



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juíza Federal de Direito Dra. Abby Ilharco Magalhães

PROCESSO Nº.: 5001356-36.2020.4.02.5113/RJ

SECRETARIA: 1ª Vara Federal de Três Rios

COMARCA: Três Rios / Rio de Janeiro

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: B.F.R.

IDADE: 23 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Perjeta® (Pertuzumabe), Herceptin® (Trastuzumabe)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 50.0

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção de terapia neoadjuvante combinada com pertuzumabe para câncer de mama HER2+

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 39837

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.0002098

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

a) O procedimento requerido é indicado para o tratamento da enfermidade informada? **R.: A quimioterapia prévia com combinação dupla anti-HER2 (trastuzumabe e pertuzumabe), é uma opção indicada para o tratamento neoadjuvante de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo, localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com alto risco de recorrência.**

b) Há registro da eficácia do tratamento pretendido na literatura médica? **R.: Sim. Possui desde 2016 aprovação na ANVISA para a indicação/prescrição requerida.**

c) Existem alternativas ao tratamento pretendido pela parte autora? **R.: Consta que a paciente necessita do uso da combinação dos fármacos requeridos, tendo em vista que apresentou progressão após dois ciclos de uso da terapia com antraciclinas. Os fármacos requeridos foram**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

incorporados ao SUS em 2017 como primeira linha de tratamento para o câncer de mama HER2-positivo metastático. Alguma dessas alternativas é menos invasiva ou não cirúrgica? **R.: O tratamento do câncer é essencialmente cirúrgico sempre que possível. A paciente tem indicação e programação de tratamento cirúrgico, as terapias propostas são complementares, não excludentes.**

Para a decisão terapêutica, deve-se considerar o estadiamento pela classificação TNM, laudo histopatológico, resultado do exame de imunohistoquímica, quadro clínico e tratamento local porventura já realizado.

O tratamento prévio sistêmico geralmente é realizado nos casos em que a intervenção cirúrgica não é possível (estágios avançados) ou não está indicada (carcinoma inflamatório) ou em casos em que se deseja cirurgia conservadora da mama.

“As opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia, inclusive hormonioterapia). O tratamento sistêmico pode ser prévio (também dito neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). As modalidades terapêuticas combinadas podem ter intento curativo ou paliativo, sendo que todas elas podem ser usadas isoladamente com o intuito paliativo”.¹

Eventuais alternativas seriam igualmente eficazes? **R.: “*estudos pré-clínicos sugeriram que a combinação de pertuzumabe e trastuzumabe em células cancerígenas, que expressam níveis elevados de proteína HER2, está associada com uma atividade antitumoral mais significativa”.*⁵**

d) O tratamento (ou a eventual alternativa terapêutica) encontra-se inserido em algum dos protocolos de tratamento do SUS? **R.: Não para a finalidade terapêutica pretendida (terapia neoadjuvante). Em 2017 os fármacos**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

requeridos foram incorporados ao SUS para tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento.

e) Caso seja o tratamento pretendido pela parte autora fornecido pelo SUS, qual dos entes públicos (União, Estado e Município) é responsável diretamente por sua realização? **R.: Cabe às Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde organizar o atendimento dos pacientes na rede assistencial.**

f) Em caso de tratamento fornecido pelos entes públicos (União, Estado e Município), existe uma lista de espera oficial em relação ao procedimento requerido? **R.: Não se trata de lista de espera, pois, refere-se a fármacos de alto custo que foram incorporados em 2017, mediante critérios estabelecidos em protocolo, vide anexo da Portaria Conjunta nº 5, de 18 de abril de 2019. Nas diretrizes atuais do SUS não há previsão para uso como terapia neoadjuvante; atualmente o SUS disponibiliza apenas a associação do trastuzumabe + docetaxel para a terapia neoadjuvante.**

g) O procedimento cirúrgico informado pela parte autora poderia ser realizado imediatamente ou necessita da prévia realização de exames ou alguma outra providência anterior? **R.: Prejudicado, não foram apresentados elementos técnicos que permitam responder ao quesito.** Indicar se esses exames ou providências foram realizados pelo paciente, de acordo com os documentos juntados no processo. **R.: Prejudicado, não foram apresentados elementos técnicos que permitam responder ao quesito.**

h) Outros esclarecimentos que entender necessários.

III - CONSIDERAÇÕES / RESPOSTAS:

Atendendo ao Ofício nº 510004159236; conforme os elementos técnicos apresentados, trata-se de paciente com diagnóstico de neoplasia maligna de mama (EC IIIB – T4,N0-N2,M0) estabelecido em maio/2020, cujo estudo imuno-histoquímico (IHQ) de 16/06/2020 revelou superexpressão do HER2 (+++), RE (-), RP (-), Ki67 (25%). Foi inicialmente prescrita terapia

3/12



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

neoadjuvante com o uso de AC, houve progressão após 2 ciclos. Foi então prescrita substituição com a combinação de Docetaxel + trastuzumabe + pertuzumabe. Consta que a paciente recebeu o Docetaxel e somente 01 ciclo de trastuzumabe em agosto/2020.

Pede-se terapia neoadjuvante com a combinação dupla anti-HER2, com os fármacos Herceptin® (trastuzumabe) 354 mg e Perjeta® (pertuzumabe) na dose de ataque de 840 mg, seguida de 420 mg a cada 21 dias, e pós cirúrgica durante 1 ano, com a finalidade de tentar evitar a progressão da doença, antes e após da cirurgia programada para o final de novembro/2020.

A assistência oncológica no SUS não se constitui em assistência farmacêutica. A assistência oncológica não está inserida no bloco da Assistência Farmacêutica, e sim no bloco da Assistência à Saúde de Média e Alta Complexidade (MAC), e é ressarcida por meio de procedimentos específicos (cirúrgicos, radioterápicos, quimioterápicos e iodoterápicos). Para esse uso, eles são informados como procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC (autorização de procedimentos de alta complexidade), do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS); devem ser fornecidos pelo estabelecimento de saúde credenciado no SUS e habilitado em Oncologia; e são ressarcidos conforme o código da APAC.

Para o tratamento do câncer é necessária a “assistência oncológica” (e não simplesmente a “assistência farmacêutica”); assistências estas que se incluem em diferentes pactuações e rubricas orçamentárias. Cabe exclusivamente ao corpo clínico do estabelecimento de saúde credenciado e habilitado à prerrogativa e a responsabilidade pela prescrição, conforme as condutas adotadas no hospital.

Além do mais, os procedimentos que constam na tabela do SUS não se referem a medicamentos, mas, sim, as indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descritos e independentes de esquema terapêutico utilizado, cabendo informar ainda que



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

a responsabilidade pela padronização dos medicamentos é dos estabelecimentos habilitados em Oncologia e a prescrição, prerrogativa do médico assistente do doente, conforme conduta adotada naquela instituição. Ou seja, os estabelecimentos de saúde credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, não cabendo, de acordo com as normas de financiamento do SUS, a União e as Secretarias de Saúde arcarem com o custo administrativo de medicamentos oncológicos. 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.

Na área de Oncologia, o SUS é estruturado para atender de uma forma integral e integrados pacientes que necessitam de tratamento de neoplasia maligna. Atualmente, a Rede de Atenção Oncológica está formada por estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Os hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento.

Essa assistência abrange sete modalidades integradas: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos. O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem diretamente medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (Conforme pode ser visto na página: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/>



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

[app/sec/inicio.jsp](#))

Assim, cabe às Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde organizar o atendimento dos pacientes na rede assistencial, definindo para quais hospitais os pacientes que precisam entrar no sistema público de saúde, por meio da Rede de Atenção Básica, deverão ser encaminhados. Para acesso ao mapa relacionando todas as unidades credenciadas para o atendimento do câncer que integram a rede do SUS em cada estado, pode ser consultada na página:

<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus/>

“Estão descritos diferentes subtipos moleculares de câncer de mama que diferem na sua evolução clínica e prognóstico. Os cinco subtipos moleculares são: luminal A, luminal B, luminal híbrido, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) e basal-símile; contudo, na prática clínica, para a definição do tratamento do câncer de mama, utiliza-se principalmente, além dos critérios clínico-patológicos, o status dos receptores hormonais de estrógeno (RE) e progesterona (RP) e a avaliação do status do HER-2”.¹

O HER (Human Epidermal Growth Factor) pertence a uma família de receptores celulares transmembrânicos de tirosinoquinase. A família HER é composta de quatro receptores: HER-1, 2, 3 e 4 (também conhecidos como Erb-1, 2, 3 e 4. A expressão do HER2 não é característica específica do câncer de mama, expressando-se em vários outros tipos de tumores. O trastuzumabe é utilizado na quimioterapia do carcinoma de mama que superexpressa o HER-2.

“Quando o status do HER-2 tumoral é categorizado ao exame de IHQ como positivo em duas cruzes confirmado por técnica molecular com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois) ou em três cruzes, está indicada a terapia direcionada ao receptor HER-2. Quantificação/amplificação do HER-2 não se aplica para a confirmação do exame por imuno-histoquímica com



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

resultado de uma cruz, este considerado resultado negativo, nem para com resultado de três cruzes”.¹

O **Trastuzumabe** é um medicamento antineoplásico biológico (anticorpo monoclonal humanizado anti HER-2), com registro e aprovação na ANVISA para o tratamento direcionado do câncer de mama HER2-positivo inicial, e metastático, incorporado ao SUS em 2017. A terapia-alvo com o uso de trastuzumabe ou outro agente antineoplásico semelhante, consiste no tratamento direcionado, que ataca seletivamente moléculas específicas do tumor, que sabidamente estão envolvidas no crescimento e disseminação das células cancerígenas.

O **pertuzumabe** (*Perjeta*®) é o primeiro agente de uma nova classe, os inibidores da dimerização de HER. Pertuzumabe é um novo anticorpo humanizado recombinante dirigido contra o domínio II extracelular da proteína HER2 que é necessário para a heterodimerização de HER2 com outros receptores HER, o que conduz à ativação de vias de sinalização intracelular. Inicialmente o uso do pertuzumabe combinado com trastuzumabe e docetaxel, foi aprovado como terapia de primeira linha para pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo. Em 2013, o fármaco recebeu aprovação do FDA para uso como terapia neoadjuvante.

Em 2016, a ANVISA aprovou essa nova indicação do pertuzumabe, que é a indicação do uso em combinação com trastuzumabe e quimioterapia para o tratamento neoadjuvante de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo, localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com alto risco de recorrência. Incorporado ao SUS em 2017, para finalidade terapêutica distinta à requerida.

“Pertuzumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que age no receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Diferentemente do trastuzumabe, o pertuzumabe inibe a sinalização intracelular iniciada por ligante, através do bloqueio da heterodimerização



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

com HER3. Essa inibição pode resultar em parada de crescimento celular e apoptose. Além disso, o pertuzumabe é um mediador de citotoxicidade dependente de anticorpos, ou seja, ele ocasiona a lise de células-alvo cujas superfícies das membranas foram recobertas por anticorpos específicos. Embora o pertuzumabe isoladamente iniba a proliferação de células tumorais humanas, estudos pré-clínicos sugeriram que a combinação de pertuzumabe e trastuzumabe em células cancerígenas, que expressam níveis elevados de proteína HER2, está associada com uma atividade antitumoral mais significativa (ALVAREZ & HORTOBAGYI, 2013). Nahta e colaboradores (2004) observaram que a combinação de trastuzumabe e pertuzumabe resulta em uma perda de até 60% das células cancerígenas, enquanto as drogas individuais, nessas mesmas doses, não conseguem alterar a sobrevivência celular. Essa combinação, associada ao docetaxel, mostrou ainda ser capaz de prolongar a sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo (BASELGA et al., 2012)⁵.

A Portaria Conjunta nº 5, de 18 de abril de 2019, aprovou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Em seu Artigo 4º, parágrafos transcritos abaixo, descreve os critérios para a liberação do tratamento com trastuzumabe associado ou não ao pertuzumabe.

§ 4º A autorização de quimioterapia com trastuzumabe associado ou não ao pertuzumabe, exige que o exame imuno-histoquímico tenha resultado de duas cruzes confirmado pela superexpressão HER-2 em exame por técnica molecular com a demonstração de confirmação com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois) ou de três cruzes.

§ 5º Cópias dos resultados dos exames do HER-2 por imuno-histoquímica e de confirmação por técnica molecular com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois) deverão ser apresentadas e anexadas ao Laudo para Solicitação/Autorização de Procedimento Ambulatorial para a liberação da primeira APAC Inicial de quimioterapia com trastuzumabe associado ou não



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

ao pertuzumabe, nos casos em que a expressão HER-2 for de duas cruzes ao exame imuno-histoquímico.

§ 6º Cópia do resultado do exame do HER-2 por imuno-histoquímica deverá ser apresentada e anexada ao Laudo para Solicitação/Autorização de Procedimento Ambulatorial para a liberação da primeira APAC Inicial de quimioterapia com trastuzumabe, associado ou não ao pertuzumabe, nos casos em que a expressão HER-2 tiver resultado de três cruzes.

A atual Diretriz do SUS prevê que o esquema quimioterápico prévio (neoadjuvante ou citorrredutora, pré-operatória) com trastuzumabe, sem pertuzumabe, deve continuar a ser a quimioterapia para essa finalidade terapêutica, sob a justificativa de que nos estudos realizados, a quimioterapia prévia com combinação dupla anti-HER2 demonstrou segurança quanto a eventos adversos cardíacos e resultou em taxas elevadas de resposta completa patológica, mas sem benefícios demonstrados em termos de sobrevida livre de doença ou sobrevida global. Atualmente, o sistema público disponibiliza para a finalidade terapêutica pretendida, apenas a combinação de docetaxel + trastuzumabe.

Os estudos sobre terapia prévia incluíram pacientes operáveis (estágios iniciais - I a II), ou seja, não incluíram pacientes em estágios mais avançados, o que pode ter superestimado os benefícios dessa modalidade terapêutica (neoadjuvante).

Os estudos atuais da análise geral da razão (risco/benefício) da associação do pertuzumabe ao tratamento neoadjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial HER2-positivo com alto risco de recorrência é considerado positivo/favorável a associação do pertuzumabe.

Importante esclarecer, que ambos os fármacos (trastuzumabe e pertuzumabe) foram incorporados ao SUS para tratamento do câncer de mama, com diretriz/previsão de disponibilidade apenas para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

conforme estabelecido pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Portanto, quanto ao fornecimento do trastuzumabe, a falta do fornecimento, trata-se de questão estritamente relacionada à gestão da assistência a saúde pública, tendo em vista que a prescrição está em conformidade com a previsão do fornecimento para uso na terapia neoadjuvante para pacientes com câncer de mama HER2+.

Quanto ao fornecimento do pertuzumabe, no SUS não há a previsão de sua disponibilidade para a finalidade pretendida e requerida. A prescrição requerida está em conformidade com as evidências atuais, que são favoráveis a combinação do pertuzumabe com o trastuzumabe e quimioterapia para o tratamento neoadjuvante de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo, localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com alto risco de recorrência, considerando que a análise geral da razão de (risco/benefício) mostrou-se favorável a associação do pertuzumabe a terapia neoadjuvante.

IV - REFERÊNCIAS:

- 1) Portaria Conjunta nº 5, de 18 de abril de 2019. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama.
- 2) Portaria nº 29, de 02 de agosto de 2017. Torna pública a decisão de incorporar o **trastuzumabe** para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.
- 3) Portaria nº 57 de 4 de dezembro de 2017. Torna pública a decisão de **incorporar o pertuzumabe** no tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, conforme estabelecido pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde e condicionado à negociação de preço, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

-
- 4) Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, Relatório de Recomendação CONITEC nº 287, agosto de 2017.
 - 5) Pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado ao trastuzumabe e docetaxel. Relatório de Recomendação CONITEC n 319, de dezembro/2017.
 - 6) Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Mama Estadiamento. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 2020.
 - 7) Perjeta, CHMP extension of indication variation assessment report. European Medicines Agency 2018.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/perjeta-h-c-002547-ii-0034-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 - 8) Nota Técnica nº 1851/2018-CGJUD/SE/GAB/SE/MS, Doença: Câncer de mama metastático – CID C50.
 - 9) Regimes contendo Trastuzumabe para câncer de mama metastático, Revisão sistemática Cochrane - Versão de intervenção publicada, 12 de junho de 2014
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006242.pub2/full?highlightAbstract=trastuzumab%7Cwithdrawn>
 - 10) Ministério Público Federal, Procuradoria da República no Distrito Federal, Inquérito Civil nº 1.16.000.000699/2015-87. Brasília, 1º de junho de 2016.
 - 11) Pertuzumab and trastuzumab: the rationale way to synergy. Anais da Academia Brasileira de Ciências (2016) 88(1 Suppl.): 565-577 (Annals of the Brazilian Academy of Sciences) Printed version ISSN 0001-3765 / Online version ISSN 1678-2690 <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201620150178>
www.scielo.br/aabc.
 - 12) Avanços da Oncologia na Saúde Suplementar, ANS, 2014.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

13) Nota Técnica 19/2013, Considerações sobre o medicamento Trastuzumabe, CONASS.

14) Bio-Manguinhos/Fiocruz passa a fornecer trastuzumabe ao Sistema Único de Saúde, 17/08/2020.

V – DATA:

09/12/2020

NATJUS – TJMG