



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

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 1138/2020

Vitória, 30 de setembro de 2020.

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

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 4ª Vara de Fazenda Pública Estadual Vitória – MM. Juíza de Direito Dr^a. Sayonara Couto Bittencourte – sobre: **Sorafenibe (Nexavar®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial o Requerente é portador de tumor desmóide, beta catenina positiva, que é uma rara neoplasia do tecido conjuntivo, potencialmente agressivo e inoperável, necessitando fazer uso do medicamento Sorafenibe, conforme laudo médico da Dr. Juliana Alvarenga.
2. Às fls. não numerada, consta laudo RM da coxa esquerda: conclusão - Volumosa lesão heterogênea, caracterizada por hipossinal T1, hipersinal heterogêneo T2, apresentando realce após a injeção de contraste, localizada na porção interna da raiz da coxa esquerda, envolvendo os músculos adutores, pectíneo, estendendo-se inferiormente até o terço médio da coxa no interior dos músculos adutores breve e magno, deslocando anteriormente o músculo adutor longo, posteriormente os músculos semitendíneo e cabeça longa do bíceps femoral e lateralmente as estruturas vículo-nervosas. Essa lesão mede até 19,5 x 11,3 x 10,4cm (craniocaudal x laterolateral x anteroposterior) e sugere lesão neoplásica, podendo estar relacionada a sarcoma.
3. Às fls. não numerada consta laudo anatomopatológico, 09/07/2020, biópsia da coxa esquerda, neoplasia fusocelular a esclarecer.



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

4. Às fls. 20 consta laudo imunofenotipagem 09/07/2020, conclusão: o perfil imunohistoquímico, associado aos achados morfológicos, corrobora o diagnóstico de proliferação fibroblástica, melhor classificada como fibromatose tipo desmóide (tumor desmóide).
5. Às fls. 21 consta laudo médico emitido em 10/09/2020, pela Dra. Juliana Alvarenga, em papel timbrado da clínica particular Cecon (grupo Oncoclínicas), com as seguintes informações: paciente portador de tumor desmóide em coxa esquerda, **CID C49**. Atualmente faz tratamento oncológico no Hospital Santa Rita de Cássia, pelo Sistema Único de Saúde. Iniciou há 6 meses quadro de aumento do volume em coxa esquerda durante a investigação diagnóstica foi evidenciado na ressonância magnética de coxa esquerda de 29/04/2020 volumosa lesão heterogênea na porção interna da raiz da coxa esquerda envolvendo músculos adutores, pectíneo até o terço médio da coxa, essa lesão mede 19,5 x 11,3 x 10,4cm, sugerindo lesão neoplásica. Foi submetido à biópsia em 09/07/2020 que foi compatível com neoplasia fusocelular a esclarecer. Exame imuno histoquimico de 09/07/2020 confirmou tratar-se de tumor desmóide, beta catenina positiva. Tumor desmóide é uma rara neoplasia do tecido conjuntivo, tem comportamento local infiltrativo e potencialmente agressivo. O ritmo de progressão é incerto, com pacientes que apresentam doença agressiva e outros com doença mais indolente. possivelmente, mutações do gene APC e da betacatenina podem explicar essa diversidade de comportamentos. tendo em vista a raridade desse tipo de tumor, existe uma escassez de tratamento disponível. Recentemente, um estudo demonstrou /atividade sorafenibe com magnitude que justifica a incorporação dessa droga na doença inoperável. O sorafenibe foi avaliado num estado de fase 111 que contou com um acompanhamento médio de 27,2 meses. a taxa de sobrevida livre de progressão em 2 anos foi de 81% (intervalo de confiança de 95% iic). 69 a 96) no grupo sorafenibe e 36% (ic 95%,22 a 57) no grupo placebo (taxa de risco para progressão ou morte, 0,13; ic 9s%, 0,05 t, 0,31; i' <0,001). a taxa de resposta objetiva foi de 33% (ic 95%, 20 ,\ 43) no sorafenibe e 20% (ic 95%, 8 a 38) no grupo placebo. O tempo médio para uma resposta objetiva enme os pacientes que tiveram resposta foi de 9,6 meses



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

(intervalo interquartil, 6,6 a 16,7) em grupo 50rafenibe e 13,3 meses (intervalo interquartil, 11,2 a 31,1) no grupo plj\cebo. este medicamento faz parte dos protocolos de tratamento internacionais e nacionais em instituições especializadas em tratamento de tumores malignos de tecido conjuntivo, entretanto o alto custo desta medicação ainda não permitiu a incorporação do mesmo no sistema público de saúde. cumprindo o dever ético de informar e orientar os pacientes a fazer o melhor tratamento, com respaldo de estudo de fase III, uma vez que não há outras opções de tratamento eficazes no sus, indico ao paciente acima que faça uso de sorafenibe conforme receita em anexo. fara o medicamento em regime de uso contínuo ate toxicidade limitante ou progressão de doença agressiva que por tratar-se de doença agressiva, ameaçadora a vida necessita de início urgente e imediato da medicação, podendo o paciente evoluir com rápida deteriorização do quadro clínico e consequente óbito.

6. Às fls. 22 consta protocolo de abertura de processo junto à Farmácia Cidadã.
7. Às fls. 23 consta formulário para pedido de medicamentos não padronizados preenchido pela médica assistente.
8. Às fls. 24 e 25 consta o indeferimento da SESA.

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:



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

- 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 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



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

Estabelecimentos de Saúde – SCNES define os complexos hospitalares e habilita os estabelecimentos de saúde de alta complexidade em oncologia.

DA PATOLOGIA

1. **Tumor desmoide é chamado de fibromatose agressiva**, pois tem semelhanças com um tumor maligno (canceroso) chamado fibrossarcoma. O tumor raramente evolui com metástases e muitos apresentam regressão espontânea, necessitando apenas de acompanhamento clínico. Em outros pacientes possui crescimento local invasivo e pode trazer consequências graves com tendência a invasão de órgãos contíguos.
2. Os tumores desmoides são raros. Representam aproximadamente 0,03% de todas as neoplasias e menos de 3% de todos os tumores de partes moles. A incidência estimada na população geral é de dois a quatro por milhão de habitantes por ano. São mais comuns em indivíduos entre 15 e 60 anos e pouco mais prevalentes em mulheres que em homens. Fatores de risco para aparecimento são basicamente a Síndrome da Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) (risco de 4 a 13%), gestação e traumas cirúrgicos (Risco de 68 a 83%).
3. A fibromatose agressiva, portanto, é um tumor benigno, mas localmente agressivo, isto é, que invade órgãos ou tecidos vizinhos. Apesar do fato de que não metastatiza ou se espalha, este tumor, que tem a aparência de tecido cicatricial, pode invadir os tecidos circundantes, causando a destruição dos órgãos. Pelo fato de poder ser agressivo, pode trazer uma série de problemas ao paciente ao longo do tempo. Além disso, ele tende a ser um tumor recorrente, isto é, que volta após o tratamento.
4. Diagnosticado principalmente em pessoas com idades entre 15 e 60 anos, ela geralmente se forma no tecido de ligamentos e tendões dentro das pernas, braços e tronco, mas também pode se desenvolver na cabeça e no pescoço.



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

5. Eles são difíceis de remover em pacientes porque envolvem órgãos e estruturas internas do corpo. Embora a doença progrida lentamente, pode ser fatal se não for efetivamente tratada. Os sintomas de um tumor desmoide incluem inchaço, nódulo doloroso, dor nos intestinos, dor muscular e claudicação. Os sintomas variam de acordo com o tamanho e localização do tumor desmoide.

DO TRATAMENTO

1. Atualmente, não existe uma abordagem terapêutica estabelecida ou baseada em evidências robustas disponível para fibromatose agressiva. Diferentes modalidades e abordagens terapêuticas têm sido utilizadas, incluindo observação clínica, ressecção cirúrgica, radioterapia, agentes anti-inflamatórios, terapia hormonal e quimioterapia. Mais recentemente vem sendo empregada novas drogas que atuam em mecanismos específicos relacionados a proliferação das células neoplásicas e a ativação do sistema imunológico do próprio paciente.
2. Visto que o comportamento de tumores desmoides está ligado à invasão de estruturas e órgãos vizinhos, o sítio anatômico é a informação chave para planejar o manejo. A depender da apresentação, o tratamento pode ser farmacológico, cirúrgico ou a combinação de ambas modalidades.
3. A cirurgia hoje ainda tem um papel importante, mas precisa ser usada criteriosamente. O tratamento cirúrgico é optado quando o tumor causa sintomas, quando apresenta crescimento progressivamente aumentado (independente de sintomas) e se houver risco de invasão e comprometimento de estruturas e órgãos adjacentes. A cirurgia imediata inclusive pode nem ser o tratamento padrão para alguns casos de fibromatose agressiva. Resultados insatisfatórios com o tratamento cirúrgico deram espaço para outras alternativas terapêuticas com objetivo de diminuir os casos de recidivas e alcançar a cura completa do tumor. Uma das alternativas à cirurgia é a radioterapia. Apesar de não haver indicação precisa para esta modalidade,



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

parece haver evidências que ela é útil na modulação da fibromatose agressiva.

4. Pode-se utilizar quimioterapia e radioterapia, porém estudos demonstram resultados controversos com a utilização destas estratégias. A opção de tratamento clínico, em suma, é indicada nas seguintes apresentações: quando o tumor se apresenta com boa ressecabilidade, assintomático e que sua permanência não ofereça risco de vida, quando apresenta-se como tumor irressecável ou quando sua ressecção causar grande morbidade.
5. Outra terapia utilizada é a terapia anti-hormonal com tamoxifeno. Estudos de imunohistoquímica de casos de fibromatose agressiva mostraram, em muitos casos, a presença de receptores para estrógeno e progesterona, dando suporte a terapia antihormonal. Quimioterapia tem sido uma opção para casos em que a cirurgia pode ser de risco em virtude da localização e da extensão da fibromatose agressiva. Diferentes esquemas com quimioterápicos como metotrexate, vinblastina, doxorubicina foram testados com algum grau de sucesso.
6. **Apesar de existirem várias alternativas terapêuticas para tratamento de fibromatose agressiva, a maioria ainda não possui comprovação científica robusta de seus benefícios e malefícios, havendo necessidade de maiores estudos.**
7. Gounder et al. avaliaram a resposta de 26 doentes com fibromatose agressiva ao sorafenib, um inibidor multi-cinase com atividade contra a Raf cinase e vários recetores da tirosina cinase. Foi obtida uma taxa de resposta parcial em 25% dos casos, uma taxa de estabilização da doença em 70% e um caso de doença progressiva e morte (num doente com síndrome de Gardner). Em cerca de 70% dos doentes verificaram-se melhorias sintomáticas, nomeadamente redução da dor e ganho de mobilidade. Destacou-se a rapidez de instalação dos benefícios clínicos, tendo sido notórios dentro de duas semanas, rapidez essa não observada com o imatinib. Os autores reforçaram a necessidade de um estudo prospetivo randomizado para comparação do sorafenib com outros agentes no controlo da fibromatose agressiva.



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

DO PLEITO

1. **Sorafenibe (Nexavar®)**: de acordo com a bula disponibilizada pela ANVISA, trata-se de um agente antineoplásico, indicado para o tratamento do carcinoma celular renal avançado que não tenha respondido ao tratamento prévio com alfainterferona ou interleucina-2 ou que não pudessem receber tal terapia; e tratamento de câncer no fígado que não possa ser removido com cirurgia. É um inibidor de múltiplas quinases que atua diminuindo o crescimento das células cancerígenas e interrompendo o suprimento de sangue que mantém o crescimento dessas células.

III – DISCUSSÃO

1. Primeiramente cabe esclarecer que não existe uma abordagem terapêutica específica no SUS para tumor desmoide (fibromatose agressiva), assim como não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) estabelecido para fibromatose agressiva. Esta lacuna se dá devido à raridade da doença e a escassez de estudos.
2. 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.
3. No SUS o fornecimento de medicamentos para uso oncológico se dá por meio da notificação dos fármacos como procedimentos quimioterápicos no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS). 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



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

esquema terapêutico utilizado.

4. **Cumprе 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.**
5. No presente caso, na documentação juntada aos autos consta informação de que o paciente está em tratamento no Hospital Santa Rita de Cássia, o qual está credenciado como CACON/UNACON, no entanto os documentos de origem médica que solicitam o medicamento Sorafenibe foram emitidos em papel timbrado da clínica particular Cecon (grupo Oncoclínicas).
6. Em uma análise retrospectiva, o Sorafenibe, um inibidor de tirosina quinase oral multitargetado, a uma dose inicial de 400 mg uma vez ao dia mostrou ter segurança aceitável e foi associado a uma taxa de resposta de 25%, conforme avaliado com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), bem como com melhorias na qualidade de vida. O estudo retrospectivo também destacou que RECIST pode subestimar a eficácia e que um critério melhor pode ser a intensidade do sinal ponderado em T2 da ressonância magnética (MRI), um biomarcador de imagem que significa uma transformação biológica de um tumor celular em uma cicatriz colágena. Essa hipótese nos levou a conduzir um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase 3 para avaliar a segurança e eficácia do sorafenibe no tratamento de tumores desmóides. A duração apropriada do tratamento com sorafenibe e seu custo e benefício em relação às terapias existentes permanecem desconhecidos. Por fim, o mecanismo de ação do sorafenibe em tumores desmóides não é conhecido. Em conclusão, neste estudo, a terapia com sorafenibe pareceu ser eficaz em retardar a progressão da doença em pacientes com tumores desmóides.



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

7. **Assim, os poucos estudos encontrados por este Núcleo são escassos e com evidências limitadas (não foram encontrados ensaios clínicos randomizados, não controlados com placebo, de longa duração, com amostra significativa e não patrocinados pela indústria) que comparem a eficácia e segurança do medicamento Sorafenibe para tratamento do caso em tela, assim como seu uso é para tratamento paliativo.**
8. Pertinente informar que o medicamento **Sorafenibe (Nexavar®)**, possui registro na ANVISA, porém a indicação solicitada (tratamento de tumor desmoide/fibromatose agressiva) seria off-label (que não consta na bula, não tendo sido registrado para tal indicação na ANVISA).

IV CONCLUSÃO

1. Frente ao exposto, pontuamos que o medicamento em questão está sendo indicado como uma terapêutica paliativa, ou seja, que pode promover um aumento de sobrevida livre de progressão, porém não a cura da doença, **sendo a responsabilidade pela utilização para cada caso específico de exclusiva responsabilidade do médico prescritor.**
2. Considerando que o medicamento pleiteado não é capaz de mudar o prognóstico do paciente e de não haver evidência de claro benefício global em termos de sobrevida com o uso do mesmo, necessitando de mais estudos que comprovem sua eficácia e segurança, **é importante que o requerente seja avaliado em serviço credenciado no SUS e habilitado em oncologia, e seja submetido a tratamento paliativo conforme protocolo institucional próprio disponível.**
3. Considerando ainda que os documentos médicos juntados aos autos que solicitam o medicamento pleiteado foi emitido por clínica médica particular, entende-se que para receber todo o tratamento necessário para a patologia que o acomete através do SUS, reforçamos que **é imprescindível que o paciente esteja cadastrado e em**



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

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

4. **Por fim, esclarecemos que caso o paciente esteja em tratamento pelo Plano de Saúde, entende-se que cabe ao mesmo o custeio de todo o tratamento, incluindo os medicamentos prescritos pelo médico assistente.**



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: 01 de outubro 2020.

SORAFENIBE. **Bula do medicamento NEXAVAR®**. Disponível em: <www.4bio.com.br/download/pdf/125/125-nexavar.pdf>. Acesso em: 01 de outubro 2020.

Ricardo Sandri, João Vicente Grossi. TUMOR DESMOIDE: PANORAMA GERAL E TRATAMENTOS <https://editora.pucrs.br//acessolivre/periodicos/acta-medica/assets/edicoes/2018-2/arquivos/pdf/48.pdf> Acesso em: 01 de outubro 2020.



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

O Tratamento Conservador Da Fibromatose Agressiva Artigo de Revisão Bibliográfica .<https://core.ac.uk/download/pdf/143394897.pdf>. Acesso em: 01 de outubro 2020.

NOTA TÉCNICA NÚMERO 348. NAT-JUS. Disponível em: <https://www.tjce.jus.br/wp-content/uploads/2019/12/mesilato-de-imatinibeglivec-para-tratamento-de-fibromatose-agressiva.pdf>. Acesso em 01 outubro 2020.

Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1805052>. Acesso em 01 outubro 2020.