



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

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 211/2019

Vitória, 05 de fevereiro de 2019

Processo Nº [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da Vara Única de Mucurici – MM. Juiz de Direito Dr. Helton Neves Farias – sobre o medicamento: **Panitumumabe (Vectibix®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a petição inicial e laudo médico juntado aos autos, a requerente é portadora de câncer de reto metastático para pulmão, realizou tratamento com todas as drogas disponíveis na rede pública, porém o tumor continua a crescer. A avaliação molecular mostrou que não há mutação no gene K RAS e N RAS (anexo I). Afirma que a paciente não apresenta outras possibilidades de tratamento pois já usou os quimioterápicos disponíveis.
2. Consta laudo de exame histopatológico às fls. 25.
3. Consta laudo às fls. 29 com relato de mutação da família RAS não diagnosticada.

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,**



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

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 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



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

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 Lei 12.401 de 24 de abril de 2011, Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

“Art. 19 – São vedados, em todas as esferas de gestão do SUS:

I – o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA;

II – a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na Anvisa.”

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



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

- 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 biópsia 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.
 5. 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; IIIc TqN2Mo e Estádio IVTqNqM1.
 6. O sítio mais comum de metástases do carcinoma colorretal é o fígado, sendo acometido em até 75% dos pacientes que desenvolvem alguma metástase desta afecção. Em 15 a 25% dos pacientes, detectam-se metástases hepáticas já ao diagnóstico do tumor



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

primário, as quais são denominadas sincrônicas. Além disso, 12 a 40% dos pacientes desenvolverão doença metastática hepática após a ressecção do tumor primário, chamada de metacrônica, a maioria nos primeiros três anos de evolução da doença. Desta forma, cerca de metade dos pacientes portadores de carcinoma colorretal têm ou terão metástase hepática durante a vida, sendo que 20 a 50% destes apresentarão doença metastática somente no fígado.

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.



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

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= 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. Os esquemas mais modernos de quimioterapia utilizando 5-fluoroacil associado à oxaliplatina (FLOX/FOLFOX) ou irinotecano (FOLFIRI) apresentam taxas de resposta **acima de 50%**, auxiliando no controle peri operatório da doença em pacientes com neoplasia ressecável ou diminuindo o volume tumoral de modo a tornar possível a ressecção em 10 a 40% dos pacientes inicialmente considerados com doença irressecável.



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

8. A possibilidade recente de utilização de novos agentes biológicos antiangiogênicos como o **cetuximabe** ou o bevacizumabe pode incrementar ainda mais esses resultados, com respostas objetivas **acima de 60%**.

DO PLEITO

1. **Panitumumabe (Vectibix®)**: De acordo com a bula registrada na Agência Reguladora Europeia (Ema), está indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma colo-retal metastizado (CCRm), RAS não mutado:
 - em primeira linha em combinação com quimioterapia com FOLFOX (oxaliplatina, 5-fluoruracila (5-FU) e leucovorina) ou FOLFIRI (leucovorin + irinotecano).
 - em segunda linha em combinação com quimioterapia com FOLFIRI para doentes que receberam em primeira linha quimioterapia baseada em fluoropirimidina (excluindo irinotecano).
 - em monoterapia após insucesso terapêutico com regimes de quimioterapia contendo fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano.

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 é que são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, padronizam, adquirem e



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

- fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. 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.
2. Portanto, os CACON'S e UNACON'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.
 3. No presente caso, o laudo médico juntado aos autos, informa que o paciente é portador de neoplasia de reto metastática para pulmão. A pesquisa de mutação do gene da família RAS mostrou que o KRAS e o NRAS não são mutados. Os dados de literatura mostram que os pacientes com esta característica apresentam benefício quando recebem a quimioterapia (folfox) associado ao Panitumumabe.
 4. De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto 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.
 5. O uso de quimioterapia paliativa contendo cetuximabe ou panitumumabe é de limitada aplicação prática, restrita a doentes com capacidade funcional 0 ou 1, em 3ª linha de quimioterapia, com expressão tumoral do gene KRAS conhecida. Quando usada, deve ser limitada aos doentes com tumores que apresentem expressão do gene KRAS



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

natural, pois os doentes com tumores expressando KRAS mutado logram piores resultados terapêuticos com o uso deste medicamento.

6. Um estudo importante randomizado que estudou a associação de panitumumabe mais a terapia FOLFIRI versus a terapia FOLFIRI isolada após a falência da terapia inicial com oxaliplatina, demonstrou que, no grupo sem a mutação K-RAS selvagem, a adição de panitumumabe associou-se com melhora expressiva da resposta terapêutica (35% versus 10%) e também com um maior tempo livre da doença (5,9 versus 3,9 meses).
7. **No presente caso, não há a informação de que o paciente esteja sendo acompanhado e em tratamento em um UNACON/CACON.**

IV – CONCLUSÃO

1. Frente ao exposto e considerando as informações pouco detalhadas apresentadas no laudo médico sobre os tratamentos previamente instituídos, resultados terapêuticos com as opções terapêuticas mais extensivamente estudadas (eficácia e segurança comprovadas) ou impossibilidade de uso das mesmas, apesar do medicamento pleiteado, Panitumumabe ser considerado uma alternativa terapêutica para o caso em questão, este Núcleo se encontra impossibilitado de avaliar se o medicamento pleiteado consiste em única opção de tratamento para o caso em tela. Há de se ressaltar que a utilização deste medicamento é para tratamento paliativo, já que não irá promover a cura da doença.
2. Apesar de não constar informações precisas do local que o paciente se encontra em tratamento, entende-se que **para receber o tratamento necessário para a patologia que a acomete através do SUS, é imprescindível que a paciente seja cadastrada em uma unidade credenciada como CACON/UNACON, como o Hospital Santa Rita e HUCAM, ou rede credenciada a SESA, unidades estas a quem cabe **fornecimento de todo o tratamento necessário de forma INTEGRAL e****



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

INTEGRADA ao paciente/impetrante, de acordo com a Portaria GM/MS nº 2439 de 08/12/2005 a qual engloba os aspectos de “Promoção, Prevenção, Diagnóstico, **TRATAMENTO**, Reabilitação e Cuidados Paliativos”.

3. É importante reafirmar que o Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais de Saúde (Núcleo Especial de Normalização ou Gerência de Assistência Farmacêutica/ Farmácia Cidadã Estadual) não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos.
4. 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, inclusive prescrito pelo médico assistente.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

REFERÊNCIAS

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: 05 de fev. 2019.

PANITUMUMABE. **Bula do medicamento registrada na EMEA**. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-



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

[Product Information/human/000741/WC500047710.pdf](#). Acesso em: 05 de fev. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. **Câncer de cólon: Tratamento quimioterápico**. Disponível em:
<http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/cancer_de_colon-tratamento_quimioterapico.pdf>. Acesso em: 05 de fev. 2019.

LUPINACCI, Renato Micelli et al. Manejo atual das metástases hepáticas de câncer colorretal: recomendações do Clube do Fígado de São Paulo. **Rev. Col. Bras. Cir.**, vol.40, n.3, pp. 251-260, 2013.

PORTARIA Nº 601, DE 26 DE JUNHO DE 2012 - Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. Disponível em:
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prto601_26_06_2012.html. Acesso em: 05 de fev. 2019.

Cetuximabe no Tratamento de 1ª linha do Câncer Colorretal Metastático – CONITEC. Disponível em:
http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_CetuximabeColorretal_C.P.pdf. Acesso em: 05 de fev. 2019.

Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921462>. Acesso em: 05 de fev. 2019.

Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer. Cochrane library. Disponível em:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007047.pub2/full>. Acesso em: 05 de fev. 2019.