



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

PARECER TÉCNICO/NAT/TJES Nº 975/2020

Vitória, 06 de agosto de 2020.

Processo nº [REDACTED]
impetrado por [REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa a atender solicitação de informações técnicas da 5ª Vara da Fazenda Pública Estadual de Vitória – MM. Juiz de Direito Dr. Ubirajara Paixão Pinheiro – sobre o medicamento: **Nivolumabe (Opdivo®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial, a Requerente de 66 anos foi diagnosticada com neoplasia maligna – carcinoma neuroendócrino de pequenas células de alto grau, localizado no colo do útero, caracterizado com perfil de alta agressividade.
2. Às fls. não numeradas consta laudo médico, emitido em papel timbrado da CECON (Clínica Capixaba de Oncologia) pela Dra. Juliana Alvarenga Rocha, datado de 28/07/2020, informando que a Requerente é portadora de câncer de útero metastático para pulmão, fígado, sistema nervoso central e linfonodos, EC IV. Atualmente faz tratamento pelo SUS. Foi diagnosticada em 05/2019 já com a doença extensa e metastática. Em 06/2019 foi submetida a quimioterapia a base de carboplatina e etoposídeo por 06 ciclos com excelente resposta clínica e radioterapia, seguida de radioterapia de consolidação pélvica aos moldes dos protocolos de câncer de pulmão de pequenas células. Ocorre que evoluiu com progressão de doença em sistema nervoso central, fígado e pulmão em 01/2020, sendo submetida a radioterapia de crânio total e indicado tratamento paliativo com irinotecano, única opção de tratamento disponível pelo SUS com alguma taxa de resposta em linhas subsequentes. Apresentou, no entanto, em 06/2020 nova progressão de doença pulmonar, hepática e linfonodal. Assim, de acordo com quadro clínico atual, possui



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

indicação de uso do Nivolumabe.

3. Consta laudo médico emitido em receituário do Hospital Samaritano em 27/07/20 pela Dra. Cynthia Lemos com as seguintes informações: paciente com diagnóstico de neoplasia maligna do colo do útero em maio/2019, do tipo carcinoma de células pequenas, com metástases em linfonodos, pulmões e fígado. Em junho/2019 foi submetida a quimioterapia a base de carboplatina e etoposídeo por 06 ciclos de 04/06/19 a 24/09/19 com excelente resposta clínica e radiológica, seguida de radioterapia de consolidação pélvica aos moldes dos protocolos de câncer de pulmão de pequenas células. Entretanto, quatro meses após a última quimioterapia, evoluiu com progressão de doença em sistema nervoso central, fígado e pulmão em 01/2020. Em fevereiro/20 foi submetida a radioterapia de crânio total com preservação do hipocampo e em março/20 iniciava tratamento de 2ª linha com irinotecano. Em junho/20 os exames de avaliação evidenciaram nova progressão hepática, linfonodal e pulmonar, mantendo estável em sistema nervoso central. Devido à refratariedade ao tratamento de primeira e segunda linha, somada a raridade de seu diagnóstico, opto por iniciar terceira linha de tratamento com Nivolumabe 240mg a cada duas semanas.
4. Consta laudo médico emitido em 21/01/20 em papel timbrado do Hospital Santa Rita de Cássia, com as seguintes informações: paciente com diagnóstico de neoplasia maligna do colo útero com lesão invasiva, EC IV (pulmão, fígado e linfonodos), diagnosticada em maio/2019 e submetida a quimioterapia paliativa até setembro/2019. Atualmente em radioterapia paliativa. Ressonância magnética do crânio em janeiro/20 mostrou lesões secundárias. Está em programação de radioterapia paliativa do sistema nervoso central. Aguarda novo pet-scan para avaliar quimioterapia paliativa.
5. Às demais folhas constam exames de imagem e outros documentos que versam sobre o caso em tela, com informações de mesmo teor das descritas acima.



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 **câncer de colo uterino** é o segundo tipo de câncer mais frequente entre as mulheres em todo o mundo. Sua maior incidência se dá em mulheres entre 45 e 49 anos de idade e estima-se que o rastreamento sistemático e o tratamento de lesões precursoras possam reduzir a mortalidade pela doença em até 80%. O principal fator de risco é a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) e já foram desenvolvidas vacinas contra os principais tipos oncogênicos do vírus. A redução da mortalidade decorrente dessa doença depende da adoção de medidas de prevenção primária, de diagnóstico e tratamento de lesões precursoras bem como do diagnóstico e tratamento adequados das lesões invasivas.
2. A maioria das mulheres com neoplasia invasiva apresenta uma lesão visível ao exame ginecológico. No entanto, sua apresentação pode variar desde uma cérvix



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

aparentemente normal, cuja lesão só pode ser bem visualizada com a ajuda de um colposcópio a uma lesão grosseiramente invasiva facilmente detectável a olho nu. O câncer geralmente se origina na zona de transformação, uma região dinâmica entre a junção escamocolunar (JEC).

3. **Os tumores neuroendócrinos do colo do útero podem se originar na cérvix uterina e são um grupo de neoplasias raras, altamente agressivos e propensos à metastização precoce.** São classificados em tumor carcinóide típico, tumor carcinóide atípico, **carcinoma de pequenas células (SCC)** e carcinoma de grandes células (LCNEC) com base na atividade mitótica, atipia nuclear e localização geográfica de necrose.

DO TRATAMENTO

1. O tratamento do câncer de colo uterino pode ser dividido entre o tratamento dos casos precoces (FIGO IA, IB1, IIA não-volumosa) e o tratamento da doença avançada (IIB – IVA).
2. Entre as opções de tratamento para a doença em estágio precoce estão: histerectomia radical com linfadenectomia pélvica/para-aórtica com ou sem quimioterapia e radioterapia adjuvantes, radioterapia e quimioterapia definitivas, raquelectomia radical e conização.
3. Para doença localmente avançada não existe papel para o tratamento cirúrgico e o tratamento padrão é a quimio-radioterapia (teleterapia concomitante à quimioterapia seguida de braquiterapia). Vários estudos clínicos aleatorizados de fase III têm demonstrado que a adição de quimioterapia como agente radiosensibilizante (baseada em derivados da platina) à radioterapia aumenta as taxas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global.
4. O tratamento de casos com recidiva ou metastáticos é um desafio e necessita de avaliação multidisciplinar, envolvendo equipes de cirurgia, oncologia clínica e



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

radioterapia. Pacientes selecionadas com recidiva local em campo previamente irradiado são candidatas a ressecção cirúrgica agressiva (exenteração pélvica), com potencial de sobrevida livre de progressão em longo prazo. Adicionalmente, pacientes não previamente irradiados podem ser candidatas à radioterapia de resgate. Vários agentes citotóxicos apresentam atividade contra o câncer cervical metastático. A cisplatina, que apresenta taxa de resposta em torno de 20%, é o agente mais utilizado na prática clínica.

5. Outras drogas com atividade incluem: carboplatina, paclitaxel, topotecano, vinorelbine, gencitabina e ifosfamida. Embora o alívio dos sintomas possa ser alcançado com o emprego desses agentes, a duração de resposta geralmente é inferior a 3-4 meses. A toxicidade da terapia deve ser considerada no julgamento clínico, já que pacientes com doença metastática frequentemente estão com baixo desempenho. Resposta objetiva é mais provável de ser alcançada em áreas não previamente irradiadas e em pacientes não expostas previamente à quimioterapia. Esquemas contendo duas drogas, como cisplatina e paclitaxel ou cisplatina e topotecano, apresentam maiores taxas de resposta objetiva quando comparados a regimes com única droga, porém a combinação de agentes adiciona toxicidade ao tratamento e deve ser considerada apenas em pacientes cuidadosamente selecionadas.

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.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

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.
- 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 leptomeníngas ativas, foram excluídos do estudo.



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

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.
- 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

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 n° 741, de 19 de dezembro de 2005, é que são os responsáveis pelo fornecimento de



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

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. 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, na documentação juntada aos autos consta informação**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

de que a paciente está em tratamento/acompanhamento no Hospital Santa Rita de Cássia, o qual está credenciado como CACON/UNACON, no entanto os documentos de origem médica que solicitam o medicamento Nivolumabe foram emitidos em papel timbrado de estabelecimentos da rede privada, como clínica CECON e Hospital Samaritano.

7. No tocante ao **Nivolumabe (Opdivo®)**, o principal e mais amplo estudo encontrado que avaliou o seu uso foi patrocinado pela indústria farmacêutica fabricante do medicamento (Bristol-Myers Squibb), num ensaio clínico randomizado aberto, multicêntrico, de fase I/II, que avaliou a segurança e eficácia da monoterapia com nivolumabe no carcinoma cervical, vaginal ou vulvar metastático recorrente ou metastático. A eficácia da monoterapia com nivolumabe em pacientes com câncer cervical recorrente/metastático foi promissora, **porém merece investigação adicional**. Dada a falta de terapia eficaz e baixas taxas de sobrevida para pacientes com doença metastática nesses cânceres ginecológicos, os resultados são de forte interesse clínico e destacam o crescente papel dos inibidores do ponto de verificação imune nessa população de pacientes.
8. No entanto, ressaltamos que 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.
9. **Importante frisar também que a indicação de uso do medicamento Nivolumabe para tratamento o câncer de colo de útero é off-label, ou seja, não aprovada em bula pelo órgãos reguladores (procedimentos médicos off label são aqueles em que se utilizam materiais ou fármacos fora das indicações em bula ou protocolos e correm por conta de cada médico que o prescreve ou executa).**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

10. No caso em tela, consta nos autos que a paciente foi submetida a quimioterapia a base de carboplatina e etoposideo por 06 ciclos de 04/06/19 a 24/09/19 com excelente resposta clínica e radiológica, seguida de radioterapia de consolidação pélvica aos moldes dos protocolos de câncer de pulmão de pequenas células. Entretanto, quatro meses após a última quimioterapia, evoluiu com progressão de doença em sistema nervoso central, fígado e pulmão em 01/2020. Em fevereiro/20 foi submetida a radioterapia de crânio total com preservação do hipocampo e em março/20 iniciava tratamento de 2ª linha com irinotecano. Em junho/20 os exames de avaliação evidenciaram nova progressão hepática, linfonodal e pulmonar, mantendo estável em sistema nervoso central.
11. **Frente ao exposto, diante do quadro clínico da paciente (câncer de colo uterino com múltiplas metástases), tratamentos prévios com quimioterapia e radioterapia, e considerando que o medicamento requerido não é capaz de mudar o prognóstico da paciente e de não haver evidência de claro benefício global em termos de sobrevida com o uso do mesmo, bem como a indicação de uso para o caso em tela é *off label*, esclarecemos que neste caso a responsabilidade pela utilização do medicamento é de exclusiva responsabilidade do médico prescritor.**
12. Considerando ainda que os documentos médicos juntados aos autos que solicitam o medicamento pleiteado foram emitidos por estabelecimentos da rede privada, entende-se que para receber todo o tratamento necessário para a patologia que a acomete através do SUS, reforçamos que **é imprescindível que a paciente esteja cadastrada e em tratamento em uma unidade credenciada como CACON/UNACON, como por exemplo o Hospital Santa Rita, e que a prescrição seja originada do corpo clínico da referida unidade.**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

13. **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 os medicamentos prescritos pelo médico assistente.**



REFERÊNCIAS

EMEA. Bula do medicamento Opdivo. Disponível em:

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx_132099_pt.pdf>. Acesso em 06 agosto 2020.

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 06 agosto 2020.

BRISTOL-MEYERS. Matéria acerca do medicamento Nivolumab. Disponível em:

<http://www.bristol.com.br/Libraries/PDF/Bristol-Myers_Squibb_recebe_primeira_aprova



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico aos Juízes – NAT

[%C3%A7%C3%A3o do medicamento nivolumabe nos EUA.sflb.ashx](#)>. Acesso em 06 agosto 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria Nº 3219 de 20 de outubro de 2010. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt3219_20_10_2010.html>. Acesso em 06 agosto 2020.

Tumor Neuroendócrino do Colo: Caso Clínico Centro Materno Infantil do Norte-Centro Hospitalar do Porto. Disponível Em: <https://www.researchgate.net/publication/323389549-tumor-neuroendocrino-do-colo-caso-clinico-centro-materno-infantil-do-norte-centro-hospitalar-do-porto>. Acesso em 06 agosto 2020.

Câncer de colo uterino – fatores de risco, prevenção, diagnóstico e tratamento. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/42183-Texto%20do%20artigo-50359-1-10-20120906.pdf>. Acesso em 06 agosto 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Disponível em:** <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos-clinicos-diretrizes-terapeuticas-oncologia.pdf>. Acesso em 06 agosto 2020.

Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results From the Phase I/II CheckMate 358 Trial. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487218/>. Acesso em 06 agosto 2020.