UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO

Aila Mabla Azarias de Castro

**O impacto de políticas públicas no acesso ao
trastuzumabe para o tratamento de pacientes com câncer de
mama em um Hospital Universitário**

Ribeirão Preto

2020

Aila Mabla Azarias de Castro

**O impacto de políticas públicas no acesso ao
trastuzumabe para o tratamento de pacientes com câncer de
mama em um Hospital Universitário**

Versão original

Trabalho de dissertação de mestrado apresentado à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto – SP, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências: Mestrado Profissional em Gestão de Organizações de Saúde.

Área de Concentração: Gestão em Organizações de Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Julieta Ueta

Ribeirão Preto

2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Castro, Aila Mabla Azarias de

O impacto de políticas públicas no acesso ao trastuzumabe para o tratamento de pacientes com câncer de mama em um Hospital Universitário. Ribeirão Preto, 2020.

100 p.: il.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina Da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Gestão em Organizações de Saúde.

Orientador: Ueta, Julieta.

1. Neoplasias da mama. 2. Acesso aos Serviços de Saúde. 3. Judicialização da Saúde. 4. Trastuzumab. 5. Receptor ErbB-2.

Nome: Castro, Aila Mabla Azarias de

Título: O impacto de políticas públicas no acesso ao trastuzumabe para o tratamento de
pacientes com câncer de mama em um Hospital Universitário

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina Da
Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto/USP

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Profa. Dra. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Ao meu marido, pelo seu amor e incansável compreensão na elaboração deste trabalho. À minha mãe, que me acompanha docemente de outro plano e, de uma maneira nada doce, me despertou o amor à oncologia.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profª. Dra. Julieta Ueta, pela oportunidade e ensinamentos, por compreender minhas limitações, não me deixar desistir e se tornar uma grande amiga! Nossa sintonia foi incrível!

A todos amigos da Farmácia de Quimioterapia, que contribuíram para a realização desse trabalho, diretamente ou indiretamente. Minha gratidão a todos, sem exceção! Vocês foram essenciais!

Às minhas irmãs, que me fazem ser uma pessoa melhor a cada dia.

Ao meu marido, pela compreensão e carinho em todas as fases do meu trabalho.

Ao meu pai, pela exigência e cobrança do meu melhor, por me incentivar a sempre seguir em frente e nunca desistir.

Ao Dr Franklin Pimentel e ao Dr Jurandyr Andrade, por sempre estarem à disposição e contribuírem para a realização deste trabalho.

Resumo

Castro, Aila Mabla Azarias de. **O impacto de políticas públicas no acesso ao trastuzumabe para o tratamento de pacientes com câncer de mama em um Hospital Universitário.** 2020, 100 p. Dissertação de mestrado - Faculdade de Medicina Da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

A estimativa mundial de 2018 registrou cerca de 9,6 milhões de mortes devido ao câncer. O câncer de mama é o segundo mais incidente no mundo e, no Brasil com mais 16.000 óbitos em 2017. O câncer de mama é uma doença heterogênea e os subtipos fenotípicos são definidos pela expressão de receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) e expressão da proteína HER2. Tumores que possuem superexpressão HER2 representam 18-20% dos cânceres de mama invasivos e estão relacionados à maior agressividade e potencial mortalidade. O Trastuzumabe é um medicamento monoclonal usado no tratamento do câncer de mama HER2-positivo fornecido pelo Ministério da Saúde, desde 2013, para pacientes adjuvantes. Após análise de evidências científicas, em 2018, passou a ser disponibilizado as pessoas com metástase visceral. O objetivo deste estudo foi descrever o uso, acesso e custos do trastuzumabe por pacientes com câncer de mama HER2 positivo em um hospital público universitário do estado de São Paulo. Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo e analítico referente às informações de pacientes com câncer de mama HER2 positivo. O estudo coletou dados sobre a utilização deste medicamento retrospectivamente, desde a aplicação do primeiro ciclo em 2007, até o final de 2019. A coleta de dados apresentou diversos desafios, visto que parte do atendimento oncológico, preparação de medicamentos na Farmácia de Quimioterapia, administração na Central de Quimioterapia não tem registro informatizado. Analisaram-se os seguintes dados coletados do sistema eletrônico hospitalar: sociodemográficos, clínicos e farmacoterapêuticos relacionados à prescrição do trastuzumabe, preparação, administração e custo do tratamento. As vias de acesso ao medicamento foram pesquisadas manualmente. Incluíram-se mulheres que receberam ao menos um ciclo de trastuzumabe, por meio do acesso governamental e/ou judicial, no período compreendido de 2007 a 2019. Participaram deste estudo 397 mulheres, com 371 tratamentos completos, sendo 79 (21,3%) paliativo. Houve variação de 1 a 127 ciclos por paciente, sendo que 197 pacientes (53,1%) ficaram entre 16-21 ciclos. Na análise

do acesso observou-se a complexidade e indisponibilidade do tratamento para manutenção dos ciclos, com via judicial ativa. Contudo, verificou-se que, após a disponibilização do medicamento pelo Ministério da Saúde a maioria deixou a judicialização. Discutiu-se os efeitos causados pelo direito de exclusividade de uma empresa farmacêutica, os mecanismos disponíveis para a manutenção da exclusividade, como “evergreening” e as alternativas empregadas para o enfrentamento da exclusividade e busca de soberania nacional, com a criações de parcerias para o desenvolvimento, estabelecidas legalmente, através de Portarias. Apresentou-se um novo cenário com a presença destas parcerias e a entrada no mercado nacional de biossimilares.

O custo total do trastuzumabe no HCFMRP-USP, até junho de 2020, foi de R\$44.029.606,39, incluindo dependentes ou não do SUS. A história do trastuzumabe se encerra, pois atualmente, não há mais privilégios absolutos para a empresa monopolista e como qualquer outro medicamento considerado essencial pela OMS, está disponível pelo SUS.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama, Acesso aos Serviços de Saúde, Judicialização da Saúde, Trastuzumab, Receptor ErbB-2

Abstract

Castro, Aila Mabla Azarias de. **The impact of public policies on access to trastuzumab for the treatment of patients with breast cancer at a University Hospital.** 2020, 100 p. Master's dissertation - Faculty of Medicine, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

The worldwide estimate of 2018 recorded about 9.6 million deaths due to cancer. Breast cancer is the second most incident in the world and, in Brazil, with more than 16,000 deaths in 2017. Breast cancer is a heterogeneous disease and phenotypic subtypes are defined by the expression of estrogen receptors (ER), progesterone receptors (RP) and HER2 protein expression. Tumors that have HER2 overexpression represent 18-20% of invasive breast cancers and are related to greater aggressiveness and potential mortality. Trastuzumab is a monoclonal drug used to treat HER2-positive breast cancer provided by the Ministry of Health since 2013 for adjuvant patients. After analyzing scientific evidence, in 2018, people with visceral metastasis became available. The aim of this study was to describe the use, access and costs of trastuzumab by patients with HER2 positive breast cancer at a public university hospital in the state of São Paulo. This is a retrospective, descriptive and analytical study regarding information from patients with HER2 positive breast cancer. The study collected data on the use of this medicine retrospectively, from the application of the first cycle in 2007, until the end of 2019. Data collection presented several challenges, since part of the oncological care, preparation of drugs at the Chemotherapy Pharmacy, administration at Central de Quimioterapia has no computerized record. The following data collected from the hospital electronic system were analyzed: sociodemographic, clinical and pharmacotherapeutic related to the prescription of trastuzumab, preparation, administration and cost of treatment. The access routes to the medication were searched manually. We included women who received at least one trastuzumab cycle, through governmental and / or judicial access, in the period from 2007 to 2019. 397 women participated in this study, with 371 complete treatments, 79 (21.3%) palliative. There was a variation from 1 to 127 cycles per patient, with 197 patients (53.1%) ranging between 16-21 cycles. In the analysis of the access, it was observed the complexity and unavailability of the treatment to maintain the cycles, with an active judicial route. However, it was found that, after the drug was made available by the Ministry of Health, the majority left the judicial system. The effects caused by the exclusive right of a pharmaceutical company were discussed, the mechanisms available

for maintaining exclusivity, such as “evergreening” and the alternatives used to face exclusivity and search for national sovereignty, with the creation of partnerships for the development, legally established, through Ordinances. A new scenario was presented with the presence of these partnerships and the entry into the national biosimilar market. The total cost of trastuzumab at HCFMRP-USP, up to June 2020, was R\$ 43,029,606,39, including SUS dependents or not. The history of trastuzumab ends, as currently, there are no longer absolute privileges for the monopoly company and like any other medicine considered essential by WHO, it is available through SUS.

Keywords: Breast Neoplasms, Health Services Accessibility, Health’s Judicialization, Trastuzumab, Receptor, ErbB-2

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AC-T	Doxorrubicina, Ciclofosfamida e Docetaxel
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ADIPIC	Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio
APAC	Autorização de Procedimento Alta Complexidade
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CACON	Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
CAP	Coeficiente de Adequação de Preços
CCDA	Citotoxicidade Celular Dependente de Anticorpo
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CIES	Complexo Econômico Industrial da Saúde
CISH	<i>Chromogenic In Situ Hybridization</i>
CMED	Câmara De Regulação do Mercado de Medicamentos
CONASS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DGITS	Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
DRS XIII	Diretoria Regional de Saúde XIII
CP	Consulta Pública
EUM	Estudos de Utilização de Medicamentos
FAEPA	Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
FISH	<i>Fluorescence in situ Hybridization</i>
GECIS	Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor-type 2
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IMC	Índice de Massa Corporal
IPCA	Índice de Preços ao Consumidor Amplo
LPI	Lei da Propriedade Industrial
MCT	Ministério da Ciência e Tecnologia
MS	Ministério da Saúde
NCCTG	<i>North Central Cancer Treatment Group</i>
NSABP	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i>
OMC	Organização Mundial do Comércio
OMS	Organização Mundial da Saúde

ONU	Organizações das Nações Unidas
PD	Progressão de doença
PDP	Parcerias de Desenvolvimento Produtivo
PF	Preço Fabricante
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
PMP	Preço Médio Ponderado
PI	Propriedade Intelectual
PNCT&I	Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação
PNM	Política Nacional de Medicamentos
RE	Receptores de estrógeno
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
RP	Receptores e progesterona
SCTIE	Secretaria De Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SG	Sobrevida Global
SIASG	Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais
SIASUS	Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS
SLD	Sobrevida Livre de Doença
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TCU	Tribunal de Contas da União
TRIPS	<i>Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights</i>
UNACON	Unidades de Assistência de Alta Complexidade

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	6
Resumo 7	
Abstract 9	
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	11
1. Introdução	15
1.1. Terapias-alvo	16
1.2. Tempo de tratamento com trastuzumabe	17
1.3. Assistência terapêutica e incorporação de novas tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS)	18
1.3.1. Acesso ao trastuzumabe para tratamento adjuvante pelo SUS.....	20
1.3.2. Acesso ao trastuzumabe para tratamento paliativo pelo SUS	22
1.4. Propriedade Intelectual e Direitos de Exclusividade	24
1.5. O processo de formação de preços em situação de monopólio ou de exclusividade de oferta	27
1.6. Quem paga a conta.....	31
1.7. Alternativas para o enfrentamento dos gastos com medicamentos inovadores	32
1.8. A composição de preços dos medicamentos no Brasil	34
1.9. Trastuzumabe.....	35
1.10. Objetivos	38
1.10.1. Objetivo Geral	38
1.10.2. Objetivos específicos	38
2. Material e Métodos.....	39
2.1. Tipo de estudo	39
2.2. Sujeitos e local do estudo	39
2.3. Critérios de inclusão	39
2.4. Critérios de exclusão.....	40
2.5. Local de estudo	40
2.6. Procedimentos	41
2.7. Procedimentos para aquisição e o preparo do trastuzumabe para o tratamento das pacientes.....	41
2.8. Esquema posológico dos tratamentos com trastuzumabe	45
2.9. Compartilhamento de ampolas para o preparo das doses	46
2.10. Coleta de dados.....	47
2.10.1. Criação do banco de dados	49
2.10.2. Análise dos dados	52
2.11. Vias de acesso ao trastuzumabe.....	53
2.12. Aspectos éticos	54
3. Resultados e discussão	55
3.1. Das requisições e das preparações de cada unidade de medicamento	55
3.2. Das pacientes e fatores de risco.....	56

3.3.	Do tratamento	58
3.4.	Da via de acesso ao medicamento	60
3.5.	Análise do intervalo entre os ciclos	63
3.6.	Impacto do compartilhamento de ampolas.....	67
3.7.	Análise do impacto financeiro	67
3.8.	Gastos em cada via de acesso	75
3.9.	Gastos individuais: quanto custa o tratamento para cada paciente.....	82
4.	Conclusão	89
BIBLIOGRAFIA		91

1. Introdução

O câncer é resultado de uma divisão celular rápida e descontrolada, que pode ser estimulada através de fatores de crescimento, específicos ou não. Caso eventualmente haja defeito na síntese, na regulação ou no reconhecimento dos fatores de crescimento podem levar ao desencadeamento do câncer¹.

O câncer é uma das causas de maior mortalidade e morbidade, com mais de dezoito milhões de casos novos e mais de nove milhões de mortes por ano.

A estimativa mundial do ano de 2018, apontou que ocorreram no mundo 18 milhões de casos novos de câncer (17 milhões sem contar os casos de câncer de pele não melanoma) e 9,6 milhões de óbitos (9,5 milhões excluindo os cânceres de pele não melanoma). O câncer de mama é o segundo mais incidente no mundo, com 2,1 milhões de casos novos, atrás apenas do câncer de pulmão. É o mais incidente entre as mulheres, afetando 24,2% das mesmas.

A estimativa para o triênio de 2020-2022 prevê para cada ano que ocorram, no total, aproximadamente 625 mil casos novos de câncer (450 mil, sem considerar os casos de câncer de pele não melanoma), sendo 66.280 de casos de câncer de mama. Em 2017, foram 16.724 óbitos por câncer de mama no Brasil².

O câncer de mama é uma doença heterogênea, que se diferencia pela resposta ao tratamento, histologia e prognóstico.

Os subtipos fenotípicos são definidos pela expressão de receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) e a superexpressão do receptor de tirosina quinase, o *Human Epidermal growth factor Receptor-type 2* (HER2), um marcador importante para definição do tratamento, responsável pela duplicação das células epiteliais³.

Pacientes com tumores que possuem superexpressão HER2 representam 18-20% dos cânceres de mama invasivos e estão relacionados à maior agressividade e potencial mortalidade. Porém, o medicamento trastuzumabe (Herceptin®), que se liga à proteína bloqueando a sinalização de proliferação, revolucionou o prognóstico dessas pacientes, mostrando ótimos resultados em Sobrevida Livre de Doença (SLD) Sobrevida Global (SG). A inclusão do medicamento produz aproximadamente 50% de melhora na SLD e 33% na SG⁴.

O tratamento sistêmico pode ser prévio (neoadjuvante), adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia) ou paliativa (quando a doença acomete outros sítios além da mama, da parede

torácica e linfonodos). Modalidades terapêuticas combinadas podem ter objetivo curativo ou paliativo, sendo que todas elas podem ser usadas como tratamento paliativo⁵.

1.1. Terapias-alvo

À medida que a abordagem da terapia local evoluiu, os tipos de tratamento sistêmicos e adjuvantes também evoluíram. Estudos demonstraram que a quimioterapia adjuvante, hormonioterapia e terapias-alvo anti-HER2 reduziram o risco de recorrência e melhorou a sobrevida global⁶.

Segundo Ayres, a amplificação do gene HER2 foi descrita na década de 1980 por Slamon e colaboradores. Apesar de possuir um mau prognóstico, os mesmos pesquisadores perceberam que a superexpressão da proteína HER2 poderia ser um alvo potencial para desenvolvimento de novas terapias⁷.

O primeiro anticorpo a ser aplicado com sucesso no câncer de mama foi o trastuzumabe, e hoje é considerado como um dos medicamentos essenciais para combate ao câncer de mama⁸. O trastuzumabe foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), em setembro de 1998 para pacientes com câncer de mama invasivo que superexpressam o HER-2⁹, seguido de aprovação por órgãos reguladores de outros países, inclusive pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil, em 1999.

Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado, que pode ser utilizado em mono ou poliquimioterapia, em tratamento adjuvante ou paliativo. Apresenta ação no sítio extracelular do receptor HER2¹⁰. Pelo menos cinco ensaios clínicos randomizados com desfecho e magnitude de efeito clinicamente relevantes demonstraram que o uso deste medicamento em mulheres em tratamento adjuvante promove uma redução no risco de recidiva da ordem de 25% a 52% nestas pacientes¹¹.

Em um acompanhamento médio de 65 meses de 3.222 mulheres em tratamento adjuvante para câncer de mama, as taxas de SLD estimadas em 5 anos foram de 75% entre os pacientes que receberam o esquema quimioterápico Doxorubicina, Ciclofosfamida e Docetaxel (AC-T) e 84% entre aqueles que receberam o mesmo esquema quimioterápico, com a adição de trastuzumabe por aproximadamente 1 ano¹².

Conforme Haddad, o *North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) Intergroup N9831* e o *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)*, comparando uma sequência de antracíclico seguido de taxano (por exemplo, Paclitaxel) associado ou não ao trastuzumabe, reportaram, no grupo que recebeu o anticorpo, uma melhora de 33% na

sobrevida global após uma média de seguimento de dois anos, em mulheres em tratamento adjuvante. Em quatro anos, houve um aumento de 89 para 93% na sobrevida global (HR 0,63 [intervalo de confiança de 95% 0,49-0,81]) e de 73 para 86% na sobrevida livre de doença (HR 0,49 [intervalo de confiança de 95% 0,41-0,58]).

Em casos de câncer de mama metastático, o trastuzumabe como agente único pode produzir taxas de resposta superiores a 35%. Em adição à quimioterapia, os resultados positivos e benefícios se elevam.

O trastuzumabe em combinação com esquemas padrões de quimioterapia (paclitaxel, docetaxel ou doxorrubicina associado a ciclofosfamida) obteve taxa de resposta de 50 a 84%, com aumento no tempo para progressão e sobrevida, quando em comparação com o mesmo esquema sem trastuzumabe¹³.

Associado ao benefício de SG, o trastuzumabe também foi associado com o risco de cardiotoxicidade, de 6 a 9%, quando em monoterapia, principalmente redução da fração de ejeção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca congestiva, requerendo o monitoramento cardíaco e maior cautela quando a paciente já obteve tratamento com antraciclinas^{14, 15}.

O pertuzumabe (Perjeta®) também é um anticorpo monoclonal que se liga ao domínio extracelular do receptor HER2 e complementa a ação do trastuzumabe (promove o duplo bloqueio de HER2), por isso é indicado o uso combinado de pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel para pacientes com câncer de mama metastático HER2 positivo (HER2+) que não receberam terapia anti-HER2 ou quimioterapia prévia para doença metastática. Enquanto o trastuzumabe inibe a sinalização de HER-2 e ativa a citotoxicidade celular dependente de anticorpo (CCDA), o pertuzumabe inibe a dimerização e sinalização do HER-2 e também ativa a CCDA. Essa inibição dupla oferece maiores benefícios clínicos¹⁰.

No câncer de mama metastático, o trastuzumabe pode ser utilizado em monoquimioterapia paliativa ou associado com pertuzumabe. Na combinação com quimioterapia, pode ser associado a paclitaxel, docetaxel, cisplatina, carboplatina, gencitabina, vinorelbina, capecitabina, 5-fluoruracila, doxorrubicina, epirubicina, ciclofosfamida, metotrexato, entre outros¹⁶.

1.2. Tempo de tratamento com trastuzumabe

O tempo padrão de tratamento com trastuzumabe para o tratamento adjuvante, é de 1 ano (17 ciclos, 1 a cada 21 dias). Em 2013, Goldhirsch *et al* compararam 1 ano de tratamento versus 2 anos, para a verificação do tempo ideal.

O estudo não demonstrou que 2 anos de tratamento fossem mais eficazes do que 1 ano, permanecendo o tratamento padrão o mais indicado¹⁷.

Enbavy *et al* compararam um tratamento adjuvante de 9 meses versus 12 meses. O objetivo foi comparar a Sobrevida Livre de Doença e tolerabilidade. O estudo mostrou que 9 meses de tratamento é mais custo-efetivo que o padrão¹⁸.

Já o estudo PHARE, em 2019, comparou o tratamento padrão com um tempo ainda menor, 6 meses de tratamento, para verificar a não inferioridade. O PHARE não demonstrou a não inferioridade, indicando que a duração padrão do tratamento adjuvante deve permanecer por 12 meses¹⁹.

Portanto, a duração do tratamento está em constante discussão e deve ser considerado que nem todas as pacientes são iguais e a indicação deve ser individualizada. Atualmente o tempo padrão de tratamento para pacientes com câncer de mama inicial ou localmente avançado continua sendo 1 ano de tratamento.

Para tratamento paliativo em pacientes com câncer de mama metastático, o tratamento deve ser realizado até a progressão de doença (PD) ou toxicidade limitante²⁰.

1.3. Assistência terapêutica e incorporação de novas tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define, de forma abrangente para a pesquisa, Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM) o processo de medicamentos como "a prescrição, aquisição, distribuição, e uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase especial sobre as consequências médicas, sociais e econômicas resultantes"²¹.

A lei 12.401 de 28 de abril de 2011, que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS, define que a incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são de responsabilidade do Ministério da Saúde (MS), e conta com a assessoria da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC). A incorporação, exclusão ou alteração são efetuadas após processo administrativo, que deverá ser concluído em até 180 dias, podendo ser prorrogado por mais 90 dias, quando houver justificativa. Esta lei também inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração a eficácia, acurácia, efetividade e

segurança da tecnologia, e também a viabilidade econômica, comparando os benefícios e os custos em relação às tecnologias já existentes²².

O decreto 7.646 de 21 de dezembro de 2011 regulamenta as competências, composição e funcionamento da CONITEC²⁰.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente e integrante da estrutura regimental do MS. É composta pelo Plenário e pela Secretaria Executiva. O Plenário é o fórum responsável pela emissão de relatórios e pareceres conclusivos destinados a assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração, pelo SUS, de tecnologias em saúde, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). A gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), que considera as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

As recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições da consulta pública são analisadas e também fazem parte do relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário da SCTIE para a decisão final, que pode solicitar audiência pública para auxiliar sua decisão.

Se incorporada, a nova tecnologia tem um prazo de 180 dias para a efetiva oferta à população^{20, 23}.

O MS e as Secretarias Estaduais de Saúde (SES) não padronizam medicamentos quimioterápicos, o fornecimento é de responsabilidade do hospital habilitado em Oncologia, cabendo à unidade hospitalar a aquisição e fornecimento dos medicamentos padronizados na instituição e também codificar e registrar o respectivo procedimento de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) para faturamento.

Porém, o MS também adquire certos medicamentos oncológicos para atendimento da Política Nacional de Atenção Oncológica, como o imatinibe, dasatinibe e nilotinibe para leucemia mieloide crônica, rituximabe para linfoma difuso e folicular e o trastuzumabe, como veremos nos tópicos a seguir²⁴.

Apesar de ter sido aprovado pela ANVISA em 1999, até 2013 o trastuzumabe não estava disponível no SUS e poderia ser adquirido somente através de recursos próprios ou via judicialização^{14, 20}.

1.3.1. Acesso ao trastuzumabe para tratamento adjuvante pelo SUS

Conforme Relatório de Recomendação da CONITEC, foi realizada uma busca ativa por evidências científicas que embasassem a incorporação do medicamento trastuzumabe para atendimento às pacientes em tratamento neoadjuvante ou adjuvante^{14, 25}.

O desfecho primário avaliado pelos estudos foi o Tempo de Sobrevida Livre de Doença, definido como o tempo, a partir da randomização, para o primeiro aparecimento de qualquer um dos seguintes eventos: recorrência de câncer de mama; câncer de mama contralateral; um segundo câncer primário; ou morte por qualquer causa. A incorporação do trastuzumabe foi avaliada quanto ao benefício adicional em termos de SLD e SG em relação à quimioterapia padrão já disponibilizada no SUS. Conforme o relatório, os resultados demonstram eficácia do trastuzumabe em termos de sobrevida livre de doença com a observação em mulheres com câncer de mama inicial HER2 positivo. As taxas estimadas de sobrevida livre de doença em cinco anos foram de 84% entre pacientes que receberam quimioterapia adjuvante com trastuzumabe e 75% entre os pacientes que não receberam o trastuzumabe¹⁴.

Em tratamento adjuvante, o uso de trastuzumabe reduz em 25% a 52% o risco de recidiva. Em pacientes em tratamento paliativo, quando em combinação com quimioterápicos (paclitaxel, doxorrubicina, docetaxel e ciclofosfamida), o risco de progressão diminui em 50%, comparando com o uso de quimioterapia isolada²⁵.

No entanto, alguns efeitos adversos relevantes atribuídos ao uso de trastuzumabe foram observados, como o aumento da incidência de recorrência da neoplasia no Sistema Nervoso Central (SNC) e a toxicidade cardíaca. Esses efeitos, somados aos custos diretos e indiretos, devem ser balanceados pelos gestores durante o processo de tomada de decisão a respeito da incorporação deste medicamento no SUS.

Além das evidências científicas, a CONITEC avaliou também a viabilidade econômica. Para a apresentação de 440 mg, considerando o “Preço Fabricante” sem Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços (ICMS), o preço no Brasil era 62% superior à média internacional. Se considerar o valor de ICMS, essa taxa sobe para 97%. Ainda, foi verificado que o medicamento era comercializado apenas na apresentação de 440 mg,

enquanto que em 15 dos 17 países pesquisados, havia também a comercialização da apresentação de 150 mg.

Com estes resultados positivos e após a análise da consulta pública, os membros da CONITEC decidiram recomendar a incorporação do medicamento trastuzumabe para o câncer de mama inicial e o medicamento pode ser incorporado na lista de fornecimento do Sistema Único de Saúde (SUS)¹⁴.

A Portaria SCTIE-MS N.º 18 e 19, de 25 de julho de 2012, tornou pública a decisão de incorporar o medicamento trastuzumabe no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento do câncer de mama localmente avançado e câncer de mama inicial, respectivamente, com as seguintes condicionantes^{26, 27}.

- a) Redução do preço;
- b) Exigência de exame molecular - *Fluorescence in situ Hybridization* (FISH) ou *Chromogenic In Situ Hybridization* (CISH) - para confirmação do status HER2 em tumores com expressão imunohistoquímica com resultado de 2+ e 3+;
- c) Disponibilização, por parte do fabricante, de apresentações de 60 mg e 150 mg do medicamento;
- d) Monitoramento dos resultados clínicos da utilização do medicamento nos hospitais integrantes do SUS habilitados na alta complexidade em oncologia; e
- e) Cumprimento das diretrizes diagnósticas e terapêuticas do Ministério da Saúde.

A partir da incorporação, o Ministério da Saúde (MS) iniciou o processo de compra e a organização da distribuição a partir dos critérios já definidos na incorporação. Foi aprovada a Portaria nº 73, de 30 de janeiro de 2013, que inclui procedimentos na tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS e estabeleceu o protocolo de uso do trastuzumabe na quimioterapia do câncer de mama HER2+ inicial e localmente avançado:^{26, 27, 28}

Desde 2013, a aquisição e o fornecimento de trastuzumabe às Secretarias Estaduais de Saúde para o tratamento do câncer de mama localmente avançado e câncer de mama inicial ocorrem de forma centralizada através do MS. Foi definido que os Hospitais Integrantes do SUS habilitados na alta complexidade em Oncologia devem manter a Secretaria Estadual de Saúde (SES) atualizada em relação ao número de doentes em tratamento e aos dados do consumo, para garantirem o acesso regular ao medicamento, que é fornecido na apresentação de 150 mg^{27, 28}. Desde o ano de 2009 até a implantação do fornecimento via MS em 2013, as pacientes adjuvantes do estado de São Paulo obtinham a apresentação de 440 mg de

trastuzumabe através de programa estadual, um dos poucos estados a fornecer esse medicamento até então. Para pacientes residentes em estados que não forneciam o trastuzumabe, o acesso dava-se exclusivamente por judicialização.

1.3.2. Acesso ao trastuzumabe para tratamento paliativo pelo SUS

Em estados em que a Secretaria Estadual não oferecia o trastuzumabe através de programas estaduais, pacientes com câncer de mama HER2+ metastático tinham que obter o medicamento via judicial ou por Processo Administrativo, através da Resolução SS-54, de 11 de maio de 2012^{25, 29}.

Foi observado que o número de demanda judicial permanecia alta, pois essas pacientes continuavam sem acesso ao medicamento. Ainda, notou-se que o valor pago pelo medicamento adquirido para atendimento das demandas judiciais era superior ao valor negociado com o MS para atendimentos das pacientes com câncer de mama inicial ou localmente avançado. Em 2015, era 21,70/mg para o 440mg enquanto o de 150 mg era 6,80/mg.

Diante do exposto, em Ofício do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), foi solicitado que a CONITEC avaliasse a incorporação do fornecimento de trastuzumabe fosse avaliada, pois há indicação em bula para o referido uso²⁵.

Em abril de 2012, em Relatório de recomendação da CONITEC, os dados disponíveis foram considerados insuficientes para a incorporação do trastuzumabe para pacientes com câncer de mama metastático. Por mais duas vezes a incorporação não foi recomendada pela CONITEC, sob a justificativa de metodologia fraca dos relatórios apresentados e questionamento sobre os locais das metástases dos casos incluídos nos estudos¹⁶. Até que, através no relatório nº 287 de agosto/2017, os membros da CONITEC sugeriram a incorporação do trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2+ metastático em primeira linha de tratamento, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ficando nestas Diretrizes preconizada, em uso isolado ou associado, 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.

As pacientes precisam também atender as seguintes condições:

- a) Ausência de doença cardíaca sintomática;
- b) Fração de ejeção cardíaca igual ou superior a 55% demonstrada no mês anterior ao início da quimioterapia com trastuzumabe;

- c) Comorbidade (s) compatível (eis) com expectativa de vida para além de 6 meses²⁰.

Assim, as Portarias 04, de 23 de janeiro de 2018 e 19 de 3 de julho de 2018, vieram regulamentar a distribuição, pela SES e a compra do trastuzumabe centralizada no Ministério da Saúde e aprovação das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama^{16, 27}.

No estado de São Paulo, antes da recomendação da CONITEC pela incorporação do trastuzumabe para pacientes com câncer de mama metastático, o medicamento já era fornecido através de Programa estadual, via Secretaria Estadual de Saúde (SES) desde 2014.

Desta forma, os hospitais do Estado de São Paulo possuíam, até o primeiro semestre de 2018, três formas de fornecimento de trastuzumabe, sendo (Figura 1):

- a) **Tratamento neo/adjuvante:** fornecimento pelo Ministério da Saúde de frascos de 150mg para pacientes com câncer de mama localmente avançado e câncer de mama inicial, através das Portarias 18 e 19 de 25 de julho de 2012.
- b) **Tratamento paliativo:** fornecimento pela SES de frascos de 440mg para pacientes com estágio clínico IV. Essas pacientes migraram para o fornecimento via MS, através das portarias 04 e 19 de 3 de julho de 2018.
- c) **Pacientes atendidas por via judicial:** pacientes que não se enquadram em nenhuma via de fornecimento. As enquadrantes, migraram para o acesso via Portarias 04 e 19 de 3 de julho de 2018.

A Figura 1 abaixo mostra as vias de acesso disponíveis no SUS em função do tempo, no estado de São Paulo.

Figura 1: Linha do tempo das vias de acesso do trastuzumabe no Estado de São Paulo

Via de acesso ao trastuzumabe												
2007 a 2008	2009		2010 a 2012	2013		2014		2015 a 2017	2018		2019	
	1º sem	2º sem		1º sem	2º sem	1º sem	2º sem		1º sem	2º sem	1º sem	2º sem
		Adjuvância										
					Adjuvância							
							Paliativo					
										Paliativo		
Judicial												
	Secretaria Estadual de Saúde											
	Ministério da Saúde											

Fonte: Portaria Conjunta nº 19⁵, Conitec (2012)¹⁴, Conitec (2017)²⁰

*Sem = semestre

1.4. Propriedade Intelectual e Direitos de Exclusividade

Ao longo da História, inventores foram sempre prestigiados principalmente quando sua arte trazia transformações fossem sociais, culturais, tecnológicas, financeiras. No mundo moderno pós Revolução Industrial invenções tecnológicas vêm revolucionando o modo de “viver” dos seres humanos. A sociedade anseia por novas descobertas e aparenta não se satisfazer, sempre em busca do novo.

Atualmente as invenções se tornaram processos de prospecção de novos “produtos” onde atuam corporações que contratam inventores que inventam. Às invenções ou propriedade intelectual (PI) ou propriedade industrial foi dado o devido crédito de forma a estimular a busca por aprimoramento intelectual e produtivo.

Já em 1809 o Brasil havia adotado a primeira lei sobre propriedade industrial e a proteção patentária era contemplada na legislação nacional. Em 1945 cessaram a proteção para áreas farmacêutica e alimentícia desde que produtos, mas poderiam ser patenteados processos pertinentes. De 1969 a 1996 ficou excluída a solicitação e concessão de patentes para toda a área farmacêutica. Em 1996 foi criada a Lei nº 9.279, que regula direitos e obrigações relativos à propriedade Industrial.

A decretação desta Lei foi demandada pelo Acordo sobre os Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (ADIPIC) ou *Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights* (TRIPS) que passou vigorar em janeiro de 1995 e exigiu dos países membros o direito à proteção patentária estabelecida na legislação de cada país, negociada na Rodada do Uruguai que culminou na formação da Organização Mundial do Comércio (OMC).

Este Acordo se tornou o principal tratado mundial voltado à comercialização de produtos que deu direito à proteção da propriedade intelectual atual. A proteção se tornou compulsória em todas as áreas que envolvem inovação tecnológica e os países membros que não cumprissem as demandas ou violassem os direitos da proteção patentária estariam sujeitos às sanções de alcance internacional.

Em virtude de contestações e novas discussões sobre os impactos da proteção patentária a produtos envolvendo a área de saúde e os impactos em saúde pública estabeleceu-se a Declaração de Doha e Saúde Pública (2001). Assim, o Acordo TRIPS/Declaração de Doha definiu, para países em diferentes condições de desenvolvimento econômico, novos prazos além dos definidos como períodos de transição inicialmente de 10 anos (venceu em

final de 2005) renegociáveis por alguns países de baixa e média renda para 25 anos (vence em 2021) e de 33 anos (vence em 2028)^{30, 31, 32}.

Exemplificando, os países do continente africano organizados por regiões estão atualmente discutindo uma parceria, o *Trans Pacific Partnership*, para buscar melhores soluções para o enquadramento dos países em condições de melhor proteção da saúde pública e a consolidação de programas que garantam medicamentos essenciais às populações que vivem em condição pandêmica de infecção pelo Human Immunodeficiency Virus (HIV), cujo tratamento requer medicamentos de custo elevado causando alto impacto para estes países.

O Brasil optou por não utilizar este período de adaptação às novas regras, entre outros motivos devido a consolidação de sua política de medicamentos, vinculada a questão do direito universal da população a assistência à saúde, inclusive a assistência farmacêutica³³. Também visava ampliar sua capacidade produtiva de medicamentos de inovação tecnológica e custo elevados, com investimentos em recursos humanos qualificados e tecnologias avançadas.

Consequentemente, em 2001, o Brasil solicitou licenciamento compulsório à OMC, em conformidade com o acordo TRIPS/Declaração de Doha e Saúde Pública, para a produção, uso ou importação de nelfinavir, um antirretroviral da Roche, argumentando a respeito da política de medicamentos no Sistema Único de Saúde (SUS) que fornece medicamentos, incluídos os antirretrovirais, após a inclusão destes na Rename e a busca por menores preços. Os Estados Unidos apresentaram queixa à OMC em desacordo às intenções brasileiras e a retiraram somente após um acordo do Brasil com a Roche, que concordou em reduzir preços³⁴.

Outros casos brasileiros se sucederam. Enquanto referência mundial para o cuidado das pessoas infectadas com HIV e com AIDS, o Brasil recorreu a solicitação de licenciamento compulsório para o Kaletra® (lopinavir+ritonavir) da Abbott e o Stocrin (efavirenz) da Merck®. Não foi o pioneiro neste tipo de solicitação à OMC, sendo precedido pelo Canadá, Itália e Tailândia.

O Acordo TRIPS/Declaração de Doha com a proteção patentária absoluta e prolongada por 20 anos para medicamentos essenciais à saúde das pessoas, mantém significativa parcela da população mundial e mesmo nacional à distância, para não dizer “a ver navios” dos avanços tecnológicos alcançados pelo domínio de técnicas como as biotecnológicas que elaboraram medicamentos biológicos revolucionários capazes de tratar somente aqueles que tem acesso privado (pagamento particular ou por convênios) ou

eventualmente público (programas de Governo que garantem o acesso à população com base em protocolos ou diretrizes específicas)³⁵.

Medicamentos presentes no mercado mundial de longa data são ofertados a preços baixos, pois custos de produção destes medicamentos não impactam na sua precificação. Apesar disso consomem parte significativa dos gastos em saúde, chegando a representar de 10 a 20% das despesas com saúde em países desenvolvidos, e mais de 50% nos países em desenvolvimento. Quando os preços são excessivamente elevados provoca a exclusão de milhões de pessoas devido à falta de acesso. Os preços elevados podem comprometer políticas públicas de saúde, mesmo as mais sólidas, de países desenvolvidos como o Canadá, Reino Unido, Austrália.

Ofertar medicamentos necessários, eficazes e seguros tem sido preconizado pela Organização Mundial de Saúde desde 1970, que vem elaborando bienalmente lista sugestiva de medicamentos essenciais para atender a maioria absoluta das necessidades, portanto prioritárias de uma população³⁶. No Brasil, esta lista norteia eventualmente a elaboração da Rename (Relação Nacional de Medicamentos). Os objetivos e mecanismos envolvendo a Rename foram alterados através da alteração da Lei 8080 (Lei 12.401 de 04.2011) e do Decreto 7508 do mesmo ano para definir os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde, incluídos os medicamentos popularmente conhecidos como “de alto custo”, concomitante à criação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) através do Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011, responsável pela elaboração de Relatórios de Recomendação para potenciais tecnologias ou produtos terapêuticos, incluindo análises de impactos econômicos do item em pauta^{23, 37}.

No Brasil, um elenco de medicamentos de preço elevado formado por aqueles que fazem parte do atualmente conhecido Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (anteriormente chamado de Medicamentos de Dispensação Excepcional), antirretrovirais e medicamentos oncológicos impactam fortemente no financiamento da saúde consumindo volumes substanciais de recursos financeiros disponíveis. De 2009 a 2016 os gastos com compra de um elenco selecionado de medicamentos devido a direitos de exclusividade triplicaram: a partir de 2009, as compras, em suas diferentes formas farmacêuticas e apresentações, representaram mais de R\$1 bilhão por ano. Em 2016, as despesas praticamente triplicaram, chegando a R\$3,2 bilhões³⁸.

1.5. O processo de formação de preços em situação de monopólio ou de exclusividade de oferta

A eficácia relativa dos novos produtos farmacêuticos biotecnológicos frente às inúmeras condições clínicas muitas vezes raras ou recém descobertas e potencialmente letais em passado recente, tem permite à sociedade vislumbrar melhorar a qualidade de vida das pessoas, reduzir a morbimortalidade, prolongar o tempo de vida com maior qualidade, etc. Por outro lado, permite que parte do mercado farmacêutico comemore vislumbrando os retornos financeiros garantidos pela OMC (Acordo WTO/TRIPS) pelo direito patentário de exclusividade por 20 anos pelo menos, tempo as vezes maior do que o tempo de prateleira do medicamento no mercado, geralmente substituído por outro inovador. Estes novos produtos além de exclusivos são resultado de tecnologias inovadoras e extremamente caras de poucas empresas mundiais. Devido a exclusividade de direito e de oferta estas empresas farmacêuticas podem praticar os preços que lhe convém, muito além do retorno financeiro do investimento. Esta prática vai na contramão do acesso para a população e a impossibilidade de concorrência não estimula novos investidores.

De maneira peculiar, o Brasil tem sido indicado como um país que concede poucas patentes, e quando as concede o faz após longo período de análise. O trabalho de Correa (2011), buscou patentes farmacêuticas concedidas na Índia, África do Sul, Colômbia, Argentina e Brasil e observou que na Argentina foram concedidas 951 patentes no período de 2000 a 2007, na Índia 2.347 de 2005 a 2008, na África do Sul 2.442 somente em 2008, enquanto que no Brasil foram concedidas 278 patentes de 2003 a 2008^{38, 39, 40}.

A explicação parcial para esta diferença seria que de 2.964 pedidos analisados, 60% das solicitações brasileiras são patentes secundárias que foram retiradas ou abandonadas antes da análise, comparado com 27% da Índia. A solicitação de patentes secundárias, ou seja, aquelas que não envolvem o produto farmacêutico inovador, mas alterações na apresentação do produto representam “truques” das empresas farmacêuticas (patentes secundárias) para estender o período de exclusividade de um produto sob proteção patentária primária⁴¹.

No Brasil, o tempo para conceder uma patente pode ultrapassar 10 anos e o tempo médio de patentes farmacêuticas tiveram tempo médio de análise de 08 anos⁴⁰. Este tempo longo pode ser reflexo do mecanismo de maximização de exclusividade vislumbrado pelas empresas farmacêuticas mundialmente (gestão do ciclo de vida) através de mecanismo conhecido como “*evergreening*”, ou seja, a solicitação de patentes para desenvolvimentos discretos na formulação ou na molécula (“*me too*”) que garantem maior tempo de exclusividade.

Um fato importante a considerar foi que o Brasil dentre muitos países, ao decretar a Lei da Propriedade Industrial (LPI) em 1996 para atender exigências do acordo TRIPS da OMC, estabeleceu o mecanismo “pipeline” de revalidação retroativa de patentes concedidas no exterior, aceitando mais do que o exigido pelo Acordo (TRIPS plus). Calcula-se que em torno de 1200 pedidos de patentes foram realizados no início da vigência da Lei. *Hasenclever et. al.* (2010) mostraram que 340 medicamentos obtiveram direito patentário por “mecanismo pipeline”⁴².

Reunindo os mecanismos de “pipeline” e “evergreening”, os reflexos são devastadores pois agem contra os interesses da saúde pública. Eles bloqueiam o surgimento de concorrência por parte de outras empresas, novas empresas e as que atuam na produção de genéricos, além de excluírem a população brasileira, no caso, dos estudos previamente realizados.

Além disso, há de se considerar os efeitos do processo de judicialização da saúde que criou mecanismos que estimularam a busca frenética por medicamentos, muitos recém-saídos no mercado, sem a devida comprovação de eficácia e segurança, sem estudos adequados em situação real de uso por pacientes, alguns até sem registro na ANVISA, exponencialmente mais onerosos que cloroquina e ivermectina para pacientes com Covid 19, estimulados por empresas farmacêuticas e médico-hospitalares, escritórios de advocacia ^{42, 43}.

Atualmente, é obrigatório o registro do medicamento na ANVISA para ser pleiteado seja por judicialização ou comercialização, mas não requer que o produto farmacêutico seja patenteado no Brasil. A existência de um pedido de patente é suficiente para bloquear a concorrência devido à incerteza jurídica instalada no caso de “patente com exame pendente”.

Assim, medicamentos sem patente concedida embora pendente, no Brasil, mas registrados na ANVISA podem ser comercializados com absoluta exclusividade.

Alguns casos foram analisados pelo documento Paradoxo das Patentes⁴⁰:

- a) Tenofovir - sem patente, muitos anos de monopólio de facto e preços elevados
- b) Darunavir - patente primária concedida e abandonada pela empresa, que usa pedidos de patente secundárias pendentes para bloquear a concorrência de genéricos
- c) Sofosbuvir - medicamento inovador e tratamento de alto custo em “monopólio de facto”
- d) Glatiramer - sem patentes concedidas, mas sem concorrência

Alguns detalhes merecem divulgação para ilustrar os mecanismos descobertos e praticados pelas empresas detentoras de direito de exclusividade ou monopólio de produção.

O antiretroviral tenofovir foi comercializado com exclusividade para o Ministério da Saúde pela empresa Gilead de 2003 a 2010, mesmo havendo alternativa genérica no mercado internacional desde 2006. Nunca houve qualquer patente concedida no Brasil, mas haviam pedidos de patente aqui depositados pendentes de decisão, neste caso todas secundárias, que impediram a empresa da Índia que produzia o genérico de entrar no mercado brasileiro. A primeira compra do Ministério da Saúde de 3,6 milhões de comprimidos de tenofovir da Gilead em situação de exclusividade, custou USD 0,75 por comprimido, enquanto as versões genéricas disponíveis no mercado internacional eram negociadas a USD 0,13.

O darunavir, também antirretroviral, tem pedidos de patente pendentes que servem para bloquear a concorrência no Brasil. O pedido de patente inicial foi depositado no Brasil em 1996, sendo concedida em 2007, enquanto seu uso foi incorporado pelo SUS em 2008. A patente primária foi abandonada em 2011, mas existem 18 pedidos relacionados ao fármaco que foram parte rejeitados ou arquivados e outros pendentes. Cria-se um cenário jurídico que impede a concorrência e desde 2008 a Jansen Cilag vende praticamente com exclusividade para o Brasil. Em 2016 as compras de darunavir, sem patente, consumiram R\$ 3.232.800,00 e em 2017 para atender 14.500 pessoas foram gastos praticamente US\$ 44 milhões, sendo que US\$ 27,6 milhões destes poderiam ser economizados ao comprar a versão genérica³⁸.

O sofosbuvir é indicado para o tratamento da hepatite C, com patente inicial solicitada em 2001. Existem 15 solicitações de patente, mas nenhuma concedida, mas desde 2015, quando foi incorporado tem consumido recursos da ordem de US\$ 180 milhões anuais para a compras em situação de exclusividade da Gilead. Um tratamento de 12 semanas nestas condições consome US\$ 4200,00 (comprimido a US\$50,00) enquanto com a versão genérica seria em torno de US\$185,00. O Brasil gastou com o sofosbuvir R\$ 510.497.419,08 em 2015 e R\$721.617.868,83 em 2016.

Quanto ao glatiramer foram identificados pela equipe do Acessiba 5 pedidos de patentes no Brasil, sem nenhuma concessão até o momento: dois foram depositadas pela Yeda Research and Development Co., dois pela Teva Pharmaceuticals e um pelo Dr. Reddy Laboratórios. O pedido mais antigo é da Yeda em 1995, mas a Teva adquiriu os direitos da Yeda em 1987. Entre rejeições de pedidos, contestações e aspectos administrativos não ocorreu a finalização de nenhuma das solicitações. Enquanto se aguarda, a Teva tem fornecido o glatiramer com exclusividade para o mercado brasileiro desde 2010. De 2010 a 2016 o Brasil gastou R\$642.877.536, 87 com este medicamento.

Pode-se perceber que a maioria dos medicamentos que fazem parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF 1 A e 1 B) estão no mercado brasileiro ainda em condições de exclusividade. Um estudo verificou o consumo de recursos financeiros com os 10 mais onerosos ao orçamento da saúde pertencentes a programas de Aids e oncológicos e componente especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF 1 A e CEAF 1 B) discriminados abaixo para o período de 2007 a 2016.

Os 10 fármacos com maior gasto de um conjunto de 4 grupos: CEAF 1A; CEAF 1B; Antirretrovirais (ARV) e oncológicos foram elencados para análise de um período de 10 anos (2007-2016):

- a) (CEAF 1 A): Adalimumabe, etanercepte, sofosbuvir, alfapeginterferon 2 a e 2 b, glatiramer, Imiglucerase, rituximabe, daclatasvir, sirolimo.
- b) (CEAF 1B): deferasirox, goserrelina, alfadornase, hidróxiuréia, deferiprona, bromocriptina, lanreotida, penicilamida, danazol, tolcapona.
- c) (ARV): lopinavir/ritonavir, raltegravir, darunavir, enfuvirtida, dolutegravir, fosamprenavir, etravirina, abacavir, didanosina, maraviroque.
- d) Oncológicos: Trastuzumabe, dasatinibe, nilotinibe, sunitinibe, cetuximabe, l-asparaginase, sorafenibe, abiraterona, erlotinibe, cladribina.

Alguns foram apresentados anteriormente, mas alguns grupos merecem comentários, e a exposição dos valores totais consumidos de 2007 a 2016, considerando que parte deles tem incorporação recente:

- a) CEAF 1 A: R\$ 11.799.045.250,86;
- b) CEAF 1 B: R\$ 1.019.132.157,88;
- c) ARV: R\$3.987.687.980,53;
- d) Oncológicos: R\$ 2.375.669.745,50;
- e) Trastuzumabe: 1.582.451.429,11 (66,61%)

Os valores consumidos somente em 2016 mostram a grandeza das cifras, com incrementos ano a ano nos gastos.

No ano de 2016, observa-se que ocorreram modificações na lista que indica rotatividade e a incorporação de novos anticorpos monoclonais:

- a) CEAF 1: sofosbuvir, adalimumabe, etanercepte, daclatasvir, glatiramer, entecavir, rituximabe, golimumabe, tocilizumabe, natalizumabe;
- b) CEAF 1B: deferasirox, alfadornase, goserrelina, lanrerotida, hidróxiureia, deferiprona, bromocriptina, danazol, tolcapona, iloprostá;

- c) ARV: dolutegravir, raltegravir, maraviroque, darunavir, tipranavir, fosamprenavir;
- d) Oncológicos: trastuzumabe, dasatinibe, nilotinibe, cetuximabe, sunitinibe, exemestanogefitinibe, ciclofosfamida, vemurafinibe, erlotinibe

Os gastos com estes medicamentos em 2016 alcançaram:

- a) CEAF 1 A: R\$2.402.837.432,08;
- b) CEAF 1 B: 146.061.932,32;
- c) ARV: 264.507.574,59;
- d) Oncológicos: 498.999.332,41;
- e) Trastuzumabe: R\$374.003.094,00 (74,9% dos oncológicos).

Dentre os grupos, destaca-se os gastos com o grupo CEAF 1 A, que incluem os inibidores e os umabes, entre os oncológicos o trastuzumabe, o medicamento em análise neste estudo, consumindo 3/4 dos recursos dos oncológicos em 2016 e 2/3 no total da década (2007-2016) (incorporado somente em 2013), quando começaram as compras centralizadas pelo Ministério da Saúde.

Em meados de 2017, foi incorporado o trastuzumabe para o tratamento de pacientes com câncer de mama HER2+ com metástase, exceto óssea e SNC, assim os gastos com o trastuzumabe devem estar aumentando e se manter elevados, pois os casos metastáticos são mantidos continuamente com ciclos de tratamento, até que se estabeleça alguma condição para a retirada do trastuzumabe. A Roche continuou a venda para o Ministério da Saúde com exclusividade até 2017, ano que se tornou parceira de uma PDP.

O fato é que o sistema de propriedade industrial tem sido intensamente utilizado pelas indústrias farmacêuticas. Estudos mostram que as patentes são mais importantes para a indústria farmacêutica na apropriação dos benefícios da inovação se comparada a outras indústrias de alta tecnologia⁴⁴.

1.6. Quem paga a conta

Considerando as críticas e apoios aos diferentes gestores federais que governaram o país desde o estabelecimento compulsório do acordo TRIPS em 1996, muitas mudanças ocorreram nestes quase 25 anos. Grandes avanços em procedimentos e medicamentos e a possibilidade de se usufruir das regras estabelecidas na Constituição brasileira abriram a oportunidade para se pleitear direito à saúde individualmente. Com os pronunciamentos favoráveis dos juízes a partir de processos judiciais parte dos cuidados da saúde passaram a ser pagos por ordens emanadas dos tribunais. Os cumprimentos das ordens judiciais de

imediatamente absorveram recursos “inexistentes” de municípios, estados e da União. Atualmente há clareza de que o financiamento do cumprimento de demandas judiciais se dá pelos três níveis de governo, mas também é inequívoco que o cumprimento de certas demandas leva municípios à falência^{35, 42, 43, 45}.

As mudanças estabelecidas através do Decreto 7.508 de 2011 tinham como alvo principalmente os medicamentos de custo elevadíssimo, com a introdução de norteamientos que pudessem em parte estancar a sangria de recursos financeiros despropositadamente, sem comprometer a inserção de medicamentos inovadores com eficácia comprovada, obtido a um preço mais justo⁴⁶.

Os medicamentos de uso hospitalar, como os medicamentos para o tratamento oncológico, são financiados por repasses pelo Ministério da Saúde para as ações de Média e Alta Complexidade, como a Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC)⁴⁷. Dessa forma, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) possui um orçamento anual para custeio próprio e específico para insumos, sendo a aquisição dos medicamentos de sua responsabilidade via UNACONs e CACONs. Todavia, é importante observar que alguns medicamentos para o tratamento oncológico passaram a ser de aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde, como os iníbes e umabes, buscando melhor poder de negociação com redução de preços. O Ministério da Saúde seria responsável pela aquisição, distinto do financiamento total ou parcial das necessidades da saúde, através de repasses.

1.7. Alternativas para o enfrentamento dos gastos com medicamentos inovadores

O licenciamento compulsório é uma alternativa para se resolver questões de saúde pública fundamentais, uma ressalva mantida no Acordo TRIPS/Declaração de Doha para combater crises locais ou nacionais, que pode ser requisitado em qualquer momento por qualquer membro da OMC. Também pode ser percebido como uma forma de confrontar o preço abusivo da exclusividade da oferta, mas depende de capacidade tecnológica instalada no país que solicita. Um país pode ter necessidade do item, medicamento ou outro, por problema de saúde pública, mas pode não ter capacidade tecnológica, assim o licenciamento compulsório pode favorecer aqueles tecnologicamente desenvolvidos.

Com o desenvolvimento tecnológico fortalecido pelo Governo e investimentos em Ciência e Tecnologia, o Brasil estabeleceu mecanismos que pudessem resultar na produção em escala industrial de medicamentos de alto valor agregado, de mercado de exclusividade ou monopólios. Com as ações devidas e recursos adequados esta busca por soberania nacional

poderia se concretizar em atendimento da demanda do país a custo reduzido, aliado à criação de um polo industrial da saúde.

O Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde (GECIS) foi criado em 2008 como um órgão colegiado que atuaria na promoção de ações e medidas para regular e melhorar a eficiência do Complexo Industrial da Saúde. Partiu-se do princípio que a saúde é uma área-chave para o desenvolvimento do país e o planejamento visava contemplar a geração de inovações próprias alinhado ao atendimento universal da saúde. Com o GECIS esperava-se o aprimoramento da produção de medicamentos estratégicos associado a consolidação de estruturas de suporte tecnológico.

Segundo Gadelha (2003 e 2012), ocorreu uma convergência entre política industrial e de inovação tecnológica e a política de saúde e fortaleceu o conceito de Complexo Econômico e Industrial da Saúde. A Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação (PNCT&I) conta com recursos dos Fundos Setoriais do Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT), particularmente dos fundos CT-Saúde e CT-Bio para a execução das ações programadas.

Com isto a articulação entre a política industrial e tecnológica e a área da saúde foi claramente reforçada na Política de Desenvolvimento Produtivo (PDP).

Em 2009, foi criado pelo Governo Federal o Programa de Parcerias para Desenvolvimento Produtivo (PDP) com vistas a apoiar o desenvolvimento do Complexo Econômico Industrial da Saúde (CIES). Este programa envolveria a Secretaria da Ciência e Tecnologia Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), cuja Portaria 837 foi publicada somente em 18.04.2012.

A partir de 2011, o GECIS foi incorporado como Comitê Executivo do Complexo da Saúde no Plano Brasil Maior⁴⁸.

De 2009 a 2014 haviam sido aprovadas 105 propostas para a produção em parcerias de laboratórios públicos e privados, com transferência de tecnologia, de 61 medicamentos, 6 vacinas, 19 produtos para a saúde e 5 equipamentos. Entre os 5 oncológicos biológicos propostos (exclusividade) estavam os anticorpos monoclonais trastuzumabe, rituxamabe e bevacizumabe e 2 filgrastina e imatinibe envolvidos em 11 projetos com a participação de 6 laboratórios públicos⁴⁹.

Em 2014 ocorreu a revisão do marco regulatório das PDPs, com a **Portaria** GM/MS nº 2.531/2014⁵⁰ devido a necessidade, entre outras, de (segundo Oliveira, 2019, p. 221):

“dar mais transparência e segurança ao processo de estabelecimento das PDP como recomendado em auditorias do Tribunal de Contas da

União (TCU) e da Controladoria Geral da União (CGU) após denúncias e investigações que estiveram associadas às PDP no decorrer de sua implantação, como a Operação Lava Jato. Essas instâncias também reconheceram a importância do monitoramento das PDP dada a proporção de projetos em execução (81 PDP vigentes em 2016 9), o volume de recursos públicos envolvidos e a grande relevância da iniciativa.”⁵¹

Para um comparativo, em 2014, o Brasil gastou um total de R\$ 2,7 bilhões com os potenciais produtos das PDPs, medicamentos pertencentes ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, sem incluir os oncológicos e a cada ano estes valores aumentam.

Em relação aos medicamentos oncológicos e a demanda contínua por inovações, a construção de PDPs pode ser uma alternativa promissora e resolutive. A quimioterapia com quimioterápicos propriamente ditos, hormonioterápicos, bioterápicos, imunoterápicos, alvoterápicos) são administrados continuamente ou a intervalos regulares de acordo com os esquemas terapêuticos. O INCA estabelece as responsabilidades e os procedimentos têm de ser autorizados por meio de Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC) e informados no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIASUS). Aos CACON e UNACON cabe a aquisição dos medicamentos, a dispensação e administração ao paciente⁵², com exceções: talidomida, o mesilato de imatinibe, o trastuzumabe e a L-asparaginase, entre outros²⁵.

Após 2014, novas propostas de PDP foram implementadas. Em relação ao TZB permaneceram as 3 propostas que envolvem a Bahiafarma com a Libbs/Mabxience, Biomanguinhos com a Orygen e Instituto Vital Brasil com a Bionovis, com algumas modificações e em 2017 com a reorganização uma PDP foi criada com a parceria TecPar, Axis Biotec Farmacêutica e a Roche.

Com estas propostas o Brasil estabelecia um marco histórico em busca da quebra da hegemonia na produção em território nacional de TZB para atender os pacientes do SUS, como ocorreu com o tenofovir³⁸.

1.8. A composição de preços dos medicamentos no Brasil

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED elabora uma Lista de Preço com o teto de preços de cada medicamento. Este é o Preço de Fábrica ou Preços Fabricante (PF) sem a incidência do ICMS. Representa o preço que um laboratório farmacêutico ou distribuidor pode comercializar o medicamento no mercado brasileiro. Sobre

o PF incide um desconto obrigatório mínimo correspondente ao Coeficiente de Adequação de Preços (CAP), previsto na Resolução nº. 2, de 5 de março de 2004. A aplicação do CAP sobre o PF resultará no Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG⁵¹.

O CAP é resultante da razão de índices de rendimento per capita no Brasil e o de outros países selecionados, atualizado anualmente e considerado no cálculo do Índice de Desenvolvimento Humano – IDH, divulgado pela Organização das Nações Unidas – ONU. O valor do CAP em 2012 era de 21,2% e em 2017 de 19,28%^{51, 52}. É aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos destinadas a entes da administração pública direta e indireta da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, ou sempre que esta compra tem como objetivo atender a decisões judiciais⁵³.

Esta é uma das razões para que o preço de medicamentos para o atendimento de decisões judiciais não se mostra diferente do preço para aquisição de medicamentos por via administrativa.

Um exemplo disponível no Relatório no Relatório de Recomendação do Uso de Trastuzumabe do CONITEC de 2012 mostrou que:

a) Trastuzumabe

- CMED PF com ICMS = R\$9317,81
- CMED PF sem ICMS = R\$7640,60
- CMED PF sem ICMS e com CAP = R\$ 5969,60
- Média internacional = R\$4728,98

A discussão para a definição de preços de medicamentos em situação de exclusividade pela CMED, não obedecem a regras internacionais ou regionais e pode ser sempre maior que o preço médio internacional calculado. O exemplo do Trastuzumabe mostra que o Preço Fabricante incluído o desconto CAP era ainda 26,2% superior que a média internacional¹⁴.

1.9. Trastuzumabe

Neste estudo pretende-se analisar os impactos financeiros e gastos com o trastuzumabe devido ao fornecimento pelo HCFMRP Hospital ao longo do período desde o início do atendimento em 2007 às mulheres com câncer de mama HER2+. Conforme comentado anteriormente, o trastuzumabe, dentre os medicamentos oncológicos foi o que consumiu 2/3 dos recursos no período de 2007 a 2016. O fornecimento pelo Ministério da Saúde iniciou em meados de 2013. Em 2016, o trastuzumabe consumiu 74,9% dos recursos utilizados para a compra de oncológicos de maior custo³⁸.

Uma análise das compras federais dos antineoplásicos mesilato de imatinibe, trastuzumabe e L-asparaginase no período de 2005 a 2013 através de consulta a um sistema informatizado, o Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), que registra as compras em âmbito dos Ministérios e eventualmente, através de assinatura de termo de adesão, de compras de estado e municípios, mostra que ocorreu uma redução pequena mas progressiva no preço médio ponderado da ampola de trastuzumabe 440mg. Os preços não apresentaram uniformidade entre compradores, destacando que aquisições a preços mais elevados do Ministério da Defesa e mais reduzido para aquisições decorrentes de demanda judicial. Em 2012, os preços para o Ministério da Saúde do trastuzumabe ampola de 440mg foi reduzido de mais de 50%, mas não foi observado esta redução nas compras de outros Ministérios, demandas judiciais, estados ou municípios cadastrados pelo SIASG.

Estes resultados apontam para o fato de que a empresa detentora do monopólio pratica preços diferenciados para cada compra e cada comprador, sem estabelecer uma conduta equânime, à exceção da prática de variação de preços elevados da ordem de R\$25,00 o grama do trastuzumabe.

Nos acordos, como fornecedor exclusivo, a empresa acenou com preços cuja variação chegou a uma redução de 57,1%, com o valor por mg a R\$ 8,24, para vendas centralizadas ao Ministério da Saúde. As ampolas de 440mg com este preço nunca chegaram ao mercado brasileiro, uma vez que a negociação final de compra e venda com o Ministério da Saúde resultou em ampolas de 150mg, nova forma de apresentação com distinto teor.

Resumidamente, o trastuzumabe é um fármaco inovador, biológico, um anticorpo monoclonal produto biotecnológico que no Brasil tem até 2017 um único fornecedor. A patente depositada, pós registro em 1999 na ANVISA, via mecanismo “pipeline” talvez nunca devidamente concedida, talvez tenha vencido em 2013, como patente internacional ou possivelmente irá vencer em 2028, de acordo com os achados relatados na Ação Civil Pública de 2015 apresentado pelo Grupo Direito e Pobreza da Faculdade de Direito da Universidade de São Paulo (Inquerito Civil no 1.16.000.000699/2015-87). No levantamento realizado pelo Projeto Acessibsa (Inovação e Acesso a Medicamentos na Índia, Brasil e África do Sul (accessibsa) é um projeto tri-continental apoiado por uma bolsa da Fundação Shuttleworth, www.accessibsa.org) foi detectado um pedido indeferido em 1996, a de 1998 foi concedida em 2019 (câncer metastático), mas no total foram 31 pedidos, um processo que empregou mecanismo de *evergreening*³⁸.

Através dos dados capturados no Sistema de Gestão de Materiais do Hospital, este estudo conseguiu analisar os gastos desde 2007, ciclo a ciclo, com o trastuzumabe no tratamento das pacientes com câncer de mama HER2+.

1.10. Objetivos

1.10.1. Objetivo Geral

Analisar o perfil de prescrição, dispensação, uso pelas pacientes e recursos financeiros envolvidos com vistas ao acesso para pacientes em um hospital de clínicas universitário do interior do estado de São Paulo.

1.10.2. Objetivos específicos

- (a) Caracterizar as diferentes vias de acesso ao trastuzumabe e o impacto financeiro no tratamento das pacientes do estudo.
- (b) Caracterizar a administração de cada ciclo do trastuzumabe vinculado à paciente e ao tratamento implementado em número de ciclos, datas e duração.
- (c) Identificar os intervalos entre os ciclos das administrações do trastuzumabe e caracterizar os motivos de atrasos.

2. Material e Métodos

2.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo e analítico, envolvendo mulheres com câncer de mama HER2 positivo e que foram submetidas a tratamento com trastuzumabe.

2.2. Sujeitos e local do estudo

Foram selecionadas, através do Sistema Informatizado de Gestão de Materiais, todos os pacientes com diagnóstico de câncer de mama HER2+ que foram atendidos pelo HCFMRP-USP e que realizaram tratamento com trastuzumabe no período de março/2007 a dezembro/2019, totalizando 409 pacientes. Os dados são de desde a primeira paciente que recebeu a primeira dispensação de trastuzumabe no HCFMRP-USP até a última dispensação em 2019. Destas, 12 foram excluídas do estudo (3 pacientes por receber exame CISH negativo após o início do tratamento, 6 por não terem recebido o medicamento e estarem na relação por digitação incorreta e 3 por serem do sexo masculino), totalizando 397 pacientes elegíveis à pesquisa (Figura 2). Para a análise de gastos com trastuzumabe foram excluídas pacientes que iniciaram tratamento após 30 de junho de 2019 e incluídas as que fizeram tratamento até 30 de junho de 2020, considerando o período de 12 meses como o necessário para o cumprimento dos ciclos que compõe o tratamento adjuvante de pacientes com a doença inicial ou localmente avançado.

2.3. Critérios de inclusão

Através do registro numérico da paciente, foi realizada a pesquisa em prontuário eletrônico das pacientes, onde foram considerados os critérios de inclusão:

- a) Idade superior a 18 anos;
- b) Ser do sexo feminino;
- c) Diagnóstico de câncer de mama HER2 positivo;
- d) Ter utilizado ao menos uma dose de trastuzumabe.

2.4. Critérios de exclusão

Pacientes que foram excluídas do estudo:

- a) Pacientes com câncer de mama HER2 negativo;
- b) Pacientes HER2 positivo que não utilizaram trastuzumabe;
- c) Ser do sexo masculino.

Figura 2 - Fluxograma do seguimento das pacientes do estudo

Fonte: autoria própria

2.5. Local de estudo

O estudo foi realizado na Farmácia de Quimioterapia do HCFMRP-USP (Ribeirão Preto-SP, localizada no Serviço de Quimioterapia do hospital e composta por equipe com 6 farmacêuticos, atualmente. Desde março/2018 o setor conta com 3 residentes farmacêuticos do Programa de Residência Multiprofissional em Atenção ao Câncer, totalizando 9 profissionais capacitados e responsáveis pela análise e conferência da dose dos medicamentos quimioterápicos prescritos, na verificação da disponibilidade de estoque dos medicamentos,

além da supervisão dos 7 auxiliares farmacêuticos e 1 oficial administrativo, nas rotinas diárias

2.6. Procedimentos

O início do acesso ao trastuzumabe no HCFMRP-USP deu-se em 2007, quando a instituição efetuava a compra para pacientes com indicação médica de uso, mediante autorização da Diretoria Clínica com base na viabilidade econômica da Instituição.

Após a verificação do peso e altura pela enfermagem, o paciente passa por consulta médica e, caso necessite de tratamento com medicamentos oncológicos, os dados (peso e altura) são lançados no sistema informatizado de quimioterapia, próprio da instituição. Definida a seleção do protocolo a ser realizado, a dose é calculada automaticamente, podendo ser alterada somente com autorização prévia de um médico assistente.

Após agendamento da infusão do medicamento na Central de Quimioterapia, a equipe de enfermagem insere no sistema os dados da prescrição do (a) paciente agendado (a), para a avaliação pelo farmacêutico. Somente após conferência da dose e disponibilidade do medicamento, autorizada pelo farmacêutico via sistema, é que a requisição pode ser gerada para retirada da geladeira, diluição/manipulação do medicamento prescrito.

Os farmacêuticos procedem a diluição e a manipulação da quimioterapia, a fim de garantir a segurança e qualidade do atendimento do paciente. A Farmácia prepara, em média, 2.027 manipulações/mês de bolsas de quimioterapia para atendimento ambulatorial e para pacientes internados. Realiza também uma média de 1.200 atendimentos/mês referente à dispensação de medicamentos para uso domiciliar.

2.7. Procedimentos para aquisição e o preparo do trastuzumabe para o tratamento das pacientes

A partir de 2009, com o início do fornecimento do trastuzumabe para tratamento adjuvante, via SES, era necessário o envio de formulário específico, exames comprobatórios, receita médica, documentos pessoais e comprovante de endereço, via malote para SES, tornando o acesso relativamente demorado (Figura 2). Além da emissão do processo e aprovação, era preciso liberação prévia para a retirada do medicamento, realizada mensalmente pelo HCFMRP-USP na Unidade Dispensadora Tenente Pena, localizada na cidade de São Paulo – SP.

Com a incorporação do trastuzumabe pelo MS para pacientes em tratamento adjuvante, o acesso foi aprimorado, excluída a necessidade do envio de processo, necessitando apenas de um relatório médico para análise farmacêutica. À Farmácia de Quimioterapia cabe o envio de todas as informações das pacientes em necessidade e uso do medicamento, mensalmente para o MS. A demanda dos medicamentos oncológicos é entregue uma vez ao mês, nas Unidades de Assistência de Alta Complexidade (UNACON) ou nos Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) especificados, sem necessidade de deslocamento para a retirada dos medicamentos.

Com o fornecimento assumido pelo MS de trastuzumabe para tratamento adjuvante, a SES do estado de São Paulo em 2014, passou a fornecer o medicamento para pacientes com necessidade de tratamento paliativo, sem exceção. Nesse momento, ampliadas as oportunidades de acesso para as pacientes serem atendidas, o fluxograma de fornecimento do trastuzumabe seguia o fluxograma da Figura 3, com diferenças nas vias de acesso e na forma de solicitação:

iniciado até mesmo no mesmo dia da indicação médica, como já acontecia com as pacientes em tratamento adjuvante.

Para a requisição de compras para tratamentos de pacientes não enquadrantes em nenhum dos casos atendidos pelo MS, ou seja, pacientes com metástase óssea ou exclusiva em SNC, o desenlace do processo fica dependente de autorização da Diretoria Clínica para emissão de compra, o que onera a unidade hospitalar, além de demandar tempo para a entrega do medicamento, conforme fluxograma a seguir (Figura 4):

Figura 4 - Fluxograma do acesso ao trastuzumabe, a partir de 2018, para tratamento adjuvante e paliativo

Na indisponibilidade orçamentária do hospital o caminho é a via judicial. A usuária do medicamento deve providenciar toda a documentação para os trâmites necessários e aguardar o retorno do processo para buscar o medicamento no prédio da Secretaria Estadual da Saúde em Ribeirão Preto, SP.

As ampolas fornecidas pelo Ministério da Saúde, após a aprovação do TZB como medicamento para o tratamento de câncer de mama HER2+, são de 150 mg. As demais vias disponibilizam a apresentação de 440 mg. Circulam pela Farmácia de Quimioterapia, mesmo durante a preparação dos ciclos as 2 formas de apresentação.

O processo de utilização de medicamentos depende de uma análise farmacêutica criteriosa desde a solicitação do medicamento ao setor responsável pela compra ou aquisição e posterior distribuição até a dispensação para o preparo do ciclo na Farmácia de Quimioterapia e finalmente a administração para o paciente. É importante uma gestão de uso de ampolas para a garantia de que o medicamento necessário seja dispensado para a paciente que se enquadre à via de acesso correspondente, garantindo o domínio ou a gestão rigorosa do para o bom cuidado de cada uma das pacientes. Falhas nesses procedimentos podem acarretar faltas do medicamento e/ou a dispensação para pacientes que não se enquadram ao fornecimento daquelas ampolas específicas.

2.8. Esquema posológico dos tratamentos com trastuzumabe

Cada dose é definida em função do peso da paciente e pode ser administrada semanalmente ou a cada 3 semanas. No HCFMRP-USP é utilizada a dose a cada 3 semanas, sendo a dose de 8mg/kg de peso para o início (dose de ataque) e as posteriores dose de 6mg/kg, sempre em obediência à prescrição médica. O peso da paciente que define a dose e, conseqüentemente, o número de frascos necessários para o cumprimento da prescrição médica.

Para pacientes em tratamento adjuvante são administrados 17 ciclos com intervalo de 21 dias, portanto no período de um ano a paciente recebe seu tratamento completo. No tratamento continua com a mesma posologia sendo suspenso em caso de necessidade.

Doses de ataque para pessoas com peso acima de 55 kg consomem mais de uma ampola de 440mg ou se acima de 56,25 kg consomem mais de 3 ampolas de 150mg. Para as doses de manutenção de 6mg/kg, pessoas com peso acima de 73,3 kg consomem mais de uma ampola de 440mg, ou acima de 75 kg consomem 4 ou mais ampolas de 150mg.

No preparo de cada ciclo a cada 21 dias para as pacientes em tratamento em cada período, o processo logístico exige planejamento adequado para que se assegure a dose

correta para cada paciente correta. Pelo teor de trastuzumabe das ampolas e a correlação direta com o peso das pacientes, que pode se manter ou variar, para o preparo da dose, aliado ao destinatário específico de cada ampola, a Farmácia de Quimioterapia se responsabiliza pelo equacionamento das necessidades de cada paciente e os remanescentes de cada ampola seja de 440mg ou de 150mg. A primeira questão fundamental a responder é sobre a estabilidade e segurança microbiológica dos medicamentos em questão (ampolas distintas em teor).

2.9. Compartilhamento de ampolas para o preparo das doses

As ampolas são dispensadas na origem para cada paciente, portanto a Farmácia de Quimioterapia não possui trastuzumabe estocado para ser utilizado em função da necessidade das pacientes e reposição pelas fontes fornecedoras.

Como as doses são definidas individualizadas em função do peso, ampolas de 440mg ou de 150mg não são empregadas em sua totalidade por uma paciente. Os excessos pertencem à paciente, podendo ser armazenados ou desprezados. Uma forma de evitar perdas é compartilhar o conteúdo das ampolas. O frasco ampola de trastuzumabe 440 mg, fornecido por todas as fontes, exceto pelo MS, vem com um diluente com 20 mL de água bacteriostática para injeção contendo álcool benzílico 1,1% e, após diluição, é obtido uma solução contendo 21mg/mL de trastuzumabe. Por conter conservante, o medicamento apresenta estabilidade de 28 dias após diluição, em temperatura de 2°C a 8°C, qualificando para o uso do remanescente em vez de desprezar a ampola (custo maior que R\$10.000,00)

Porém, o medicamento também pode ser diluído com água de injeção e, neste caso, a estabilidade é de apenas 24 horas, já que não se pode garantir a estabilidade microbiológica da solução⁵⁴.

As ampolas de trastuzumabe com 150 mg fornecido pelo Ministério da Saúde não contém diluente e a diluição é realizada com 7,2 mL de água para injetáveis, sem conservantes. Apesar da estabilidade físico-química comprovada, a estabilidade do frasco de 150 mg é assegurada por 24 horas, a temperatura de 2°C a 8°C, a menos que a reconstituição e a diluição tenham sido feitas em condições assépticas controladas e devidamente validadas na unidade hospitalar. Por não conter risco ocupacional, o trastuzumabe não possui a obrigatoriedade de manipulação em Cabine de Segurança Biológica (CSB), porém para um maior aproveitamento dos medicamentos, como os anticorpos monoclonais para fins oncológicos são diluídos na Farmácia de Quimioterapia, garantindo-se a qualidade microbiológica.

Por medidas de segurança, a Farmácia de Quimioterapia elaborou um estudo microbiológico em 2016 para validar o processo de utilização dos frascos abertos de antineoplásicos injetáveis, utilizando como suporte científico as estabilidades físico-químicas estendidas comprovadas em referências oficiais. Os resultados levaram a conclusão de que o processo de reutilização do volume remanescente de medicamentos antineoplásicos injetáveis proposto é seguro, garantindo a esterilidade dos frascos e possibilitando a utilização até as datas de validade estendida, conforme estabilidade físico química⁵⁵. Assim, o processo permite que a estabilidade de 28 dias seja adotada também para o frasco de 150 mg, permitindo um compartilhamento e aproveitamento total do trastuzumabe nas duas apresentações.

Por outro lado, é impossível utilizar ampolas como se pertencessem a um estoque anônimo, único do hospital, uma vez que quebras no fornecimento pelas diferentes vias de acesso não eram incomuns.

A Farmácia de Quimioterapia deve se organizar em constante regime de exceção para procurar atender se não todas, pelo menos o máximo possível de pacientes, em todos os momentos que devem receber os ciclos de trastuzumabe, uma vez que as falhas nas dispensações aconteceram e não havia disponibilidade de recursos financeiros para supri-las. Todos os frascos remanescentes são armazenados separadamente, classificados pela via de acesso, para se garantir a dispensação da apresentação correta, para a paciente devidamente inscrita na via de fornecimento, evitando perdas através de um controle de estoque minucioso.

2.10. Coleta de dados

Foram executadas duas etapas para o estudo: na etapa 1 obteve-se e discriminou-se os dados de dispensação das duas apresentações de trastuzumabe, de 150 mg e 440 mg, com os seguintes dados da dispensação e da paciente:

Quadro 1 – Dados que foram coletados em relação à dispensação do trastuzumabe

Dispensação	1. Centro de Custo Solicitante
	2. Nome e código do medicamento
	Trastuzumabe 150 mg
	Trastuzumabe 440 mg
	3. Quantidade entregue ou devolvida
	4. Data e hora da requisição
	5. Número da requisição
	6. Valor unitário do medicamento

Quadro 2 – Dados que foram coletados em relação às pacientes que utilizaram trastuzumabe

Paciente	1. Registro codificado da paciente
	2. Data de nascimento
	3. Data do óbito (quando houver)
	4. Procedência Município e estado de origem
	5. Peso (Kg)
	6. Altura (m)
	7. Data do diagnóstico Considerando a data da liberação da primeira biópsia
	8. Diagnóstico CID-10

O Sistema Informatizado de Prescrição Eletrônica no HCFMRP-USP não havia sido implantado em todo o período do estudo, considerando aqueles em que as pacientes foram tratadas, portanto, informações como local da metástase, motivo do atraso entre os ciclos e outros dados complementares foram obtidos através da busca manual de cada sujeito da pesquisa em prontuários físicos ou, se disponível em evolução eletrônica, em prontuário eletrônico (fase 2).

Na etapa 2 foram obtidos o histórico temporal do tratamento das pacientes que receberam pelo menos uma dose de trastuzumabe e sua dispensação em conformidade com a prescrição medicamentosa. Foram obtidos e discriminados os seguintes dados:

Quadro 3 - Dados que foram coletados manualmente

Busca manual	1. Vias de acesso ao trastuzumabe	
	Análise da apresentação dispensada à paciente. Como há a possibilidade de existir digitação de apresentação incorreta, foi realizada, também, a confirmação da via de acesso através da análise da presença ou não de metástase e pesquisa em arquivos anteriores da Farmácia de Quimioterapia, para verificar qual processo utilizado para a obtenção do medicamento.	
	2. Motivo do atraso	
	Absenteísmo	Motivo Logístico
	Agendamento	
	(Falta de vaga na Central de Quimioterapia e/ou ambulatório médico)	
	Indisponibilidade do medicamento	
	Alteração clínica	Motivo Clínico
	Cardiotoxicidade	
	Cirurgia/Radioterapia	
	Reestadiamento	
	3. Acometimento linfonodal, a partir da biópsia após a primeira cirurgia	
	Sim	
	Não	
	4. Presença de metástase quando em tratamento com trastuzumabe	
	Sim	
	Não	

2.10.1. Criação do banco de dados

Com a obtenção da planilha de dados gerada no programa Excel da Microsoft® pelo Serviço de Informática, após solicitação para o Serviço de Arquivo do HCFMRP-USP, a mesma foi usada para a criação de duas planilhas, uma para análise geral e outra para a análise de gastos com trastuzumabe. O banco de dados foi sendo criado com a introdução dos dados coletados manualmente, armazenados em vários formatos e origens diferentes no sistema e/ou arquivo da Farmácia de Quimioterapia. No período especificado de 01.03.2007 a 31.12.2019, um total de 397 pacientes elegíveis à pesquisa receberam tratamento com trastuzumabe injetável frasco ampola de 150mg, 440mg ou eventualmente a apresentação subcutânea, na dose fixa de 600 mg, em 2019, fornecida pelo HCFMRP-USP. No banco de dados foram inseridas as doses específicas das 6.923 requisições que resultaram em tratamento na data especificada para um determinado paciente após preparo da medicação na Farmácia de Quimioterapia e administração na Central de Quimioterapia, referente ao período de 2007 a 2019, discriminando-se aquelas de dose de ataque daquelas de manutenção.

Interrupções na administração em intervalos de 21 dias, após atingir 42 dias eram reiniciadas com a dose de ataque, conforme protocolo. Em caso de dúvidas o corpo médico da área era contatado.

Introduziram-se colunas com informações para se quantificar, distribuir e qualificar as informações no tocante aos sujeitos participantes da pesquisa, o número de ciclos que foi administrado a cada um, a distribuição etária das participantes e correlação com os medicamentos, com o número de ciclos, óbitos ocorridos, das preparações dos medicamentos e a distribuição temporal, das fontes de financiamento e oferta dos medicamentos, dos intervalos entre os ciclos e a administração correta do tratamento preconizado.

Na planilha de gastos com o medicamento foram inseridos dados até 30 de junho de 2020 de pacientes que iniciaram tratamento até 30 de junho de 2019 (17 ciclos, um ano para tratamento adjuvante) e aquelas que se mantiveram em tratamento paliativo até 30 de junho de 2020. Excluíram-se pacientes que iniciaram tratamento a partir de 01 de julho de 2019 que nem completariam os 17 ciclos requeridos para tratamento adjuvante. Neste último semestre, coincidente com a pandemia da Covid 19, algumas pacientes tiveram disponíveis o trastuzumabe em formas de apresentação de 150mg e 440 mg não exclusivamente da Roche, além da nova forma de administração subcutânea da Roche. Totalizaram 7125 ciclos para 384 pacientes.

As 2 planilhas são idênticas em relação a todas as informações coletadas, exceto para as inclusões e exclusões citadas e os dados sobre preços das ampolas para cada ciclo administrado.

Como a análise de gastos envolveria cada paciente, cada período, cada via de acesso, cada ciclo, etc., tomaram-se cuidados para se obter dados fidedignos. O sistema de registro de entrada e saída de medicamentos, valores pagos, preço de cada ampola é automatizado, mas o atendimento médico não foi totalmente com registro eletrônico, mas envolveram prontuários físicos, e o uso das ampolas de trastuzumabe, embora devidamente anotado envolveu sistema manual, planilhas próprias do serviço de Farmácia de Quimioterapia que criaram um sistema próprio de registro de uso das ampolas com as doses especificadas para determinada data para cada determinada paciente. Conciliar todas estas planilhas, anotações manuais, paciente e sua específica via de acesso ao trastuzumabe exigiu muita organização e registro primoroso, parte de um processo trabalhoso e cuidadoso.

O preço de cada ampola sofreu incontáveis variações ao longo do período. Por ser medicamento vendido em situação de exclusividade, o preço não varia de acordo com os índices como o IPCA, que refletem a inflação ou deflação, não sendo aplicados estes

reajustes. Foram empregados os preços introduzidos no Sistema Informatizado do HCFMRP-USP que utiliza a média dos valores das notas fiscais ou de entrega emitidas pelas entidades fornecedoras do medicamento ao longo dos meses. Os preços de cada ampola proveniente da SES-SP, do Ministério da Saúde, da FAEPA (para convênios e particulares), das compras pelo HCFMRP-USP, em determinada data foram introduzidos no Sistema Informatizado que rastreava cada ampola até a requisição pela Farmácia para um determinado paciente. Ocorreu o registro da saída da ampola em resposta a uma requisição para um paciente em determinada data, ampola a ampola, com o preço unitário. Não se registram no Sistema Informatizado as ampolas de trastuzumabe que são obtidas por vias que independem do hospital, como o caso das ampolas obtidas pelas pacientes através de Processo Judicial e dispensadas na Sede da Secretaria Estadual em Ribeirão Preto, SP. Desta forma, para se extrapolar os preços das ampolas de ação judicial foram empregados os valores pagos na aquisição de trastuzumabe registrados no sistema informatizado do HCFMRP-USP, para a data específica.

Com estes dados foi possível estabelecer o preço unitário de cada ampola de cada ciclo, bem como o valor por miligrama, discriminar entre diferentes fontes ou vias de acesso. O número de ampolas gastos para ciclo foi obtido dos registros anotados nas planilhas construídas pela Farmácia de Quimioterapia. Cada dose é calculada de acordo com o peso do paciente, quando atendida pelo médico, que estabelece a dose em mg e envia para a Farmácia, atualmente eletronicamente. O número de ampolas a ser consumido pela paciente é definido em função de um conjunto de fatores.

No processo judicial, as dispensações são diretas às pacientes e o número de ampolas de acordo com seu peso registrado no processo. Se o peso se modificar há necessidade de atualização no processo. Como cada ampola tem 440mg e a dose é em geral de 6 mg por kg, uma ampola atende uma pessoa até 73kg. Acima disto há necessidade de outra ampola e atualização do processo para se obter a ampola necessária. Até outra atualização necessária dispensam-se 2 ampolas para cada ciclo.

Utilizaram-se os valores de dose registrados no sistema e nas planilhas para cada ciclo de paciente atendido por Ação Judicial, para se estabelecer o número de ampolas e o respectivo preço foi extrapolado dos valores praticados no período. Nos outros ciclos de outras vias, empregou-se os dados registrados referente ao número de ampolas para o ciclo.

A evolução em prontuário eletrônico do paciente (PEP) passou a ser empregada no HCFMRP-USP em 2014, portanto, nem todas as pacientes elegíveis para a pesquisa possuem informações registradas no meio eletrônico. Sendo assim, os dados necessários à etapa 2 da pesquisa foram sendo coletadas no Serviço de Arquivo Médico (SAME), porém, os

dependentes de análise de prontuário físico não puderam ser coletados em virtude das limitações de obtenção de dados impostas pela pandemia causada pela Covid 19. As pesquisas em prontuários físicos foram suspensas e sem previsão de retorno, o que resultou em 35 (8,8%) pacientes com dados incompletos.

2.10.2. Análise dos dados

A análise de dados obtidos foi realizada com base nos dados coletados e inseridos manualmente na planilha.

Todas as requisições do trastuzumabe nas três formas de apresentação (ampolas de 150 e 440 mg e subcutânea de 600 mg) foram reunidas em uma única planilha do programa Excel®. Cada linha da planilha apresentava dados de cada requisição de medicamento em data definida para um paciente específico, que gerou preparação da medicação pela Farmácia da Central de Quimioterapia, administração da medicação na Central de Quimioterapia e consequente realização do tratamento preconizado para o dia (um ciclo). A requisição gerada a partir de um centro de custo, número de ampolas fornecido, custo unitário, em data específica, para um determinado paciente, identificado por registro, data de nascimento, sexo são registrados no sistema. No tocante à gestão de materiais, o Sistema Informatizado do HCFMRP-USP registra o atendimento à requisição do material, no caso o medicamento solicitado, quando este faz parte de sua lista específica de materiais que requer o controle de estoque e gestão do material. As requisições de medicamento registradas no sistema cuja origem ou disponibilidade do medicamento seja por processo judicial, convênio ou por recursos próprios tem o registro de entrega do número de ampolas zerado, pois estes não possuem entrada no estoque do HCFMRP-USP. Em geral, essas pacientes trazem as ampolas de trastuzumabe para o armazenamento, preparação e administração. Quando foi possível utilizar remanescentes de frascos já abertos e com estabilidade para atender a requisição de administração de um determinado ciclo, a requisição registra o ciclo e zera a entrega ou uso do trastuzumabe, já que não foi necessário utilizar nenhum frasco novo para o atendimento à prescrição.

Para a classificação do intervalo calculado entre 2 ciclos subsequentes empregou-se o intervalo de 21 dias especificado pela bula do medicamento como adequado, embora a bula do medicamento estabeleça um período de até 28 dias sem a necessidade de nova dose de ataque. A Portaria Conjunta Nº 04 de 23 de janeiro de 2018 do Ministério da Saúde, por outro lado, considera que uma nova dose de ataque deve ser realizada somente se houver atraso superior a seis semanas (42 dias). Sendo assim, para a análise de potencial de atraso na

aplicação considerou-se os intervalos superiores a 28 dias (4 semanas) e os acima de 42 dias (6 semanas), em classificação distinta.

Para se elucidar o motivo do atraso no ciclo, foram analisadas as evoluções nos prontuários das pacientes, verificação das entradas/saídas do estoque do medicamento no período do atraso, análise da agenda da paciente e verificação de exames, para certificação se o motivo do atraso foi uma alteração clínica ou um problema de logística (Quadro 4).

Quadro 4: Dados obtidos após a análise dos dados

Análise dos dados	1. Idade quando do óbito	
	Diferença entre a data do óbito e a data de nascimento	
	2. Índice de Massa Corporal (IMC)	
	Cálculo pela fórmula peso (kg) ÷ altura (m) ²	
	3. Idade ao diagnóstico	
	Diferença entre a data do diagnóstico e a data de nascimento	
	4. Número de ciclos realizados	
	5. Intervalo entre os ciclos	
	Diferença entre as datas de administração do trastuzumabe	
	6. Verificação se houve atraso entre os ciclos administrados	
	Atraso acima de 28 dias	
	Atraso acima de 42 dias	
	7. Motivo do atraso	
	Absenteísmo	Motivo Logístico
	Agendamento (Falta de vaga na Central de Quimioterapia e/ou ambulatório médico)	
	Indisponibilidade do medicamento	
	Alteração clínica	Motivo Clínico
	Cardiotoxicidade	
	Cirurgia/Radioterapia	
	Reestadiamento	

2.11. Vias de acesso ao trastuzumabe

A partir de 2007 o HCFMRP-USP passou a comprar o trastuzumabe via solicitação à Diretoria Clínica para análise da viabilidade econômica e anuência. Em 2009, as pacientes residentes no estado de São Paulo passaram a obter o medicamento para tratamento adjuvante pela SES-SP., Contudo, as pacientes com necessidade de tratamento paliativo ainda não tinham a possibilidade de utilização do medicamento via SUS, apenas por via judicial ou com recursos próprios, como já dito anteriormente. O acesso ao trastuzumabe via judicialização

entrou em cena no HCFMRP-USP em 2010 para as pacientes com câncer de mama metastático e desde então está presente. As quantidades de frascos solicitados no ato da realização da ação judicial são retiradas conforme demanda, a quantidade suficiente para a realização de um ciclo, pelas pacientes na Diretoria Regional de Saúde XIII (DRS XIII) no município sede (Ribeirão Preto, SP), que entregam na Farmácia de Quimioterapia para guarda, armazenamento e manipulação. O MS passou a atuar em 2013, com a incorporação do trastuzumabe para câncer de mama inicial ou localmente avançado, via compra centralizada e apenas a distribuição pela SES, o que permitiu que o estado de São Paulo começasse a atender as pacientes em tratamento paliativo em 2014, que estavam descobertas até então, o que pode diminuir a atuação da via judicial.

Durante todo o período a Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) teve a possibilidade de atuação, com aquisição própria do medicamento para estudos clínicos.

2.12. Aspectos éticos

Trata-se de um trabalho de pesquisa que empregou dados retrospectivos de pacientes com câncer de mama HER2 positivo, armazenados no sistema informatizado ou em arquivos não digitais do HCFMRP-USP. O projeto foi submetido para análise no Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP e foi aprovado em 03/12/2018, com autorização de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Certificado de Apresentação de Apreciação Ética CAAE: 03741218.0.0000.5440.

3. Resultados e discussão

3.1. Das requisições e das preparações de cada unidade de medicamento

Distintas das preparações de medicamentos em ambiente hospitalar, a preparação de medicamentos para pacientes oncológicos requer uma Farmácia para a Central de Quimioterapia. O tratamento com trastuzumabe representa uma parcela dos medicamentos para pacientes com câncer de mama que requerem quimioterapia.

Da primeira paciente até a última, foram registradas 6.923 requisições preparadas e 397 pacientes atendidas. Nota-se que com a ampliação do acesso ao medicamento, houve também aumento no número de pacientes atendidas e no número de manipulações realizadas pela farmácia de quimioterapia (Figura 5).

Tabela 1 – Número de pacientes atendidas e de manipulações realizadas no HCFMRP-USP no período especificado

Ano	Número de pacientes novas	Número total de pacientes	Número de manipulações
2007	2	2	12
2008	20	22	55
2009	25	38	143
2010	35	59	379
2011	34	76	603
2012	32	74	694
2013	44	85	548
2014	40	91	771
2015	28	80	711
2016	37	85	688
2017	32	84	635
2018	31	82	760
2019	37	96	924
Total	397	874	6923

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

Figura 5 - Variação anual do número de requisições e pacientes que utilizaram o trastuzumabe no HCFMRP-USP

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

3.2. Das pacientes e fatores de risco

As 397 participantes do estudo receberam pelo menos um ciclo do trastuzumabe de ampolas de 150mg ou 440 mg. São todas portadoras de câncer de mama HER2 positivo, com tratamento com o anticorpo monoclonal como terapia adjuvante ou paliativa.

A distribuição da população do estudo em termos de faixa etária e a relação de óbitos distribuídos por faixa etária estão apresentados nas Tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição das pacientes em relação a faixa etária e óbitos

Idade ao diagnóstico	N	Óbitos	% óbito
Até 39 anos	54	15	27,8
40-49 anos	120	35	29,2
50-59 anos	108	26	24,1
60-69 anos	92	24	26,1
70 anos ou mais	22	5	22,7
Não foi possível avaliar*	1	-	-
Total	397	105	26,45

*Não foi possível avaliar uma paciente, devido a necessidade de avaliação em prontuário físico

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

A média de idade ao diagnóstico foi de 51 anos, variando de 24 a 80 anos, sendo a maioria (86,1%) com idade a partir de 40 anos, corroborando de que a idade é um fator de risco, já que o câncer de mama é descoberto principalmente de 40 a 60 anos²⁶. Apesar de infrequente em mulheres jovens, 54 (13,6%) pacientes tiveram diagnóstico com idade até 39 anos.

A tabela 2 traz dados sobre os óbitos das pacientes do estudo que constam no sistema informatizado do hospital. O óbito é lançado quando ocorrem em ambiente hospitalar do Complexo Acadêmico de Saúde HCFMRP/FMRP/USP/FAEPA ou algum familiar da paciente notificar o hospital sobre o óbito.

Foi solicitado ao Registro Hospitalar de Câncer (RHC) uma busca ativa das pacientes que deixaram de ser atendidas neste serviço e que por ventura vieram a óbito em outra unidade hospitalar, porém, com a Pandemia COVID-19, a pesquisa não foi finalizada. Sendo assim, uma pesquisa mais aprofundada seria necessária para a identificação de óbitos fora do complexo HCFMRP-USP.

Alguns estudos evidenciam que a obesidade é também um fator de risco para o diagnóstico e manejo do câncer de mama, inclusive recidiva⁵⁶. Foi realizada a coleta de dados no sistema informatizado sobre peso e altura das pacientes, para se calcular o IMC de 266 (67,0%) pacientes, apresentados seguir:

Tabela 3 – Valor do IMC das pacientes com câncer de mama HER2 positivo que fizeram tratamento com trastuzumabe no HCFMRP-USP

IMC (m ²) *	Número	Porcentagem (%)
Baixo peso <18,5	2	0,5
Peso adequado ≥ 18,5 e < 25	72	18,1
Sobrepeso ≥ 25 e < 30	92	23,2
Obesidade ≥ 30	100	25,2
Não foi possível avaliar**	131	33,0
Total	397	100

*Parâmetros indicados pelo Ministério da Saúde para avaliação nutricional de adultos⁵⁷

**Não foi possível avaliar = com necessidade de avaliação em prontuário físico, sem previsão de retorno devido à pandemia da Covid 19

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

Tabela 4 - Acometimento linfonodal das pacientes com câncer de mama HER2 positivo que fizeram tratamento com trastuzumabe no HCFMRP-USP

Acometimento linfonodal?	Número de pacientes	Porcentagem (%)
Sim	220	55,4
Não	172	43,3
Não foi possível avaliar	5	1,3
Total	397	100

Não foi possível avaliar = com necessidade de avaliação em prontuário físico, sem previsão de retorno devido à pandemia da Covid 19

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

Com a incompleta inserção do peso e/ou altura da paciente no sistema informatizado, 33% das pacientes ficaram sem a possibilidade de cálculo do IMC. Porém, das 266 pacientes com informações completas, houve variação de 44,8 Kg a 118,4 Kg (Média 67,7 kg; Desvio Padrão 16,7), a maioria (72,20%) estavam com sobrepeso ou obesidade ao diagnóstico. A alimentação adequada e a prática de exercícios físicos, com a consequente redução da obesidade, podem ser importantes à saúde das mulheres do estudo. Um estudo detectou que pacientes com câncer de mama com $IMC \geq 30$ Kg/m² tinham tumores maiores e mais linfonodos removidos e positivos⁵⁸.

Foi avaliado o acometimento linfonodal de 392 (98,7%) pacientes ao diagnóstico, demonstrando que 56,1% das pacientes tiveram linfonodos acometidos, um dado alarmante, já que o acometimento linfonodal é fator preditivo de metástase e recidiva. Indica também o comprometimento no diagnóstico precoce, um desempenho inadequado nos programas de rastreamento ou a demora entre o diagnóstico e o início do tratamento, o que contribui para o avanço do estágio do câncer de mama e da morbidade da doença⁵⁹.

A presença de metástase linfonodal é fator determinante na SLD e SG. Para pacientes com tumores de tamanhos semelhantes, mulheres sem comprometimento linfonodal podem ter uma sobrevida por 5 anos 20% maior do que as demais⁶⁰.

3.3. Do tratamento

Os tratamentos de cada paciente foram classificados como adjuvantes ou paliativos. No geral cada paciente inicia o tratamento uma única vez, com exceção quando, após o tratamento adjuvante finalizado, ocorra recidiva, com necessidade de novo tratamento, ou progressão de doença, com indicação de tratamento paliativo com o trastuzumabe, como 2º

linha. Neste caso, um sujeito recebe 3 tratamentos, um para o quadro inicial ou localmente avançado e outro para a presença de metástases.

Entre as 397 pacientes, 428 tratamentos foram iniciados, sendo 371 completos até 31/12/2019 e 57 continuaram no ano de 2020. Entre os completos, 79 (21,3%) foram tratamentos paliativos, como mostrado na tabela abaixo:

Tabela 5 – Distribuição do número de ciclos e presença de metástase

Número de ciclos	N	Porcentagem	Nº de pacientes	Presença de metástase	Não foi possível avaliar*
1 a 15	140	37,7	136	40 (29,4%)	7
16 a 21	197	53,1	195	6 (3,1%)	1
Acima de 21	34	9,2	34	33 (97,1%)	1
Total	371	100,0	365	79 (21,3%)	9

*Não foi possível avaliar: com necessidade de avaliação em prontuário físico, sem previsão de retorno devido à pandemia da Covid 19.

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

Figura 6: Dispersão do número de ciclos completos realizados pelas pacientes em tratamento adjuvante e paliativo com trastuzumabe, no HCFMRP-USP

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

Entre os 371 tratamentos realizados, houve variação de 1 a 127 ciclos distribuídos para cada tratamento entre os 371.

A maioria das pacientes (197 pacientes; 53,1%) recebeu de 16 a 21 ciclos e, acima dos 21 ciclos, observou-se poucos pontos isolados, conforme evidencia a Figura 6. O tempo de tratamento variou de 0 a 100 meses (Média 13,71 meses; desvio padrão 12,58) e a análise da

Figura 7 evidencia que a maior faixa de pacientes está próxima de um ano de tratamento, por volta de 17 ciclos administrados, complementando o gráfico da Figura 6.

Figura 7: Número de pacientes por tempo de tratamento, em meses

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

3.4. Da via de acesso ao medicamento

As vias de acesso ao trastuzumabe são relacionadas ao tipo, estágio da doença, finalidade e época do tratamento. Cada paciente pode ter se beneficiado do tratamento mais de uma vez, e em mais de uma via de acesso, em virtude de progressão da doença e/ou transição da via de acesso enquanto o tratamento já estava sendo realizado. Visto isso, o número de atendimentos realizados foi maior do que o número de pacientes e de tratamento, totalizando 473 atendimentos, entre adjuvância e tratamento paliativo. A distribuição de início de novos tratamentos entre os anos em relação à via de acesso é mostrada a seguir:

Tabela 6 – Número de tratamentos novos em relação à via de acesso, por ano.

Vias de acesso	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Ação Judicial				8	3	8	8	4		2		2		35
Convênio/Particular				1		2		1	1					5
Fornecimento pelo HCFMRP-USP	2	20	8		1		1					1		33
Ministério da Saúde (Adjuvante)							35	28	22	30	27	24	26	192
Ministério da Saúde (Paliativo)												21	16	37
Processo administrativo pela SES								1	1					2
SES (Adjuvante)			22	30	31	22	19							124
SES (Paliativo)							1	9	10	8	9	2		39
Unidade de Pesquisa Clínica				2				4						6
Total Geral	2	20	30	41	35	32	64	47	34	40	36	50	42	473

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

Figura 8 – Número total de atendimentos realizados no HCFMRP-USP, de 2007 a 2019, por via de acesso ao trastuzumabe, em porcentagem.

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

Tabela 7 – Distribuição do número de ciclos e via de acesso, por ano

Via de acesso	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Ação judicial				47	75	126	156	196	116	93	60	72	53	994
Convênio/Particular				3	14	21	3	4	20	17	9	15	19	125
Fornecimento pelo HCFMRP-USP	12	55	56	17	7	9	1					1	16	174
Ministério da Saúde (Adjuvante)							102	479	410	456	405	404	423	2679
Ministério da Saúde (Paliativo)												162	361	523
Processo administrativo pela SES								14	2					16
SES (Adjuvante)			87	293	486	523	271							1660
SES (Paliativo)								30	158	121	161	107	52	629
Unidade de Pesquisa Clínica				19	21	15	15	48	5					123
Total Geral	12	55	143	379	603	694	548	771	711	687	635	761	924	6923

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

Como um mesmo tratamento pode se prolongar de um ano para o outro ou, em caso de pacientes com câncer de mama metastático, demandar mais de um ano, a tabela 8 mostra a distribuição das pacientes atendidas por ano, o que contabiliza 922 atendimentos.

Tabela 8 – Número de pacientes por ano

Vias de acesso	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Ação Judicial				8	6	13	19	18	9	10	5	6	5	99
Convênio/Particular				1	1	2	2	1	2	2	2	2	2	17
Fornecimento pelo HCFMRP	2	22	16	4	1	1	1					1	1	49
Ministério da Saúde (Adjuvante)							35	59	51	56	55	47	51	354
Ministério da Saúde (Paliativo)												21	34	55
Processo administrativo pela SES								1	1					2
Secretaria Estadual da Saúde (Adjuvante)			22	45	66	56	45							234
Secretaria Estadual da Saúde (Paliativo)							1	10	19	20	24	19	5	98
Unidade de Pesquisa Clínica				2	2	2	1	5	2					14
Total de pacientes	2	22	38	60	76	74	104	94	84	88	86	96	98	922

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

Conforme explicitado na introdução, o MS não incorporou o trastuzumabe até 2012, quando a Portaria SCTIE-MS N.º 18 e 19, de 25 de julho de 2012 tornou pública esta decisão para câncer de mama inicial ou localmente avançado, porém a distribuição de fato ocorreu em meados de 2013, ano em que observamos um declínio no número de ciclos e de pacientes atendidas pela SES-SP, e o início do atendimento pelo MS.

O ano de 2014/2015 foi marcado pela transição entre a judicialização e o fornecimento pela SES-SP do trastuzumabe para as pacientes com metástase. Em relação ao ano de 2014, 2015 teve queda de 40,0% no número manipulações de trastuzumabe, atendeu a metade das pacientes, nenhuma nova, através da judicialização. Apesar do número de pacientes permanecer constante, o número de ciclos em 2016 e 2017 diminuiu (Tabelas 6, 7 e 8). Porém, em 2018 volta a ter ascensão, com a incorporação pelo MS do trastuzumabe também para as pacientes com metástase visceral (desde que não seja exclusiva no SNC) e a SES passa a atender somente as pacientes com metástase óssea que já eram atendidas, sem inclusão de novas pacientes. Com a migração das pacientes para a União, nota-se uma diminuição da atuação estadual, demonstrando que a migração das pacientes em tratamento paliativo para o MS reduziu o fornecimento do estado e um aumento do número de pacientes atendidas (Tabela 8).

3.5. Análise do intervalo entre os ciclos

O cálculo do intervalo entre aplicações evidencia a ocorrência de atraso pelo tempo maior que 28 dias. Neste estudo mostrou atraso em 918 aplicações (13,1%), com variação de 29 a 272 dias, e identificação do motivo do atraso em 808 aplicações. Análise em prontuário físico seria necessária para a identificação do motivo do atraso na administração dos 101 ciclos restantes, que foram administrados antes da implantação do prontuário eletrônico, em 2014. O atraso superior a 6 semanas (42 dias) foi detectado em 415 ciclos, evidenciando a necessidade de nova dose de ataque em 6,0% do total dos ciclos.

Através da análise dos prontuários, foi possível capturar um elenco de motivos descritos em evolução médica e que foram classificados e divididos em dois grupos, clínicos e logísticos, conforme consta na tabela 9. No caso do de motivo clínico e logístico ao mesmo tempo, o motivo foi contabilizado como alteração clínica uma única vez, como motivo único.

Tabela 9 – Motivos do atraso e número de ciclos

Motivo atraso	Nº de ciclos	Porcentagem (%)	
Absenteísmo	150	16,6	Logístico (62,2%)
Agendamento	244	26,8	
Indisponibilidade	171	18,8	
Alteração clínica	72	7,9	Clínico (26,7%)
Cardiotoxicidade	33	3,6	
Cirurgia/radioterapia	129	14,2	
Reestadiamento	9	1,0	
Não foi possível avaliar*	101	11,1	
Total	909	100,00	

*Não foi possível avaliar = com necessidade de avaliação em prontuário físico, sem previsão de retorno devido à pandemia da Covid 19.

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

Foi possível observar que 62,2% dos ciclos tiveram atraso devido a motivos logísticos, principalmente por atraso no agendamento e indisponibilidade do medicamento.

Tabela 10– Relação entre o intervalo entre os ciclos e a via de acesso

Intervalos entre os ciclos (em dias)	Absenteísmo	Agendamento	Indisponibilidade	Alteração clínica	Cardiotoxicidade	Cirurgia/Radioterapia	Reestadiamento	Total
29-42	90	239	58	31	9	31	3	461
43-63	44	4	63	31	9	55	5	211
64-84	13	1	12	8	8	20	1	63
85-105	1	0	6	0	4	10	0	21
106-126	1	0	13	1	0	2	0	17
127-147	1	0	10	0	0	4	0	15
148-168	0	0	4	0	0	4	0	8
169-189	0	0	3	0	1	0	0	4
190-210	0	0	1	0	1	2	0	4
211-231	0	0	0	1	1	1	0	3
253-273	0	0	1	0	0	0	0	1
Total Geral	150	244	171	72	33	129	9	808

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

A Tabela 10 chama a atenção ao fato de que ocorreu 1 ciclo com atraso entre 190-210 dias e 1 ciclo entre 253-273 dias de atraso. Os dois casos específicos ocorreram com pacientes em tratamento paliativo atendidas via SES. Tiveram a indisponibilidade como causa inicial e também a demora para a autorização do processo via SES.

Figura 9 – Comparação do atraso entre os ciclos de trastuzumabe, entre motivo clínico ou logístico.

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

A Figura 9 mostra que o atraso por motivo clínico é variável ano a ano, porém sempre em menor escala que o logístico, que teve o pico em 2017, com 96,5% do atraso por indisponibilidade advindos da SES, para tratamento paliativo (Tabela 11).

Tabela 11 – Relação entre a via de acesso e o atraso por indisponibilidade, por ano

Via de acesso	2010	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total Geral
Ação Judicial		6	1		3		2		12
Convênio/Particular							1		1
Fornecimento pelo HCFMRP-USP								4	4
Ministério da Saúde (Adjuvante)		1			1	2			4
Ministério da Saúde (Paliativo)							4	1	5
Secretaria Estadual da Saúde (Adjuvante)	1	1							2
Secretaria Estadual da Saúde (Paliativo)				15	40	56	25	7	143
Total Geral	1	8	1	15	44	58	32	12	171

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

A Tabela 12 mostra a evolução do motivo no atraso dos ciclos ao longo dos anos e nota-se que, em relação ao atraso por indisponibilidade de agenda na Central de Quimioterapia (Agendamento), houve um aumento até 2013, porém, de 2013 até 2019, apesar de ocorrer um aumento no número de manipulações, houve uma queda de 56,7%, devido a uma reorganização entre a Farmácia de Quimioterapia e a Central de Quimioterapia. Os setores buscaram otimizar o tempo no agendamento com a ampliação do tempo de trabalho para manipulação dos quimioterápicos, ampliação de cadeiras para administração, e também

houve ampliação no atendimento após transferência dos pacientes oncológicos pediátricos para o HC Criança e o início do preparo com duas Cabines de Segurança Biológica (CSB).

Tabela 12 – Distribuição por ano do motivo no atraso dos ciclos

Motivo do atraso	2007-2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total	Porcentagem (%)
Absenteísmo	32	17	13	15	17	13	11	16	16	150	16,50
Agendamento	58	44	37	30	26	8	12	13	16	244	26,84
Indisponibilidade	1		8	1	15	44	58	32	12	171	18,81
Alteração clínica	7	2	2	8	10	9	6	13	15	72	7,92
Cardiotoxicidade	5	1		4	5	5	3	1	9	33	3,63
Cirurgia/Radioterapia	43	18	8	13	15	7	8	10	7	129	14,19
Reestadiamento	3		4			1		1		9	0,99
Não foi possível avaliar	91	2	6	2						101	11,11
Total Geral	240	84	78	73	88	87	98	86	75	909	100,00
Logístico	91	61	58	46	58	65	81	61	44	565	62,16
Clínico	58	21	14	25	30	22	17	25	31	243	26,73

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

O atraso por indisponibilidade de medicamento variou de 1 a 58 (18,8%) ciclos em atraso por ano, chegando ao máximo no ano de 2017. A falta do medicamento foi o 2º maior responsável pelos atrasos entre os ciclos, atrás apenas do agendamento, conforme Tabela 12.

A partir de 2018, nota-se uma queda de atrasos devido a esse problema logístico, ano em que o MS assume o fornecimento do medicamento também para as pacientes com metástases. Esse fato justifica-se ao evidenciarmos nas Tabelas 7 e 11, que mostram o ano de 2017, quando houve atendimento de pacientes adjuvantes pelo MS e paliativas pela SES, e 95,5% da indisponibilidade ocorreu nas pacientes em tratamento paliativo atendidas pela SES.

Em 2016 e 2017, houve queda no número de ciclos (Tabela 7) e, também, foram os anos que apresentaram 59,6% dos ciclos em atraso por indisponibilidade.

O atraso de ciclos por indisponibilidade caiu 62,5% em 2019, ano em que as pacientes com tratamento adjuvante e paliativo foram atendidas pelo MS por um ano completo.

O atraso por absenteísmo pode se mesclar com a indisponibilidade, pois a paciente pode ter sido avisada ou até mesmo entrado em contato com a equipe, registrando falta quando soube da indisponibilidade. O absenteísmo pode estar superestimado e a indisponibilidade, subnotificada.

A Farmácia de Quimioterapia trabalha arduamente para evitar o atraso entre os ciclos e o desabastecimento dos medicamentos. Uma vez que o trastuzumabe não é um medicamento de estoque da Instituição e tem destino próprio para cada paciente, é preciso cautela e atenção para atender o maior número de pacientes com indicação médica e manter

atualizados os dados das pacientes com o órgão responsável pela distribuição. É um trabalho oneroso, que exige conhecimento das vias de acesso a medicamentos e sintonia entre a equipe, para evitar utilização indevida ou perdas e, consequentemente, prejuízo às pacientes.

3.6. Impacto do compartilhamento de ampolas

Como dito anteriormente, as ampolas de 440 mg e 150 mg podem ter informações sobre estabilidade diferentes, mas no HCFMRP-USP, foi constatada a mesma estabilidade para ambas apresentações, possibilitando a utilização das mesmas em sua totalidade por compartilhamento das ampolas. Quando foi possível manipular e dispensar a dose necessária para atender a prescrição somente com um frasco que já foi aberto/diluído, a dispensação é registrada zerada no sistema, pois não foi necessário nenhum frasco novo na ocasião.

Em uma análise da apresentação de 440 mg, tivemos 265 ciclos preparados e registrados como zero. Realizando uma avaliação de quantos frascos seriam necessários para atender as doses prescritas nesses respectivos ciclos, detectou-se uma economia de 311 frascos de 440 mg, para atender os 265 ciclos. Com base nos custos das ampolas inseridos nas planilhas contabilizou-se um total de R\$ 2.546.124,32.

O atendimento de uma prescrição com ampolas de 150 mg pode requerer de 3 a 4 frascos, mas há remanescentes nos frascos. Com o compartilhamento dos frascos, foi possível a utilização de um número menor de frascos do que o previsto. Sem a rotina de compartilhamento dos frascos, seriam necessários 11.216 frascos de 150 mg. Porém, foram utilizados 9.636 frascos, uma diferença 1.580 frascos. Esse quantitativo ofereceu uma economia de R\$ 1.681.400,25 reais, indicando economia de R\$ 4.227.524,57 no total dos 13 anos com o compartilhamento de doses.

3.7. Análise do impacto financeiro

Os resultados obtidos a partir do planilhamento de todos os dados, cálculos de valores monetários introduzidos em colunas de planilhas do programa Excel®, com vistas a análise dos gastos com trastuzumabe, mostraram que foram preparados pela Farmácia de Quimioterapia 7126 ciclos no período de 2007 a 2020 (30 de junho) para 384 pacientes com câncer de mama HER2+ que receberam pelo menos uma dose de trastuzumabe. Os gastos totais alcançaram o montante de R\$ 44.029.606,39 no período.

Conforme previamente comentado, o trastuzumabe da empresa Roche que deteve direito de exclusividade, manteve o monopólio no período de 2007 a meados de 2019, sem nenhuma concorrência, apesar da patente internacional ter expirado em 2013 e o mercado internacional dispor de medicamentos genéricos. Foi concedida patente com registro PI 9910332 em 1999 de acordo com trabalho de Chaves (2018)³⁸. O tempo de vigência de uma patente concedida é de 20 anos a partir da data do depósito, sem extensão em virtude do tempo de análise do pedido, conforme disposto no artigo 40 caput e parágrafo único da LPI, 1996⁶¹.

Os preços da ampola de 440 mg de trastuzumabe variaram desde o primeiro atendimento em 2007 (ano 0) no hospital, de acordo com a curva apresentada na figura 100. O valor foi de R\$ 7.782,44 em 2007, sofrendo aumentos discretos até o início de 2013, chegando a \$ 8.717,70 a ampola (acréscimo de 12%). Em início de abril de 2013 (ano 6) os preços reduziram para R\$ 6.250,28 e permaneceram neste valor por cerca de um mês, quando nova queda acentuada foi aplicada pela Roche, com preço de R\$ 4.972,28 (05/2013; redução de 43%), que perdurou até 08/2014, o mais baixo nos 13 anos deste estudo. Neste agosto de 2014 ocorreu um aumento para R\$ 7.192,64 (44,6%). Os aumentos se sucederam continuamente e em 02/2018 (ano 11) alcançou o valor de R\$ 10.633,45 (aumento de 113,8%), mais que o dobro do valor de 05/2013. Apesar de discretas reduções, o maior preço foi estabelecido em 08/2018 (R\$ 11.107,00). Desde então, após quedas os preços permaneceram na faixa de R\$ 9.000,00 por ampola.

Figura 10 - Distribuição do valor das ampolas de 150 e 440 mg

VLR: Valor

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

No artigo de Lazzaroni et al. (2016) observou-se nos anos de 2005 a 2010 o Preço Médio Ponderado (PMP) de aquisições da ampola de 440mg de trastuzumabe nas compras públicas para Ministérios da Saúde, Educação, Defesa e para demandas judiciais valores até acima de R\$12mil e mesmo em 2012 quando os preços já haviam reduzido dramaticamente para o MS, os Ministérios da Educação e Defesa pagam valores acima de R\$10 mil por ampola, que corresponde a cerca de R\$23,00/mg.

Nos registros disponíveis no SIASG, alguns municípios e estados pagavam valores acima de R\$ 10.500,00 até 2010, e as compras com menor preços foram para as demandas judiciais de 2007 a 2012 (faixa de R\$8000,00 a R\$8500,00; R\$18,18 a R\$19,32 por mg)⁶².

De acordo com o Relatório do CONITEC (2012) que deliberou a favor da incorporação do TZB para o tratamento de pacientes com câncer de mama HER2+ em estágio inicial e localmente avançado, conforme comentado na Introdução (pag. 8) o preço de trastuzumabe ampola de 440 mg era de R\$ 9.317,81 (com ICMS de 18%) sem o ICMS o valor seria de R\$ 7.640,00, ou seja, o Preço do Fabricante (PF) e com a aplicação do CAP devia ser comercializado a R\$ 5.969,60, o Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG¹⁴.

Desta forma, os valores pagos registrados no SIASG referentes a preços de ampolas de trastuzumabe 440mg sugerem que o desconto proporcionado pelo CAP não foi aplicado.

De acordo com o Inquérito Civil nº 1.16.000.000699/2015-87 referente a Ação Civil Pública com pedido de tutela de urgência (provisória) que discute a respeito das cobranças e o preço do trastuzumabe (p.17):

*“É bem verdade que a variação de preços de venda do medicamento ao poder público também se opera em razão da incidência de ICMS (variável) por estado, bem como da aplicação do CAP - Coeficiente de Adequação de Preços, a ser aplicado às compras públicas em razão de ordem judicial.”*⁶³

No entanto, a aplicação do CAP deveria incidir em todas as compras de medicamentos em todas as instâncias do Governo⁶⁴.

A análise dos preços apresentados neste estudo, no entanto, questiona se este coeficiente foi devidamente aplicado em todas as compras da Secretaria do Estado de São Paulo ou do HCFMRP-USP.

Conforme comentado na Introdução, uma pesquisa de preços internacionais realizada a pedido da CONITEC mostrou que a média de preço era de R\$4.728,98 em 2012, a mediana R\$ R\$4.832,21, mas o menor preço encontrado foi de R\$3.555,67 (Estados Unidos).

Talvez pela possibilidade de vencimento da patente internacional em 2013 e a deliberação favorável da CONITEC disponibilizando o mercado nacional para compra

centralizada pelo MS, a Roche fez a proposta para o preço da apresentação de 440 mg do trastuzumabe de R\$3.446,89 (R\$7,83/mg), já descontados os impostos¹⁴.

A Roche nunca vendeu esta forma de apresentação de 440mg ao MS e as primeiras ampolas recebidas pelo hospital deste estudo, via MS foram a R\$9,37/mg. Por outro lado, o preço proposto pela Roche em 2012 (relatório CONITEC) nunca foi praticado para vendas aos estados ou aos outros Ministérios nem antes nem depois da incorporação do TZB em território nacional para câncer de mama em estágio inicial ou localmente avançado.

Os preços das ampolas administradas às pacientes do hospital deste estudo e registrados em seu Sistema Informatizado, no período de 06/2011 ate 01/2013, ficaram estáveis em R\$8.717,70, mas em 05/2013 o preço alcançou seu patamar mais baixo de \$ 4.972,28, coincidentemente, o preço próximo de R\$ 4.728,98 (média do preço internacional em 2012), alinhado com o processo para a incorporação do medicamento trastuzumabe no SUS para o tratamento do câncer de mama inicial e localmente avançado ^{5, 65}.

A negociação com a empresa farmacêutica, com exclusividade de mercado resultou na aquisição das ampolas, de forma centralizada pelo MS, em nova forma de apresentação de 150mg. As ampolas de 150mg chegaram ao HC para uso na preparação do primeiro ciclo em 21/08/2013, a um preço de R\$ 1.406,01 (R\$ 9,37/mg).

A evolução dos preços pagos por ampola de 150mg está apresentada na mesma figura 11 para fins de comparação e também na figura 12 em escala adequada para demonstrar as oscilações dos preços da ampola de 150mg no período de 2013 (ano 6) a 2020 (ano 13), onde se constata que o valor de R\$ 9,37/mg foi o mais alto praticado para esta apresentação, até o primeiro semestre de 2020.

Figura 11: Variação do valor da ampola de 150 mg de trastuzumabe

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

A partir deste preço inicial, eles caíram lentamente até 01/2018 (ano 11), alcançando o valor de R\$ 942,09, quando sofreu um aumento acentuado para R\$ 1.273,45 em 11/2018, seguido de quedas até 01/2020 (ano 13), com preço de R\$ 901,76. Os valores das ampolas, equalizados pelo preço por mg, são visualizados na Figura 12, com os preços de cada apresentação em mg.

Cabe lembrar que o Ministério da Saúde era o único comprador autorizado para esta forma de apresentação da Roche, adquirida e distribuída pelo MS para os estados atenderem as exclusivamente pacientes com o estágio inicial ou localmente avançado da doença.

Figura 12: Valor por mg em função do tempo, das apresentações de 150 mg e 440 mg de trastuzumabe

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

A figura mostra as variações de preço/mg da ampola de 440mg com redução acentuada no preço no período de 2013 (ano 6) a meados de 2014 a R\$ 11,30/mg. Desde a introdução da ampola de 150 mg ocorreu os preços caíram até R\$ 6,28 em 2018, enquanto o de 440mg subiram até R\$ 24,67 (393 %), praticamente o quadruplo.

O período entre 2013-2014 apresentou vantagens para a Roche que, apesar de vender mais barato, ampliou exponencialmente suas vendas por ser o fornecedor exclusivo para o Ministério da Saúde. Atualmente os preços estão em torno de R\$20,00/mg na apresentação de 440mg, enquanto na apresentação de 150mg estão em torno de R\$6,00/mg, uma diferença superior a 300%, do mesmo medicamento, da mesma empresa. Em 2015, o preço CMED (máximo ao consumidor) era de R\$ 21,70/mg, enquanto para o Ministério da Saúde era de R\$6,80⁶⁶.

Nos anos de incorporação e aquisição pelo SUS, 2012-2013 (anos 5-6), a empresa Roche mantinha exclusividade pelo lado da oferta. Em 2013, apesar de vencida a patente internacional, mas contando com a presença de patentes múltiplas, secundárias ainda em análise ou retiradas que poderia gerar incerteza jurídica para a realização de licitações, impediu a potencial presença de concorrentes³⁸.

Em 2015 a entrada de uma concorrente (Celltrion da Coréia) com produto biosimilar não foi aprovada pela ANVISA. De qualquer maneira, embora haja controvérsias em relação ao vencimento das patentes do trastuzumabe, aquela solicitada em 1999 venceu em 2019. Nesta época a Roche já estava participando de uma Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP).

Em anos anteriores de 2009 a 2014, haviam 3 parcerias desenvolvendo o processo de produção do trastuzumabe através das PDP, de acordo com o Relatório de Saúde Amanhã⁴⁹. Segue:

- a) Bahiafarma com a Libbs
- b) Biomanguinhos com Orygen
- c) Instituto Vital Brasil com a Bionovis

As PDPs apesar de promissoras não produziram o almejado no período esperado. Em 2014 ocorreu uma redefinição nas PDPs e em 2017 foi criada uma parceria da TecPar com o apoio total do MS e participação da Hoffman La Roche e Axis Biotec (do Polo de Biotecnologia do Rio de Janeiro, holding brasileira, composta pelas empresas Silvestre Labs, Cryopraxis, CellPraxis e PharmaPraxis, que patrocina e gerência pesquisas, desenvolvimento e negócios na área de saúde). Esperava-se que o fornecimento ocorreria através desta empresa, de produto nacional. O registro do trastuzumabe produzido pela PDP da TecPar foi concedido em 18/12/2018 segundo o jornal Diário dos Campos que afirma que: “ O Instituto de Tecnologia do Paraná (TecPar) obteve junto a Agência Nacional de Vigilância sanitária (ANVISA) o registro do medicamento Trastuzumabe usado para o tratamento do câncer de mama metastático. ”⁶⁷

Também há informações de que “*O Tecpar passou a comercializar o produto em abril (de 2018) e o medicamento já é entregue às secretarias de Saúde de 26 estados e do Distrito Federal. A primeira entrega do produto foi feita em Palmas, no Tocantins. O acordo da PDP do Trastuzumabe inclui a parceria com a multinacional Roche e a empresa brasileira Axis Biotec.*”⁶⁸

Outra PDP envolve a Libbs, laboratório privado nacional, o Instituto Butantã, público e com a participação da biofarmacêutica indiana Biocon que desenvolveu o produto segundo a página da Libbs “*com estudos clínicos multicêntricos, globalmente conduzidos pela farmacêutica norte-americana Mylan*”. A Libbs conseguiu em 18 de dezembro de 2017 a

aprovação do medicamento biossimilar de princípio ativo trastuzumabe no Brasil, comercializado pelo nome de Zedora.

Prévio a esta autorização para o Zedora, em junho de 2017, o CONITEC deliberou unanimemente, a favor da incorporação do trastuzumabe para quadro metastático de câncer de mama HER2+. Certamente foram consideradas as perspectivas de produção ou venda via PDPs, que poderiam reduzir os preços.

Então, uma nova via de acesso ao trastuzumabe foi disponibilizada para as pacientes com quadro metastático através do Serviço de Quimioterapia do HCFMRP-USP. Em 12.01.2018 o primeiro ciclo para paciente com metástase foi administrado. O preço de cada ampola registrado no sistema foi de R\$ 1.155,57 (R\$7,70/mg), empregando 3 ampolas de 150mg para a preparação do medicamento.

As 2 PDPs, em 2018, venderam o TZB a entidades governamentais como Secretarias de Estado. Segundo notícia veiculada por jornal a TecPar forneceu o TZB em abril de 2018 para o estado do Tocantins⁶⁷. A Libbs tem participado de processos licitatórios, entrou em um Pregão Eletrônico (Nº 00035/2018(SRP) e vendeu Zedora para o Hospital Universitário Alcides Carneiro da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, Ministério da Educação 300 ampolas de 150mg a R\$3302,00 (R\$22,01/mg) cada um e de total de R\$990.600,00⁶⁸. Se for considerado um teor de 440mg, a ampola custaria R\$9684,40, com aplicação do CAP (Coeficiente de Adequação de Preços), a preço de mercado (CAP em 2017 20,16%).

Com as PDPs preparadas para vender e a organização da compra anual pelo Ministério da Saúde para atender o fornecimento do trastuzumabe para quadros iniciais e metastáticos no país, esperava-se a concorrência de produto nacional com o da Roche, além de biossimilar da Libbs, em parceria na PDP. A concorrência reduziria os preços talvez a patamares do mercado internacional, para ofertar o medicamento a todos que dele necessitam. No entanto, o Tribunal de Contas da União (TCU) acionou a TecPar por fatos que indicavam mecanismos ilícitos na formação da parceria e sua consolidação. Além de documentos faltantes, gastos maiores que R\$ 200 milhões, observou-se a participação inadequada do Ministro da Saúde da época na construção da parceria levando a suspensão pelo TCU da PDP, em outubro de 2018. A discussão continuou com queixas a respeito da atuação do TCU. Neste período, o MS já havia definido a compra da ordem de R\$ 400 milhões, para atender as necessidades do ano (abr 2019 a abr 2020) marcando um pregão para o dia 18.02.2019. Ressalta-se que os gastos com o trastuzumabe em 2016 foram computados como de

R\$374.003.094,00 em 2016, segundo tabela do Acessiba³⁸ e o relato no site do Oncoguia (www.oncoguia.org.br) que afirmou que :

“Ainda de acordo com o ministério, recentemente foram distribuídas mais de 200 mil ampolas do trastuzumabe, que devem atender 3.935 pacientes, a um custo total de R\$ 206 milhões. O medicamento é adquirido por meio de compra centralizada – ou seja, o Ministério da Saúde compra e distribui para os estados – e só deve ter o volume aumentado caso haja mais pedidos das secretarias regionais. A lista é atualizada a cada três meses.”⁷⁵

Com a possibilidade de concorrência, tanto a Roche quanto a Axis Biotec, parceiras, entraram com processo para impugnação do Pregão, alegando a potencial participação de empresas que distribuíam produtos biosimilares, que as empresas entendiam ser atentados à lei ^{70, 71}. O Pregão foi adiado, mas a Libbs pode participar, enquanto a TecPar não participou devido aos problemas com o TCU.

Todos os ritos processuais envolvendo entidades, empresas farmacêuticas em âmbitos de produção industrial, saúde pública, aspectos legais resultou favorável à Roche que em abril de 2019 ganhou o Pregão de R\$ 389.661.254, 98 para a venda de 435.697 ampolas de 150mg, ao menor preço que as concorrentes de R\$ 894,34, ou seja, R\$ 5,96 a miligrama de trastuzumabe. (Vigência de 10.04 2019 a 10.04.2020). A Libbs entrou com o Zedora na concorrência.

As PDPs podem ter o privilégio de fornecimento direto, sem a necessidade de processos licitatórios. Como há mais de uma PDP é preciso aguardar para se descobrir o caminho seguido.

A ameaça da concorrência faz reduzir os preços, mas na apresentação de 440mg a Roche continua mantendo os preços elevados, apesar de ter a Libbs como concorrente no mercado com as 2 apresentações. Para ganhar novo território a Roche entrou no mercado nacional com a formulação subcutânea com 600mg que foi fornecido ao Hospital por R\$ 9.342,55, no caso a dose a ser administrada independe do peso do paciente. Por outro lado, a Libbs introduziu seu produto ao final de 2019 para algumas pacientes que foram atendidas no hospital através de convênios ou particulares.

Desta forma, a Roche empregou de todos os instrumentos para se manter soberano em território brasileiro pelo maior tempo possível. Como pelo mecanismo “pipeline” a Roche já teria sua patente internacional vencida em 2013, ela lançou mão de diversos artifícios

empregados internacionalmente para evitar concorrências, como as patentes secundárias, que nunca foram concedidas implantando o processo de “evergreening”.

Em julho segundo Edital lançado em 17/7/2020 ocorrerá um pregão do Ministério da Saúde para aquisição de novas 460 mil frascos de trastuzumabe para os tratamentos das mulheres com câncer de mama HER2+, exceto para as com metástases óssea e do SNC. Do pregão poderão participar as empresas do medicamento de referência e mais 6 que comercializam produtos biossimilares. A concorrência aumentou, mas se os preços alcançarem valores muito abaixo de R\$5,96/mg é algo que literalmente precisa pagar para ver e acreditar.

Uma simulação considerando o preço médio por miligrama de trastuzumabe praticado até hoje para a apresentação de 150mg exclusiva para o Ministério da Saúde, excluídas as 10 subcutâneas, de R\$ 6,89 e o total de miligramas de ampolas de 440mg ou 150mg consideradas neste trabalho obteve um valor de R\$ 23.132.830,50. Para um total de gastos calculado de R\$ 44.029.606,39, obter-se ia uma economia de R\$ 20.896.775,89 (44,46%).

Estes dados e fatos mostram o impacto financeiro causado por um único medicamento inovador, com direito de exclusividade, mantido mesmo após expiração da patente em 2013. Uma das apresentações do trastuzumabe (440mg) ainda continua sendo oferecido àqueles que dele necessitam pelo preço definido como Preço para o Governo, através de processos judiciais e pela SES SP, pois não conseguem obter através do Ministério da Saúde devido aos Protocolos Clínicos que precisam delimitar as características das condições clínicas a serem atendidas^{42, 72, 73}.

Ao final, as contas são pagas com recursos públicos que deveriam ser melhores empregados. Cabe lembrar que com a Emenda Constitucional nº 95 os recursos financeiros destinados à Saúde e Educação estão congelados⁷⁴.

3.8. Gastos em cada via de acesso

A distribuição dos R\$ 44.029.606,39 nas diferentes vias de acesso, ao longo do período, ano a ano, de 2007 a 2020 (1º semestre), em número de ciclos, associado aos montantes totais dispendidos, definidos por cada ciclo administrado, e a média do custo de cada ciclo em cada via no ano, está apresentada nas Tabelas 12 e 13.

Foram identificadas 9 vias de fornecimento do trastuzumabe que foram classificadas em função de pertencerem a vias vinculadas ou não ao SUS.

Considerou-se para a análise das vias de acesso o fato de que os procedimentos de quimioterapia, incluídos os medicamentos para terapia alvo devem ser autorizados através de

Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC) e informados no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIASUS), em cada estado do Brasil. No estado de São Paulo, os atendimentos às pacientes com câncer de mama HER2+ em estágio inicial ou localmente avançado para o trastuzumabe foram parte da Atenção Oncológica do estado de São Paulo, a partir de 2009.

Anterior a centralização pelo MS da compra de trastuzumabe em 2013, os medicamentos de uso hospitalar para o tratamento oncológico e outros “excepcionais” eram financiados por repasses pelo Ministério da Saúde para as ações de Média e Alta Complexidade. A APAC foi criada a partir de 1996 para o controle de procedimentos ambulatoriais que segundo o Ministério da Saúde, poderiam ser evitadas as possibilidades de fraudes contra o SUS.

Através deste sistema é possível a identificação do paciente, sendo obrigatório à autorização prévia do gestor e a emissão de APAC. Os recursos financeiros eram repassados para os estados e Distrito Federal, mas com suplementação dos estados ocorreu uma crescente participação financeira dos entes estaduais. Em 2003, os recursos estaduais chegaram a 50% do gasto total sem incluir os gastos operacionais dos executores, com variações entre as regiões. Em 2009 quando o estado de São Paulo optou por ofertar timidamente o trastuzumabe, a fração financiada pelo estado era praticamente integral, que já nem justificaria as APACs para repasse pelo MS⁷⁵.

A oferta pelo estado possivelmente foi influenciada pelo volume de ações judiciais (de responsabilidade do estado e União), aliada a capacidade de negociação por preços diferenciados do estado de São Paulo. Comparando-se os preços pagos pelas ampolas de 440mg neste estudo (Figura 10) pode-se entender que os valores eram inferiores ao das compras federais anteriores a incorporação do trastuzumabe pelo MS⁶².

Ampliando a discussão sobre a questão da padronização de medicamentos oncológicos de custo elevado pelo Governo, foi somente em 28/06/2011, através do Decreto 7.508 que se estabeleceu claramente em seu artigo 27 que o Estado, o Distrito Federal e o Município poderiam adotar relações específicas e complementares de medicamentos, em consonância com a RENAME, respeitadas as responsabilidades dos entes pelo financiamento de medicamentos, de acordo com o pactuado nas Comissões Intergestores⁴⁶. Na RENAME de 2007, 4ª edição revista constavam 27 antineoplásicos⁷⁶.

No inciso IV do artigo 28 do mesmo Decreto ficou estabelecido que:

“§ 1º Os entes federativos poderão ampliar o acesso do usuário à assistência farmacêutica, desde que questões de saúde pública o justifiquem.

§ 2º O Ministério da Saúde poderá estabelecer regras diferenciadas de acesso a medicamentos de caráter especializado”.

O conflito se dava em relação a medicamentos de custo elevadíssimo, por representarem inovação tecnológica, que uma vez introduzidos na RENAME poderiam “falir” a União. Conforme discutido anteriormente, somente em 2016, o trastuzumabe consumiu 75% dos recursos dos oncológicos dentre os 10 mais onerosos. Ele nunca foi incluído na RENAME, mas a OMS, fez sua inclusão na Lista de Medicamentos Essenciais, em 2015, considerando o trastuzumabe medicamento essencial e indicou o uso das apresentações de 60 mg; 150 mg e 440 mg para os quadros de câncer de mama HER2+ sejam em estágio inicial ou metastático, com base em protocolos e diretrizes terapêuticas⁸.

Conforme comentado, o trastuzumabe de 150mg via Ministério da Saúde alcançou as prateleiras da geladeira do hospital em estudo, somente em agosto de 2013, com incorporação ocorrida em 2012. Seu emprego foi a condição clínica específica em definido estágio de desenvolvimento.

À exceção da via que envolve o pagamento através de recursos de convênios que atendem esta demanda ou de desembolso próprio, todas as outras vias, de uma forma direta ou não empregaram recursos públicos que oneram o estado de São Paulo e/ou a União. Do montante total, o valor de R\$1.528.834,00 foi proveniente desta via particular, extra SUS de acesso que adquiriu trastuzumabe para 130 ciclos no período, e atendeu 5 pacientes, com 61; 17; 15; 28 e 9 ciclos cada. (Estas pacientes não foram necessariamente atendidas exclusivamente por esta via).

As compras do estado de São Paulo ou das outras vias eram realizadas de acordo com as regras de cada entidade responsável. Os gastos com cada ciclo em média, ao longo dos anos, para as vias que não envolviam as compras do MS variaram de acordo com os preços das ampolas e foram acrescidos da necessidade do número maior de ampolas em cada ciclo, em caso de pacientes com sobrepeso ou obesidade, presente em mais de 50% das pacientes que fizeram parte do estudo (Tabela 4).

Através dos dados obtidos para a construção da Tabela 7 foram constatados fatos descritos a seguir, desde quando foi fornecido pela primeira vez o medicamento e por quais vias:

- a) Iniciou em 2007 com o fornecimento exclusivo através dos recursos do próprio Hospital, que se configura como uma UNACON. Esta via atendeu 123 ciclos, até 2009, como única fonte do TZB, que consumiram R\$1.049.203,63 de recursos.
- b) Em 2009, entraram diversas vias para atender as mulheres com câncer de mama HER2+: Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital, Convênios ou particular, a SES-SP via APA e demandas judiciais, ao todo 173 ciclos.
- c) De 2014 a 2018 o fornecimento pelo HC foi interrompido. Considerando que a SES-SP passou a fornecer o medicamento para atender as pacientes em estágio inicial ou localmente e as demandas judiciais poderiam dar acesso a qualquer estágio da doença, não havia necessidade deste fornecimento pelo HC, comprometendo recursos para o tratamento oncológico com outros medicamentos do arsenal terapêutico.
- d) O Ministério da Saúde, conforme exposto anteriormente, entrou como via de acesso somente em 2013 (2º semestre) para as pacientes em tratamento adjuvante. A SES-SP manteve o fornecimento no primeiro semestre e eventualmente pacientes remanescentes que ainda não estavam incluídas na lista do MS para tratamento adjuvante.
- e) Em 2014, a SES-SP passou a atender pacientes em cuidado paliativo, mas os casos que eventualmente não conseguiram atendimento foram atendidos via processo administrativo da SES-RP, em vez de processos judiciais.
- f) As pacientes em cuidado paliativo em 2014 eram predominantemente atendidas pela via judicial.
- g) À medida que a SES-SP foi assumindo o tratamento paliativo, a via judicial foi se tornando menos utilizadas para os casos novos de tratamento. Algumas pacientes preferiram permanecer nesta via.
- h) Em 2018, após aprovação pelo MS de tratamento paliativo em 2017, passou a atender pacientes com metástases, exceto óssea ou do sistema nervoso central, exclusivamente.
- i) Pacientes com quadros fora dos autorizados pelas diretrizes diagnósticas do MS contam com a via judicial ou da SES-SP. O desabastecimento causado pelas “falhas” no financiamento do tratamento das pacientes pela SES-SP, as vezes as “empurram” para a via judicial.
- j) É importante se ter a percepção de que uma paciente diagnosticada com doença em estágio inicial pode evoluir para quadro metastático e apresentar metástase óssea. Esta evolução da doença, possível em todos os casos, obriga oncologistas e farmacêuticos da quimioterapia do Hospital a tomarem providências, que muitas vezes envolve a

própria paciente, para a mudança de vias de acesso, um exercício não meramente logístico, mas humanístico.

- k) Em 2018, finalmente o acesso das pacientes com câncer de mama HER2+ se faz praticamente por uma única via, a do Ministério da Saúde que incorporou o TZB para uso em todo o território nacional, com exceções.
- l) Nem todos os estados da Federação tem recursos para disponibilizar TZB para as pacientes com quadro metastático não coberto pelos programas do Governo e nem sempre os processos judiciais se encaminham agilmente para o acesso imediato das pacientes.

Quando os recursos são escassos frente ao volume de recursos necessários, exige-se uma rudeza de conduta para se definir as regras de acesso ou de enquadramento, criando escolhas que privilegiam “as que tem maior chance” de sobrevida geral ou sobrevida livre da doença. Excluem-se as com menor chance, com base em estatísticas.

Os dados deste estudo permitiram analisar os dados referentes ao número de ciclos de trastuzumabe realizados, onde aquelas em tratamento adjuvante receberam em torno de 17 ciclos e as que receberam tratamento paliativo as vezes conseguiram receber um único ciclo e foram a óbito ou receberam até o momento, até 135 ciclos. Para analisar os gastos com cada tratamento foram analisados os gastos individuais do total do tratamento individual ofertado de 2007 até junho de 2020.

Tabela 13: Distribuição do valor total gasto, em relação ao número de ciclos e a média de cada ciclo em cada via, independente da incorporação no SUS, por ano

Sem SUS		Ação Judicial		Convênio/Particular		Fornecimento HCFMRP-USP			Processo Administrativo pela SES			Unidade de Pesquisa Clínica			TOTAL sem SUS			
ANO	Ciclos	Valor Total (R\$)	R\$ / Ciclo	Ciclos	Valor Total (R\$)	R\$ / Ciclo	Ciclos	Valor Total (R\$)	R\$ / Ciclo	Ciclos	Valor Total (R\$)	R\$ / Ciclo	Ciclos	Valor Total (R\$)	R\$ / Ciclo	Ciclos	Valor Total (R\$)	R\$ / Ciclo
2007							12	93.162,88	7.763,57							12	93.162,88	7.763,57
2008							55	485.660,29	8.830,19							55	485.660,29	8.830,19
2009							56	470.380,46	8.399,65							56	470.380,46	8.399,65
2010	47	510.609,16	10.864,02	3	33.435,88	11.145,29	17	144.222,70	8.483,69				19	242.568,35	12.766,76	86	930.836,09	10.823,68
2011	75	822.788,16	10.970,51	14	119.556,72	8.539,77	7	69.741,60	9.963,09				21	263.968,53	12.569,93	117	1.276.055,01	10.906,45
2012	126	1.595.339,10	12.661,42	21	191.789,40	9.132,83	9	78.459,30	8.717,70				15	244.095,60	16.273,04	171	2.109.683,40	12.337,33
2013	156	1.161.053,11	7.442,65	3	24.628,04	8.209,35	1	7.192,64	7.192,64				15	165.717,84	11.047,86	175	1.358.591,63	7.763,38
2014	196	1.505.328,93	7.680,25	4	50.713,70	12.678,43				14	95.647,83	6.831,99	48	428.693,48	8.931,11	262	2.080.383,94	7.940,40
2015	116	1.234.999,05	10.646,54	20	292.754,02	14.637,70				2	31.207,22	15.603,61	5	37.117,90	7.423,58	143	1.596.078,19	11.161,39
2016	93	1.209.724,60	13.007,79	17	180.345,77	10.608,57										110	1.390.070,37	12.637,00
2017	61	908.743,41	15.145,72	9	180.002,78	20.000,31										70	1.088.746,19	15.778,93
2018	72	1.016.553,65	14.118,80	15	212.638,70	14.175,91	1	23.137,28	11.568,64							88	1.252.329,63	14.231,02
2019	53	700.680,47	13.220,39	19	203.784,30	10.725,49	16	183.221,92	11.451,37							88	1.087.686,69	12.360,08
2020	20	275.727,64	13.786,38	5	39.184,73	7.836,95	16	192.097,67	12.006,10							41	507.010,04	12.366,10
TODOS	1015	10.941.547,27	10.790,48	130	1.528.834,04	11.760,26	190	1.747.276,74	9.148,05	16	126.855,05	7.928,44	123	1.382.161,70	11.237,09	1474	15.726.674,81	10.676,63

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

Tabela 13: Distribuição do valor total gasto, em relação ao número de ciclos e a média de cada ciclo em cada via, dependente da incorporação no SUS, por ano

Com SUS	SES (Adjuvante)			SES (Paliativo)			Ministério da Saúde (Adjuvante)			Ministério da Saúde (Paliativo)			TOTAL com SUS		
ANO	Ciclos	Valor Total (R\$)	R\$ / Ciclo	Ciclos	R\$ VLR TT	R\$ / Ciclo	Ciclos	Valor Total (R\$)	R\$ / Ciclo	Ciclos	Valor Total (R\$)	R\$ / Ciclo	Ciclos	Valor Total (R\$)	R\$ / Ciclo
2007															
2008															
2009	87	757.219,58	8.703,67										87	757.219,58	8.703,67
2010	293	2.437.614,95	8.319,50										293	2.437.614,95	8.319,50
2011	486	3.971.765,12	8.172,36										486	3.971.765,12	8.172,36
2012	523	4.472.180,10	8.551,01										523	4.472.180,10	8.551,01
2013	271	1.609.484,67	5.939,06				102	433.252,12	4.247,57				373	2.042.736,79	5.476,51
2014				30	181.179,78	6.039,33	479	1.615.961,98	3.373,62				509	1.797.141,76	3.530,73
2015				158	762.471,81	4.825,77	410	1.290.644,67	3.147,91				568	2.053.116,48	3.614,64
2016				121	866.106,21	7.157,90	456	1.358.602,57	2.979,39				577	2.224.708,78	3.855,65
2017				161	1.430.511,41	8.885,16	405	1.197.563,20	2.956,95				566	2.628.074,61	4.643,24
2018				107	742.431,15	6.938,61	404	1.433.609,07	3.548,54	162	565.865,50	3.493,00	673	2.741.905,72	4.074,15
2019				52	439.176,96	8.445,71	370	1.012.399,34	2.736,21	351	1.023.609,57	2.916,27	773	2.475.185,86	3.202,05
2020				18	147.109,18	8.172,73	61	145.298,95	2.381,95	145	408.873,70	2.819,82	224	701.281,82	3.130,72
TODOS	1660	13.248.264,42	7980,882181	647	4.568.986,50	7.061,80	2687	8.487.331,90	3.158,66	658	1.998.348,77	3.037,00	5652	28.302.931,58	5.007,60

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

3.9. Gastos individuais: quanto custa o tratamento para cada paciente

Uma exploração dos dados obtidos permitiu definir os gastos, unicamente com o trastuzumabe, para cada uma das pacientes que fizeram parte deste estudo. Embora a maioria possa ter recebido o tratamento total através do financiamento por uma única via de acesso, algumas necessitaram duas ou mais vias, enquanto o tratamento ofertado, a depender, foi realizado em tempos de preços elevados ou de preços baixos, próximos aos praticados internacionalmente.

Os gastos individuais variaram de acordo com o número de ciclos e com a via de acesso. Do total de R\$44 milhões para 7126 ciclos obteve o valor médio de R\$6.175,00/ciclo, ou seja, a dose administrada no dia com base no peso do indivíduo correspondendo a 6mg/Kg;

A Figura XXX mostra em escal log (A) e em escala linear (B) a distribuição dos valores gastos em ordem decrescente de valores gastos por paciente, onde o número total de ciclos de cada paciente variou de 1 a 135, com média de 18,5 e mediana de 17. O número total de ciclos é distinto para algumas pacientes.

Figura 13: Valor total por pacientes, em escala log

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

Figura 14: Valor total por pacientes, em escala linear

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

Os gastos do tratamento com trastuzumabe variaram por paciente de R\$ 1.954.485,61 (135 ciclos; 4,44% do total dos gastos) a R\$ 3.120,99 (um único ciclo), com média de R\$ 114.660,43 (0,26%) e mediana de R\$ 66.701,97 (0,16%). Os valores médios por ciclo de cada via de acesso foram apresentados nas tabelas 12 e 13 que mostra a distribuição dos valores gastos por via de acesso, por ano.

Os valores gastos por paciente e a relação com o número de ciclos correspondentes estão na figura 15. Nesta figura pode-se observar a predominância de pacientes na faixa de 15 a 18 ciclos, com predominância de 17 ciclos, conforme previamente descrito. Esta faixa de ciclos representa o número necessário para completar um tratamento adjuvante que dura praticamente 12 meses.

Figura 15: Distribuição do número de ciclos de cada paciente e gastos correspondentes com o trastuzumabe

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

Nesta faixa de números de ciclos predominantes para tratamento adjuvante observa-se claramente a variação acentuada dos valores gastos com cada tratamento completo. Os tratamentos com número acima de 20 ciclos representados pela curva de ascensão são resultados do tratamento de pacientes com quadro metastático.

Dos gráficos apresentando os gastos individuais e a relação com o número de ciclos de trastuzumabe recebido, alguns apontamentos podem ser feitos:

- Os 2 casos mais onerosos resultaram em gastos de R\$ 3.811.451,54 (8,65%).
- Os 25 (6,5%) casos mais onerosos foram de pacientes todas com metástase, perfazendo um total de R\$ 15.862.489,18 (36,03%), para 1619 ciclos.
- O caso de paciente obesa em tratamento via SES-SP em 2011, com 17 ciclos, foi o tratamento adjuvante completo mais oneroso que consumiu R\$ 287.684,10.

- d) Do total, 57 (14,8%) pacientes consumiram R\$ 22.091.805,50 (50,17%) dos gastos com TZB, para 2483 ciclos, enquanto 327 (85,2%) pacientes restantes consumiram os R\$21.937.800,88 (49,83%) em 4643 ciclos.
- e) Do total, 80 (20,8%) pacientes receberam 10 ou menos ciclos somando 357 ciclos e 17 delas (21,25%) receberam um único ciclo. O encerramento do tratamento ocorreu por razões diversas, conforme apresentado previamente. (Tabela 9). Foram gastos R\$ 2.469.329,39.
- f) Pacientes que receberam de 15 a 18 ciclos contabilizaram 208 (54,17%) com 3.481 ciclos e R\$17.526.374,92 (39,8%) consumidos. Estes valores devem ser para tratamento adjuvante na maioria absoluta, mas os cálculos foram feitos em função de gastos individuais e muitas pacientes receberam tanto tratamento adjuvante quanto paliativo, em intervalos variados. Na tabela XXX de gastos em função do número de ciclos por via de acesso pode-se constatar que o total do número de ciclos para tratamento adjuvante via SES-SP e MS foi de 4346 (60,98%) ciclos com gastos de R\$21.751.199,90.
- g) A maioria das pacientes receberam de 15 a 18 ciclos e os valores de cada tratamento de cada paciente apresentaram variações acentuadas pelo fato de terem recebido o medicamento de vias de acesso, datas e pesos corporais distintos (a Figura 16 apresenta um recorte da Figura 15). O mais oneroso (R\$ 287.684,10) foi o descrito no item 3 e o mais econômico foi de R\$28.587,08, uma variação de 10 vezes no custo do tratamento.

Figura 16: Recorte da Figura 15, apresentando a distribuição do valor gasto na faixa dos 17 ciclos de tratamento

Fonte: tabela descrita em coleta de dados, item 2.5

Este trabalho apresenta resultados sobre o processo de utilização de trastuzumabe, um anticorpo monoclonal, indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama HER2+, em um hospital terciário que conta com uma Central de Quimioterapia. Enfatizando, o processo de utilização de medicamentos envolve desde a prescrição, a disponibilização, a dispensação, preparação, administração e finalmente o uso pelo indivíduo de medicamentos. Neste hospital de clínicas são realizados exames clínicos, exames de imagem como mamografia, ultrassonografia, testes diagnósticos, exames laboratoriais, etc. que possibilitam diagnosticar a presença de um câncer de mama, suas características gerais, classificações, estadiamento e inclusive a implementação do regime terapêutico seja radiológico, quimioterápico ou cirúrgico.

O câncer de mama HER2+ é agressivo e em algumas condições tem um mau prognóstico. O trastuzumabe afetou positivamente este cenário salvando muitas vidas ou aumentando a sobrevida após o diagnóstico e tratamento.

Verificou-se neste estudo que 397 pacientes desde 2007 até 2019 receberam tratamento com trastuzumabe em ampolas com 150 mg e 440mg. Estas formas de apresentação são atualmente ofertadas pelos programas do governo federal e estadual que atendem as necessidades farmacoterapêuticas de pacientes com diagnóstico de grau diferenciado de I a III em tratamento adjuvante e paliativo.

O trabalho possibilitou também analisar a carga de trabalho que representa as preparações dos medicamentos oncológicos, considerando as demandas da preparação para todas as quimioterapias. Existe uma variação, mas em média a Farmácia de Quimioterapia preparou 44,3 (desvio padrão 24,89) ciclos por mês. Considerando uma média de 20 minutos para cada manipulação, somente a preparação do trastuzumabe ocupa aproximadamente 15 horas do período mensal de trabalho de um farmacêutico, continuamente.

O Brasil conquistou através de políticas públicas bem-sucedidas o direito de cada cidadão aos medicamentos que ele necessita. A Política Nacional de Medicamentos (PNM) de 1998 e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica de 2003 asseguraram que os medicamentos essenciais fossem disponibilizados para a população, gratuitamente. A definição de medicamentos essenciais foi cunhada nas reuniões da Organização Mundial de Saúde que desde 1977 perceberam a importância de se desenvolver uma Lista Modelo de Medicamentos, na qual constavam medicamentos que pudessem atender a maioria absoluta da população afetada pela maioria das doenças e que fossem eficazes, seguros e custo efetivos. O Brasil demorou décadas para elaborar e aprovar a sua primeira PNM, mas a oferta de medicamentos através da elaboração de uma RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) efetiva e norteadora evoluiu. Com o impacto dos recursos consumidos através de processos judiciais para a oferta gratuita de medicamentos, definida por um sistema judiciário totalmente diverso, o Governo decidiu ampliar a oferta e introduziu os assim chamados “medicamentos de alto custo” e de dispensação excepcional. Novas condições clínicas, novas necessidades e um aumento no diagnóstico e consequente tratamento de uma gama de cânceres de origens e natureza diversas exigiu a criação de uma Comissão para estudar, definir, discutir e deliberar sobre novos medicamentos. Um tempo longo foi necessário para se incluir o trastuzumabe no SUS, considerando quando este recebeu aprovação do FDA e de outros órgãos internacionais correspondentes.

A inclusão na lista permite o acesso, mas não garante acessibilidade absoluta, ou seja, que o medicamento necessário esteja disponível na quantidade necessária para o paciente, em local, hora discriminados. Assim, não garante se a unidade hospitalar terá o medicamento disponível. Situações de falta de medicamentos de “alto custo” são comuns no cotidiano das Farmácias e dos farmacêuticos que comunicam aos prescritores, quando possível, o desabastecimento que com certeza poderá trazer consequências clínicas desfavoráveis aos pacientes. É preciso uma análise e um acompanhamento rigoroso do farmacêutico, pois cada frasco ampola é destinado para a paciente especificada, em razão da dose especificada, dependente do peso e com necessidade de aproveitamento total do mesmo. Qualquer falha

nesse processo pode acarretar utilização incorreta do frasco e, conseqüentemente, perda do medicamento.

O atraso na administração da medicação ocorre por várias razões, discriminadas anteriormente, mas os problemas de acessibilidade mostraram-se importantes nos desfechos clínicos das pacientes. O Ministério da Saúde se manteve omissa no fornecimento do trastuzumabe até 2013 e, após a incorporação, houve uma drástica redução nos problemas de acessibilidade a este medicamento.

A execução da 2ª etapa de coleta de dados exigiu um trabalho intenso devido a ausência de sistema informatizado completo para a área oncológica e com dados armazenados em vários formatos. A coleta manual de dados foi imprescindível para a finalização do banco de dados e possibilitou desvendar um cenário do processo de utilização do trastuzumabe no hospital e pode contribuir para o conhecimento das pacientes com câncer de mama HER2+ tratadas com trastuzumabe no HCFMRP-USP.

4. Conclusão

Este estudo é inédito na medida em que não foram realizados previamente estudos que envolvem a análise do impacto de um medicamento monoclonal para câncer de mama HER2+ em uma unidade hospitalar por 13 anos, desde o início da utilização do trastuzumabe em 2007 até 2019. Foram consideradas todas as etapas desde a chegada do medicamento, o rastreamento de cada ampola e o atendimento de cada paciente pela Farmácia e Central de Quimioterapia. Analisou-se os impactos da exclusividade que obriga o controle absoluto de cada mg consumido do medicamento.

O estudo apresenta alguns vieses relacionados aos dados que envolvem o custo real das ampolas em processos judiciais, bem como a ausência de parte dos dados pela impossibilidade de coleta em prontuários físicos, causada pela pandemia da Covid 19.

Compreender as relações entre a aquisição, complicada pelas inúmeras vias de acesso ao trastuzumabe, e a produção das doses com o compromisso do compartilhamento de ampolas com diferentes teores, para evitar que muitas pacientes deixem de receber seus ciclos para o tratamento, mostrou a destreza técnica da Farmácia de Quimioterapia para estabelecer um patamar de qualidade do cuidado das pacientes com câncer com metástase ou não. Com isto foi possível superar parte das falhas de fornecimento regular do medicamento destinado a cada paciente.

O estudo trouxe à tona que na linha de frente da atuação dos profissionais de saúde em oncologia, os preços elevadíssimos apesar de exigirem regras claras, controles rigorosos de consumo, há de se considerar a humanização do cuidado.

Frente a isto, os malabarismos empregados pelos detentores das patentes ou de direitos de exclusividade para meramente alcançarem vantagens econômicas muito além dos retornos financeiros aplicados no desenvolvimento do produto, precisam ser revelados. A conquista do direito às inovações tecnológicas pelas populações distintas deve encontrar um caminho mais generoso, mais respeitoso da Saúde Pública.

De 2007 a 2019, a história do trastuzumabe se desenrolou no hospital e foi possível demonstrar o entrelaçamento das políticas públicas, politicagens e a busca pelo aperfeiçoamento para dar acesso a quem precisa de medicamentos, mesmo que sejam de altíssimo preço. Foram 2 décadas, o tempo exato do direito patentário para se permitir, no Brasil, que a concorrência chegue e quiçá traga preços mais condizentes com a Saúde Pública para os brasileiros.

Os argumentos foram apresentados, os contornos técnicos e políticos foram apresentados. A história do trastuzumabe se encerra, pois, atualmente, não há mais privilégios absolutos para a empresa monopolista e como qualquer outro medicamento considerado essencial pela OMS, está disponível pelo SUS.

No entanto, é preciso mudar as regras para se aprimorar esta maratona potencial que cada novo medicamento inovador traz, através da aplicação de preços honestos e justos para a sociedade.

BIBLIOGRAFIA

1. Slamon, D. J. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. v. 235, n. 4785, p. 177-182, Nova York: 1987. Disponível em <http://science.sciencemag.org/content/235/4785/177/tab-pdf>. Acesso em 01/10/2018.
2. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. [Internet]. Rio de Janeiro, dezembro de 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em 05/07/2020.
3. Neves, S. P. O. Impacto do trastuzumab no tratamento do cancro da mama metastático HER2+. Universidade de Coimbra, setembro de 2013. Coimbra: 2013. Disponível em <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/32192/1/Monografia%20Sara%20Neves.pdf>. Acesso em 04/07/2020.
4. MARKMAN, M. Breast Cancer and HER2 Overview of HER2 Breast Cancer. Medscape, 2018. Disponível em <https://emedicine.medscape.com/article/1689966-overview>. Acesso em 11/10/2018.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Portaria Conjunta Nº 19 de 3 de julho de 2018. Brasília: 2018. Disponível em <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/16/Portaria-Conjunta-n-19--PCDT-Carcinoma-de-Mama.pdf>. Acesso em 10/11/18
6. Anampa, J.; Makower, D.; Sparano, J. A. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. [place unknown]: BMC Medicine; 2015. Disponível em: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-015-0439-8>. Acesso em 19/09/2018.
7. Ayres, Lorena Rocha. Uso de trastuzumabe para o tratamento de mulheres com câncer de mama HER2 positivo: um estudo fármaco epidemiológico [tese]. Ribeirão Preto-SP: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto; 2015. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-17042015-095050/pt-br.php>. Acesso em 12/11/2018.
8. World Health Organization. WHO model list of essential medicines. 19th Geneva: 2015. Disponível em http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf. Acesso em 08/11/2018.

9. Armelin, H.A. Ciência e inovação em biomedicina. Caderno de história da Ciência. Vol. 5, nº 2. São Paulo: 2009. Disponível em http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-76342009000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em 09 de maio de 2020.
10. Howard A. B. Mechanisms and Actions of HER2 – Targeting Agents in Breast Cancer. Medscape: 2018. Disponível em <https://www.medscape.org/viewarticle/781391>. Acesso em 10/10/2018.
11. Martins, S. J.; Yamamoto C. A. Aspectos clínico-econômicos da quimioterapia adjuvante no câncer de mama HER-2 positivo. Rev. Assoc. Med. Bras. v.54(6) p. 494-499. Salvador (BA): 2008. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v54n6/v54n6a12.pdf>. Acesso em 25/11/2018.
12. Slamon D, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. The New England Journal of Medicine. [Internet]. 2011; October. 8:1273-1283. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0910383>. Acesso em 21/07/2020.
13. Haddad, C. F. Trastuzumabe no câncer de mama. FEMMA, Lavras-MG, v.38, n.2. Fev. 2010. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2010/v38n2/a001.pdf>. Acesso em 02/11/17.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC 07). Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama inicial. Brasília: 2012. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Trastuzumabe_cainicial_final.pdf. Acesso em 05/07/2020.
15. Santos, T.P, et al. Avaliação epidemiológica das pacientes com câncer de mama tratadas com trastuzumabe no Hospital de Base de Brasília. Revista Brasileira de Oncologia Clínica. Vol. 10, nº 36. Abril, maio, junho/2014. Brasília: 2014. Disponível em <https://www.sboc.org.br/sboc-site/revista-sboc/pdfs/36/artigo2.pdf>. Acesso em 29/10/2017.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Portaria Conjunta Nº 04 de 23 de janeiro de 2018. Brasília: 2018. Disponível em http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/01/PORTARIA_n04.Diretrizes%20Diagnosticas%20e%20Terapeuticas%20do%20Carcinoma%20de%20Mama.01.02.pdf Acesso em 01/11/2018.
17. Goldhirsch A, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): na open-label, randomised controlled trial. Lancet. [Internet]. 2013; September. 382 (9897):1021-1028. Disponível em:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)61094-6/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)61094-6/fulltext#%20). Acesso em: 21/07/2020.

18. Enbaby, EL, et al. Nine months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive breast cancer. *Korean Journal of Clinical Oncology*. [Internet]. 2018; December. 2018; 14(2): 108-115. Disponível em: <http://www.kjco.org/journal/view.php?number=310>. Acesso em 21/07/2020.
19. Pivot X, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre , open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet*. [Internet]. 2019; Jun. 393(10191):2591-2598. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31178155/>. Acesso em 21/07/2020.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (nº 287). Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento. Brasília: agosto de 2017. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Trastuzumabe_CA-Mama_Metastatico_final.pdf. Acesso em 05/07/2020.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Política nacional de medicamentos. [Internet]. Brasília: 2001. Disponível em http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf. Acesso em 19/07/2020.
22. Brasil. Casa Civil. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Lei 12.401 de 28 de abril de 2011. Brasília: 2011. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm. Acesso em 26/07/2020.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Brasília: dezembro de 2011. Disponível em <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/28/DECRETO-7646-CONITEC.pdf>. Acesso em 05/11/2018.
24. Brasil. Governo do Estado de São Paulo. Secretaria da Saúde. Medicamentos. Medicamentos Oncológicos. [Internet]. Disponível em <http://www.saude.sp.gov.br/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/medicamentos-oncologicos>. Acesso em 12/11/18.
25. Brasil. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Considerações sobre o medicamento Trastuzumabe. Nota Técnica 19/2013. Incorporado no SUS para

tratamento de câncer de mama HER2 positivo, em fase inicial ou localmente avançado. Brasília: 2013. Disponível em <http://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2013/09/NT-19-2013-Trastuzumabe.pdf>. Acesso em 12/11/2018.

26. Brasil. Ministério da Saúde. Torna pública a decisão de incorporar o medicamento trastuzumabe no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento do câncer de mama localmente avançado. Portaria SCTIE-MS N.º 18, de 25 de julho de 2012. Brasília: 2012. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2012/prt0018_25_07_2012.html. Acesso em 25/10/2018.

27. Brasil. Ministério da Saúde. Torna pública a decisão de incorporar o medicamento trastuzumabe no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento do câncer de mama inicial. Portaria SCTIE-MS N.º 19, de 25 de julho de 2012. Brasília: 2012. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2012/prt0019_25_07_2012.html. Acesso em 25/10/2018.

28. Brasil. Ministério da Saúde. Inclui procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS e estabelece protocolo de uso do trastuzumabe na quimioterapia do câncer de mama HER-2 positivo inicial e localmente avançado. Portaria N.º 73 de 30 de janeiro de 2013. Brasília: 2013. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0073_30_01_2013.html. Acesso em 25/10/2018.

29. Brasil. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Aprova, no âmbito da Pasta, estrutura e funcionamento da Comissão de Farmacologia da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, e dá outras providências. Resolução SS-54, de 11 de maio de 2012. São Paulo: 2012. Disponível em http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/comissao-farmacologia/resolucao_ss_54_de_11_de_mai_2012.pdf. Acesso em 07/11/2018.

30. Owøye O, et al. Patents and the Trans-Pacific Partnership: How TPP-style intellectual property standards may exacerbate the access to medicines problem in the East African Community. The International Trade Journal. [Internet]. 2017; Oct. Vol. 33. 2019: (197-218).

31. Adekola, T. Public health-oriented intellectual property and trade policies in Africa and the regional mechanism under Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights amendment Public Health. [Internet]. 2019: August. 173 (1-4).

32. DOHA WTO Ministerial 2001: TRIPS. Declaration on the TRIPS agreement and public health. 2001; November. Disponível em:

https://www.wto.org/english/thewto_e/minist_e/min01_e/mindecl_trips_e.htm. Acesso em 22/07/2020.

33. Brasil. Constituição 1988. Art. 196. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília (DF): Senado; 1988.
34. Correa, Carlos. Implications of the DOHA declaration on the trips agreement and public health [Internet]. World Health Organization (WHO). Buenos Aires. June, 2002. Disponível em: https://www.who.int/medicines/areas/policy/WHO_EDM_PAR_2002.3.pdf?ua=1. Acesso em 22/07/2020.
35. Rifkin, J. O século da biotecnologia. Editora Makron, 1999.
36. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines. 21th WHO model list of essential medicines. Geneva: 2019. Disponível em <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>. Acesso em 19/07/2020.
37. Brasil. Casa Civil. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Brasília: 2011. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm. Acesso em 24/07/2020.
38. Chaves, GC, et al. Medicamentos em situação de exclusividade financiados pelo Ministério da Saúde: Análise da situação patentária e das compras públicas. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). [Internet]. Acessibsa. Dezembro; 2018. Disponível em: http://naf.ensp.fiocruz.br/sites/default/files/relatorio_projeto_monopolio_v_final_divulgacao_18_12_2018.pdf. Acesso em 23/07/2020.
39. Correa, Carlos. Pharmaceutical innovation, incremental patenting and compulsory licensing. South Centre [Internet]. Genebra. Setembro, 2011. Disponível em: <https://idl-bnc-idrc.dspacedirect.org/bitstream/handle/10625/47912/IDL-47912.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em 18/07/2020.
40. Vieira, MF; Chaves, GC. O Paradoxo das patentes. Implicações para compras de medicamentos pelo Sistema Único de Saúde. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). [Internet]. Acessibsa. Março; 2018. Disponível em: https://accessibsa.org/media/2018/05/The-Patent-Paradox-In-Brazil_port.pdf. Acesso em 22/07/2020.

41. Sampat, BN; Shadlun, KC. Secondary pharmaceutical patenting: a global perspective. Cambridge, MA: Jan. 2017. Disponível em: <https://www.nber.org/papers/w23114.pdf>. Acesso em 22/07/2020.
42. Hasenclever L, Lopes R, Chaves G, Reis R, Vieira M. O instituto de patentes Pipeline e o acesso a medicamentos: aspectos econômicos e jurídicos deletérios à economia da saúde. R. Dir. sanit. [Internet]. 1out.2010 [citado 23jul.2020];11(2):164-88. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/rdisan/article/view/13212>. Acesso em 23/07/2020.
43. Bliacheriene AC, Santos, JS. Direito à vida e à Saúde: impactos orçamentário e judicial. São Paulo – SP: Editora Atlas, 2010.
44. Jannuzzi Anna Haydée Lanzillotti, Vasconcellos Alexandre Guimarães, Souza Cristina Gomes de. Especificidades do patenteamento no setor farmacêutico: modalidades e aspectos da proteção intelectual. Cad. Saúde Pública [Internet]. 2008 June [cited 2020 July 23] ; 24(6): 1205-1218. Disponível em https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2008000600002. Acesso em 23/07/2020.
45. Scheffer, M; et al. Ministério da Saúde. O remédio via justiça. Um estudo sobre o acesso a novos medicamentos e exames em HIV/Aids no Brasil por meio de ações judiciais. Série legislação nº 3. Brasília – DF: 2005. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/medic_justica01.pdf. Acesso em 26/07/2020.
46. Brasil. Ministério da Saúde. Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. Regulamenta a lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do sistema único de saúde - sus, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. Brasília: 2011. Disponível em https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7508.htm. Acesso em 18/07/2020.
47. Brasil. Ministério da Saúde. Oncologia. Manual de Bases Técnicas. 25ª edição. Brasília: 2019. Disponível em https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/manual-oncologia-25a-edicao_0.pdf. Acesso em 18/07/2020.
48. Micro-oficina sobre parcerias para o desenvolvimento produtivo. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). [Internet]. Agosto; 2016. Disponível em: <https://saudeamanha.fiocruz.br/wp-content/uploads/2016/09/Saude-Amanha-Relatorio-Final-Micro-Oficina-sobre-Parcerias-para-o-Desenvolvimento-Produtivo-setembro-2016.pdf>. Acesso em 23/07/2020.
49. Brasil. Ministério da Saúde. Processo de estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). Saúde Amanhã. [Internet]. Brasília: 2014. Disponível em <https://saudeamanha.fiocruz.br/wp-content/uploads/2017/03/saude-amanha-TD-20.pdf>. Acesso em 18/07/2020.

50. Brasil. Ministério da Saúde. Redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) e disciplina os respectivos processos de submissão, instrução, decisão, transferência e absorção de tecnologia, aquisição de produtos estratégicos para o SUS no âmbito das PDP e o respectivo monitoramento e avaliação. Portaria nº 2.531, de 12 de novembro de 2014. Brasília: 2014. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2531_12_11_2014.html Acesso em 23/07/2020.

51. Brasil. Secretaria executiva. Aprova os critérios para definição de preços de produtos novos e novas apresentações. Resolução CMED nº 2, de 5 de março de 2004. Brasília: 2004. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2932039/Resolu%C3%A7%C3%A3o+n%C2%BA+2%C2%de+5+de+mar%C3%A7o+de+2004.pdf/d50ebc85-5971-4981-bd16-b619780e6df5>. Acesso em 15/07/2020.

52. Brasil. Secretaria executiva. Dispõe sobre o Coeficiente de Adequação de Preços – CAP, a sua aplicação, a nova forma de cálculo devido à mudança de metodologia adotada pela Organização das Nações Unidas – ONU, e sobre o Preço Máximo de Venda ao Governo - PMVG. Resolução CMED nº 3, de 2 de março de 2011. Brasília: 2011. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2920961/Resolu%C3%A7%C3%A3o+n%C2%BA+3%C2%de+2+de+mar%C3%A7o+de+2011+%28PDF%29.pdf/cc29a363-b75c-4b81-951f-e7df82bfb52f>. Acesso em 15/07/2020.

53. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Brasília: 2016. Disponível em http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMID_ADE_GOV_2016-05-23.pdf/c9eefbc3-28b1-485d-95bd-66fb6b65c21e. Acesso em 24/07/2020.

54. Roche. Bula do medicamento Trastuzumabe®. [Internet]. Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/h/herceptin/a/Herceptin_Bula_Profissional_Sa%C3%BAde.pdf. Acesso em 14/07/2020.

55. Fernandes, R.M, et al. Validação do processo de reutilização de sobras de medicamentos antineoplásicos injetáveis. Revista Qualidade HC. Ribeirão Preto: 2016. Disponível em <http://www.hcrp.usp.br/revistaqualidade/uploads/Artigos/127/127.pdf>. Acesso em 14/07/2020.

56. Pinheiro, A.B, et al. Associação Entre índice de massa corpórea e câncer de mama em pacientes de Salvador, Bahia. Rev Bras Mastologia. [Internet] 2014;24(3):76-81. Disponível em https://www.mastology.org/wp-content/uploads/2015/06/MAS_v24n3_76-81.pdf.

57. Brasil. Ministério da Saúde. IMC em adultos. Avaliação do peso em adultos. [Internet]. Brasília: 2017. Disponível em: <https://saude.gov.br/artigos/804-imc/40509-imc-em-adultos>. Acesso em 19/07/2020.
58. Tolentino, G. P. Avaliação da composição corporal, qualidade de vida e toxicidade do tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama. Universidade de Brasília, junho de 2016. Brasília: 2016. Disponível em https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/22356/1/2016_GrassyaraPinhoRocha.pdf. Acesso 11/07/2020.
59. Quadros, G.A.Q.; Gebrim, L. H. A pesquisa do linfonodo sentinela para o câncer de mama na prática clínica do ginecologista brasileiro. Rev Bras Ginecol Obstet. 2007; [Internet] 29(3):158-64. Disponível em https://www.researchgate.net/profile/Luiz_Gebrim/publication/250986410_A_pesquisa_do_linfonodo_sentinela_para_o_cancer_de_mama_na_pratica_clinica_do_ginecologista_brasileiro/links/53f359810cf2da8797446c06/A-pesquisa-do-linfonodo-sentinela-para-o-cancer-de-mama-na-pratica-clinica-do-ginecologista-brasileiro.pdf. Acesso em 27/07/2020.
60. Ricci Marcos Desidério, Junqueira Paulo Augusto de Almeida. "Marcadores moleculares em câncer de mama preditivos de metástases axilares". Rev. Assoc. Med. Bras. [Internet]. 2008 June [cited 2020 June 30]; 54(3): 189-189. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302008000300001. Acesso em 18/07/2020.
61. Brasil. Casa Civil. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996. Brasília: 1996. Disponível em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9279.htm#:~:text=LEI%20N%C2%BA%209.279%2C%20DE%2014,obriga%C3%A7%C3%B5es%20relativos%20%C3%A0%20propriedade%20industrial.&text=Art.&text=II%20%2D%20aos%20nacionais%20ou%20pessoas,de%20direitos%20iguais%20ou%20equivalentes. Acesso em 22/07/2020.
62. Moraes, Elaine Lazzaroni, et al. Compras federais de antineoplásicos no Brasil: análise do mesilato de imatinibe, trastuzumabe e L-asparaginase, 2004-2013. Physis [Internet]. 2016 Oct [cited 2020 July 26] ; 26(4): 1357-1382. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-73312016000401357. Acesso em 26/07/2020.
63. Brasil. Ministério Público Federal. Procuradoria da República do Distrito Federal. Inquérito Civil nº 1.16.000.000699/2015-87. Brasília: Junho. 2016. Disponível em: http://www.mpf.mp.br/df/sala-de-imprensa/docs/acp-roche-versao-final-impressao_redigido2.pdf. Acesso em 26/07/2020.
64. Brasil. Secretaria executiva. Dispõe sobre o Coeficiente de Adequação de Preços – CAP, sua aplicação, e altera a Resolução CMED nº. 2, de 5 de março de 2004. Resolução CMED nº 4, de 18 de dezembro de 2006. Brasília: 2006.

- Disponível em
<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2920593/Resolu%C3%A7%C3%A3o+n%C2%BA+4%2C+de+18+de+dezembro+de+2006+%28PDF%29/212d6552-e74a-4efd-a0c4-c519be3926db> Acesso em 26/07/2020.
65. Brasil. Ministério da Saúde. Torna pública a decisão de incorporar o medicamento trastuzumabe no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento do câncer de mama localmente avançado. Nº 18 de 25 de julho de 2018. Brasília: 2018. Disponível em
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2012/prt0018_25_07_2012.html
 . Acesso em 18/07/20.
66. Ades, Felipe. “Access to Oncology Drugs in Brazil: Juggling Innovation and Sustainability in Developing Countries.” *Medicine Access @ Point of Care*. [Internet]. Jan. 2017, Disponível em:
<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.5301/maapoc.0000004#articleCitationDownloadContainer>. Acesso em 26/07/2020.
67. Agência Estadual. Agência registra medicamento do Tecpar para câncer. Diário dos Campos. [Internet]. 2018. Disponível em:
<https://www.diariodoscamos.com.br/noticia/anvisa-registra-medicamento-do-tecpar-para-cancer>. Acesso em 26/07/2020.
68. Tecpar inicia venda de novo medicamento para o câncer. Agência de notícias do Paraná. [Internet]. Disponível em:
<http://www.aen.pr.gov.br/modules/noticias/article.php?storyid=98049&tit=Tecpar-inicia-venda-denovo-medicamento-para-tratamento-do-cancer>. Acesso em 26/07/2020.
69. Brasil. Ministério da Educação. Pregão Eletrônico Nº 00035/2018(SRP). Campina Grande: 2018. Disponível em:
<http://www2.ebserh.gov.br/documents/1132444/3397704/Resultado+0352018.pdf/aa8ee780-aacb-4897-be72-e52298739c0a>. Acesso em 26/07/2020.
70. Impugnação Pregão eletrônico. Comprasnet. Pregão Eletrônico nº 05/2019. 18/02/2019. 2019. Disponível em
http://comprasnet.gov.br/livre/Pregao/avisos4.asp?qaCod=880678&texto=R&utm_source=%3Cspan%20class=jota%3EJOTA%3C/span%3E+Full+List&utm_campaign=2c2150a5b2-EMAIL_CAMPAIGN_2019_02_15_01_58_COPY_02&utm_medium=email&utm_term=0_5e71fd639b-2c2150a5b2-380357973. Acesso em 26/07/2020.
71. Impugnação Pregão eletrônico. Comprasnet. Pregão Eletrônico nº 05/2019. 26/02/2019. 2019. Disponível em
<http://comprasnet.gov.br/livre/Pregao/avisos4.asp?qaCod=883203&texto=T>. Acesso em 26/07/2020.
72. Correa CM. Unfair competition under the TRIPS agreement: protection of data submitted for the registration of pharmaceuticals. *Chic J Int Law*.

2002;3(1):69-85. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15709300/>. Acesso em 19/07/2020.

73. World Health Organization. Implications of the Doha Declaration on the TRIPS Agreement and Public Health. Geneva: 2002. Disponível em: <http://archives.who.int/tbs/global/s2301e.pdf>. Acesso em 19/07/2020.
74. Brasil. Casa Civil. Altera o Ato das Disposições Constitucionais Transitórias, para instituir o novo regime fiscal, e dá outras providências. Emenda Constitucional nº 95, de 15 de dezembro de 2016. Brasília: 2016. Disponível em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/emendas/emc/emc95.htm. Acesso em 26/07/2020.
75. Instituto Oncoguia [homepage]. SUS já tem que oferecer trastuzumabe para câncer de mama metastático. [Cadastro em 29/01/2018]. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/sus-ja-tem-que-oferecer-trastuzumabe-para-cancer-de-mama-metastatico/11541/999/> Acesso em 26/07/2020. 75

*Referências de acordo com o Estilo Vancouver, modelo numérico.