



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS Nº 1071/2022

Rio de Janeiro, 26 de maio de 2022

Processo nº 0000550-95.2022.8.19.0041,
ajuizado por ,
representada por
e .

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **Vara Única** da Comarca de Paraty do Estado do Rio de Janeiro quanto ao medicamento **Bevacizumabe 100mg** (Avastin®) e **Tosilato de Sorafenibe 200mg** (Nexavar®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documento médico do Hospital das Clínicas USP (fl. 47) emitido em 1º de junho de 2021 por e receituário em impresso próprio (fl. 48) de emitido em 17 de março de 2022, a Autora, 07 anos de idade, é portadora de **hepatoblastoma epitelial** misto recaído e refratário, com diagnóstico em 2017, encaminhada a esse serviço em 10/2020, após diversas terapias em outros serviços. Foi inicialmente submetida a cirurgia em 24/10/2020, a princípio para transplante hepático, porém não foi realizado tendo em vista o achado de nódulos hepáticos aderidos ao diafragma com aspecto de malignidade, posteriormente confirmada a neoplasia extra-hepática. Foram tentados os esquemas quimioterápicos descritos a seguir, porém apresentou progressão da doença e elevação de alfafetoproteína (AFP) ao final deles: quimioterapia com protocolo COG - 02 ciclos (2020); Nivolumabe 3mg/kg a cada 02 semanas em 04 ciclos - conforme estudo molecular do tumor – Foundation One (2020/2021); e Etoposídeo oral 75mg/m² de 12/12h por 14 dias intercalados com 14 dias de descanso associado a Sorafenibe 200mg/m²/dia, uso contínuo (2021). Após o último esquema, houve mudança para **Bevacizumabe 15mg/kg (400mg)** a cada 14 dias associado a **Sorafenibe 200mg/m²/dia (200mg de 12/12h)** uso contínuo, seguindo clinicamente estável, mantendo AFP estável após início de Bevacizumabe.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Portaria de Consolidação nº 3/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. A Portaria de Consolidação nº 1/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, publica a Relação Nacional de Ações e Serviços de Saúde (RENASES) no âmbito do SUS e



dá outras providências.

3. A Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do SUS e as diretrizes para a organização das suas linhas de cuidado são estabelecidas pela Portaria de Consolidação nº 3/GM/MS, de 28 de setembro de 2017.
4. O Anexo IX da Portaria de Consolidação nº 3/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, instituiu a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).
5. A Portaria nº 470, de 22 de abril de 2021 mantém procedimentos e atualiza normas de autorização, registro e controle de procedimentos de quimioterapia e de radioterapia da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS descritos na Portaria nº 263/SAS/MS, de 22 de fevereiro de 2019.
6. O Capítulo VII, do Anexo IX, da Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, versa a respeito do primeiro tratamento do paciente com neoplasia maligna comprovada, no âmbito do SUS.
7. A Portaria nº 1399, de 17 de dezembro de 2019, redefine os critérios e parâmetros referenciais para a habilitação de estabelecimentos de saúde na alta complexidade em oncologia no âmbito do SUS.
8. A Deliberação CIB-RJ nº 4609, de 05 de julho de 2017, pactua o Plano Oncológico do Estado do Rio de Janeiro, e contém os seguintes eixos prioritários: promoção da saúde e prevenção do câncer; detecção precoce/diagnóstico; tratamento; medicamentos; cuidados paliativos; e, regulação do acesso.
9. A Deliberação CIB-RJ nº 4004, de 30 de março de 2017, pactua, *ad referendum*, o credenciamento e habilitação das unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), em adequação a Portaria GM/MS nº 140, de 27/02/2014, e a Portaria GM/MS nº 181, de 02/03/2016, que prorroga o prazo estabelecido na portaria anterior.
10. No âmbito do Estado do Rio de Janeiro, a Deliberação CIB-RJ nº 5.892 de 19 de julho de 2019, pactua as referências da Rede de Alta Complexidade em oncologia no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.
11. A Lei nº 14.238, de 19 de novembro de 2021, institui o Estatuto da Pessoa com Câncer, destinado a assegurar e a promover, em condições de igualdade, o acesso ao tratamento adequado e o exercício dos direitos e das liberdades fundamentais da pessoa com câncer, com vistas a garantir o respeito à dignidade, à cidadania e à sua inclusão social. Esta Lei estabelece princípios e objetivos essenciais à proteção dos direitos da pessoa com câncer e à efetivação de políticas públicas de prevenção e combate ao câncer.

DO QUADRO CLÍNICO

1. O **hepatoblastoma** é o tumor hepático mais comum da faixa etária pediátrica com incidência maior na de 0 a 4 anos sendo raro após os 5 anos de idade. É mais



comum no sexo masculino. Nas últimas décadas houve grande avanço no manejo do hepatoblastoma graças à melhora nos métodos diagnósticos por imagem, ao uso de regimes quimioterápicos eficazes, a melhor abordagem cirúrgica e possibilidade de realização de transplante hepático. A cirurgia com ressecção completa é o tratamento definitivo para promoção da cura. A proposta de tratamento do hepatoblastoma pelo protocolo da Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (Siopel) envolve uma abordagem multimodal, incluindo quimioterapia pré-operatória com o objetivo de redução do tumor primário, seguido da ressecção cirúrgica do tumor residual. Os pacientes com tumores irresssecáveis após a quimioterapia pré-operatória são encaminhados para avaliação de transplante hepático.

2. A **alfafetoproteína** é utilizada para monitoramento da doença, com avaliação de resposta, e detecção de recaída ou progressão de doença, indicando a necessidade de mudança na estratégia de tratamento¹.

DO PLEITO

1. **Bevacizumabe** (Avastin[®]) é um fragmento de anticorpo monoclonal que age ligando-se seletivamente a uma proteína chamada fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A). Está aprovado pela ANVISA para o tratamento de diversas formas de câncer (câncer colorretal metastático, câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente, câncer de mama metastático ou localmente recorrente, câncer de células renais metastático e / ou avançado, câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário e câncer de colo do útero².

2. **Tosilato de Sorafenibe** (Nexavar[®]) está indicado no tratamento de pacientes com carcinoma celular renal avançado que não responderam à terapia com alfa-interferona ou interleucina-2 ou não eram elegíveis para tal terapia; pacientes com carcinoma hepatocelular não ressecável; pacientes com carcinoma de tireoide diferenciado (papilífero, folicular, célula de Hurthle) localmente avançado ou metastático, progressivo, refratário a iodo radioativo³.

III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que os medicamentos pleiteados, **Tosilato de Sorafenibe 200mg** (Nexavar[®]) e **Bevacizumabe 100mg** (Avastin[®]) não possuem indicação em bula^{2,3} para o tratamento de **hepatoblastoma epitelial**. A indicação desses pleitos no tratamento em questão trata de uso off-label

2. O uso off-label de um medicamento significa que o mesmo ainda não foi autorizado por uma agência reguladora, para o tratamento de determinada patologia.

¹ Ministério da Saúde. Tipos de Câncer. Hepatoblastoma. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/en/node/2610>>. Acesso em: 25 mai. 2022.

² Bula do medicamento Bevacizumabe (Avastin[®]) por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101000637>>. Acesso em: 25 mai. 2022.

³ Bula do medicamento Tosilato de Sorafenibe 200mg (Nexavar[®]) por Bayer S.A. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=170560029>>. Acesso em: 25 mai. 2022.



Entretanto, isso não implica que seja incorreto. Pode, ainda, estar sendo estudado, ou em fase de aprovação pela agência reguladora. Em geral, esse tipo de prescrição é motivado por uma analogia da patologia do indivíduo com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. Entretanto, em grande parte das vezes, trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado⁴.

3. Recentemente foi aprovada a Lei nº 14.313, de 21 de março de 2022, que dispõe sobre os processos de incorporação de tecnologias ao SUS e sobre a utilização pelo SUS de medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro da ANVISA, desde que seu uso tenha sido recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), demonstradas as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança, e esteja padronizado em protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

4. O **Tosilato de Sorafenibe e Bevacizumabe não foi avaliados** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) para o tratamento do hepatoblastoma epitelial.

5. Destaca-se que **não há** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas publicadas pelo Ministério da Saúde que verse sobre o diagnóstico e tratamento desse tipo de câncer hepático em crianças.

6. O hepatoblastoma (HB) é o câncer hepático pediátrico mais comum. Os pacientes que apresentam recidiva da doença, especialmente com múltiplas recaídas, têm um prognóstico ruim. Há evidências limitadas sobre estratégias eficazes de quimioterapia. A utilização de tratamento hepatocelular (HCC) pode prolongar a vida com toxicidade mínima. O hepatoblastoma, especialmente em crianças mais velhas, pode responder às estratégias de tratamento de CHC (carcinoma hepatocelular), incluindo ablação percutânea, sorafenibe e GEM-OX (sorafenibe e gencitabina-oxaliplatina).⁵

7. *Marsh et al* (2012), em um relato de caso, reportaram o retardamento da progressão do hepatoblastoma e diminuição do tamanho de metástase pulmonar após um curso de 4 semanas de **sorafenibe e bevacizumabe**. Contudo, não há estudos randomizados controlados que avaliaram o uso desses agentes^{6,7,8}.

8. Quanto à disponibilização, cabe esclarecer que, no SUS, **não existe uma lista oficial de medicamentos antineoplásicos para dispensação**, uma vez que o Ministério

⁴ PAULA, C.S. e al. Centro de informações sobre medicamentos e o uso *off label*. Rev. Bras. Farm., vol. 91, nº 1, p.3-8, 2010. Disponível em: <https://crf-pr.org.br/uploads/noticia/14133/CIM_e_uso_off_label.pdf>. Acesso em: 25 mai. 2022.

⁵ Manalang M, Mitchell G, Andrews W, Hendrickson R. Using hepatocellular carcinoma treatment strategies for the treatment of refractory relapsed hepatoblastoma, case report. Cochrane Central Register of Controlled Trials. Pediatric blood and cancer. Conference: 30th annual meeting of the american society of pediatric hematology/oncology, ASPHO 2017. Canada. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01409503/full?highlightAbstract=hepatoblastoma%7Cbevacizumab%7Csorafenib%7Cepatoblastom>>. Acesso em: 26 mai. 2022.

⁶ Marsh AM, Lo L, Cohen RA, Feusner JH. Sorafenib and bevacizumab for recurrent metastatic hepatoblastoma: stable radiographic disease with decreased AFP. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Nov;59(5):939-40.

⁷ Beierle et al. Novel therapeutics in hepatoblastoma. *Medical Research Archives* vol 8 issue 6. June 2020. Disponível em: <<https://C:/Users/leopoldoliveira/Downloads/2163-13-9879-1-10-20200608.pdf>>. Acesso em: 25 mai. 2022.

⁸ ClinicalTrials.gov. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Hepatoblastoma+Recurrent&term=sorafenib%2C+bevacizumab&cntry=&state=&city=&dist=>>>. Acesso em: 25 mai. 2022.



da Saúde e as Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde **não fornecem medicamentos contra o câncer de forma direta (por meio de programas)**.

9. Para atender **de forma integral e integrada** aos pacientes portadores das neoplasias malignas (câncer), o Ministério da Saúde estruturou-se através de **unidades de saúde referência UNACONs e CACONs**, sendo estas as responsáveis pelo **tratamento como um todo**, incluindo a **seleção e o fornecimento de medicamentos antineoplásicos** e ainda daqueles utilizados em concomitância à quimioterapia, para o tratamento de náuseas, vômitos, dor, proteção do trato digestivo e outros indicados para o manejo de eventuais complicações.

10. Elucida-se que **o fornecimento dos medicamentos oncológicos** ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (Apac-SIA) do SUS, **devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia**, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na Apac. A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas que são descritas independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado.

11. Assim, **os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, padronizam, adquirem e prescrevem**, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes⁹.

12. A Autora **está sendo assistida no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, unidade de saúde habilitada em oncologia e vinculada ao SUS como CACON com Serviços de Oncologia Pediátrica**.

13. Os medicamentos aqui pleiteados possuem registro válido na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

É o parecer.

À Vara Única da Comarca de Paraty do Estado do Rio de Janeiro para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

LEOPOLDO JOSÉ DE OLIVEIRA NETO

Farmacêutico
CRF-RJ 15023
ID.5003221-6

ALINE PEREIRA DA SILVA

Farmacêutica
CRF- RJ 13065
ID. 4.391.364-4

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

⁹ PONTAROLLI, D.R.S., MORETONI, C.B., ROSSIGNOLI, P. A Organização da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde. Conselho Nacional de Secretários de Saúde-CONASS, 1ª edição, 2015. Disponível em: <http://www.conass.org.br/biblioteca/pdf/colecao2015/CONASS-DIREITO_A_SAUDE-ART_3B.pdf>. Acesso em: 25 mai. 2022.