

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0955/2021

Rio de Janeiro, 29 de setembro de 2021.

Processo nº 5000019-91.2021.4.02.5140,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do **Núcleo de Justiça 4.0**, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto aos medicamentos **Vemurafenibe 240mg** (Zelboraf[®]) e **Cetuximabe 5mg/mL** (Erbix[®]).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com os documentos médicos do Hospital São João Batista – Centro Oncológico e da Irmandade de São João Batista de Macaé (Evento 1_OUT7_Páginas 1/2 e Evento 8_OUT4_Página 1), emitidos em 16 de setembro de 2021 e 26 de setembro de 2021, pelo médico o Autor, 43 anos, apresenta **neoplasia maligna do cólon sigmoide**, tipo **adenocarcinoma** moderadamente diferenciado, **estágio IV** com **metástases hepáticas** e localmente avançado. Já foi submetido a quimioterapia de 1ª linha com o protocolo XELOX (Oxaliplatina e Capecitabina). Posteriormente, realizou quimioterapia de segunda linha com o protocolo Irinotecano isolado em D1 e D15, entre abril de 2021 e setembro de 2021. Apresenta PD em hemiface esquerda (doença estável) em fígado, com elevação atual e progressiva de prova de função hepática e marcadores séricos: CEA e CA, sugerindo progressão após tratamento quimioterápico de 2ª linha. A biópsia de cólon realizada em abril de 2021 evidenciou **mutação KRAS G12C** e **mutação BRAF V600E**.

2. Isso posto, foi prescrito ao Autor, terapia alvo de resgate em 3ª linha com:

- **Vemurafenibe 240mg** (Zelboraf[®]) – tomar 04 comprimidos de 12/12 horas por via oral, continuamente, (240 comprimidos/mês; 04 caixas com 56 comprimidos a cada 28 dias) associado a;
- **Cetuximabe 5mg/mL** (Erbix[®]) – 500mg/m² dose de 1000mg (2 frascos-ampola com 500mg) por via intravenosa a cada 14 dias, correspondendo a 04 frascos a cada 28 dias.

3. O tratamento tem previsão inicial de 2 meses, devendo ter continuidade se houver resposta e controle da progressão/proliferação tumoral por tempo indeterminado. A progressão tumoral se oportunidade de tratamento comprometerá a sobrevida e a qualidade de vida do Autor. O protocolo sugerido pelo médico assistente não está disponível por Apac/SUS.

**II – ANÁLISE DA
LEGISLAÇÃO**

1. A Portaria de Consolidação nº 3/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, e suas atualizações, estabelecem diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).



2. A Portaria de Consolidação nº 1/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, e suas atualizações, publicam a Relação Nacional de Ações e Serviços de Saúde (RENASES) no âmbito do SUS e dá outras providências.
3. A Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do SUS e as diretrizes para a organização das suas linhas de cuidado são estabelecidas pela Portaria de Consolidação nº 3/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, e suas atualizações.
4. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, e suas atualizações, instituem a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do SUS.
5. A Política Nacional de Regulação do SUS é determinada pela Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, assim como suas atualizações.
6. A Portaria nº 821/SAS/MS, de 9 de setembro de 2015 altera a Portaria nº 346/SAS/MS, de 23 de agosto de 2008, que define os critérios de autorização dos procedimentos de radioterapia e de quimioterapia da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/ Próteses e Materiais do SUS.
7. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alinhada com suas atualizações, versa a respeito do primeiro tratamento do paciente com neoplasia maligna comprovada, no âmbito do SUS.
8. A Deliberação CIB-RJ nº 4609, de 05 de julho de 2017, pactua o Plano Oncológico do Estado do Rio de Janeiro, com vigência de 2017/2021, e contém os seguintes eixos prioritários: promoção da saúde e prevenção do câncer; detecção precoce/diagnóstico; tratamento; medicamentos; cuidados paliativos; e, regulação do acesso.
9. A Portaria nº 458 de 24 de fevereiro de 2017 mantém as habilitações de estabelecimentos de saúde na Alta Complexidade e exclui o prazo estabelecido na Portaria nº140/SAS/MS de 27 de fevereiro de 2014. O Art. 1º mantém as habilitações na Alta Complexidade em Oncologia dos estabelecimentos de saúde relacionados no Anexo da Portaria.
10. No âmbito do Estado do Rio de Janeiro, a Deliberação CIB-RJ nº 5.892 de 19 de julho de 2019, pactua as referências da Rede de Alta Complexidade em oncologia no âmbito do Estado do Rio de Janeiro.

QUADRO CLÍNICO

1. O **câncer de cólon** e reto abrange tumores malignos do intestino grosso. Tanto homens como mulheres são igualmente afetados, sendo uma doença tratável e frequentemente curável quando localizada no intestino (sem extensão para outros órgãos) por ocasião do diagnóstico. A recorrência após o tratamento cirúrgico é um relevante evento clínico no curso da doença, constituindo-se nestes casos, em geral, na causa primária de morte. Acredita-se que a maioria dos tumores colorretais origine-se de pólipos adenomatosos. Tais pólipos são neoplasias benignas do trato gastrointestinal, mas podem sofrer malignização com o tempo. O tipo histopatológico mais comum é o **adenocarcinoma**; outros tipos são neoplasias malignas raras, perfazendo 2% a 5% dos tumores colorretais, e requerem condutas terapêuticas específicas. Dependendo da arquitetura glandular, pleomorfismo celular e padrão da secreção de muco, o



adenocarcinoma pode ser categorizado em três graus de diferenciação: bem diferenciado (grau I), moderadamente diferenciado (grau II) e mal diferenciado (grau III)¹.

2. **Metástase** é basicamente a disseminação do câncer para outros órgãos – quando as células cancerígenas desprendem do tumor primário (não é uma regra) e entram na corrente sanguínea ou no sistema linfático. Ao espalhar-se pelo corpo e formar um novo tumor em outro órgão, longe do sítio primário ou local de origem da doença, esse novo tumor é chamado de metastático².

DO PLEITO

1. **Vemurafenibe** (Zelboraf[®]) é indicado para o tratamento de melanoma positivo para **mutação BRAF V600E** irressecável ou metastático, quando detectado por um teste aprovado pela ANVISA³.

2. Dentre as indicações do medicamento **Cetuximabe** (Erbix[®]), destaca-se o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático RAS não mutado e com expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)⁴:

- em combinação com quimioterapia à base de Irinotecano ou com Oxaliplatina mais 5-Fluoruracila e Ácido Folínico em infusão contínua;
- **como agente único** em pacientes que **tenham falhado à terapia baseada em Oxaliplatina e Irinotecano**, e que sejam intolerantes ao Irinotecano.

III – CONCLUSÃO

1. Trata-se de Autor com **neoplasia maligna do cólon sigmoide**, tipo **adenocarcinoma** moderadamente diferenciado, **estágio IV** com **metástases hepáticas** e localmente avançado. Biópsia de cólon evidenciou **mutação KRAS G12C** e **mutação BRAF V600E** (abril de 2021). Apresenta solicitação médica para tratamento com **Vemurafenibe 240mg** (Zelboraf[®]) e **Cetuximabe 5mg/mL** (Erbix[®]).

2. Inicialmente, sobre a doença do Autor, cabe elucidar que os tipos histológicos das **neoplasias de cólon** estão divididos entre os de **origem epitelial** (**adenocarcinoma** e, muito raramente, o carcinoma de células escamosas) e os de origem não epitelial (linfomas, carcinóides, lipossarcomas, leiomiossarcomas). O **adenocarcinoma** corresponde a 95% de todas as neoplasias de cólon⁵.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº 958, de 26 de setembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas Câncer de Cólon e Reto. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Colorretal_26092014.pdf>. Acesso em: 27 set. 2021.

² SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA. O que é metástase. Disponível em: <<http://www.einstein.br/einstein-saude/em-dia-com-a-saude/Paginas/o-que-e-a-metastase.aspx>>. Acesso em: 27 set. 2021.

³ Bula do medicamento Vemurafenibe (Zelboraf[®]) por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351326969201135/?nomeProduto=zalboraf>>. Acesso em: 27 set. 2021.

⁴ Bula do medicamento Cetuximabe (Erbix[®]) por Merck S.A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351072816200418/?nomeProduto=erbitux>>. Acesso em: 27 set. 2021.

⁵ BERTOLAZZI, L.G & FRANÇA V.G. Sobrevida de pacientes com neoplasia maligna de colo conforme localização primária à direita ou esquerda. Arch. Health. Sci. 2019 Out-Dez 26(3) 163-169.



3. No que concerne as alterações no genes, destaca-se que o **oncogene KRAS** – um membro da família **RAS** é mutado com mais frequência no câncer humano. A mutação **KRAS G12C** ocorre em cerca de 1% – 3% dos tumores **colorretais**⁶. Já a mutação específica **BRAF V600E** que ocorre no gene **BRAF**, produz uma proteína envolvida no envio de sinais nas células e no crescimento celular, pode ser encontrada em alguns tipos de câncer, incluindo melanoma e **câncer colorretal**⁷.
4. Isso posto, recuperando as indicações previstas em bula dos medicamentos pleiteados pelo Autor, verifica-se que o **Vemurafenibe** (Zelboraf[®]) é indicado para o tratamento de melanoma positivo para mutação BRAF V600E e o **Cetuximabe** (Erbitux[®]) é usado no tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático RAS não mutado, ou como agente único em pacientes que tenham falhado à terapia baseada em Oxaliplatina e Irinotecano
5. Para o tratamento do **câncer de cólon e reto**, o Ministério da Saúde (MS) publicou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT)¹, por meio da Portaria MS/SAS nº 958, de 26 de setembro de 2014. Assim, para o tratamento do quadro apresentado pelo Autor – **adenocarcinoma de cólon estágio IV** ou doença recidivada, elencam-se as seguintes opções terapêuticas: ressecção cirúrgica para lesões localmente recidivadas, lesões obstrutivas ou hemorrágicas, metástase pulmonar ou metástase hepática, como procedimento primário ou após quimioterapia paliativa regional ou sistêmica. Radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática. Quimioterapia paliativa regional hepática ou sistêmica.
6. No que tange ao tratamento quimioterápico, a referida DDT propõe o seguinte esquema quimioterápico: terapia baseada em Fluoropirimidina, associada ou não a Oxaliplatina, Irinotecano, Mitomicina C, Bevacizumabe, **Cetuximabe** ou Panitumumabe, observando-se características clínicas do doente e condutas adotadas no hospital¹.
7. O pleito Vemurafenibe 240mg não está previsto na referida DDT para tratamento do câncer de colon.
8. Destaca-se que conforme descrito na DDT o uso de quimioterapia paliativa contendo **Cetuximabe** ou Panitumumabe é de limitada aplicação prática, em 3ª linha de quimioterapia, com expressão tumoral do gene KRAS conhecida. Quando usada, deve ser limitada aos doentes com tumores que apresentem expressão do gene KRAS natural, pois os doentes com tumores expressando KRAS mutado [*caso apresentado pelo Autor*], logram piores resultados terapêuticos com o uso destes medicamentos¹.
9. Elucida-se que conforme observado em consulta ao sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), a referida DDT encontra-se em atualização⁸.
10. Quanto ao acesso de medicamentos aos portadores de câncer no âmbito do SUS, destaca-se que não existe uma lista oficial de medicamentos antineoplásicos para dispensação, uma vez que o Ministério da Saúde e as Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde não fornecem medicamentos contra o câncer de forma direta (por meio de programas).
11. Para atender de forma integral e integrada aos pacientes portadores das neoplasias malignas (câncer), o Ministério da Saúde estruturou-se através de unidades de saúde referência

⁶ AMGEN ONCOLOGY, KRASG12C. Disponível em: <<https://www.amgenoncology.com/targets/kras.html>>. Acesso em: 27 set. 2021.

⁷ NHI – National Cancer Institute. BRAF(V600E) mutation. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/braf-v600e-mutation>>. Acesso em: 27 set. 2021.

⁸ BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolos e Diretrizes do Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/pcdt-em-elaboracao>>. Acesso em: 27 set. 2021.

UNACONs e CACONs, sendo estas as responsáveis pelo tratamento como um todo, incluindo a seleção e o fornecimento de medicamentos antineoplásicos e ainda daqueles utilizados em concomitância à quimioterapia, para o tratamento de náuseas, vômitos, dor, proteção do trato digestivo e outros indicados para o manejo de eventuais complicações.

12. Elucida-se que o fornecimento dos medicamentos oncológicos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (Apac-SIA) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na Apac. A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas que são descritas independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado⁹.

13. Assim, os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes.

14. Destaca-se que atualmente, o Autor está sendo assistido na Irmandade de São João Batista de Macaé (Evento 8_OUT4_Página 1), descrita como UNACOM, na Rede de Atenção em Oncologia conforme Deliberação CIB-RJ nº 0259 de 15 de maio de 2007. Contudo, não descrita na Portaria SAS/MS nº 458, de 24 de fevereiro de 2017 (Anexo I). Assim, caso o Autor não esteja na rede credenciada no SUS e habilitada em Oncologia, deverá ser inserido no fluxo de acesso a rede oncológica credenciada no SUS, conforme a nova Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer, via Sistema Nacional de Regulação (SISREG).

15. No que concerne ao valor dos medicamentos, no Brasil, considerando as regras atualmente vigentes, antes que um medicamento possa ser comercializado no país é preciso obter o registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a autorização de preço máximo pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)¹⁰.

16. De acordo com publicação da CMED¹¹, o **Preço Fábrica (PF)** deve ser utilizado como referência quando a aquisição dos medicamentos não for determinada por ordem judicial e os medicamentos não se encontrarem relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013, que regulamenta o artigo 4º da Resolução nº 3 de 2011, e o **Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)** é utilizado como referência quando a compra for motivada por ordem judicial, e sempre que a aquisição contemplar medicamentos relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013.

17. Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de Preços CMED, no ICMS 20%¹² tem-se:

⁹ PONTAROLLI, D.R.S., MORETONI, C.B., ROSSIGNOLI, P. A Organização da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde. Conselho Nacional de Secretários de Saúde-CONASS, 1ª edição, 2015. Disponível em:

<http://www.conass.org.br/biblioteca/pdf/colecao2015/CONASS-DIREITO_A_SAUDE-ART_3B.pdf>. Acesso em: 27 set. 2021.

¹⁰ BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/cmed/apresentacao>>. Acesso em: 27 set. 2021.

¹¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5866895/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_05_v1.pdf/3a41630f-7344-42ec-b8bc-8f98bba7c205>. Acesso em: 27 set. 2021.

¹² BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Preços de Medicamentos. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>>. Acesso em: 27 set. 2021.



Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

- **Vemurafenibe 240mg** (Zelboraf[®]) – na apresentação com 56 comprimidos, possui preço de fábrica correspondente a R\$ 9.466,64 e preço de venda ao governo correspondente a R\$ 7.428,47;
- **Cetuximabe 5mg/mL** (Erbitux[®]) – na apresentação frasco-ampola com 100mL, possui preço de fábrica correspondente a R\$ 5.292,45 e preço de venda ao governo correspondente a R\$ 4.152,99.

É o parecer.

Ao Núcleo de Justiça 4.0, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

GABRIELA CARRARA

Farmacêutica
CRF-RJ 21.047
ID. 5083037-6

MARCELA MACHADO DURA O

Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02



Anexo I – Estabelecimentos de Saúde Habilitados em Oncologia no Estado do Rio de Janeiro

MUNICÍPIO	ESTABELECIMENTO	CNES	CÓDIGO	HABILITAÇÃO
Barra Mansa	Santa Casa de Misericórdia de Barra Mansa	2280051	17.06, 17.07 e 17.08	Unacon com Serviços de Radioterapia e Hematologia
Cabo Frio	Hospital Santa Isabel	2278286	17.06	Unacon
Campos de Goytacazes	Sociedade Portuguesa de Beneficiencia de Campos	2287250	17.06	Unacon
Campos de Goytacazes	Hospital Universitário Álvaro Alvim	2287447	17.06	Unacon com Serviço de Radioterapia
Campos de Goytacazes	Instituto de Medicina Nuclear e Endocrinologia Ltda./IMNE	2287285	17.07	Unacon com Serviço de Radioterapia
Itaperuna	Hospital São José do Avai/Conferência São José do Avai	2278855	17.07 e 17.09	Unacon com Serviços de Radioterapia e de Oncologia Pediátrica
Niterói	Hospital Municipal Orêncio de Freitas	12556	17.14	Hospital Geral com Cirurgia Oncológica
Niterói	Hospital Universitário Antônio Pedro - HUAP/UFF	12505	17.08	Unacon com Serviço de Hematologia
Petropolis	Hospital Alcides Carneiro	2275562	17.06 e 17.15	Unacon com Serviço de Radioterapia
	Centro de Terapia Oncológica	2268779		
Rio Bonito	Hospital Regional Darcy Vargas	2296241	17.06	Unacon
Rio de Janeiro	Hospital dos Servidores do Estado	2269988	17.07, 17.08 e 17.09	Unacon com Serviços de Radioterapia, de Hematologia e de Oncologia Pediátrica
Rio de Janeiro	Hospital Geral do Andaraí	2269384	17.06	Unacon
Rio de Janeiro	Hospital Geral de Bonsucesso	2269880	17.08	Unacon com Serviço de Hematologia
Rio de Janeiro	Hospital Geral de Jacarepaguá/Hospital Cardoso Fontes	2295423	17.06	Unacon
Rio de Janeiro	Hospital Geral de Ipanema	2269775	17.14	Hospital Geral com Cirurgia Oncológica
Rio de Janeiro	Hospital Geral da Lagoa	2273659	17.09	Unacon com Serviço de Oncologia Pediátrica
Rio de Janeiro	Hospital Mário Kroeff	2269899	17.07	Unacon com Serviço de Radioterapia
Rio de Janeiro	Hospital Universitário Gaffrée/UniRio	2295415	17.06	Unacon
Rio de Janeiro	Hospital Universitário Pedro Ernesto-HUPE/UERJ	2269783	17.07 e 17.08	Unacon com Serviços de Radioterapia e de Hematologia
Rio de Janeiro	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ	2280167	17.12	Cacon
Rio de Janeiro	Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira/UFRJ	2296616	17.11	Unacon Exclusiva de Oncologia Pediátrica
Rio de Janeiro	Hospital Estadual Transplante Câncer e Cirurgia Infantil	7185081	17.11	Unacon Exclusiva de Oncologia Pediátrica
Rio de Janeiro	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti/Hemório/Fundação Pró-Instituto de Hematologia - FUNDARJ	2295067	17.10	Unacon Exclusiva de Hematologia
Rio de Janeiro	Instituto Nacional de Câncer/INCA - Hospital de Câncer I	2273454	17.13	Cacon com Serviço de Oncologia Pediátrica
	Instituto Nacional de Câncer/INCA - Hospital de Câncer II	2269821	17.06	
	Instituto Nacional de Câncer/INCA - Hospital de Câncer III	2273462	17.07	
Teresópolis	Hospital São José/Associação Congregação de Santa Catarina	2292386	17.06	Unacon
Vassouras	Hospital Universitário Severino Sombra/Fundação Educacional Severino Sombra	2273748	17.06	Unacon
Volta Redonda	Hospital Jardim Amália Ltda - HINJA	25186	17.07	Unacon com Serviço de Radioterapia

Portaria SAS/MS nº 458, de 24 de fevereiro de 2017.