



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

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 382/2019

Vitória, 07 de março de 2019.

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

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da Vara Única de Vargem Alta – MM. Juiz de Direito Dr. José Pedro de Souza Netto – sobre o medicamento: **Regorafenibe 40mg – 160mg/dia (Stivarga®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial e documentos remetidos a este Núcleo o Requerente é portador de neoplasia abdominal, realizando tratamento desde 2015 na cidade de Cachoeiro de Itapemirim no Hospital Evangélico. Ressalta que no decorrer destes anos de tratamento, o mesmo passou por diversos procedimentos cirúrgicos, e que por alguns anos fez uso do medicamento Glivec, o qual tem sua padronização pelo SUS. Ocorre que, no ano de 2010, com o avanço da doença, a dose do medicamento supracitado foi dobrada, na tentativa de conter o avanço da doença. Porém, mesmo com essa tentativa, o resultado esperado não foi alcançado, sendo novamente remetido a outro procedimento cirúrgico, e como não bastasse teve seu medicamento substituído pelo SUTENT. O resultado esperado não foi alcançado tendo agora a necessidade de utilizar o medicamento STIVARGA (REGORAFENIB) 40 mg, o qual por sua vez também não é disponibilizado pelo SUS, conforme nota de esclarecimento especializado da assistência farmacêutica, bem como reafirmado pelo laudo médico da Dra. Sabina bandeira Aleixo (oncologia clínica CRM/ES 7181).
2. Conforme laudo médico emitido pela médica supracitada, o paciente, 55 anos, apresenta GIST abdominal recidivado. Paciente faz tratamento no Hospital Evangélico



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

de Cachoeiro de Itapemirim desde 2007 e infelizmente esgotou os tratamentos disponíveis pelo SUS (O HECI é um prestador de serviço do SUS e realiza os tratamentos aprovados pelo SUS). Paciente já fez diversas intervenções cirúrgicas, fez os tratamentos sistêmicos fornecidos pelo SUS com o medicamento Imatinibe com bom controle por alguns anos e conseguiu via judicial o uso do Sunitinibe com bom controle de doença. Atualmente paciente com doença em progressão fez radioterapia para metástases ósseas mas ainda apresenta condições clínicas de novo tratamento sistêmico. Não há mais medicamentos pelo SUS que possam ser receitados. Paciente necessita de usar o medicamento Stivarga (regorafenib) 40 mg – 4 cp por dia para tentar o controle da doença. A profissional informa que este medicamento está aprovado pela ANVISA mas não está disponível pelo SUS.

3. Às fls. 20 consta LME com solicitação de Stivarga (regorafenibe) 40 mg – 4 cp para o paciente com GIST abdominal que realizou tratamento prévio com Quimioterapia / Radioterapia.
4. Às demais fls. constam outros documentos que versam acerca do caso em tela, como resultados de exames e prescrições anteriores.

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



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

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 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



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

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. **GIST (Tumor Estromal Gastrointestinal):** são tumores de ocorrência muito rara no esôfago, constituindo 1 a 3% dos tumores mesenquimais do esôfago, e adquirem importância no estômago e duodeno onde são bem mais frequentes. Usualmente são assintomáticos e constituem achados de exame endoscópico, exceto quando atingem grandes tamanhos ou ulceram em que podem manifestar dor abdominal ou sangramento gastrointestinal, sangramento, massa abdominal palpável, anemia ferropriva, sintomas dispépticos, emagrecimento e fenômenos obstrutivos. As manifestações clínicas dos GISTs são variáveis, dependendo de sua localização e tamanho.



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

2. A tomografia por emissão de pósitrons pode identificá-los, uma vez que apresentam afinidade pelo fármaco FDG; assim como a punção ecoguiada pode fornecer material para o diagnóstico histológico, em especial nas lesões maiores que 2,0 cm de tamanho (caso da requerente). O diagnóstico diferencial do GIST inclui leiomiomas, leiomiossarcomas, schwannomas, tumor miofibroblástico inflamatório, lipossarcomas, tumores metastáticos e tumores desmoides e a distinção entre eles é feita tomando por base o quadro clínico, os achados histológicos e, principalmente, moleculares. O potencial maligno do GIST está relacionado ao tamanho, à taxa de mitose e à presença de necrose tumoral.

DO TRATAMENTO

3. O tratamento dos GISTs pode ser cirúrgico, medicamentoso e endoscópico. A escolha depende de vários fatores, podendo algumas vezes abranger mais de um método. A ressecção cirúrgica completa do tumor é o único tratamento capaz de proporcionar cura. Após a ressecção a terapia coadjuvante com imatinibe deve ser considerada naqueles pacientes com moderado risco de recorrência da doença. A dose inicial recomendada é de 400mg/dia. O tempo de tratamento não está totalmente estabelecido, porém os estudos indicam 12 meses.
4. Quanto ao tratamento clínico, o mesilato de imatinibe é um inibidor seletivo de diversas proteínas tirosina quinases, entre as quais se encontra a KIT. Nos casos de tumores inoperáveis ou metastáticos, o tratamento de escolha é com o imatinibe, um inibidor da tirosinoquinase, não havendo indicação de radioterapia ou quimioterapia. A droga deve ser iniciada no momento em que o diagnóstico de doença metastática ou avançada for realizado, devendo ser mantida até que o paciente desenvolva intolerância ou doença progressiva. Estudos recentes demonstraram que mais de 50% dos pacientes com doença avançada respondem ao tratamento medicamentoso. A dose inicial recomendada é de 500mg/dia que pode ser elevada, se houver necessidade até 800mg/dia. Em pacientes em uso de imatinibe com progressão da doença



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

demonstrada clinicamente e por exame de imagem, deve ser considerado o medicamento de 2^a linha sunitinibe na dose de 50mg/dia por quatro semanas consecutivas, a cada seis semanas. (Evidência A 1^a).

5. O sunitinibe demonstrou eficácia contra o GIST avançado após a progressão do imatinibe e um perfil de toxicidade aceitável. Atualmente, é considerado o tratamento padrão de segunda linha no GIST metastático após a progressão ou intolerância ao imatinibe.
6. O fígado e o peritônio são os locais de metástases mais comuns, e cerca de 30% dos pacientes com doença recidivada ou metastática apresentam GIST potencialmente ressecável. Mesmo na ausência de estudos randomizados, a cirurgia em pacientes selecionados com doença metastática parece aumentar o controle da doença em longo prazo, quando há resposta ao tratamento inicial com imatinibe (isto é, resposta parcial, doença estável ou somente progressão focal). Nesses casos, o imatinibe deve ser mantido após a ressecção, mesmo se esta for completa.
7. Ou seja, no caso de progressão confirmada ou intolerância rara ao imatinibe, o tratamento de segunda linha padrão é outro inibidor da tirosina quinase, o sunitinibe. Após confirmação de progressão da doença em pacientes em uso de sunitinibe, foi observado em um estudo randomizado que o medicamento regorafenibe, na dose de 160 mg por dia durante 3 a 4 semanas, é capaz de prolongar significativamente a sobrevida e a progressão da doença.

DO PLEITO

1. **Regorafenibe 40mg (Stivarga®):** De acordo com a bula registrada na Anvisa este medicamento é indicado para o tratamento de pacientes adultos com tumores estromais gastrintestinais (GIST) metastáticos ou não ressecáveis, que tenham progredido ou experimentaram intolerância ao tratamento prévio com imatinibe e sunitinibe.



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

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 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. 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. 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.
3. 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.
4. No presente caso, de acordo com os documentos anexados aos autos, **o paciente está em tratamento em um hospital conveniado com o SUS (CACON/UNACON), que é o Hospital Evangélico de Cachoeiro do Itapemirim, unidade**



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

cadastrada credenciada como CACON/UNACON, unidades estas a quem cabe fornecimento de todo o tratamento necessário de forma INTEGRAL e INTEGRADA (que vai além do fornecimento de antineoplásicos) a 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”.

5. No tocante ao medicamento **Regorafenibe 40mg (Stivarga®)**, informamos que possui registro na ANVISA (nº 170560108) e as evidências científicas atuais, apesar de apresentarem resultados favoráveis, entende-se que são necessários estudos com métodos de melhor qualidade para comprovação de eficácia e segurança.
6. Os tumores do estroma gastrointestinal são raros e tem elevada morbimortalidade. Acometem preferencialmente indivíduos brancos, acima de 50 anos e estão, em sua maioria, localizados na porção proximal do estômago. Por terem crescimento extraluminal, raramente causam sintomas obstrutivos. Portanto, geralmente, seu diagnóstico é um achado acidental. O tratamento dos GIST foi motivo de revisão na 7^a conferência anual de GIST e Sarcoma da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO). Estabeleceu-se que, na maioria dos casos, o tratamento adjuvante com imatinibe deve ser de até três anos. Porém, pacientes considerados de alto risco de recidiva da doença podem se beneficiar com tratamentos prolongados – podendo estender-se para toda a vida.
7. De acordo com os documentos remetidos a este Núcleo, o paciente fez tratamento com Imatinibe com bom controle por alguns anos e conseguiu via judicial o uso do Sunitinibe com bom controle de doença. Atualmente paciente com doença em progressão, fez radioterapia para metástases ósseas, mas ainda apresenta condições clínicas de novo tratamento sistêmico. Necessita de usar o medicamento Stivarga (regorafenib) 40 mg – 4 cp por dia para tentar o controle da doença.
8. Conforme o tópico “pleito” do presente documento a bula registrada na Anvisa preconiza que o medicamento Regorafenibe é indicado para o tratamento de pacientes



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

adultos com tumores estromais gastrintestinais (GIST) metastáticos ou não ressecáveis, que tenham progredido ou experimentaram intolerância ao tratamento prévio com imatinibe e sunitinibe.

IV – CONCLUSÃO

1. Frente ao exposto, considerando que o paciente já fez tratamento com Imatinibe e Sunitinibe por alguns anos, com bom controle da doença, porém considerando que atualmente paciente apresenta doença em progressão, entende-se que o medicamento pleiteado pode ser considerado uma alternativa terapêutica, **com o objetivo de aumentar a sobrevida, porém não a cura da doença.** Assim, entende-se que é **de responsabilidade do CACON/UNCAON, neste caso, Hospital Evangélico de Cachoeiro do Itapemirim, o fornecimento de todo o tratamento necessário de forma INTEGRAL e INTEGRADA ao paciente/impetrante (independente do valor da APAC), de acordo com a Portaria GM/MS no 2439 de 08/12/2005 a qual engloba os aspectos de “Promoção, Prevenção, Diagnostico, TRATAMENTO, Reabilitação e Cuidados Paliativos”.**
2. Pontuamos ainda que, acerca da viabilidade financeira que, ao se cadastrar como CACON as instituições de saúde, neste caso, **têm ciência de que pode haver a necessidade de disponibilizar medicamentos não contemplados em Protocolos do Ministério da Saúde (sem APAC específica), desta feita informa-se 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 para os pacientes.**





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

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: 07 mar. 2019.

REGORAFENIBE. **Bula do medicamento registrada na ANVISA**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24931402016&pIdAnexo=4022750>. Acesso em: 07 mar. 2019.

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: 07 mar. 2019.

DEMETRI, M., D., ET AL. **Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial**. November 22, 2012. Volume 381, Issue 9863 P295-302. January 26, 2013. Disponível em: <<https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673612618571/abstract>>. Acesso em: 07 mar. 2019.

THATYANE, C., B., ET AL. **Tumores Estromais Gastrointestinais (GIST): Uma Revisão da Literatura**. Rev Med Saude Brasilia 2018; 7(2):227-235. Disponível em: <file:///D:/SW_Users/PJES/Downloads/8887-45631-2-PB.pdf>. Acesso em: 07 mar. 2019.

REID, R. et al. Guidelines for the Management of Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST)
In Scotland. Disponível em:



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

<<http://www.pathology.scot.nhs.uk/download/sgpg/guidelines/gist.pdf>>. Acesso em: 07 mar. 2019.

HISLOP, J. et al. Systematic Review of Escalated Imatinib Doses Compared with Sunitinib or Best Supportive Care, for the Treatment of People with Unresectable/Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumours Whose Disease has Progressed on the Standard Imatinib Dose. *J Gastrointest Cancer*. 2012 Jun; 43(2): 168–176. Published online 2011 Oct 6. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3348468/>>. Acesso em: 07 mar. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.