



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

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 2013/2019

Vitória, 02 de dezembro de 2019.

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 Serra – MM. Juiz de Direito Dr. Leonardo Mannarino Teixeira Lopes – sobre o medicamento: **Nivolumabe**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com Inicial e laudos médicos anexado aos autos, emitidos em papel timbrado do Hospital Universitário Cassiano de Moraes (HUCAM), trata-se de paciente com 29 anos, portadora de Linfoma de Hodgkin recidivado pós transplante autólogo. Possui diagnóstico de Linfoma de Hodgkin Esclerose Medular em 2015, estágio IVB, realizou ABVD 6 ciclos e radioterapia 6 sessões (devido bulky em mediastino), apresentou primeira recidiva precoce, em janeiro de 2017, tendo feito quimioterapia de resgate (DHAP 3 ciclos) seguida por transplante autólogo de medula óssea em agosto 2017. Em agosto/2018 evolui com nova recidiva em linfonodos de cadeias abdominais} confirmado por biópsia (PET e biópsia aspirativa), utilizou protocolo GDP por dois ciclos e brentuximabe por 6 ciclos realizando PET-scan sem evidência de resposta satisfatória e aparecimento de novas lesões em região vertebral. Foi solicitado Nivolumabe em agosto de 2019, no entanto não conseguiu liberação deste. Neste período paciente recebeu 2 ciclos de outro esquema quimioterápico (protocolo quimioterápico IGEV) contudo} em reavaliação com Pet-scan realizado em 8/11 não apresenta resposta a esta linha de resgate (protocolo IGEV). Considerando



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

que se trata de paciente jovem com evolução clínica refratária à diversas linhas terapêuticas do quadro oncológico a possibilidade de tratamento com transplante em caso de remissão, a aprovação em bula do nivolumab em monoterapia para o tratamento de pacientes com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivante, após transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos e tratamento com brentuximab vedotina, solicito neste contexto, a liberação de Nivolumabe para o tratamento de resgate.

2. Às fls.22 consta prescrição do medicamento nivolumabe, emitida em receituário do HUCAM.
3. Consta LME e formulário para prescrição de medicamentos não padronizados, com informação de paciente com Linfoma de Hodgkin, CID C81.0 e demais informações de mesmo teor do laudo supracitado.

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:
 - 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



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

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 Linfoma de Hodgkin** é um câncer raro que acomete de crianças a idosos, sendo que o tipo clássico (CD30+) corresponde a 95% dos casos. O linfoma de Hodgkin tem baixa prevalência, correspondendo a aproximadamente 1% de todas as neoplasias e ocorre ligeiramente mais em homens do que em mulheres.
2. A Organização Mundial da Saúde divide os linfomas de Hodgkin em dois tipos: clássico e predominante nodular linfocitário. Esse último se difere do linfoma de Hodgkin clássico por apresentar escassez de células de Reed-Sternberg habituais e presença de células “pipoca”, variantes das primeiras. No tipo clássico, que representa mais de 90% dos casos, as células de Reed-Sternberg apresentam receptores CD15 e CD30 em suas membranas, i.e., são CD15 e CD30 positivas; e não apresentam receptor CD45. Os linfomas de tipo predominante nodular linfocitário são CD15 e CD30 negativos e CD45 positivos. O tipo clássico é dividido em quatro subtipos com características e prognósticos diferentes: Esclerose Nodular, Celularidade Mista, Predomínio linfocitário e Depleção linfocitária.
3. Comumente, pacientes com subtipo de depleção linfocitária e de celularidade mista tem pior prognóstico que pacientes com subtipo esclerose nodular, e pacientes com subtipo de predomínio linfocitário tem o melhor prognóstico.

DO TRATAMENTO

1. O tratamento clássico da **Doença de Hodgkin**, em geral, consiste de poliquimioterapia, com ou sem radioterapia. Dependendo do estágio da doença no momento do diagnóstico, pode-se estimar o prognóstico do paciente com o tratamento. Mais de 80% dos pacientes diagnosticados em estádios iniciais e mais de 65% dos pacientes diagnosticados em estádios avançados alcançam longas remissões com o



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

tratamento de primeira linha com quimioterapia associada ou não a radioterapia.

2. Entretanto, cerca de 10% a 15% dos pacientes em estádios precoces, e 20% a 35% daqueles em estádios avançados, progridem após o tratamento de primeira linha, necessitando de tratamento adicional, que consiste de quimioterapia em alta dose (de resgate ou salvamento), seguida por transplante autólogo de células-tronco, quando não há contraindicação para esse procedimento (SANTOS et al., 2008). Essa segunda linha de tratamento induz remissão em longo prazo para aproximadamente 50% dos pacientes.
3. Os principais tratamentos de primeira linha recomendados pelo protocolo da NCCN para o Linfoma de Hodgkin clássico são:

Estadiamentos I e II:

- Esquemas de quimioterapia como o ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e 10 dacarbazina), sendo este o principal esquema de tratamento;
- Stanford V (doxorrubicina, vimblastina, mecloretamina, etoposido, vincristina, bleomicina e prednisona);
- BEACOPP (bleomicina, etoposido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona), AVD (doxorrubicina, vimblastina e dacarbazina), também a radioterapia, e combinações destes.

Estadiamento III e IV:

- Esquemas de quimioterapia ABVD;
- Stanford V;
- BEACOPP com ou sem radioterapia, ou o brentuximabe vedotina em associação com o esquema AVD.



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

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.
 - 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



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

(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 leptomeníngicas ativas, foram excluídos do estudo.

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.
- **Linfoma de Hodgkin clássico (Lhc): em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivante, após transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) e tratamento com brentuximab vedotina.**
- 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.



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

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. 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, consta laudo médico juntado aos autos emitido em papel timbrado do Hospital Universitário Cassiano de Moraes (HUCAM), como estabelecimento solicitante, o qual é credenciado como UNACON, a quem cabe todo o tratamento necessário a paciente, de forma INTEGRAL e INTEGRADA, que inclui aquisição e fornecimento de medicamentos necessários, independente do seu valor.



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

5. No tocante ao **Nivolumabe (Opdivo®)**, atualmente existem poucos estudos que avaliam a sua eficácia para o tratamento do LH. Além disso, ainda não foram realizados ECR para avaliar esse medicamento nessa condição de saúde. Os estudos incluídos demonstraram eficácia e efetividade satisfatórias para o LH recidivante ou refratários aos tratamentos anteriores para os desfechos avaliados. No entanto, apesar de apresentar alta qualidade, a revisão sistemática avaliou ensaios clínicos de fase I e II, com pequeno tamanho amostral, sem uso de comparadores e não randomizados. As coortes retrospectivas também possuíam pequeno tamanho amostral e não utilizaram comparadores.
6. **Portanto, 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.**
7. Para a maioria dos pacientes com LH refratário ou recidivante, o tratamento de escolha consiste em doses elevadas de quimioterapia seguida de transplante autólogo de células-tronco.
8. No presente caso, laudo médico relata “paciente portadora de Linfoma de Hodgkin Esclerose Medular em 2015, estágio IVB, realizou ABVD 6 ciclos e radioterapia 6 sessões (devido bulky em mediastino), apresentou primeira recidiva precoce, em janeiro de 2017, tendo feito quimioterapia de resgate (DHAP 3 ciclos) seguida por transplante autólogo de medula óssea em agosto 2017. Em agosto/2018 evoluiu com nova recidiva em linfonodos de cadeias abdominais confirmado por biópsia (PET e biópsia aspirativa). Utilizou protocolo GDP por dois ciclos e brentuximabe por 6 ciclos realizando PET-scan sem evidência de resposta satisfatória e aparecimento de novas lesões em região vertebral”.



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

9. **Frente aos fatos acima expostos, apesar dos estudos sobre a eficácia e segurança desse medicamento ainda serem escassos, porém considerando que possui indicação em bula para tratamento de Linfoma de Hodgkin clássico refratário ou recidivante, após transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) e tratamento com brentuximab vedotina (caso da Requerente), considerando quadro clínico atual descrito na documentação médica juntada aos autos, entende-se que o medicamento Nivolumabe pode se constituir em uma opção terapêutica no sentido de aumentar a sobrevida da paciente, sendo a responsabilidade pela utilização desse medicamento exclusiva do médico prescritor.**
10. No entanto, considerando que de acordo com os autos remetidos a este Núcleo é possível inferir que a paciente está inserida e em tratamento em um UNACON (HUCAM) - a quem cabe o tratamento, que inclui aquisição e fornecimento de medicamento), entende-se que os cuidados e todo o tratamento comprovadamente necessário (definido por equipe de instituição credenciada pelo SUS em oncologia, mediante acompanhamento do caso específico) deve ser disponibilizado à Requerente, por essa instituição.
11. Pontuamos, por fim, acerca da viabilidade financeira que, ao se cadastrar como CACON/UNACON as instituições de saúde têm ciência de que pode haver a necessidade de disponibilizar medicamentos não contemplados em Protocolos do Ministério da Saúde (sem APAC específica) ou medicamento de alto custo cuja aquisição não é centralizada, devendo o próprio CACON/UNACON **gerir os recursos recebidos pelas APACs**, sendo que, qualquer discussão neste âmbito deva se dar entre o CACON/UNACON e o Ministério da Saúde intermediado pela Secretaria de Estado da Saúde, sem prejuízo aos pacientes.



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



REFERÊNCIAS

Nivolumabe: **Linfoma de Hodgkin Recidivante ou Refratário**. Disponível em:
<https://www.cnj.jus.br/e-natjus/arquivo-download.php?hash=c343d22e8ef379b003c25afc36599ff1e06d1c1f>. Acesso em 02 dezembro 2019.

UFMG/CCATES. **Síntese de evidências SE 23/2016. Brentuximabe para o tratamento do Linfoma de Hodgkin**. Disponível em: <http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1492436676.pdf>. Acesso em 02 dezembro 2019.

EMA. Bula do medicamento Opdivo. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx_132099_pt.pdf>. Acesso em 02 dezembro 2019.

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 02 dezembro 2019.



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

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](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 02 dezembro 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria N° 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 02 dezembro 2019.