



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

PARECER TÉCNICO/NAT/TJES Nº 280/2020

Vitória, 13 de fevereiro de 2020.

Processo Nº [REDACTED]  
[REDACTED] impetrado por  
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 2ª Vara da Fazenda Pública Estadual Cariacica – MM. Juiz de Direito Dr. Benjamin de Azevedo Quaresma – sobre o medicamento: **Trastuzumabe entansina (TDM1)**.

**I – RELATÓRIO**

1. De acordo com inicial e laudo médico em papel sem timbre, emitido pela Dra. Edelweiss Soares juntados aos autos, a requerente portadora de câncer de mama HER 2 +++, estágio IV, com metástases cervical, supra clavicular e na própria mama (pele) operada. Hoje em uso de pertuzumabe e trastuzumabe, mas com progressão da doença. Solicita troca dos remédios por trastuzumabe entansina (Kadcyla) que nos protocolos nacionais e internacionais é o mais indicado trazendo sobrevida livre de doença e até sobrevida global maior.
2. Consta prescrição médica do medicamento pretendido em papel timbrado da clínica particular Neon.
3. Constam resultados de exames em papel timbrado do Hospital Santa Rita de Cássia que ratificam as informações constantes 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.
7. **As Portarias SCTIE (Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS) nº 18, de 25/07/12, nº 19, de 25/07/12 e nº 73 de 30/01/13 definem, respectivamente, a incorporação do medicamento Trastuzumabe no SUS para tratamento do câncer de mama HER2 positivo inicial e localmente avançado.**

## 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



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

---

- 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 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



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

---

caracterizadas algumas variáveis como fatores histológicos de prognóstico.

## 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 irresssecáveis 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



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

---

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.

- 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 (doxorubicina 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.



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

---

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

## DO PLEITO

1. **Trastuzumabe entansina (TDM1):** trastuzumabe entansina é um conjugado anticorpo-fármaco que contém trastuzumabe, um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, produzido através de cultura em suspensão de células de mamífero (ovário de Hamster chinês), ligado covalentemente a DM1, um inibidor dos microtúbulos, através do ligando tioéter estável MCC (4-[N-maleimidometil]ciclohexano-1-carboxilato).
  - Está indicado no tratamento de doentes adultos com câncer da mama HER2 positivo, localmente avançado irressecável ou metastático, previamente submetidos a tratamento com trastuzumabe e um taxano, isoladamente ou em associação. Os doentes deverão: Ter recebido terapêutica anterior para a doença localmente avançada ou metastizada, ou ter desenvolvido doença recorrente durante ou no prazo de seis meses após conclusão da terapêutica adjuvante.

## III – DISCUSSÃO

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, 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.** Assim, a partir



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

---

- 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.
2. Todo o custeio das despesas relacionadas ao tratamento é financiado através do pagamento dos procedimentos incluídos nas Tabelas de Procedimento do SUS – Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), estando o custo com o fornecimento de medicamentos oncológicos, **incluído** no valor dos referidos procedimentos, **podendo esse valor ser inferior aos gastos necessários para um determinado paciente, devido a economia que pode haver com a compra em grande quantidade e licitada (havendo uma “sobra” de recursos financeiros em alguns casos) ou muito superior, sendo também a responsabilidade de fornecimento igual.**
  3. 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.
  4. No presente caso, o laudo médico não apresenta timbre do SUS e a prescrição médica é proveniente da clínica particular Neon, porém os resultados de exames juntados aos autos foram realizados no Hospital Santa Rita de Cássia, que é credenciado como CACON/UNACON. Dessa forma, não podemos afirmar que a requerente se encontra em tratamento em um CACON.
  5. No tocante ao medicamento pleiteado, informamos que o medicamento **Trastuzumabe entansina (TDM1)** é indicado em Monoterapia para tratamento de





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

---

- pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado não ressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano.
6. Quando combinado com quimioterapia de primeira linha, o trastuzumabe mais taxano (TRAST/TAX) aumenta o tempo para a progressão e sobrevida global entre pacientes com doença metastática. No entanto, no caso de progressão durante ou após a terapia de primeira linha com TRAST/TAX, não há consenso em relação a melhor alternativa de tratamento (trastuzumabe, lapatinibe, pertuzumabe, isolados ou em combinação a quimioterapia). Há evidências que manter o esquema de terapia alvo-HER2 é mais eficaz que somente quimioterapia. Recentemente, a associação de trastuzumabe entansina (T-DM1) foi proposta como uma nova forma de tratamento de segunda linha, mais específica e com maior ligação às células tumorais.
  7. Para avaliação de eficácia e segurança, em recente trabalho do INSTITUTO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE – IATS / HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA), foram selecionados somente ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises que avaliaram a eficácia e a segurança do T-DM1 quando comparado às demais alternativas de tratamento alvo-HER2. Foram excluídos os estudos que não avaliaram desfechos clínicos ou com tempo de seguimento inferior a um ano.
  8. Como recomendações finais preconiza que a tecnologia (trastuzumabe entansina) avaliada tem aplicação no tratamento de segunda linha de pacientes com câncer de mama avançado HER2-positivo. Com base na avaliação da literatura, concluiu-se que o esquema T-DM1 após primeira linha de terapia com qualquer fármaco alvo-HER2 associado a taxano é efetivo, sendo possivelmente mais eficaz e seguro. O principal benefício é o aumento de tempo de sobrevida livre de progressão.



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

**IV – CONCLUSÃO**

1. Frente ao exposto, e os poucos estudos disponíveis que avaliam a eficácia e segurança do tratamento com o medicamento ora pleiteado, apesar de demonstrarem aumento de tempo de sobrevida livre de progressão, permitem inferir que o nível de evidência embasando a indicação é baixo devido às suas limitações, que em sua maioria avaliaram a terapia para primeira linha e/ou sem os controles adequados, originando assim, uma recomendação fraca a favor da tecnologia. Assim, entende-se que a decisão para utilização é de inteira responsabilidade do profissional prescritor.
2. Considerando que o medicamento requerido não é capaz de mudar o prognóstico da paciente e de não haver evidência de claro benefício global em termos de sobrevida com o uso do medicamento específico requerido, **é importante que a requerente seja avaliada em serviço credenciado no SUS e habilitado em oncologia, e seja submetida a tratamento paliativo conforme protocolo institucional próprio disponível.**
3. Considerando ainda que os documentos médicos juntados aos autos que solicitam o medicamento pleiteado não são provenientes do SUS (sendo a prescrição originada de médica particular), entende-se que para receber todo o tratamento necessário (como por exemplo exames e medicamentos antineoplásicos) para a patologia que a acomete através do SUS, é imprescindível **que a prescrição seja originada do corpo clínico da unidade cadastrada no SUS em oncologia.**
4. **Por fim, esclarecemos que caso a paciente esteja em tratamento pelo Plano de Saúde, entende-se que cabe ao mesmo o custeio de todo o tratamento, incluindo o medicamento prescrito pelo médico credenciado.**





**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 em: 13 de fev. 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](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/024.pdf)>. Acesso em: 13 de fev. 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.

TRASTUZUMABE ENTANSINA. Bula do medicamento Kadcyla®. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002389/WC500158593.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf)>. Acesso em: 13 de fev. 2020.



## **Poder Judiciário**

Estado do Espírito Santo  
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

---

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 em: <[http://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/guias-eprotocolos/Documents/Guia\\_Oncologia\\_Einstein\\_2013.pdf](http://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/guias-eprotocolos/Documents/Guia_Oncologia_Einstein_2013.pdf)>. Acesso em: 13 de fev. 2020.

SILVANA PERINI, ELIANA MÁRCIA DA ROS WENDLAND. Parecer técnico científico: *trastuzumabe entansina* no tratamento de segunda linha de pacientes com câncer de mama avançado HER2-POSITIVO. Instituto DE Avaliação de tecnologia em saúde – IATS / Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Março, 2015. Disponível em: <[http://www.iats.com.br/uploads/especializacao/65\\_arquivo.pdf](http://www.iats.com.br/uploads/especializacao/65_arquivo.pdf)>. Acesso em: 13 de fev. 2020.