



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

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 831/2021

Vitória, 28 de julho de 2021.

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

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 1ª Vara da Fazenda Pública Estadual e Municipal de Cariacica – MM. Juiz de Direito Dr. Paulo César de Carvalho – sobre o medicamento **Cetuximabe**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a inicial a Autora apresenta quadro de neoplasia de cólon metastático para pulmão e lesão em coxa, em razão disso, necessita fazer uso diário e constante de medicação, conforme o receituário médico em anexo, verifica-se que o medicamento recomendado é o CETUXIMABE 500mg/m².
2. De acordo com laudo médico emitido em 04/05/21, em papel timbrado da clínica particular Cecon (grupo Oncoclínicas) pela Dra. Juliana Alvarenga, trata-se de paciente portador de neoplasia de cólon metastático para pulmão e lesão em coxa – EC IV. Atualmente faz tratamento oncológico no Hospital Santa Rita de Cássia pelo SUS. Foi realizada pesquisa da mutação do RAS que mostrou ausência da mutação. Sabe-se que os pacientes com essa característica, quando tratados com cetuximabe, apresentam melhor controle da doença. Dessa forma, oriento tratamento paliativo com Cetuximabe associado a quimioterapia padrão até progressão da doença.
3. Consta prescrição do medicamento Cetuximabe, emitida em papel timbrado da clínica CECON, pela médica supracitada.



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

4. Consta LME preenchida pela médica supracitada, solicitando o medicamento Cetuximabe para paciente portador de câncer de cólon metastático. KRAS selvagem.
5. Consta laudo para prescrição de medicamentos não padronizados, preenchido pela médica supracitada em 04/05/21, com as seguintes informações: paciente portadora de câncer de cólon metastático, KRAS selvagem, cuja associação com cetuximabe confere melhores resultados.
6. Constan exames anatomopatológicos realizados no HUCAM.
7. Constan documentos de origem médica emitidos em 24/11/20 e 05/01/21, em papel timbrado do Hospital Santa Rita de Cássia, com as seguintes informações: paciente com diagnóstico de neoplasia de cólon transverso, diagnosticado em outubro/2018. Em 28/11/20 realizou colectomia. Anatomopatológico: adenocarcinoma grau II. Iniciado quimioterapia adjuvante: FLOX. Realizou segunda linha de QT – protocolo FLIRI. Em 06/08/20 evidenciou progressão da doença pulmonar e linfonodal, sendo trocado protocolo de QT para XELOX.
8. Às demais folhas constam exames de imagem que comprovam o diagnóstico.
9. Consta Decisão SESA/GEAF/CEFT.

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:



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

- 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 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.



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

DA PATOLOGIA

1. O **câncer colorretal** abrange tumores que acometem um segmento do intestino grosso (o cólon) e o reto. É tratável e, na maioria dos casos, curável, ao ser detectado precocemente, quando ainda não se espalhou para outros órgãos. Grande parte desses tumores se inicia a partir de pólipos, lesões benignas que podem crescer na parede interna do intestino grosso. Uma maneira de prevenir o aparecimento dos tumores seria a detecção e a remoção dos pólipos antes de eles se tornarem malignos.
2. Os fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de cólon podem ser ambientais e genéticos. Entre os fatores ambientais, a dieta com alto teor calórico e o índice de massa corporal elevado têm sido implicados como fatores predisponentes, assim como o consumo de carnes vermelhas e de gordura em geral. O sedentarismo, tabagismo e ingestão de álcool também são considerados fatores de risco. O diabetes mellitus resistente a insulina também foi identificado como fator de risco em alguns estudos epidemiológicos.
3. O diagnóstico é realizado por meio da biopsia durante a colonoscopia. A retossigmoidoscopia é insuficiente, já que a presença de tumores sincrônicos pode chegar a 5% e o estadiamento é realizado por meio do exame físico, das tomografias de tórax, abdome e pelve e dosagem do CEA.
4. O sistema de estadiamento utilizado para definir extensão da doença ao diagnóstico é a classificação TNM.
 - 4.1 Tx - tumores não avaliados, T1 - tumores invadindo submucosa, T2 - tumores invadindo muscular própria, T3 - tumores invadindo serosa, T4 - tumores invadindo órgãos adjacentes, Nx - linfonodos não avaliados, No – sem acometimento linfonodal, N1 - acometimento de 1 a 3 linfonodos, N2- acometimento de > 3 linfonodos, Mx - presença de metástases não avaliada, Mo - ausência de metástases à distância, M1 - presença de metástases à distância, Estádio I - T1NoMo, T2NoMo, Estádio II- IIA T3NoMo; IIB T4NoMo, Estádio III - IIIa T1N1Mo, T2N1Mo; IIIb T3N1Mo, T4N1Mo;



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

IIIc TqN2Mo e Estádio IV- TqNqM1.

DO TRATAMENTO

1. A cirurgia é o tratamento inicial, retirando a parte do intestino afetada e os nódulos linfáticos (pequenas estruturas que fazem parte do sistema imunológico) próximos à região. Em seguida, a radioterapia, associada ou não à quimioterapia, é utilizada para diminuir a possibilidade de volta do tumor.
2. O tratamento depende principalmente do tamanho, localização e extensão do tumor. Quando a doença está espalhada, com metástases para o fígado, pulmão ou outros órgãos, as chances de cura ficam reduzidas.
3. Não há benefício no emprego da quimioterapia adjuvante nos pacientes com adenocarcinoma estádios 0 e I, já o tratamento quimioterápico adjuvante em pacientes no estágio II de alto risco está associado a aumento da sobrevida em 2-3%, devendo ser considerada a indicação de forma individual, sendo que o esquema utilizado nos pacientes no estágio II de alto risco é a associação de leucovorim e fluorouracil.
4. Pacientes no estágio III, após o tratamento cirúrgico oncológico, apresentam benefícios com o tratamento quimioterápico adjuvante. As opções de tratamento podem ser baseadas em 5FU/LV/oxaliplatina, capecitabina, ou 5FU/LV. Tratamento com IFL (irinotecano, leucovorim e fluorouracil) não deve ser usado como adjuvante. Está indicada a utilização do esquema FLOX ou FOLFOX 4 como tratamento quimioterápico adjuvante para pacientes com câncer de cólon estágio III.
5. A utilização da capecitabina foi avaliada no estudo X-ACT, com 1987 pacientes no estágio III após cirurgia. Um grupo utilizou capecitabina 1.250 mg/m² duas vezes por dia por 14 dias a cada 21 dias, e o outro grupo realizou o esquema Mayo com 5FU+LV. O estudo demonstrou poder estatístico de equivalência terapêutica em ambos os grupos. Os pacientes foram seguidos por 3,8 anos e foi sugerida uma superioridade da capecitabina ao Mayo em termos de sobrevida livre de doença (64 *versus* 61%, p=



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

0,05), mas com equivalência de resultados com relação à sobrevida global (81 *versus* 78%, $p= 0,07$). Baseado nestes dados, este medicamento foi aprovado como terapia adjuvante para câncer de cólon. Pode ser utilizada alternando com 5FU+LV devido à toxicidade maior da capecitabina. Estão indicadas as quimioterapias baseadas em 5-Fluorouracil e leucovorim ou capecitabina associados com oxaliplatina ou irinotecano para pacientes com câncer de cólon metastático.

6. **Quanto ao paciente em estágio IV, cabe informar que a maior parte dos pacientes com câncer de cólon metastático não pode ser curada e, desta forma, o tratamento paliativo por meio de quimioterapia pode ser iniciado.** A média de sobrevida de um paciente que não recebe a quimioterapia paliativa é de aproximadamente cinco a seis meses. Já com a quimioterapia há um aumento na sobrevida média e sobrevida livre de progressão. **Estes benefícios são mais pronunciados com os regimes contendo oxaliplatina e irinotecano combinados com 5FU, podendo-se alcançar sobrevida mediana acima de 20 meses em alguns estudos.** Uma parte dos pacientes que apresentam metástases no fígado ou no pulmão pode ser potencialmente operável e curável.
7. A quimioterapia paliativa está indicada para doentes com câncer colorretal recidivado inoperável ou com doença no estágio IV ao diagnóstico, a critério médico. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, **bevacizumabe**, cetuximabe ou panitumumabe, observando-se características clínicas do doente e condutas adotadas no hospital.

DO PLEITO

1. **Cetuximabe:** Trata-se de uma imunoglobulina G1 quimérica monoclonal que reconhece e se liga ao domínio extracelular do EGFR, inibindo a ativação deste receptor. De acordo com a *European Medicines Agency* (EMA), o **Cetuximabe** está



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

indicado no tratamento de doentes com cancro colorretal metastático k-RAS não mutado, e com expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e para o tratamento de doentes com carcinoma pavimento celular da cabeça e pescoço.

1.1 A bula do medicamento **Cetuximabe** (Erbix[®]) informa que é indicado para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático com expressão de EGFR, sem mutação do gene K-Ras:

- em combinação com quimioterapia, ou
- como agente único em pacientes que tenham falhado à terapia baseada em oxaliplatina e irinotecano, e que sejam intolerantes ao irinotecano.

1.2 É indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço:

- em combinação com radioterapia para doença localmente avançada em pacientes que, de acordo com critério médico, não podem ser tratados com a associação de quimioterapia mais radioterapia
- em combinação com quimioterapia baseada em platina para doença recidivada e/ou metastática.

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 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. **Cabe a estes estabelecimentos, livremente, a padronização, aquisição, prescrição e fornecimento de todos os medicamentos necessários ao tratamento dos**



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

pacientes.

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, de acordo com os documentos que este Núcleo teve acesso, a paciente vinha realizando tratamento em um CACON, qual seja o Hospital Santa Rita de Cássia, **entretanto os documentos de origem médica (laudo e receita) que solicitam o medicamento pleiteado são oriundos de serviço particular de saúde (Cecon).**
5. De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde, a quimioterapia paliativa está indicada para doentes com câncer colorretal recidivado inoperável ou com doença no estágio IV ao diagnóstico, a critério médico. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe, observando-se características clínicas do doente e condutas adotadas no hospital.
6. No tocante ao medicamento pleiteado, informamos que as evidências científicas atuais indicam que o medicamento Cetuximabe é recomendado em esquemas baseados para tratamento de câncer de cólon metastático, sendo indicado o Cetuximabe em



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

associação ao FOLFOX e CAPOX ou FOLFIRI com Kras WT (selvagem) ou de forma isolada, apenas em pacientes que tenham falhado à terapia baseada em oxaliplatina e irinotecano, e que sejam intolerantes ao irinotecano.

7. A utilização destas drogas é recomendada pelo ganho na sobrevida livre de doença e taxa de resposta, ambos relacionados ao benefício na qualidade de vida. Embora até o momento ainda não tenham sido identificados estudos com bom delineamento metodológico (estudo randomizado, não controlado com placebo, de longa duração, amostra significativa e isento de conflito de interesses), que demonstrem que o medicamento Cetuximabe altere de forma significativa a sobrevida global, os estudos de fase III (estudo pré-comercialização realizado pela indústria farmacêutica) avaliam esse medicamento como uma terapia promissora. É importante frisar que o uso de Cetuximabe está associado a aumento dos eventos colaterais, devendo ser avaliado, além do custo frente as outras terapias já empregadas, também o seu risco-benefício.
8. O melhor regime quimioterápico para tratamento dos pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal ainda não está definido. Evidências sugerem que os regimes de 5-FU infusional, leucovorin adicionados de oxaliplatina ou irinotecano são os mais eficazes. Um estudo clínico randomizado comparando 5-FU em bolus e infusional e leucovorin mais irinotecano (FOLFIRI) ou oxaliplatina (FOLFOX) mostrou taxas de respostas praticamente idênticas de aproximadamente 55% para ambos os regimes de tratamento.
9. Ressalta-se que nos pacientes com metástases hepáticas ressecáveis não há indicação de quimioterapia neoadjuvante. Nos casos de metástases irressecáveis está indicada a quimioterapia de conversão.
10. Em doentes com metástases hepáticas ressecáveis (número limitado de lesões, localização intrahepática, ausência de envolvimento vascular, ausência ou mínima doença metastática extra-hepática, reserva funcional hepática adequada), a ressecção completa da doença hepática pode resultar em taxas de sobrevida em 5 anos de 25% a



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

40%. Doentes com metástases hepáticas irresssecáveis e ausência ou mínima doença metastática extra-hepática podem se beneficiar de quimioterapia paliativa sistêmica baseada em fluoropirimidina, contendo ou não oxaliplatina ou irinotecano, com objetivo de reduzir o volume tumoral e permitir a ressecção cirúrgica. **Neste contexto, o uso de esquema terapêutico contendo cetuximabe ou bevacizumabe promoveu taxa de ressecabilidade maior que controles históricos (ou seja, não randomizados e comparativos), porém o significado clínico em termos de benefícios clínicos duradouros ou ganho de sobrevida são desconhecidos.**

11. Cabe ainda ressaltar o Parecer da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que, após avaliação de incorporação do medicamento Cetuximabe, conclui que a principal evidência da tecnologia proposta são os estudos OPUS e CRYSTAL, ensaios clínicos randomizados que demonstraram resultados como o aumento da taxa de resposta global, da sobrevida livre de progressão e da taxa de ressecção de metástases, com a adição de cetuximabe à quimioterapia (FOLFOX ou FOLFIRI) em primeira linha de tratamento do câncer colorretal metastático, KRAS selvagem. Os resultados são pouco robustos para comprovação dos benefícios da tecnologia para a indicação pleiteada e não apresentam dados efetivos de cura, ou seja, é escassa a evidência de benefício do tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático RAS selvagem, com cetuximabe em adição ao esquema quimioterápico FOLFIRI ou FOLFOX. Os estudos apresentam grande incidência de eventos adversos em pacientes tratados com o cetuximabe e alta taxa de descontinuação destes. Portanto, a decisão foi que não justifica sua incorporação no SUS em combinação com os esquemas FOLFIRI ou FOLFOX no tratamento do câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases hepáticas exclusivas.
12. No presente caso, consta informação de que a paciente possui diagnóstico de neoplasia de cólon transversal, diagnosticado em outubro/2018. Em 28/11/20 realizou colectomia. Anatomopatológico: adenocarcinoma grau II. Iniciado quimioterapia



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

adjuvante: FLOX. Realizou segunda linha de QT – protocolo FLIRI. Em 06/08/20 evidenciou progressão da doença pulmonar e linfonodal, sendo trocado protocolo de QT para XELOX.

13. Frente ao exposto, considerando o quadro clínico apresentado bem como o tratamento prévio realizado e progressão da doença, apesar das evidências quanto a sua eficácia e segurança ainda serem limitadas, **este Núcleo entende que o tratamento com Cetuximabe se constitui em opção terapêutica no tratamento do câncer de cólon metastático. Cabe ressaltar que trata-se de tratamento paliativo, não a cura da doença.**
 14. Ou seja, considerando que o medicamento requerido não é capaz de mudar o prognóstico do paciente, é importante que a requerente seja avaliada em serviço credenciado no SUS e habilitado em oncologia, e seja submetida a tratamento paliativo conforme protocolo institucional próprio disponível.
 15. **Considerando que os documentos médicos juntados aos autos que prescrevem o medicamento pleiteado foram emitidos por clínica médica particular, entende-se que para receber o tratamento necessário (como por exemplo medicamentos antineoplásicos) para a patologia que a acomete através do SUS, é imprescindível que a paciente, além de ser cadastrada/acompanhada em uma unidade credenciada como CACON/UNACON, que a prescrição seja originada do corpo clínico da referida unidade.**
 16. **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 assistente.**
- 



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

REFERÊNCIAS

PROJETO DIRETRIZES. Câncer de cólon: tratamento Quimioterápico. Sociedade Brasileira de cancerologia. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/cancer_de_colon-tratamento_quimioterapico.pdf>. Acesso em: 28 julho 2021.

CÂNCER COLORRETAL. Instituto nacional de Câncer - INCA. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colorretal>>. Acesso em: 28 julho 2021.

INCA - 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: 28 julho 2021.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Ministério da Saúde, 2014 <http://conitec.gov.br/index.php/diretrizesdiagnosticas-e-terapeuticas-em-oncologia>. Acesso em: 28 julho 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Cetuximabe em combinação com FOLFIRI ou FOLFOX no tratamento do câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases hepáticas exclusivas**. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS –CONITEC – 79. Dezembro de 2013.