



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

PARECER TÉCNICO/NAT/TJES Nº 932/2020

Vitória, 22 de julho de 2020.

Processo nº
[REDACTED]
impetrado por [REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender à solicitação de informações técnicas do 1º Juizado Especial Criminal de Vila Velha – MMª. Juíza de Direito Dra. Ilacéia Novaes – sobre o medicamento: **Eribulina 2,6mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com Inicial e laudo médico particular juntado aos autos, emitido pela oncologista da Oncoclínicas Dra. Juliana Alvarenga Rocha, a requerente é portadora de câncer de mama HER2 positivo com alto volume de doença metastática, incluindo fígado, ossos, pulmão e pele. Além disso, possui extensa infiltração neoplásica em pele com diversas lesões ulceradas. Já foi submetida a diversas linhas de tratamento tendo esgotado as possibilidades de tratamento disponíveis pelo SUS a saber: Doxorrubicina, Paclitaxel, Anastrozol, Tamoxifeno, Aromasin, Faslodex, Navelbine, Capecitabina, Cisplaina, Gencitabina, Trastuzumabe, Pertuzumabe, TDM!, Docetaxel, Doxorrubicina lipossomal, Ciclofosfamida, Metotrexate, Fluoracila. Relata que esse perfil de pacientes quando submetidos ao uso de Eribulina evoluem com ganho de sobrevida global e sobrevida livre de doença,
2. Constam resultados de exames em papel timbrado do Hospital Santa Rita de Cássia, que comprovam a patologia relatada nos documentos médicos.



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 câncer mais incidente nas mulheres no mundo e sua incidência tem crescido devido ao aumento da expectativa de vida, urbanização e adoção de determinados estilos de vida, como modificações na dieta e na atividade física. O câncer de mama tem seu comportamento e tratamento definidos pela localização, idade de apresentação e estadiamento. Os fatores de risco levam em consideração critérios histopatológicos, biológicos e, mais recentemente, moleculares e genéticos. As implicações prognósticas desse câncer têm relação com o status de receptores - estrogênio, progesterona e o Receptor de Fator de Crescimento Epidérmico do Tipo 2 (HER2). De 15 a 20% dos casos de câncer de mama apresentam superexpressão da proteína HER2, codificada pelo gene ERBB2, que é a condição de pior prognóstico, já que confere à célula tumoral comportamento agressivo com aumento do crescimento e proliferação, maior capacidade invasiva e de metastatização. A sobrevida média



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

após o diagnóstico deste tipo de câncer varia de 18 a 24 meses, mas pode ser 50% menor para pacientes com superexpressão de HER2.

2. 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).

3. O câncer de mama metastático, como é o caso da requerente, é definido como a presença de doença que acomete outros sítios além da mama, da parede torácica e das cadeias regionais de drenagem linfática. Sabe-se que a disseminação da doença metastática pode ocorrer através da via linfática, sanguínea ou por extensão direta. Mesmo sem a perspectiva de cura, uma boa parte destas pacientes consegue com o tratamento sistêmico uma sobrevida prolongada. A sobrevida mediana de uma paciente com doença metastática é de aproximadamente 2 anos, mas pode variar, dependendo da localização da(s) metástase(s), de poucos meses a muitos anos.

DO TRATAMENTO

1. Inexiste um consenso mundial sobre a melhor conduta terapêutica para pacientes com câncer de mama avançado (metastático ou recidivado), e também não há diretrizes que definam um tratamento específico. Contudo existem conceitos importantes para a seleção da melhor conduta terapêutica de acordo com cada situação. Essa seleção depende de vários fatores que incluem as características do paciente e do tumor, a agressividade da doença, a resposta às terapias anteriores, o tempo desde a última exposição quimioterápica (inclusive hormonioterápica), os agentes antineoplásicos usados no passado e as suas doses cumulativas.

4. A disponibilidade e a aprovação de vários agentes, juntamente com a heterogeneidade regional, diversificam ainda mais os padrões de tratamento em várias partes do mundo. O ideal é que a terapia seja individualizada e que oncologistas possam utilizar revisões sistemáticas,



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

meta-análises, ensaios clínicos e consensos regionais e globais para orientar a decisão terapêutica de acordo com os medicamentos disponíveis. Ao selecionar a terapia, o médico também deve considerar os aspectos práticos, tais como a necessidade de hospitalização ou logística do atendimento ambulatorial, disponibilidade de medicamentos orais, efeitos adversos dos antineoplásicos e a vontade do paciente para cumprir o esquema quimioterápico selecionado.

5. Atualmente, dispõe-se de uma ampla variedade de agentes para tratamento hormonal no câncer de mama avançado. As principais manipulações hormonais utilizadas são o uso de medicamentos e a ooforectomia cirúrgica ou actínica (por radioterapia).

6. Os medicamentos utilizados são o tamoxifeno, os inibidores da aromatase (exemestano, anastrozol ou letrozol), os análogos do LHRH e o fulvestranto.

7. Em pacientes com condições clínicas suficientes, a quimioterapia paliativa pode ser indicada no caso de progressão tumoral na vigência da terapia hormonal. A terapia citotóxica é um tratamento bastante utilizado no tratamento das pacientes com doença avançada, metastática ou recidivada, principalmente naquelas com receptores hormonais negativos ou com receptores hormonais positivos que se tornaram refratárias à hormonioterapia e ainda naquelas com doença visceral ou com doença agressiva. Os fármacos com maior atividade no câncer de mama avançado são os antracíclicos (doxorubicina ou epirrubicina) e taxanos (paclitaxel, docetaxel), e outros agentes quimioterápicos possuem atividade em doença metastática, entre eles as capecitabina, gencitabina, metotrexato, 5-fluorouracila, vinorelbina, vimblastina, mitomicina, etoposido, ciclofosfamida, cisplatina, irinotecano e outros quimioterápicos como ixabepilona, eribulina, nab-paclitaxel e doxorubicina lipossomal.

8. O tratamento combinado deve ser utilizado em pacientes com doença rapidamente progressiva que necessitem de resposta objetiva rápida, a despeito da maior toxicidade



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

proporcionada por esse tratamento. Fora deste contexto, pacientes devem ser submetidos a monoterapia.

9. Meta-análise da Cochrane foi publicada, avaliando o papel do uso de trastuzumabe mais quimioterapia *versus* quimioterapia isolada em pacientes com câncer de mama metastático com superexpressão de HER2. Esta publicação revisou 7 ensaios clínicos, envolvendo 1.497 pacientes, com câncer de mama metastático HER2 positivo. A combinação do risco relativo para sobrevida global e sobrevida livre de progressão favoreceram trastuzumabe (RR = 0,82, IC 95% = 0,71 – 0,94, p = 0,004; RR = 0,61, IC 95% = 0,54 – 0,70, p<0,00001, respectivamente), havendo uma diminuição de quase 20% no risco de mortalidade pela doença.

10. Em 08/06/17 os membros da CONITEC deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2 positivo metastático em primeira linha de tratamento. Em 03/08/17 foi publicada no Diário Oficial da União a Portaria nº 29, de 02/08/17, que ***“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”***.

9. Os membros da CONITEC deliberaram por recomendar a incorporação no SUS do pertuzumabe para 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. Em 04/12/17 foi publicada a Portaria SCTIE nº 57 (Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS) que ***“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”***.



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

DO PLEITO

1. **Eribulina 2,6mg (Halaven)** : Eribulina é um antineoplásico não-taxano, análogo sintético da halincondrina B, a qual é uma substância isolada a partir de esponjas marinhas. Ela inibe a polimerização da tubulina e promove morte celular por apoptose. A eribulina é aprovada para o tratamento de pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático, que tenha progredido após pelo menos dois regimes quimioterápicos para o tratamento de doença avançada. A terapia prévia deve ter incluído uma antraciclina e um taxano, a menos que as pacientes não sejam aptas para estes tratamentos.

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, 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



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

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.
6. **No presente caso, apesar de constar exames emitidos em papel timbrado do Hospital Santa Rita de Cássia (CACON), a prescrição e laudos médicos que solicitam o medicamento Palbociclibe, foram emitidos por profissional não credenciado ao SUS.**
7. **No Brasil, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama do Ministério da Saúde de 2018 estabelecem o tratamento para o câncer de mama. Nestas diretrizes, são contemplados os tratamentos cirúrgicos, radioterápicos, e de terapia medicamentosa sistêmica.**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

8. De acordo com este Protocolo, em pacientes com condições clínicas suficientes, a quimioterapia paliativa pode ser indicada no caso de progressão tumoral na vigência da terapia hormonal. A terapia citotóxica (quimioterapia) é um tratamento bastante utilizado no tratamento das pacientes com doença avançada, metastática ou recidivada, principalmente naquelas com receptores hormonais negativos ou com receptores hormonais positivos que se tornaram refratárias à hormonioterapia e ainda naquelas com doença visceral ou com doença agressiva. Os fármacos com maior atividade no câncer de mama avançado são os antracíclicos (doxorubicina ou epirrubicina) e taxanos (paclitaxel, docetaxel), e outros agentes quimioterápicos possuem atividade em doença metastática, entre eles as capecitabina, gencitabina, metotrexato, 5-fluorouracila, vinorelbina, vimblastina, mitomicina, etoposido, ciclofosfamida, cisplatina, irinotecano e outros quimioterápicos como ixabepilona, eribulina, nabpaclitaxel e doxorubicina lipossomal.
9. A eribulina é aprovada para o tratamento de pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático, que tenha progredido após pelo menos dois regimes quimioterápicos para o tratamento de doença avançada. A terapia prévia deve ter incluído uma antraciclina e um taxano, a menos que as pacientes não sejam aptas para estes tratamentos.
10. O principal e mais amplo estudo que avaliou a eribulina, encontrado foi patrocinado pela indústria farmacêutica fabricante do medicamento (Eisai) num ensaio clínico randomizado aberto (n=762), multicêntrico, de fase III. Por meio dele foram avaliadas a eficácia e a segurança do mesilato de eribulina em comparação ao tratamento de escolha do médico - TEM (definido como qualquer tratamento simples, seja ele quimioterápico, hormonal ou biológico, aprovado para o câncer de mama e administrado conforme a prática local; radioterapia; ou somente tratamento sintomático). O desfecho primário adotado para avaliar a eficácia do novo antineoplásico foi o tempo de sobrevida



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

global, para o qual a eribulina foi mais eficaz que o TEM em medianas: 13,1 meses versus 10,6 meses. Considerando-se o desfecho secundário tempo de sobrevida sem progressão da doença, segundo análise dos pesquisadores, a eribulina também foi mais eficaz que o TEM em medianas: 3,6 meses versus 2,2 meses, contudo, análise independente desses dados não confirmou diferença estatisticamente significativa.

11. Segundo o NICE, em razão de sua toxicidade, é improvável que a eribulina substitua a capecitabina ou a vinorelbina nos regimes sequenciais estabelecidos para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático; dessa forma, poderia ser empregada como terceira ou quarta linha de tratamento após o uso desses fármacos. Informa ainda que não há suficiente evidência para se afirmar que a eribulina aumenta a sobrevida das pacientes em pelo menos três meses, pois a estimativa com cenário mais favorável mostra ganho mediano de tempo de sobrevida global de 2,7 meses, considerando análise por intenção de tratamento. **Com base em tais achados, o NICE não recomendou a incorporação da eribulina no sistema público de saúde do Reino Unido.**
12. Adicionalmente, ressaltamos que se trata de medicamento novo no mercado, recém-aprovado pela ANVISA e cujos estudos de eficácia e segurança não se encontram bem estabelecidos.
13. No caso em tela, consta nos autos que a paciente já fez tratamento com vários medicamentos quimioterápicos: Doxorubicina, Paclitaxel, Anastrozol, Tamoxifeno, Aromasin, Faslodex, Navelbine, Capecitabina, Cisplaina, Gencitabina, Trastuzumabe, Pertuzumabe, TDM!, Docetaxel, Doxorubicina lipossomal, Ciclofosfamida, Metotrexate, Fluoracila sem bons resultados, com progressão do câncer e metástases em fígado, ossos, pulmão e pele.
14. **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**



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

com preservação ou melhora da qualidade de vida da paciente, sem promover a cura.

15. Frente ao exposto, diante do quadro clínico da paciente (câncer de mama com múltiplas metástases), tratamentos prévios com quimioterapia e hormonioterapia sem sucesso, e 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 pleiteado, esclarecemos que neste caso a responsabilidade pela utilização do medicamento é de exclusiva responsabilidade do médico prescritor.
16. Considerando que os documentos médicos juntados aos autos que solicitam o medicamento pleiteado são provenientes de clínica 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 referida unidade.
17. Caso a paciente esteja sendo acompanhada paralelamente em uma unidade credenciada como CACON/UNACON (por exemplo o Hospital Santa Rita de Cássia), é importante que a mesma seja avaliada e que seja submetida a tratamento paliativo conforme protocolo institucional próprio disponível, cabendo a essa instituição (CACON/UNACON), o fornecimento de todo o tratamento necessário.





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

REFERÊNCIAS

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: 22 de julho de 2020.

Projetos e Diretrizes. Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/o24.pdf>. Acesso: 22 de julho 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 em: <http://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/guias-protocolos/Documents/Guia_Oncologia_Einstein_2013.pdf>. Acesso: 22 de



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

julho de 2020.

Phase III Open-Label Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4463422/>. Acesso em: 22 de julho de 2020.

Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 1 chemotherapy regimen. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta515/resources/eribulin-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-after-1-chemotherapy-regimen-pdf-82606781687749>. Acesso em: 22 de julho de 2020.

PORTARIA CONJUNTA Nº 5, DE 18 DE ABRIL DE 2019. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama_PORTARIA-CONJUNTA-N--5.pdf. Acesso em: 22 de julho de 2020