



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

PARECER TÉCNICO/NAT/TJES Nº 1328/2020

Vitória, 12 de novembro de 2020.

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

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da Vara Única de São Domingos do Norte – MM. Juiz de Direito Dr. Bruno Fritoli Almeida – sobre o medicamento: **Lapatinibe (Tykerb®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial paciente é portadora de neoplasia maligna de mama, HER2 +++ com metástases pulmonares, pleurais, linfonodais e cérebro, necessitando do medicamento Lapatinibe 250 mg tomar 5 comprimidos 1 vez ao dia.
2. Às fls. 13 consta laudo médico emitido em 20/10/2020, em papel sem timbre, com informação de que a paciente é portadora de neoplasia maligna de mama (Cid C50.8) HER 2 (+++), com metástases pulmonares, pleurais, linfonodais e cérebro. Recebe tratamento com trastuzumabe + quimioterapia desde 2014. Estava em tratamento com trastuzumabe entansina desde 09/2018. Atualmente apresenta progressão da doença para sistema nervoso central, pulmão e linfonodos. Tem indicação de tratamento com: Lapatinibe 250 mg tomar 5 comprimidos 1 vez ao dia. O tratamento será realizado enquanto houver resposta clínica e radiológica. Este é o tratamento com melhor evidência científica de benefício em pacientes com metástases em sistema nervoso central HER2 (+++) refratário ao tratamento com trastuzumabe conforme referências bibliográficas citadas em laudo.



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

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:
 - 2.1 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.
 - 2.2 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.
 - 2.3 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



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

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.
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. O **câncer de mama** é o segundo tipo mais frequente no mundo, sendo mais comum entre as mulheres, respondendo por 22% dos casos novos a cada ano. Seu surgimento está relacionado a fatores de risco bem definidos, tais como: atraso na idade da primeira gestação, nuliparidade, idade avançada, menarca precoce, reduzido número de gestações e tempo de amamentação, uso de anticoncepcionais, terapia de reposição hormonal, sedentarismo, obesidade, dieta, uso de álcool, além de predisposição genética como a mutação dos genes BRCA 1 e 2.
2. Nos tumores mamários, os receptores de estrogênio (RE) e os de progesterona (RP) parecem ser importantes indicadores prognósticos. O tamanho tumoral é o fator prognóstico mais importante quando a axila é negativa, relacionado com menores



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

- índices de sobrevida e fator preditor de recorrência. Pacientes com carcinomas de até 1 cm têm melhor prognóstico, apresentando 86% de sobrevida sem evidência de neoplasia após 20 anos de seguimento e 96% de sobrevida, sem recidiva da doença, aos cinco anos de seguimento. Já pacientes com tumores maiores que 2 cm apresentam risco maior de recidiva e de metástase. Entre outros indicadores estão a presença de linfonodo comprometido, tamanho do tumor e grau, sendo o comprometimento linfonodal o mais forte preditor do desfecho.
3. Outra classificação relevante para o câncer de mama que tem implicações prognósticas guarda relação com o status do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2). A presença de HER2 está envolvida na regulação da proliferação celular e sua amplificação (um número excessivo de cópias dos genes) ou a superexpressão (excesso de produção da proteína) confere à célula cancerosa afetada característica de comportamento agressivo com aumento do crescimento e proliferação tumorais, maior capacidade invasiva e metastática, e estimulação da angiogênese do tumor (Hortobagyi 2005).
 4. Portanto, mulheres com câncer de mama com amplificação ou superexpressão do HER2 apresentam tumores pouco diferenciados, com alta taxa de proliferação, maior incidência de linfonodos axilares positivos, diminuição na expressão de receptores de estrógeno e progesterona das células tumorais (Hortobagyi 2005) e, conseqüentemente, associação a maior risco de recidiva da doença e menor chance de sobrevida global (Slamon et al 1987).
 5. Dentre os tumores malignos de mama, os **carcinomas ductais invasivos** representam o maior grupo, constituindo cerca de 65 a 80% dos carcinomas mamários. O quadro morfológico desses carcinomas é bastante heterogêneo, tendo sido caracterizadas algumas variáveis como fatores histológicos de prognóstico.



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

DO TRATAMENTO

1. O tratamento para o **câncer de mama** deve ser ministrado por uma equipe multidisciplinar visando o tratamento integral da paciente. As modalidades terapêuticas são a cirurgia e a radioterapia para tratamento loco- regional e a quimioterapia e a hormonioterapia para tratamento sistêmico.
2. O tratamento cirúrgico consiste em dois tipos de cirurgia:
 - 2.1 Conservadoras: Tumorectomia (exérese do tumor sem margens); Ressecção segmentar ou setorectomia (exérese do tumor com margens).
 - 2.2 Não conservadoras: Adenomastectomia subcutânea ou mastectomia subcutânea (retirada da glândula mamária, preservando-se pele e complexo aréolo-papilar); Mastectomia simples ou total (retirada da mama com pele e complexo aréolo-papilar); Mastectomia com preservação de um ou dois músculos peitorais com linfadenectomia axilar (radical modificada); Mastectomia com retirada do(s) músculo(s) peitoral(is) com linfadenectomia axilar (radical).
3. Radioterapia: Após cirurgia conservadora, deve-se irradiar toda a mama das pacientes submetidas a esse tipo de cirurgia, independente do tipo histológico, idade, uso de quimioterapia e/ou hormonioterapia e mesmo com margens cirúrgicas livres de comprometimento neoplásico.
4. Terapia Sistêmica Adjuvante: quimioterapia e hormonioterapia.
 - 4.1 O objetivo da quimioterapia neoadjuvante é reduzir o volume tumoral tornando tumores irressecáveis em ressecáveis, e/ou possibilitando a cirurgia conservadora nos tumores inicialmente candidatos à mastectomia radical.
 - 4.2 Hormonioterapia adjuvante com Tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos deve ser empregada em todas as pacientes com receptor hormonal positivo, sendo o benefício observado nas pacientes na pré ou pós-menopausa, com ou sem utilização de quimioterapia.



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

- 4.3 Estudos demonstraram que a quimioterapia neoadjuvante contendo trastuzumabe oferece vantagem clínica frente ao tratamento sem este medicamento no câncer de mama HER2 positivo (Buzdar, 2007; Gianni, 2010; Untch, 2010 e 2012). Os esquemas quimioterápicos utilizados empregaram o trastuzumabe associado aos mesmos antineoplásicos usados na quimioterapia adjuvante, tais como antraciclina (doxorrubicina ou epirrubicina), alquilante (ciclofosfamida) e taxano (paclitaxel ou docetaxel), sendo administrados por quatro a seis ciclos, de acordo com a resposta antitumoral observada e a tolerância do doente.
5. A quimioterapia contendo trastuzumabe promoveu resposta clínica tumoral em até 75% dos casos e resposta patológica completa em 30% a 40% deles, condição associada a maior sobrevida livre de doença e sobrevida global (Kong, 2011; Untch, 2011).
6. Para o carcinoma ductal a mastectomia simples é um tratamento curativo para 98% dos casos, mas certamente representa procedimento excessivamente mutilante para considerável parcela de casos. Os tumores com diâmetro inferior a 2cm e margens cirúrgicas livres de comprometimento podem ser tratados pela ressecção segmentar seguida da radioterapia complementar. Foi descrito por Solin e col a taxa de sobrevivência em 15 anos de 96% com a rotina de ressecção segmentar e radioterapia. No entanto, para casos menores do que 4 cm e margens de ressecção livres, a conduta conservadora com radioterapia leva em torno de 10% de recidiva local. Em casos selecionados de bom prognóstico, e margens superiores a 1 cm, pode-se omitir a radioterapia. Indicam-se cirurgias não conservadoras da mama, seguida ou não de reconstrução mamária, para tumores maiores do que 2 cm, ou com impossibilidade de se assegurar a obtenção de margens livres em função da extensão ou multicentricidade tumoral.
7. Recomenda-se seguir hormonioterapia adjuvante com tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos. Estudo clínico aleatorizado, com 5 anos de seguimento, mostrou redução da média anual de recorrências invasoras pós-cirurgia conservadora e radioterapia de



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

1,6% para 0,9% (risco relativo: 0,56 e redução de risco absoluto: 0,7%).

DO PLEITO

1. **Lapatinibe (Tykerb®)**: é indicado para: **Câncer de mama metastático com superexpressão do HER2**, em combinação com capecitabina, é indicado no tratamento de pacientes com câncer de mama, avançado ou metastático, cujos tumores apresentem super expressão da proteína HER2/neu (ErbB2) e que tenham progredido com terapia prévia inclusive com trastuzumabe, em tumores com metástase (ver Estudos Clínicos, em Resultados de Eficácia).

Em combinação com trastuzumabe, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático negativo para receptores de hormônios, cujos tumores superexpressem HER2/neu (ErB2) e que tenham progredido em terapia prévia com trastuzumabe em combinação com quimioterapia, em tumores com metástase (ver Estudos Clínicos, em Resultados de Eficácia).

Câncer de mama metastático hormônio sensível, em combinação com letrozol, é indicado para mulheres na pós-menopausa, com câncer de mama avançado ou metastático positivo para receptores de hormônios, cujos tumores superexpressem HER2/neu (ErbB2) e para as quais a terapia hormonal é recomendada. Em combinação com um inibidor de aromatase, não foi comparado a um regime terapêutico contendo trastuzumabe, no tratamento do câncer de mama metastático.

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,



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

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.

2. **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.**
3. Todo o custeio das despesas relacionadas ao tratamento é financiado através do pagamento dos procedimentos incluídos nas Tabelas de Procedimento do SUS, estando o custo com o fornecimento de medicamentos oncológicos, incluído no valor dos referidos procedimentos.
4. 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 esquema terapêutico utilizado, cabendo 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. 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, 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.



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

6. **No presente caso, não é informado se a paciente está sendo acompanhada e em tratamento em algum hospital cadastrado como CACON/UNACON e qual seria este, uma vez que cabe a estes estabelecimentos a disponibilização de todo o tratamento necessário ao paciente, de forma INTEGRAL e INTEGRADA independente do valor individual.**
7. No documento médico juntado aos autos, consta informação de que se trata de paciente com câncer de mama, HER 2 positivo +++, com metástases pulmonares, pleurais, linfonodais e cérebro. Recebe tratamento com trastuzumabe + quimioterapia desde 2014. Estava em tratamento com trastuzumabe entansina desde 09/2018. Atualmente apresenta progressão da doença para sistema nervoso central, pulmão e linfonodos. Tem indicação de tratamento com: Lapatinibe 250 mg tomar 5 comprimidos 1 vez ao dia.
8. No tocante ao medicamento pleiteado, informamos que o Lapatinibe em associação com Capecitabina tem demonstrado resultados favoráveis em pacientes com câncer de mama metastático, todavia, não há evidências robustas (ensaio clínico randomizado, controlado, amostra grande, de longa duração, com isenção de conflito de interesses dos autores – não financiado pela indústria, diferente do artigo anexado aos autos) que demonstrem eficácia e segurança superior quando comparado ao medicamento Trastuzumabe, principalmente devido as reações adversas hepáticas graves que são associadas ao uso do medicamento Lapatinibe.
9. O tratamento usual nos tumores HER-2 positivos, que mostrou aumentar a sobrevida das pacientes, é realizado através da associação dos medicamentos Trastuzumabe e Pertuzumabe, tratamento disponibilizado pelo SUS.
10. **Cabe ressaltar que o tratamento do câncer de mama metastático, como é o caso da Requerente, é paliativo, tem como objetivo estender o tempo de vida com preservação ou melhora da qualidade de vida da paciente, sem promover a cura.**



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

11. Apesar de laudo médico informar que a paciente recebe tratamento com trastuzumabe + quimioterapia desde 2014 e estava em tratamento com trastuzumabe entansina desde 09/2018, reforça-se que não há descrição pormenorizada acerca de todos os tratamentos realizados previamente (descrição de dose, período de uso e associações empregadas), assim como não constam resultados de exames que demonstrem progressão da doença quando em uso do tratamento citado, informações que poderiam comprovar falha terapêutica frente ao mesmo.
12. Frente ao exposto, considerando a ausência de informações detalhadas sobre os tratamentos realizados previamente pela paciente, sem sucesso, bem como informações sobre o seu estado clínico atual (ou resultados de exames), este Núcleo se encontra impossibilitado de avaliar se o medicamento pleiteado consiste em única opção de tratamento para o caso em tela, neste momento, devendo também ser levado em consideração as evidências escassas e limitadas quanto sua eficácia e segurança, bem como a disponibilidade de tratamento no SUS.
13. Por fim considerando que o documento de origem médica que preconiza o uso do medicamento pleiteado para a paciente em questão não se apresenta em papel timbrado de instituição credenciada em oncologia no SUS, cumpre informar que para a paciente ter acesso a tratamentos oncológicos pelo SUS (como, por exemplo, exames e medicamentos antineoplásicos), é imprescindível que a mesma esteja cadastrada e em tratamento em uma unidade credenciada como CACON/UNACON, e que a prescrição seja originada do corpo clínico da referida unidade, conforme protocolos clínicos previamente padronizados, cabendo a essa instituição o fornecimento de todo o tratamento necessário.





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.

BRITO, N.M.B, et al. **Características clínicas de mulheres com carcinoma mamário ductal invasivo submetidas à quimioterapia neoadjuvante**. In: Revista Paranaense de Medicina v.21, n.4, Belém, dez. 2007.

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: 12 de novembro de 2020.

Projetos e Diretrizes / Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia. **Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama**. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/024.pdf>. Acesso: 12 de novembro de 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. **Portaria nº 73 de 30 de janeiro de 2013**. Brasília, 2013.

DANTAS, Karla Adriana Nascimento; SANTO, Gilda da Cunhas; GIANNOTTI FILHO Osvaldo. Sistemas de Graduação para Carcinoma de Mama: Estudo Comparativo da Concordância Cito-Histológica. **RBGO**, v. 25, n. 2, 2003.

NETO, M.,C., **Guia de Protocolos e Medicamentos para Tratamento em Oncologia e Hematologia 2013**. Miguel Cendoroglo Neto, Nelson Hamerschlak, Andreza Alice Feitosa Ribeiro, Rafael Aliosha Kaliks Guendelmann, Valéria Armentano dos Santos (editores). São Paulo, Hospital Albert Einstein, 2013. Disponível



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

em: <[http://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/guias-e-protocolos/
Documents/Guia_Oncologia_Einstein_2013.pdf](http://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/guias-e-protocolos/Documents/Guia_Oncologia_Einstein_2013.pdf)>. Acesso: 12 de novembro de 2020.