



NOTA TÉCNICA NÚMERO 348

Medicamento (X)

Solicitante: Exma. Sra. Juíza Dra. Alda Maria Holanda Leite

3ª Vara da Infância e Juventude

Número do processo: 0177532-52.2019.8.06.0001

Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:

18/11/2019

Data do Parecer: 16/12/19

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	2
2. Tema -----	2
3. Considerações iniciais -----	2
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	3
5. Sobre o registro pela ANVISA-----	5
6. Sobre a recomendação da CONITEC -----	6
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	7
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	7
9. Custo do tratamento-----	7
10. Sobre as perguntas formuladas-----	8
11. Referências-----	10



NOTA TÉCNICA

1) Da solicitação

Trata-se de solicitação de parecer acerca do uso da substância **mesilato de imatinibe** para tratamento de adolescente com diagnóstico de fibromatose agressiva. Em atestado médico consta CID 10 D48.1, que corresponde a “Neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido do tecido conjuntivo e outros tecidos moles”. O paciente é acompanhado por especialista e faz seguimento em Unidade de saúde do SUS.

2) Tema

Tratamento de fibromatose agressiva.

3) Considerações iniciais

A fibromatose agressiva, também chamada de tumor desmóide, é uma neoplasia de tecido conjuntivo. A doença é rara e ocorre mais em mulheres em uma relação de 3:1. A incidência é de 5 a 6 casos por milhão da população por ano. No Brasil não há dados de incidência de fibromatose agressiva em nossa população.

Ainda não há uma etiologia clara para o tumor. Há uma maior prevalência em mulheres, principalmente em idade fértil e em uso de anticoncepcional. Portadores de uma condição genética chamada Polipose Adenomatosa Familiar (PAF) também possuem maior risco de desenvolverem fibromatose agressiva. A PAF é uma doença genética caracterizada por vários pólipos no intestino e que em geral resulta em câncer do intestino grosso. Pacientes com PAF têm uma chance até 1.000 vezes maior de terem fibromatose agressiva.

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. A fibromatose agressiva, portanto, é um tumor benigno, mas localmente agressivo, isto é, que invade órgãos ou tecidos vizinhos.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



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.

O diagnóstico de suspeição de fibromatose agressiva muitas vezes é feito pelo exame clínico, por meio de palpação local. A suspeita deve ser seguida pela realização de exames de imagem, como tomografia computadorizada e ressonância magnética. Como muitos desses pacientes podem ter PAF, um transtorno genético caracterizado pela presença de múltiplos pólipos intestinais e de tumores fora do cólon, uma colonoscopia também pode fazer parte da lista de exames.

O diagnóstico definitivo é feito pela biópsia seguida por estudo histopatológico. A confirmação histopatológica de fibromatose agressiva é obrigatória antes do início do tratamento. Estudo de imuno-histoquímica é obrigatório para ver a expressão de estrógeno receptor de progesterona do gene cKIT, assim como estudo genético para detecção de mutações do gene da beta-catenina. Uma correlação significativa entre a mutação S45F da β -catenina e um risco aumentado de recorrência após a ressecção cirúrgica foi observada em alguns estudos.

4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

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.

A cirurgia hoje ainda tem um papel importante, mas precisa ser usada criteriosamente. A cirurgia imediata inclusive pode nem ser o tratamento padrão para alguns casos de fibromatose agressiva. Séries retrospectivas mostraram taxas de sobrevida livre de progressão de 50% em 5 anos para pacientes assintomáticos tratados com uma abordagem conservadora de "espera vigilante". Esses pacientes permaneceram sob observação cuidadosa, de modo que os planos de tratamento poderiam ser alterados se os tumores progredissem. Regressões espontâneas foram observadas em até 20% a 30% dos casos. É razoável considerar, antes de qualquer



tratamento subsequente, a "espera vigilante" como uma etapa inicial quando tumores assintomáticos estão localizados em locais críticos.

Os primeiros casos relatados de fibromatose agressiva eram tratados apenas com cirurgia, causando, dentre outros, problemas de mutilação aos pacientes. A cirurgia hoje ainda tem um papel importante, mas precisa ser indicada de forma criteriosa. Boa parte desses tumores são de localização desfavorável. Assim, nem sempre a cirurgia é a melhor forma de tratamento. Segundo Wang et al (2015), apesar de ser a terapia mais utilizada, a cirurgia isoladamente apresenta altas taxas de recorrência, entre 19% a 77%. Isso pode ser devido ao crescimento local agressivo e a invasão de tecidos circundantes o que torna difícil tanto a ressecção completa do tumor quanto a obtenção de margens cirúrgicas satisfatórias, o que interfere nos resultados pós-operatórios. A recidiva pode levar a casos muito difíceis de tratar devido à maior quantidade de tecidos necessários a serem ressecados para atingir a cura. A neoplasia pode invadir articulações, cavidades torácicas e abdominais, vasos grandes e nervos, apresentando alta morbidade local.

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, parece haver evidências que ela é útil na modulação da fibromatose agressiva. Trabalhos recentes têm mostrado boas respostas à radioterapia com taxas de sucesso de até 50%.

Outra terapia utilizada é a terapia anti-hormonal com tamoxifeno. Estudos de imuno-histoquímica de casos de fibromatose agressiva mostraram, em muitos casos, a presença de receptores para estrógeno e progesterona, dando suporte a terapia anti-hormonal.

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.

O mesilato de imatinibe é um inibidor da enzima tirosinaquinase (ITQ). Esta enzima é crucial para o desenvolvimento da leucemia mielóide crônica. A inibição da tiroxinaquinase pelo mesilato de imatinibe bloqueia os processos celulares que fazem



com que a medula óssea normal se torne maligna e inibe o crescimento das células leucêmicas. Mesilato de imatinibe também inibe a proliferação e induz a morte das células tumorais do GIST – tumor estromal gastrointestinal.

Mesilato de imatinibe é indicado para tratamento das seguintes situações clínicas: - pacientes adultos com leucemia mielóide crônica (LMC) recentemente diagnosticada, cromossomo Philadelphia positivo, bem como para o tratamento de pacientes com LMC cromossomo Philadelphia positivo em crise blástica, fase acelerada ou em fase crônica após falha ou intolerância à terapia com alfa-interferon; - pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA Ph+) recentemente diagnosticada, cromossomo Philadelphia positivo integrados com quimioterapia; - pacientes adultos com tumores estromais gastrointestinais (GIST), não-resssecáveis e/ou metastáticos. O uso deste medicamento não está aprovado para menores de 18 anos.

Apesar de não estar indicado em bula, existem algumas evidências a partir de estudos não controladas da atividade do mesilato de imatinibe em pacientes com fibromatose agressiva. As taxas de resposta revelaram-se bastante baixas (6% a 16%), porém foram elevadas as taxas de estabilização (60% a 80%), além do bom perfil de toxicidade. Em publicação recente do Grupo Interdisciplinar Alemão de Sarcoma (GISG), o mesilato de imatinibe induziu parada progressiva sustentada em pacientes com fibromatose agressiva.

Como visto acima, 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.

5) Sobre o registro pela ANVISA

O medicamento em questão, mesilato de imatinibe, possui registro na ANVISA, porém a indicação solicitada (tratamento de fibromatose agressiva) seria *off-label* (que não consta na bula, não tendo sido registrado para tal indicação na ANVISA).

Princípio ativo	Mesilato de imatinibe
Registro ANVISA	100680174

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Vencimento do registro	31/10/2021
Categoria regulatória	Novo
Possui Genérico	Sim
Apresentação	<ol style="list-style-type: none"> I. Cápsulas de 50 mg: embalagem com 7, 10 ou 30 cápsulas II. Cápsulas de 100 mg: embalagem com 30 cápsulas III. Comprimidos de 100 mg: embalagem com 60 comprimidos IV. Comprimidos de 400 mg: embalagem com 30 comprimidos
Laboratório	NOVARTIS BIOCÍENCIAS S.A.
Indicação conforme bula	<p>Tratamento de:</p> <ol style="list-style-type: none"> I. - pacientes adultos com leucemia mielóide crônica (LMC) recentemente diagnosticada, cromossomo Philadelphia positivo, bem como para o tratamento de pacientes com LMC cromossomo Philadelphia positivo em crise blástica, fase acelerada ou em fase crônica após falha ou intolerância à terapia com alfa-interferon; II. - pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA Ph+) recentemente diagnosticada, cromossomo Philadelphia positivo integrados com quimioterapia; III. - pacientes adultos com tumores estromais gastrintestinais (GIST), não-ressecáveis e/ou metastáticos. intensidade leve a moderada

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não foi encontrada nenhuma recomendação de incorporação do mesilato de imatinibe para tratamento de fibromatose agressiva nos pacientes usuários SUS.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

Não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para fibromatose agressiva estabelecido.

8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O medicamento mesilato de imatinibe integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2018 e faz parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

9) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 10/12/2019.

TABELA DE PREÇOS (R\$)					
MESILATO DE IMATINIBE	ICMS 0%			Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
	PF	PMC	PMVG [#]		
MESILATO DE IMATINIBE (FIOCRUZ) 400 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30	7.998,88	11.057,98	6.386,31	6.386,31	76.635,72

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

*Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.

§O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



10) Sobre as perguntas formuladas

1) Qual o tratamento disponibilizado pelo sistema público para a doença que acomete o autor?

Resposta: Não existe uma abordagem terapêutica específica no SUS para fibromatose agressiva. Tão pouco 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. Apesar disso, diferentes possibilidades terapêuticas para fibromatose agressiva estão disponíveis no SUS, entre elas: ressecção cirúrgica, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal e agentes anti-inflamatórios.

2) A substância listada na ação é aprovada pela ANVISA (ou outros órgãos reguladores) e incorporada ao SUS?

Resposta: A substância listada na ação foi aprovada pela ANVISA. Um dos números de registro na ANVISA do medicamento judicializado na presente ação é 100680174. A validade deste registro vai até outubro de 2021. Ressalte-se que existe em nosso país mesilato de imatinibe produzido por vários laboratórios e com diferentes registros na ANVISA. Apesar destes registros na ANVISA, mesilato de imatinibe não foi incorporado no SUS.

3) Qual o fundamento para indeferimento do registro na Anvisa, se for o caso?

Resposta: O registro de mesilato de imatinibe foi deferido pela ANVISA.

4) Há procedimento com pedido de registro dos medicamentos na ANVISA (se aplicável)?

Resposta: O registro de mesilato de imatinibe já foi deferido pela ANVISA.

5) Há, no mercado nacional, produto(s) que substitua(m) o solicitado?

Resposta: Não há no mercado nacional produto que substitua mesilato de imatinibe para a finalidade posta na demanda judicial. O que existe é mesilato de imatinibe produzido por vários laboratórios e com diferentes registros na ANVISA. Além disso,



como dito na pergunta 1, diferentes possibilidades terapêuticas para fibromatose agressiva estão disponíveis no SUS, entre elas: ressecção cirúrgica, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal e agentes anti-inflamatórios.

6) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga, e qual o índice de cura, assim como há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente? Caso positivo, aplica-se a situação do demandante?

Resposta: Devido à raridade da doença e a escassez de estudos, o nível de evidência científica disponível com relação a tratamento de fibromatose agressiva é limitado. Não há sequer um estudo clínico randomizado de fase III publicado. Apenas alguns ensaios clínicos de fase II e principalmente análises retrospectivas estão disponíveis. Existem algumas evidências a partir de estudos não controladas da atividade do mesilato de imatinibe em pacientes com fibromatose agressiva. As taxas de resposta revelaram-se bastante baixas (6% a 16%), porém foram elevadas as taxas de estabilização da doença (60% a 80%), além do bom perfil de toxicidade. Em publicação recente, o mesilato de imatinibe induziu parada progressiva sustentada em pacientes com fibromatose agressiva. O uso deste medicamento não está aprovado para menores de 18 anos, como é o caso da parte demandante (15 anos). Os riscos do uso desta medicação em adolescentes não foram adequadamente avaliados.

7) Existem outras drogas similares que sirvam de forma igualmente eficaz? (Em caso positivo, indicar um comparativo de preços, se aprovada pela ANVISA e se incorporado ao SUS).

Resposta: Ver respostas às perguntas 1, 5 e 6.

8) O medicamento é produzidos/fornecido por empresa sediada no país ou depende de importação?

Resposta: O medicamento judicializado nesta ação (mesilato de imatinibe) é fornecido por várias empresas sediadas no Brasil.

9) Qual o prazo necessário para o seu fornecimento?

Resposta: O prazo de compra e aquisição de medicamentos registrados na ANVISA em geral depende das circunstâncias envolvidas nos processos de compra realizados



pelos órgãos responsáveis, em geral licitação. No estado do Ceará se dá pela COASF (Coordenadoria de Assistência Farmacêutica, da Secretaria de Saúde do Estado). No município de Fortaleza se dá pela CELAF (Célula de Assistência Farmacêutica). Os respectivos órgãos devem ser consultados acerca de processos licitatórios, se existem e qual a previsão de finalização.

10) Existe alguma outra observação a ser feita?

Resposta: Não há nos autos da ação informações médicas obrigatórias para o diagnóstico definitivo de fibromatose agressiva. O diagnóstico definitivo é feito pela biópsia seguida por estudo histopatológico. A confirmação histopatológica de fibromatose agressiva é obrigatória antes do início do tratamento. Estudo de imunohistoquímica também é obrigatório para ver a expressão de estrógeno receptor de progesterona do gene cKIT, assim como estudo genético para detecção de mutações do gene da beta-catenina. Essas informações não foram encontradas nos autos e são fundamentais para determinar a melhor abordagem terapêutica da fibromatose agressiva. Outro aspecto a ser comentado é com relação ao tratamento "contínuo" de mesilato de imatinibe em pacientes com fibromatose agressiva. O tratamento com inibidores da enzima tirosinaquinase (ITQ) deve ser monitorado com a realização regular de exames laboratoriais. Isto posto, há que se questionar a prescrição de tratamento "contínuo" de mesilato de imatinibe para o demandante, uma vez que seu uso poderá ser interrompido em determinadas circunstâncias. Outro aspecto não menos importante é o fato de mesilato de imatinibe não estar aprovado para uso em menores de 18 anos, como é o caso do demandante (15 anos). Os riscos do uso desta medicação em adolescentes não foram adequadamente avaliados. Por fim, considerando as diferentes apresentações clínicas, localização anatômica e comportamento biológico da fibromatose agressiva, é necessária uma abordagem de tratamento altamente individualizada por equipes de especialistas.

11) Referências

WANG, Yi-fei et al. Postoperative recurrence of desmoid tumors: clinical and pathological perspectives. *World J Surg Oncol*, Beijing, v. 13, n. 26, p.1-4, fev. 2015.



Nuyttens, J. J., Rust, P. F., Thomas, C. R. and Turrisi, A. T. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors. *Cancer*, 88: 1517–1523, 2000.

Nagano SY, Passos RMM, Micael Cruz Santana MC, Guedes VR. Tumor Desmóide - Uma Revisão de Literatura. *Rev Pat Tocantins* V. 2, n. 02, p. 02-07, 2015.

B Kasper, C Baumgarten, J Garcia, S Bonvalot, R Haas, F Haller, et al. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol*. 2017 Oct; 28(10): 2399–2408.

Penel N, Coindre JM, Bonvalot S. et al. Management of desmoid tumours: a nationwide survey of labelled reference centre networks in France. *Eur J Cancer* 2016; 58: 90–96.

Kasper B, Stroebel P, Hohenberger P. Desmoid tumors - clinical features and treatment options for advanced disease. *Oncologist* 2011; 16: 682–693.

Kasper B, Baumgarten C, Bonvalot S. et al. on behalf of the Desmoid Working Group. Management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus approach based on patients' and professionals' expertise – a Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organisation For Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) initiative. *Eur J Cancer* 2015; 51: 127–136.

Huss S, Nehles J, Binot E. et al. β -catenin (CTNNB1) mutations and clinicopathological features of mesenteric desmoid-type fibromatosis. *Histopathology* 2013; 62: 294–304.

Colombo C, Bolshakov S, Hajibashi S. et al. 'Difficult to diagnose' desmoid tumours: a potential role for CTNNB1 mutational analysis. *Histopathology* 2011; 59: 336–340.

Lazar AJ, Tuvin D, Hajibashi S. et al. Specific mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors. *Am J Pathol* 2008; 173: 1518–1527.

Briand S, Barbier O, Biau D. et al. Wait-and-see policy as a first-line management for extra-abdominal desmoid tumors. *J Bone Joint Surg Am* 2014; 96: 631–638.

Bonvalot S, Ternes N, Fiore M. et al. Spontaneous regression of primary abdominal wall desmoids: more common than previously thought. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 4096–4102.

Burtenshaw SM, Cannell AJ, McAlister ED. et al. Toward observation as first-line management in abdominal desmoid tumors. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2212–2219.

Yao X, Corbett T, Gupta AA. et al. A systematic review of active treatment options in patients with desmoid tumours. *Curr Oncol* 2014; 21: e613–e629.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (YuryTrindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR Jr, Turrisi AT III. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: a comparative review of 22 articles. *Cancer* 2000; 88: 1517–1523.

Al-Jazrawe M, Au M, Alman B. Optimal therapy for desmoid tumors: current options and challenges for the future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; 15: 1443–1458.

Mitra I, Szucs Z, Libertini M. et al. Aggressive fibromatosis response to tamoxifen: MRI features with symptomatic correlation—the Royal Marsden experience. In CTOS Annual Meeting 2016, Lisbon (abstract #2549467) 2016.

Skapek SX, Ferguson WS, Granowetter L. et al. Vinblastine and methotrexate for desmoid fibromatosis in children: results of a pediatric oncology group phase II trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 501–506.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Ministério da Saúde, 2018. <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/17/170407M2018final.pdf>>. Acesso em 13 de novembro de 2019.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2019-10-01.pdf/95fbce86-2855-422a-8ce3-9913efe17c74>. Acesso em 13 de novembro de 2019.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/ CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2019-10-01.pdf/0261d02d-4975-47df-b082-1ce3050763fb>. Acesso em 13 de novembro de 2019.