ampla ressecção nesta mesma data e foram observadas ulceração Breslow 11,5mm, Clark V e margem profunda comprometida, portanto estágio IIB, pT4b NxMo. À época, não complementou tratamento com ampliação de margem ou pesquisa de linfonodos sentinela. Infelizmente teve rápida recidiva tumoral local e em linfonodos regionais já em fevereiro de 2021, já sendo considerada estágio rIII. Realizou cirurgia de resgate em 19/07/24, ainda aguardando resultado final da análise anátomo-patológica. Devido ao alto risco de nova recidiva tumoral e grande possibilidade de surgir metástases a distância, indica tratamento com Nivolumabe (Opdivo).
2. Consta prescrição médica do medicamento pretendido.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – 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 aos Juízes – 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.

DO PATOLOGIA

1. O **melanoma maligno**, simplesmente chamado de melanoma é, entre as neoplasias de pele, o de pior prognóstico. Forma-se a partir da transformação maligna dos melanócitos, células produtoras de melanina que se originam embriologicamente da crista neural, sendo a pele seu principal sítio primário. A maioria desses tumores (70%) se desenvolve na pele normal, e os demais têm origem de nevos melanocíticos pré-existentes. Seu desenvolvimento é resultante de múltiplas e progressivas alterações no DNA celular, que podem ser causadas por ativação de protooncogenes, por mutações ou deleções de genes supressores tumorais ou por alteração estrutural dos cromossomas.



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

2. O tumor apresenta uma fase inicial de crescimento radial, principalmente intraepidérmico, seguida por uma fase de crescimento vertical, com invasão da derme e dos vasos, iniciando a disseminação metastática.
3. O melanoma representa 4% do total dos cânceres cutâneos, sendo menos frequente que os carcinomas basocelular e epidermoide. Importante fator de risco para o desenvolvimento de melanoma são os fototipos I e II de Fitzpatrick, ou seja, indivíduos que apresentam pele, cabelos e olhos claros e se queimam facilmente ao invés de se bronzear. Outros fatores de risco são presença de lesões pigmentadas, como efélides, nevos atípicos ou grande número de nevos comuns (mais de 50), exposição solar intermitente, queimaduras solares (especialmente durante a infância), uso de camas de bronzeamento e melanoma cutâneo prévio. História familiar positiva tanto para melanoma como para múltiplos nevos atípicos também é fator relevante. Mutações nos genes CDKN2A e CDK4 foram detectadas em algumas famílias com melanoma hereditário, conferindo um risco aumentado de 60%-90% para essa neoplasia.

DO TRATAMENTO

1. O tratamento é definido após a confirmação histopatológica e o estadiamento patológico do tumor primário.
2. **Tratamento cirúrgico:** após o diagnóstico e o estadiamento, quando o tumor não for metastático, é realizada excisão local para ampliação das margens, pois excisão com margens estreitas é acompanhada geralmente por recidiva local, já que lesões satélites são bastante comuns. A definição da margem a ser ampliada é definida pela espessura tumoral. Uma revisão sistemática com meta-análise publicada em 2011 mostra que não existe diferença significativa para a sobrevida livre de doença ou sobrevida global entre a realização de ampliação de margens amplas (com mais de 4-5 cm) ou reduzidas.
3. **Ressecção de metástase à distância:** A ressecção de metástases à distância pode



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

ser recomendada para alguns casos selecionados. Baseia-se em relatos de séries de pacientes com metástase pulmonar, hepática ou cerebral única que, após a ressecção cirúrgica, apresentaram maior sobrevida em comparação com os não operados). Existem também relatos de casos de pacientes submetidos à ressecção de metástase isolada tardia com longa sobrevida e mesmo cura. A intenção de uma ressecção curativa de metástase pode ser considerada para pacientes com estado geral preservado, longo tempo de evolução livre de recidivas e tumores com comportamento biológico menos agressivo que possibilitem ressecção de menor morbimortalidade. Não há, porém, estudos de fase III que sustentem tal prática.

- 4. Tratamento adjuvante sistêmico:** A maioria dos pacientes com melanoma cutâneo apresenta-se, por ocasião do diagnóstico, com a neoplasia em estádios iniciais I e IIA (tumor localizado ou com menos de 4 mm de espessura sem ulceração ou com até 2 mm de espessura com ulceração) tanto no Brasil quanto em países desenvolvidos (1,7,10). Nesses pacientes, a cirurgia é curativa em 70%-90% dos casos. Em comparação, os pacientes com tumores em estágio IIB (tumor localizado com mais de 4 mm de espessura sem ulceração ou com 2,01-4,0 mm de espessura com ulceração), em estágio IIC (tumor localizado com mais de 4 mm de espessura com ulceração) ou em estágio III (acometimento linfático regional) têm um risco de 30%-80% de recorrência. Esses grupos de alto risco constituem o foco principal dos estudos que avaliaram a eficácia da terapia adjuvante. Os resultados mais promissores foram relatados com o uso de alfa-interferona (a-IFN), que se tornou uma opção de tratamento na Europa e nos EUA para pacientes com melanoma ressecado com linfonodo positivo (estádio clínico III) e é considerado para pacientes com linfonodos negativos, cujo risco de recorrência é estimada em 30%- 40% ou mais (estádio IIB e IIC). **No Brasil, a partir da deliberação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS – CONITEC, foi aprovado o uso de doses intermediárias de IFN para a quimioterapia adjuvante do melanoma cutâneo em estágio III.**



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

5. **Tratamento da Doença Metastática:** Entre os pacientes com melanoma metastático, em estágio IV, o tempo mediano de sobrevida estimado é em torno de 8 meses; menos de 10% dos pacientes sobrevivem 5 anos desde o diagnóstico. A quimioterapia tem-se demonstrado inefetiva no aumento da sobrevida global desses pacientes, porém a palição de sintomas, as respostas terapêuticas e o aumento do tempo para recorrência podem ser atingidos com diversos medicamentos e acabam por beneficiar alguns pacientes cuidadosamente selecionados.

5.1 Os quimioterápicos antineoplásicos mais comumente estudados são dacarbazina, temozolomida (análogo da imidazotetrazina estrutural e funcionalmente semelhante a dacarbazina), nitrosureias, os análogos da platina e os agentes com ação nos microtúbulos (alcaloides da vinca e taxanos). As taxas de resposta são semelhantes, e os efeitos colaterais e a tolerância ao tratamento variam de acordo com o medicamento escolhido. A dacarbazina é o quimioterápico mais amplamente utilizado no tratamento de melanoma metastático.

5.2 A primeira citocina recombinante utilizada no tratamento do melanoma metastático foi a IFN. A incorporação de uma molécula de polietilenoglicol a IFN (alfapeginterferona - PEG-IFN), que aumenta a meia-vida do IFN e permite sua administração menos frequentemente, parece ser também eficaz e segura.

5.3 A estratégia de bioquimioterapia, utilizando a associação de quimioterápicos como cisplatina, vimblastina e dacarbazina com IFN ou IL-2 (interleucina), aumenta as taxas de resposta, mas ainda não altera significativamente a sobrevida global em comparação com a quimioterapia sozinha, segundo ECRs de fases II e III. No Brasil, os centros que adotam tal estratégia utilizam o esquema de cisplatina, dacarbazina, vimblastina, IL-2 e IFN. São descritas taxas de resposta da ordem de até 50% e sobrevida prolongada em cerca de 6% dos pacientes, em especial entre os que obtiveram resposta completa.

6. Embora o tratamento curativo seja a cirurgia de ressecção completa da lesão primária, a **radioterapia** mantém-se útil para casos selecionados de tumores



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

irressecáveis, quando o resultado cosmético da cirurgia for desfavorável, principalmente em estruturas da região da face, da cabeça e do pescoço. A radioterapia permanece como uma modalidade de tratamento paliativo, principalmente no sistema nervoso central, na coluna vertebral e nos ossos. O uso de radioterapia adjuvante após ressecção linfática diminui a recidiva local, mas não aumenta a sobrevida global.

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.
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



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

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.
- Tratamento de linfoma de Hodgkin clássico em recidiva (que tenha retornado) ou refratário (que não respondeu) após terapias anteriores, incluindo transplante autólogo de células tronco (um transplante de suas próprias células produtoras de sangue) em adultos.
- 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

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

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. Inicialmente cabe destacar 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.**



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

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. 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.
5. 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.
6. **No presente caso não é possível afirmar que a paciente está em tratamento em um CACON/UNACON, uma vez que não foram remetidos documentos de origem médica em papel timbrado do SUS.**
7. **No tocante ao medicamento Nivolumabe (Opdivo®) informamos que o Ministério da Saúde publicou em 04/08/2020 a Portaria N° 23 que torna pública a decisão de incorporar a classe anti-PD1 (nivolumabe e**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

pembrolizumabe = imunoterapia) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático, conforme o modelo da assistência oncológica, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

8. De acordo com parecer da Conitec, quando comparadas ao tratamento padrão com dacarbazina, todas as terapias demonstraram superioridade estatisticamente significativa, tanto no desfecho de sobrevida livre de progressão (SLP) quanto em sobrevida global (SG), exceto dabrafenibe isolado. Em relação à SG, as estimativas pontuais demonstram maior benefício na redução do risco de morte com a combinação de nivolumabe/ipilimumabe (67%; 23% no pior cenário) seguida das imunoterapias isoladas com nivolumabe ou pembrolizumabe (54%; 41% no pior cenário), terapias-alvo combinadas (44-46%; 23-27% no pior cenário), imunoterapia isolada com ipilimumabe (32%; 7% no pior cenário) e terapia-alvo isolada com vemurafenibe (20%; 3% no pior cenário). Os eventos adversos graus 3/4 foram avaliados entre as classes terapêuticas de terapia-alvo, imunoterapia e quimioterapia. Os estudos reportaram menor risco de eventos adversos para a imunoterapia isolada anti-PD-1 (nivolumabe e pembrolizumabe) em relação à dacarbazina.
9. **No presente caso, considerando a gravidade do quadro clínico da paciente; considerando que a mesma é portadora de melanoma recidivado, considerando que a terapia pleiteada foi incorporada pelo Ministério da Saúde em agosto de 2020, conclui-se que a imunoterapia pleiteada se constitui em alternativa terapêutica para o caso em tela.**
10. **Entretanto, considerando que a solicitação do medicamento Nivolumabe foi emitida por oncologista de instituição privada, Hospital da rede Meridional, 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 assistente.**
11. **É importante informar que para a paciente ter acesso a tratamentos**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

oncológicos pelo SUS, a mesma deverá estar matriculada em estabelecimento de saúde habilitado pelo SUS na área de Alta Complexidade em Oncologia, na região onde reside e estar sendo acompanhada pela equipe médica, que prescreverá o tratamento conforme protocolos clínicos previamente padronizados.

12. Assim caso o Hospital que assiste a paciente não tenha incorporado ainda a Imunoterapia em seu estabelecimento, sugere-se que a autora verifique junto ao médico prescritor, quanto à possibilidade de adequação do tratamento requerido às alternativas fornecidas pelo hospital, até que o Hospital faça a aquisição do medicamento solicitado. Uma vez que, a responsabilidade de incorporação e fornecimento é do Hospital Credenciado.
13. É importante reafirmar que as Secretarias de Saúde (Núcleo Especial de Normalização ou Gerência de Assistência Farmacêutica/ Farmácia Cidadã Estadual) não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos.

REFERÊNCIAS

JOHNSON, D.B. Et al. **Nivolumab in melanoma: latest evidence and clinical potential.** *Ther Adv Med Oncol.* 2015, Vol. 7(2) 97–106. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4346215/pdf/10.1177_1758834014567469.pdf>. Acesso em: 27 de julho de 2021.

EMA. Bula do medicamento Opdivo. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx_132099_pt.pdf>. Acesso em: 27 de julho de 2021.



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

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Bula do medicamento Opdivo. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24595912016&pIdAnexo=3997948. Acesso em: 27 de julho de 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: 27 de julho de 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria Nº 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 : 27 de julho de 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 357, de 8 abril de 2013. **Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo.** Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prto357_08_04_2013.html. Acesso em: 27 de julho de 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia.** Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf. Acesso em: 27 de julho de 2021.

Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Fin



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

[al_2020.pdf](#). Acesso em: 27 de julho de 2021.