

Data: 15/02/2014

NT 30 2014

Solicitante:

Desembargador Dr. Geraldo Augusto de Almeida

Número do processo: 1.0000.14.009973-0/000

Réu: Estado de Minas Gerais

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

TEMA: Trastuzumabe (Herceptin®) para tratamento câncer de mama metastático, estágio IV

Sumário

1. Resumo executivo	2
2. Análise da solicitação	4
2.1 Pergunta clínica estruturada	4
2.2 Contexto	4
2.3 Descrição da tecnologia a ser avaliada	5
2.4 Disponibilidade no SUS	6
2.5 Preço do medicamento:	6
3. Resultados da Revisão da literatura.....	7
4. Conclusão	7
5. Referências.....	8

1. RESUMO EXECUTIVO

Solicitação:

“O caso concreto é um Mandado de Segurança nº 1.0000.14.009973-0/000, impetrado por M.C.M. contra ato do Secretário de Estado de Saúde de Minas Gerais, com a pretensão de obter o fornecimento do aludido medicamento para o tratamento de patologia que alega ser portadora, qual seja, *"neoplasia maligna metastática de mama (CID C-50), estágio IV"*, sendo que o referido tumor *"apresenta amplificação do gene HER-2, tudo confirmado pelo exame de imunohistoquímica e Fish-herceptest"*.

Segundo relatório médico acostado aos autos, expedido pela Dr. Marcos André M. Portella, CRM-MG 34785: *"baseado na literatura médica vigente, conforme demonstrado por estudo clínico randomizado de fase III, está, nesse caso, formalmente indicado o uso da medicação trastuzumab (Herceptin®). Tal medicação resulta em redução de 20% no risco de morte pelo câncer de mama e oferece melhor controle da doença quando associada à quimioterapia. A medicação Herceptin® é aprovada pela ANVISA e consta na bula da mesma seu uso para tal indicação. O SUS disponibiliza essa medicação apenas para tratamento neoadjuvante e adjuvante"*.

Nesse contexto, é necessário saber se há adequação/necessidade do tratamento requerido, se este tratamento é de competência do Estado de Minas Gerais; se a moléstia pode ser tratada, de maneira eficaz, com o próprio medicamento e/ou medicamentos/procedimentos disponibilizados pelo SUS.”

Informações Básicas:

Segundo o sistema utilizado para definir as etapas do câncer de mama, desenvolvido pelo Comitê Conjunto Americano sobre o Câncer (AJCC), o câncer de mama avançado (CMA) é um termo usado para incluir as duas fases mais graves, das cinco existentes:

Fase III, na qual o câncer se estendeu aos nódulos linfáticos ou outras partes na área da mama, mas não as outras partes do corpo.

Fase IV, o câncer metastático, ou seja, a neoplasia se expandiu a outras partes do corpo, como fígado, pulmões, ossos, cérebro e outros órgãos. Sem importar a área afetada, as lesões metastáticas são tumores cancerosos e são tratados

como tais.

As Fases 0, I e II são as etapas mais precoces da doença.

O termo “câncer de mama avançado” geralmente refere-se ao câncer de mama metastático ou em Fase IV. O câncer de mama que atingiu localmente outras áreas da mama, mas não a diferentes órgãos, é conhecido como “câncer de mama localmente avançado”, em Fase III.

Recomendação:

A associação do trastuzumabe ao tratamento quimioterápico de pacientes com câncer de mama HER2 positivo, metastático proporciona ganho de sobrevida global, que, embora modesto, é estatisticamente significativo, podendo representar, um acréscimo médio de nove meses a mais de vida. O medicamento pode provocar efeitos adversos preocupantes, e os benefícios e riscos devem ser pesados frente a cada paciente.

Foi publicada, em Janeiro de 2013, a Portaria da SAS^a que regulamenta a liberação no SUS do trastuzumabe para tratamento adjuvante do câncer de mama e para doença localmente avançada – estágio III. Não foi aprovado para tratamento da doença metastática – estágio IV.

Embora o Ministério da Saúde não tenha incorporado o trastuzumabe para o tratamento do câncer metastático, estágio IV, os achados da literatura sustentam essa indicação.

Caso seja deferida a liminar, o seguimento e o controle de resposta devem ser feitos de forma rigorosa pelo medico assistente, para que não haja administração fútil, ou seja, mesmo com progressão da doença. O medico assistente deverá comprovar, trimestralmente, a não progressão da doença.

^a PORTARIA SAS Nº 73, DE 30 DE JANEIRO DE 2013

2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2.1 PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

População: Paciente portadora de câncer de mama avançado, estágio IV, HER2 positivo.

Intervenção: Trastuzumabe (Herceptin®)

Comparação: Quimioterapia convencional (com docetaxel, paclitaxel ou antraciclinas+ciclofosfamida+metotrexato+fluorouracil).

Desfecho: ganho de sobrevida, toxicidade.

2.2 CONTEXTO

Segundo dados do INCA, em 2014, estima-se que 57.120 casos novos de câncer de mama serão diagnosticados. Este número representa um risco estimado de 56,09 casos para cada 100 mil mulheres.^b

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer é o mais frequente nas mulheres das regiões Sudeste (71,18/ 100 mil), Sul (70,98/ 100 mil), Centro-Oeste (51,30/ 100 mil) e Nordeste (36,74/ 100 mil). Na região Norte, é o segundo tumor mais incidente (21,29/ 100 mil).

O câncer de mama pode ser classificado de acordo com o status de receptores de estrogênio (ER) e progesterona (PR), e tal classificação tem implicação na sua etiologia e no prognóstico.^{1,2}

Outra classificação relevante para o câncer de mama, que tem implicações prognósticas, guarda relação com o status do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2). A presença de HER2 está envolvida na regulação da proliferação celular e sua superexpressão (excesso de produção da proteína) confere à célula cancerosa afetada característica de comportamento agressivo com aumento do crescimento e proliferação tumorais, maior capacidade invasiva e metastática.³

Mulheres com câncer de mama com amplificação ou superexpressão do HER2 apresentam tumores mais agressivos e associados a maior risco de recidiva da doença e menor chance de sobrevida global.⁴

^b Câncer da mama feminina – Estimativa para 2014. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>. Acesso em 15/02/2014

O câncer de mama avançado, metastático, corresponde a um grupo de tumores que pode ter qualquer tamanho, mas que, quando do diagnóstico, já apresenta metástases à distância, ou seja, em outros órgãos.

2.3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

Nome químico do medicamento: Trastuzumabe

Nome comercial: Herceptin®

Fabricante: Hoffmann-La Roche LTD. - Suíça
Roche Diagnostics GMBH - Alemanha

Registro na ANVISA e Indicações de Bula

Registro ANVISA^c: 1010005520048 Vencimento: 09/2014

Data de expiração da patente: 16/11/2013

Trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado produzido graças à tecnologia do DNA-recombinante, que atinge seletivamente o receptor-2 do HER2. Não há consenso sobre o mecanismo de ação do trastuzumabe. Estudos *in vivo* experimentais mostraram que o trastuzumabe é efetivo contra células tumorais enquanto é utilizado. Uma vez suspenso, há um rápido crescimento do tumor, o que é consistente com um possível efeito citostático.

Indicação de bula^d,

Câncer de Mama Inicial:

Herceptin® (trastuzumabe) está indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama inicial HER2 positivo após cirurgia, quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante) e radioterapia (quando aplicável).

^c Registro ANVISA, disponível em http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/rconsulta_produto_detalhe.asp; acesso em 15/02/2014

^d Bula do medicamento- Herceptin. Disponível em http://www.roche.com.cn/fmfiles/re7196006/pdf/Bulas/Bula_Herceptin_CDS110B_prof.pdf acesso em 15/02/2014

Câncer de Mama Metastático:

Herceptin® (trastuzumabe) é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático que apresentam tumores com superexpressão do HER2:

- a) como monoterapia para o tratamento daqueles pacientes que receberam um ou mais tratamentos de quimioterapia para suas doenças metastáticas;
- b) em combinação com paclitaxel ou docetaxel para o tratamento daqueles pacientes que não receberam quimioterapia para suas doenças metastáticas.

2.4 DISPONIBILIDADE NO SUS

Foi publicada, em Janeiro de 2013, a Portaria da SAS^e que regulamenta a liberação do trastuzumabe pelo SUS para tratamento adjuvante do câncer de mama e para doença localmente avançada – estágio III. Não foi aprovado para tratamento da doença metastática – estágio IV.

Existe diretriz de utilização no SUS?^e

Não para o câncer de mama metastático. A Portaria publicada em 30/01/2013 contempla a liberação para o estágio III, que não é o caso dessa paciente.

2.5 PREÇO DO MEDICAMENTO^f:

Preço Fábrica CMED da apresentação de 440mg: R\$ 9.569,40 (nove mil e quinhentos e sessenta e nove reais e quarenta centavos). Pode-se considerar que a paciente vai utilizar um frasco ao mês, com custo total de **R\$114.832,80** por ano de tratamento.

^e PORTARIA SAS Nº 73, DE 30 DE JANEIRO DE 2013

^f Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 15/02/2014, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61ede180428bb13b93f0d77deea1c857/LISTA+CONFORMIDADEpf+pmc_2014-01-08.pdf?MOD=AJPERES.

3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

Foram encontrados dois estudos que compararam a quimioterapia convencional para tratamento do câncer metastático com quimioterapia convencional associada ao trastuzumabe, com avaliação de ganho de sobrevida.

Slamon⁵, em 2001, avaliou 938 mulheres com câncer de mama metastático em quatro grupos com esquemas terapêuticos diferentes. Houve ganho de sobrevida de quatro meses no grupo de mulheres que utilizou trastuzumabe+paclitaxel em comparação com o grupo que usou somente paclitaxel (22,1 meses versus 18,4 meses respectivamente).

Marty⁶, em 2005, analisou 186 mulheres com câncer de mama avançado e HER2+, divididas em dois grupos. Um dos grupos recebeu docetaxel + trastuzumabe e o outro grupo apenas docetaxel. Houve ganho significativo de sobrevida no grupo que usou trastuzumabe de nove meses: 31,2 meses de mediana de sobrevida no grupo trastuzumabe comparado a 22,7 meses no grupo docetaxel.

Efeitos adversos: uma das preocupações com o uso do trastuzumabe é sua toxicidade cardíaca, que pode ocorrer em até 13% dos pacientes. Seu uso também esteve associado a risco de infecções, febre, artralgia, diarreia, anorexia, tosse, *rash* cutâneo, eritema, lacrimejamento, epistaxe.

4. CONCLUSÃO

A associação do trastuzumabe ao tratamento quimioterápico de pacientes com câncer de mama HER2 positivo, metastático proporciona ganho de sobrevida global, que, embora modesta é estatisticamente significativa, podendo representar, segundo o estudo de Marty, um ganho médio de nove meses. O medicamento apresenta um perfil de efeitos adversos preocupante, e os benefícios e riscos devem ser pesados frente a cada paciente.

Embora o Ministério da Saúde, através de portaria publicada em janeiro de 2013, não tenha incorporado o trastuzumabe para o tratamento do

câncer metastático de mama, os achados da literatura sustentam essa indicação.

Caso seja deferida a liminar, o seguimento e o controle de resposta devem ser feitos de forma rigorosa pelo medico assistente, para que não haja administração fútil, ou seja, mesmo com progressão da doença. O medico assistente deverá comprovar, trimestralmente, a não progressão da doença.

5. REFERÊNCIAS

1. Anderson WF, Chen BE, Jatoi I, Rosenberg PS. Effects of estrogen receptor expression and histopathology on annual hazard rates of death from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;100(1):121-6.
2. Colditz GA, Rosner BA, Chen WY, Holmes MD, Hankinson SE. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(3):218-28.
3. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1998; 339 (14): 974-84. INCA 2011. Disponível em: http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&D=5
4. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987;235(4785):177-82.
5. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast câncer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.*2001;344(11):783-92.

6. Marty M, Cogneetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mariac L, Tubiana-Hulin M, ET AL. Randomized phase II Trial of the efficacy and safety of trastuzumabe combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2- positive metastatic breast câncer administered as first-line treatment: th M77001 study group. J Clin Oncol 2005; 23(19):4265-74.