



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

PARECER TÉCNICO/NAT/TJES Nº 1095/2020

Vitória, 21 de setembro de 2020.

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

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 1ª Vara Federal de Linhares – sobre o medicamento: **Everolimo 10mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial, no final do mês de julho/2019 o Autor realizou uma tomografia computadorizada do tórax, com resultado de “linfonodomegalias ocupando o mediastino anterior e na região paratraqueal superior à direita”, com a indicação de que seria necessário “prosseguir investigação”. Em biópsia realizada em agosto/2019, foi diagnosticada a existência de “neoplasia maligna indiferenciada SOE, provável Carcinoma tímico”. Em exame de biópsia de linfonodo mediastinal realizada em setembro/2019, foi diagnosticada a ocorrência de “tumor carcinoide atípico. Em exame por imagem (PET-CT) realizado no mesmo período, foi acusado que os tumores (câncer) estariam alojados no mediastino (pulmão) e na coluna cervical. Diante do cenário, foi indicado ao mesmo o tratamento com radioterapia e o uso do medicamento “análogo de somatostatina (lanreotida)”. Entretanto o quadro do Autor evoluiu com “importante piora clínica, principalmente de dores torácicas, configurando progressão clínica”, e que por “trata-se de doença relativamente rara, e com poucos estudos



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

robustos, há poucas opções terapêuticas disponíveis (nenhuma delas possíveis de serem incluídas na APAC-SUS”. Desse modo, concluiu-se que “em revisão de literatura médica, foi encontrado o medicamento ‘everolimus’ na dose de 10 mg/dia, que associado ao lanreotide (que o medicamento já faz uso), é capaz de proporcionar melhor sobrevida livre de progressão e taxa de resposta tumoral, desfechos que podem beneficiar o paciente no cenário atual”, conforme cópias de Laudo e Receituário Médico.

2. Consta laudo de solicitação do medicamento ora pleiteado para o paciente portador de carcinoma neuroendócrino atípico, doença refratária a lanreotida isolada e quimioterapia citotóxica (cisplatina e etoposídeo).
3. Consta laudo médico do Hospital Rio Doce – Linhares, não datado e emitido pelo Dr. Guilherme Biancardi Augusto Fernandes, com informação de paciente portador de carcinoma neuroendócrino de mediastino. Anterior já com metástases ósseas, diagnosticado por biópsia em 16/08/2019, carcinoide atípico positivo para cromogranina e somatofisina). Iniciou lanreotida em 09/2019 com progressão tumoral. Submetido a quimioterapia citotóxica com cisplatina/etoposídeo 9 ciclos, até 05/2020, obtendo somente doença estável. Em manutenção com lanreotida, evolui com importante piora clínica, principalmente de dores torácicas, apesar de exames de imagem mostrarem doença estabilizada. Profissional informa que, como se trata de doença rara, poucos estudo e opções terapêuticas disponíveis (nenhuma delas possíveis de serem incluídas na APAC-SUS), em revisão de literatura médica, foi encontrado o medicamento ‘everolimus’ na dose de 10 mg/dia, que associado ao lanreotide (que o medicamento já faz uso), é capaz de proporcionar melhor sobrevida livre de progressão e taxa de resposta tumoral, desfechos que podem beneficiar o paciente no cenário atual”. CID 10 C38.1. Estádio IV.
4. Consta receituário médico do Hospital Rio Doce – Linhares, não datado e emitido pelo



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

Dr. Guilherme Biancardi Augusto Fernandes, com prescrição de everolimo 10 mg e somatuline autogel 120mg.

5. Consta laudo médico do Hospital Rio Doce – Linhares, emitido em 28/08/20 pelo Dr. Guilherme Biancardi Augusto Fernandes, com informação de foi optado iniciar tratamento com a dose de 5mg/dia de everolimo, com progressão de aumento para a dose alvo (10 mg) conforme tolerância, em 30 dias.
6. Consta resultados de exame, com informação de carcinoide atípico positivo para KI-67, cromogranina A, sinaptofisina e citoceratinas de 40, 48, 50 e 50,6 kDa.
7. Constam resultados de exames, em papel timbrado do HUCAM, com informação de neoplasia maligna indiferenciada SOE e às demais fls. constam outros resultados de exames.

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



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

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 humano 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 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.



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

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. Os **tumores neuroendócrinos (TNEs)** são derivados das células de Kulchitsky ou cromafins que revestem o epitélio do trato respiratório e digestivo. São raros e compreendem apenas 0,49% de todas as neoplasias malignas. A maioria acomete o trato gastrointestinal. Os tumores neuroendócrinos (TNE) são neoplasias derivadas destas células enterocromafins, que possuem a capacidade de produzir hormônios neurotransmissores, neuromoduladores e neuropeptídeos. Sua incidência varia desde um caso novo por um milhão de habitantes, até 1% em autópsias. Quando funcionantes, os TNE podem causar a Síndrome Carcinoide (SC), cujos sintomas predominantes são: rubor cutâneo, diarreia secretória, telangiectasia venosa, sibilos, dispneia e lesões cardíacas. Atualmente, mais de 90% dos pacientes portadores de TNE são diagnosticados incorretamente, sendo tratados em média durante cinco a sete anos indevidamente como uma doença diferente.
2. Tradicionalmente o termo “carcinóide” era empregado para designar os tumores epiteliais do intestino que apresentavam estrutura relativamente similar e comportamento menos agressivo que os carcinomas. Devido à heterogeneidade morfológica e biológica desta neoplasia, a Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2000 adotou uma nova classificação passando a denominar essa neoplasia de Tumores Neuroendócrinos e Carcinomas Neuroendócrinos. A distinção era feita entre tumores neuroendócrinos bem diferenciados que mostravam: 1) comportamento benigno ou potencial maligno incerto (classificação OMS 1a); 2) comportamento benigno com baixo grau de malignidade (classificação OMS 1b); 3) carcinomas neuroendócrinos bem



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

diferenciados com baixo potencial maligno (classificação OMS 2); 4) carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados com alto potencial maligno (classificação OMS 3).

3. A apresentação clínica varia em função do tamanho, do sítio primário e do tipo de substância produzida pelo tumor. Existe associação entre doenças inflamatórias intestinais e TNEs colorretais. Mas, na maioria das vezes, não estão associados a esta condição e geralmente são achados incidentalmente em exames endoscópicos, pois frequentemente são pequenos e assintomáticos. Quando se tornam maiores podem apresentar sangramento, obstrução intestinal e tenesmo.

DO TRATAMENTO

1. Atualmente o único tratamento curativo para os tumores neuroendócrinos é o cirúrgico. Indica-se como regra geral a ressecção completa do tumor primário na doença não metastática com intenção de cura em todos os casos elegíveis (doença ressecável). Nos tumores pancreáticos bem diferenciados com tamanho menor que 2 cm, especialmente grau G1, recomenda-se a conduta expectante com acompanhamento.
2. No caso de doença metastática a principal indicação para ressecção é para os casos sintomáticos com boa capacidade funcional. De forma mais específica, recomenda-se a ressecção dos tumores de graus G1 e G2 sintomáticos, com ou sem o envolvimento de linfonodos mesentéricos, e os primários do cólon ou reto sintomáticos. A ressecção do tumor primário pancreático ou gástrico na vigência de doença metastática não é recomendado. Para os casos assintomáticos recomenda-se a ressecção dos tumores primários do mesentério em casos selecionados, quando o tumor apresenta um risco significativo de complicações como obstrução e fibrose mesentérica.



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

3. Na doença ressecável recomenda-se também a ressecção (combinada com ablação combinada e radiofrequência) de metástases hepáticas nos casos de tumores graus G1 e G2 que apresentam metástases limitadas ao fígado.
4. Em indivíduos com doença não ressecável (por extensão da doença ou localização), progressiva, metástases predominantemente hepáticas ou limitadas ao fígado inoperáveis e 8 sintomáticas (de difícil controle) e ainda com tumores bem ou moderadamente diferenciados e boa capacidade funcional recomenda-se tratamento locorregional por embolização ou quimioembolização hepáticas (doxorubicina, mitomicina e cisplatina).
5. Com relação às opções de tratamento sistêmico, os análogos de somatostatina são considerados a primeira linha de tratamento preferencial em indivíduos sem tratamento prévio para tumores gastroenteropancreáticos bem diferenciados, inoperáveis, avançados progressivos, com Ki67 < 10%. A conduta expectante pode ser recomendada para tumores bem-diferenciados, de preferência aqueles com G1, não progressivos, não-funcionantes, de baixo volume de doença e oligossintomáticos. Em tumores gastrointestinais não pancreáticos metastáticos inoperáveis preconiza-se o uso de terapia alvo com everolimo 10 mg após a falha com análogos de somatostatina e progressão tumoral.
6. Ainda nos tumores bem diferenciados inoperáveis a quimioterapia com temozolomida e capecitabina, capecitabina e oxaliplatina, FOLFOX, dacarbazina ou estreptozotocina isolada ou associada com 5-fluoracil é de eficácia limitada com taxas de resposta de 30 a 40%. Para os tumores pancreáticos a indicação é na doença com progressão clínica ou radiológica e nos gastrintestinais quando há falhas de outras opções terapêuticas com doença progressiva.
7. A ablação por radiofrequência percutânea pode ser considerada para a palição de



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

pacientes com TNEs bem diferenciados (<3 cm), inoperáveis e progressivos, com um baixo volume de metástases hepáticas. A radioembolização com ítrio-90 e o transplante de fígado podem ser utilizadas na doença irrissecável, progressiva, quando outras opções de tratamento sistêmico ou locorreional tenham sido esgotadas.

DO PLEITO

1. **Everolimo:** Segundo a bula, trata-se de medicamento antitumoral que pode bloquear o crescimento de algumas células do organismo. Contém uma substância ativa chamada everolimo. Pode ser usado para o tratamento de alguns tipos de câncer em adultos e também alguns tipos de tumores benignos associados a um distúrbio genético chamado Esclerose Tuberosa ou Complexo de Esclerose Tuberosa (TSC) em crianças e adultos. Indicado para:
 - Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado, receptor hormonal positivo, em combinação com um inibidor da aromatase, após terapia endócrina prévia;
 - Tumores neuroendócrinos avançados (NET) localizados no estômago e intestino, pulmão ou pâncreas;
 - Câncer avançado do(s) rim(ns) (Carcinoma avançado de Células Renais (CCR) cuja doença tenha progredido durante ou após o tratamento com VEGFR – TKI, quimioterápicos ou imunoterápicos;
 - Angiomiolipoma renal (um tumor do rim) associado ao Complexo da Esclerose Tuberosa (TSC) que não requeira cirurgia imediata (em pacientes acima de 18 anos);
 - Astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA, um tumor cerebral



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

específico) associado ao Complexo da Esclerose tuberosa (TSC).

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. 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 – Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), estando o custo com o fornecimento de medicamentos oncológicos, **incluído** no valor dos referidos procedimentos, **podendo esse valor ser inferior aos gastos necessários para um determinado paciente, devido a economia que pode haver com a compra em grande quantidade e licitada (podendo haver uma “sobra” de recursos financeiros em alguns casos) ou muito superior, sendo também a responsabilidade de fornecimento igual.**
3. 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,



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

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.

4. No presente caso, de acordo com documentos anexados aos autos, podemos inferir que o paciente está sendo acompanhado e em tratamento em hospital cadastrado como CACON/UNACON, no caso o **Hospital Rio Doce de Linhares**, a quem cabe a disponibilização de todo o tratamento necessário a paciente, de forma INTEGRAL e INTEGRADA independente do valor individual.
5. Consta procedimento disponível na Tabela de Procedimentos do SUS por meio do qual é possível fazer o tratamento utilizando a quimioterapia paliativa para apudoma na doença loco-regional avançada, inoperável, metastática ou recidivada, em cardiopatia associada a síndrome carcinóide ou em tumor neuroendócrino (03.04.02.011-7 – QUIMIOTERAPIA DO APUDOMA/TUMOR NEUROENDÓCRINO AVANÇADO).
6. Quanto ao medicamento **Everolimo**, informamos que o mesmo se encontra padronizado na RENAME 2020 (Relação Nacional de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica), nas apresentações 0,5 mg, 0,75 mg, e 1 mg, comprimido. **Entretanto para pacientes que possuem indicação de uso desse medicamento para tratamento de alguma neoplasia, o mesmo deve ser custeado pelo CACON/UNACON que o paciente esteja inserido.**
7. Ademais pontuamos que o mesmo possui indicação em bula para o tratamento de Tumores neuroendócrinos avançados (NET) localizados no estômago e intestino, pulmão ou pâncreas, assim como possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para esta indicação.



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

8. De acordo com a Conitec, em relação às opções de tratamento sistêmico, os análogos de somatostatina são considerados a primeira linha de tratamento preferencial em indivíduos sem tratamento prévio para tumores gastroenteropancreáticos bem diferenciados, inoperáveis, avançados progressivos, com Ki67 < 10%. A conduta expectante pode ser recomendada para tumores bem-diferenciados, de preferência aqueles com G1, não progressivos, não-funcionantes, de baixo volume de doença e oligossintomáticos. Em tumores gastrointestinais não pancreáticos metastáticos inoperáveis preconiza-se o uso de terapia alvo com everolimo 10 mg após a falha com análogos de somatostatina e progressão tumoral. O uso do everolimo combinado com Octreotide LAR em tumores neuroendócrinos G1 e G2 funcionantes foi avaliado pelo estudo RADIANT mostrando uma SLD superior no grupo da combinação, o que levou a aprovação deste tratamento no Brasil.

9. Em dois estudos com melhor qualidade metodológica, compararam-se os análogos de somatostatina (AS) lanreotida e octreotida com placebo em participantes não tratados anteriormente. Não há estudos de comparação direta entre esses dois medicamentos. Pode-se observar um efeito de ambos os AS na sobrevida livre de progressão, de forma que a chance de progressão tumoral ou morte foi 68% menor, a qualquer tempo, no grupo que recebeu octreotida LAR em relação ao grupo que recebeu placebo (HR 0,32; IC 95% 0,19 a 0,55; P=0,000015) e 53% menor no grupo que recebeu lanreotida em comparação com placebo (HR 0,47; IC 95% 0,30 a 0,73). Em indivíduos com progressão da doença em uso de análogos de somatostatina há evidência de qualidade metodológica mais limitada de que a associação de octreotida e everolimo traga maior benefício na sobrevida livre de progressão que o uso de octreotida isolado. Não foram relatados casos de regressão tumoral e poucos com resposta parcial sendo o principal efeito dos medicamentos o de estabilização dos tumores avaliado por critérios radiológicos.



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

10. Frente aos fatos acima expostos, entende-se que o medicamento **Everolimo**, ora pleiteado, pode se constituir em opção terapêutica no tratamento de condições clínicas semelhantes a que aflige o requerente, assim, **este Núcleo entende que cabe ao Hospital credenciado em oncologia pelo SUS, no presente caso o Hospital Rio Doce de Linhares, o fornecimento de todo o tratamento que seu corpo clínico julgar necessário.**

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.

12. 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.





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

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: 21 de setembro de 2020.

SOMATOSTATINA. Bula do medicamento Sandostatin Lar[®]. Disponível em: <<http://www.portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/1798.pdf>>. Acesso: 21 de setembro de 2020.

FERNANDES, I. Et al. **Opções Terapêuticas em Carcinomas Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (GEP NETS) Metastáticos**. Revista Portuguesa de Cirurgia (2011) (16):47-54. Disponível em: <<http://revista.spcir.com/index.php/spcir/article/download/114/112>>. Acesso: 21 de setembro de 2020.

FERNANDES, I. ET AL. **Tumores neuroendócrinos: revisão de literatura**. Perspectivas Médicas, 23(1): 35-41, jan./jun. 2012. DOI: 10.6006/perspectmed.2012.0601127466440334
FERNANDES, I. Et al. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/pdf/2432/243225435007.pdf>>. Acesso: 21 de setembro de 2020.



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

CESAR, D. Et al. **Tumores neuroendócrinos do cólon e reto: experiência do instituto nacional do câncer no brasil**. Arq. Bras. Cir. Dig. 2013;26(1):36-39. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abcd/v26n1/o8.pdf>>. Acesso: 21 de setembro de 2020.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

CONITEC. Acetato de lanreotida para o tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos JANEIRO 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_AcetatoLanreotida_CPO_2_2018.pdf. Acesso: 21 de setembro de 2020.