

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**SOLICITANTE:** MM. Juiz de Direito Dr. Francisco Lacerda de Figueiredo

**PROCESSO Nº.:** 50192640820218130433

**CÂMARA/VARA:** 2ª Vara Empresarial e de Fazenda Pública

**COMARCA:** Montes Claros

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**REQUERENTE:** EAS

**IDADE:** 59 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** Perjeta® (pertuzumabe 420 mg)

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** C 50

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Pede-se terapia neoadjuvante de duplo bloqueio combinada (quimioterapia + trastuzumabe + pertuzumabe) para câncer de mama HER2 positivo

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 37040

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2021.0002554

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito informações sobre o medicamento Perjeta® (Pertuzumabe 420mg), sendo a primeira dose dupla, ou seja, 02 (dois) frascos, e sequencialmente a aplicação de 01 (um) frasco a cada 21 dias, para o tratamento de NEOPLASIA MALIGNA DE MAMA (CID 10 C 50), localmente avançada.

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de neoplasia maligna de mama HER2 positivo, para a qual foi indicado o uso de pertuzumabe combinado com a quimioterapia e trastuzumabe para tratamento prévio neoadjuvante (duplo bloqueio). Consta que a paciente iniciou tratamento quimioterápico sem o pertuzumabe, e que o tumor não respondeu (não houve resposta satisfatória). Há informação de que o primeiro pedido de fornecimento do pertuzumabe foi feito em 29/09/2020.

Não foi informado o estadiamento da paciente, e nem seu status

funcional atual. Não foi informado quais foram os tratamentos realizados até o momento.

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 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/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/>

O câncer é uma patologia multifatorial, onde ocorre uma falha nos mecanismos que regulam o crescimento normal das células, levando a uma

multiplicação desordenada de células cancerígenas, que podem se disseminar para outros órgãos. O câncer de mama é a neoplasia maligna que atinge com maior frequência o sexo feminino em todo o mundo.

*“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”.<sup>1</sup>*

*Estudos apontam que 15 a 20% dos tumores de mama apresentam amplificação do receptor do fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2 na superfície das células tumorais. (ARIAS et al., 2017; HADDAD, 2010). Este receptor atua ativamente na multiplicação celular, contribuindo para a capacidade de metástase do tumor, levando a uma maior agressividade e progressão.<sup>14</sup>*

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 pertuzumabe e o trastuzumabe são utilizados no tratamento do câncer 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 resultado de uma cruz, este considerado resultado negativo, nem para com resultado de três cruzes”.<sup>1</sup>*

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 trastuzumabe está disponível no SUS para o tratamento neoadjuvante de pacientes HER2+.

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.

O Pertuzumabe foi incorporado ao SUS em 2017, para finalidade terapêutica distinta à requerida, ou seja, para tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento. *O Pertuzumabe não está disponível no SUS para tratamento neoadjuvante do câncer de mama, finalidade essa indicada para a paciente em tela.*

*“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 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)<sup>5</sup>.*

A Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 5, de 18 de abril de 2019, aprovou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Em seu Artigo 4º, 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.

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 (duplo bloqueio), demonstrou segurança quanto a eventos adversos cardíacos e resultou em taxas elevadas

de resposta patológica completa, mas sem benefícios demonstrados em termos de sobrevida livre de doença ou sobrevida global. Atualmente, o sistema público disponibiliza para a finalidade terapêutica pretendida/requerida, apenas a combinação de docetaxel + trastuzumabe. Não inclui o fornecimento do pertuzumabe.

*De acordo com a Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 5, de 18 de abril de 2019, o uso do pertuzumabe é restrito à associação com trastuzumabe e docetaxel para a quimioterapia paliativa de 1ª linha de pacientes com carcinoma de mama com superexpressão de HER2 e metástase(s) visceral(ais) que não exclusivamente cerebral.*

Estudos sobre terapia prévia (neoadjuvante) 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). No entanto, 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 à associação do pertuzumabe.

**Considerando o exposto acima**, no SUS não há a previsão de disponibilidade do pertuzumabe para a finalidade pretendida e requerida (indicação de terapia neoadjuvante de duplo bloqueio). No entanto, 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 à terapia neoadjuvante.

#### **IV - REFERÊNCIAS:**

1) Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 5, de 18 de abril de 2019. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama.

2) 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.

3) 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.

4) Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Mama Estadiamento. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 2020.

5) 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/perjeta-h-c-002547-ii-0034-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

6) Ministério Público Federal, Procuradoria da República no Distrito Federal, Inquérito Civil nº 1.16.000.000699/2015-87. Brasília, 1º de junho de 2016.

7) 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](http://www.scielo.br/aabc).

8) Informe SUS-Onco, Ano V. nº 45, fevereiro/2021. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama – Atualização.

[https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/informe-sus-onco-fevereiro-2021\\_0.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/informe-sus-onco-fevereiro-2021_0.pdf)

9) Informe SUS–Onco. Ano IV. nº 39, julho/2020. Distribuição do Pertuzumabe. INCA

[https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/informe-sus-onco-julho-2020\\_0.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/informe-sus-onco-julho-2020_0.pdf)

10) Coordenadoria de Assistência Farmacêutica, Medicamentos Oncológicos. São Paulo. Pertuzumabe, Carcinoma de Mama.

[https://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/medicamentos-oncologicos/medicamentos/15\\_pertuzumabe\\_cancer\\_mama\\_2v.pdf](https://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/medicamentos-oncologicos/medicamentos/15_pertuzumabe_cancer_mama_2v.pdf)

11) Oncologia, Manual de Bases Técnicas, 25ª Edição INCA, Ministério da Saúde, maio/2019.

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/manual-oncologia-25a-edicao.pdf>

12) Ofício circular nº 87/2020 DIAF/SPS/SES/SC, Santa Catarina.

<https://www.saude.sc.gov.br/index.php/documentos/informacoes-gerais/assistencia-farmaceutica/medicamentos-excepcionais/17372-oficio-circular-87-2020-diaf-sps-ses-sc-17-08-2020/file>

13) Livreto - Guia Prático para Administração de Pertuzumabe.

<https://saudemultidisciplinar.com.br/wp-content/uploads/2020/07/Livreto-Pertuzumabe.pdf>

14) Terapia Alvo para o Câncer de Mama HER2 positivo. Rev. Episteme Transversalis, Volta Redonda-RJ, v.11, n.3, p.319-339, 2020.

<http://revista.ugb.edu.br/ojs302/index.php/episteme/article/view/2192/1348>

15) Impacto dos Medicamentos Biossimilares Utilizados na Imunoterapia Contra o Câncer de Mama no Brasil. Debora Queila Brandao Dias, Carina Rocha Souza Kudo, Prof. Dr. Daniel Moreno Garcia. Brazilian Journal of Natural Sciences, Revista eletrônica, ISSN 2595-0584 - V.3 N.1. março/2020.

<https://www.bjns.com.br/index.php/BJNS/issue/view/8/REC>

#### **V – DATA:**

03/12/2021

NATJUS – TJMG