



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

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 1468/2019

Vitória, 19 de setembro de 2019.

Processo nº [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED]
[REDACTED]

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 1ª Vara da Fazenda Pública da Comarca da Serra – MM. Juiz de Direito Dr. Leonardo Mannarino Teixeira Lopes – sobre o medicamento **Bevacizumabe (Avastin®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a inicial e laudo médico (fls. 12) emitido em 06/09/19, em papel timbrado da clínica particular Cecon, trata-se de paciente portadora de neoplasia de reto metastático para fígado e atualmente faz tratamento oncológico no Hospital Santa Rita de Cássia pelo SUS. Foi submetida a quimioterapia paliativa com FOLFOX evoluindo com progressão da doença. Dessa forma, foi iniciado segunda linha paliativa com esquema NORDICIRINO. Sabe-se que pacientes portadores de câncer de reto metastático quando tratados com bevacizumabe associado a quimioterapia apresentam maior controle da doença. Esse medicamento faz parte dos protocolos de tratamento internacionais e nacionais, sendo a indicação aprovada pela ANVISA.
2. Consta prescrição do medicamento pleiteado emitida em 06/09/19, em papel timbrado da clínica Cecon.
3. Às demais folhas constam diversos documentos em papel timbrado do Hospital Santa Rita que comprovam que paciente realiza quimioterapia nesse hospital, assim como consta exame histopatológico de material hepático que conclui quadro compatível com



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

metástase de adenocarcinoma intestinal.

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 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



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

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.

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.



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

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; 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



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

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%, $p=0,05$), 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



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

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. **Bevacizumabe (Avastin®):** é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que reduz a vascularização de tumores, inibindo assim o crescimento tumoral.
 - 1.1 De acordo com a bula o Bevacizumabe (AVASTIN®) está indicado nos seguintes casos: Câncer colorretal metastático (CCRm), em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma colorretal metastático, Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente, em combinação com quimioterapia à base de platina, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, não escamoso, irressecável, localmente avançado, metastático ou recorrente
 - 1.2 Câncer de mama metastático ou localmente recorrente (CMM), em combinação com paclitaxel, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama localmente recorrente ou metastático que não tenham recebido quimioterapia e Câncer de células renais metastático e / ou avançado (mRCC), em combinação com alfa-interferona 2a, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de células renais avançado e / ou metastático
 - 1.3 Este medicamento possui **indicação terapêutica aprovada** na Agência



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

Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) **apenas:** “em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina é indicado para tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma metastático do cólon e reto”.

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 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, 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.**



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

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 a **prescrição do medicamento pleiteado é oriunda de serviço particular de saúde (Cecon)**.
5. Com relação ao tratamento, informa-se que apesar de o medicamento **Bevacizumabe** possuir indicação em bula para o tratamento do câncer de cólon e ter registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para esta indicação, cumprir informar que segundo as evidências científicas disponíveis, em relação ao uso do bevacizumabe em pacientes que falharam o esquema de primeira linha, os dados são pouco consistentes. Estudos demonstram que o Bevacizumabe adicionado ao esquema convencional pode ter um aumento na sobrevida global de 0,2 a 0,3 anos de vida.
6. Assim, deve-se considerar um ganho de sobrevida global em torno de 2 a 3 meses, dependente de vários fatores, dentre os quais: terapia padrão utilizada, idade e capacidade funcional. Além disso, não foram encontrados estudos que avaliassem a qualidade de vida desses pacientes durante esse período adicional de sobrevida.
7. O bevacizumabe é uma medicação muito tóxica, com riscos de eventos adversos severos. Está associado ao aumento da pressão arterial, necessitando do uso de anti-hipertensivos. Também pode estar associado com trombose arterial e aumento do risco de acidente vascular cerebral e de infarto agudo do miocárdio. Outros eventos adversos relatados são sangramento (nasal, pelo reto, em metástases cerebrais e no próprio tumor), perfuração intestinal, retardo da cicatrização de feridas, diminuição dos glóbulos brancos do sangue (neutrófilos), diarreia grave.
8. Vale ressaltar que o câncer colorretal tem como importante fator de risco a idade avançada e que o bevacizumabe quando utilizado em pacientes mais idosos apresenta um risco ainda maior de complicações.



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

9. **Ainda 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.**
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 40%. Doentes com metástases hepáticas irressecáveis 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.**

III – CONCLUSÃO

1. Frente ao exposto, e de acordo com as evidências científicas disponíveis, este Núcleo entende que o tratamento com **Bevacizumabe** se constitui em uma opção terapêutica paliativa no tratamento do câncer de cólon metastático, ou seja, possibilita maior sobrevida global de 2 a 3 meses, mas não a cura da doença.



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

2. 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 em uma unidade credenciada como CACON/UNACON, que a prescrição seja originada do corpo clínico da referida unidade.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

REFERÊNCIAS

ESPÍRITO SANTO. Secretaria Estadual de Saúde. Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica (GEAF). **Parecer da Comissão Estadual de Farmacologia e Terapêutica número 095/2009 [ANTINEOPLÁSICOS DIVERSOS: evidências para o tratamento oncológico.]**. Vitória, abril 2010.

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: 19 setembro 2019.



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

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: 19 setembro 2019.

AVASTIN®. Bula do medicamento. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/avastin/default.htm>. Acesso em: 19 setembro 2019.

CÂNCER COLORRETAL. Instituto nacional de Câncer - INCA. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colorretal>. Acesso em: 19 setembro 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS. Resolução Normativa nº 338, de 21 de outubro de 2013. Disponível em: http://www.ans.gov.br/index2.php?option=com_legislacao&view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=2591. Acesso em: 19 setembro 2019.

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: 26 de março 2018.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Ministério da Saúde, 2014 <http://conitec.gov.br/index.php/diretrizesdiagnosticas-e-terapeuticas-em-oncologia>. Acesso em: 19 setembro 2019.