

Data: 09/02/2014

NT 25/2014

Solicitante:

Juiz de Direito Dr. Pedro Câmara Raposo Lopes

Comarca de Mariana

Número do processo: 0400.14.000450-0

Réu: Estado de Minas

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

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

Sumário

1. Resumo executivo	2
1.1 Recomendação.....	3
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

“Nesta Comarca de Mariana, acaba de ser distribuída a 'ação civil pública' nº 0400.14.000450-0, em que figuram como partes, de um lado o MINISTÉRIO PÚBLICO DO ESTADO DE MINAS GERAIS e, do outro, o ESTADO DE MINAS GERAIS em que pleiteia o digno Promotor de Justiça seja deferida **LIMINAR** para concessão, a M.A.C., portadora de câncer mamário estadio IV, com metástase em coluna cervical e sistema nervoso central, do fármaco **"Herceptin (Trastuzumab)"**, a ser ministrado a cada 21 dias.

Segundo relatório do Dr. MARCOS ANDRÉ MARQUES PORTELLA, oncologista do Hospital Mário Penna, houve progressão, com doença pulmonar e linfagite, estando a paciente dependente de oxigênio domiciliar.

O remédio foi solicitado à Secretaria de Estado de Saúde aos 20.JAN.2014. Houve resposta no sentido de que "não está contemplado no componente especializado da assistência farmacêutica do Ministério da Saúde.

Por se tratar de medicamento de alto custo, antes de decidir muito apreciaria a manifestação de Vossas Senhorias.”

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.

1.1 RECOMENDAÇÃO

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, 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.

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 – estadio III. Não foi aprovado para tratamento da doença metastática – estadio IV.

Embora o Ministério da Saúde não tenha incorporado o trastuzumabe para o tratamento do câncer metastático, 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 – com metástase óssea

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 o número de casos novos de câncer de mama no Brasil em 2010 foi de 49.240, com um risco estimado de 49 casos a cada 100 mil mulheres, sendo a região sudeste a que apresenta maior incidência, com um risco estimado de 65 casos novos por 100 mil. Estimativas para 2014 consideram que serão diagnosticados 57.120 casos novos de câncer de mama, com risco estimado de 57 casos para cada 100 mil mulheres.^b

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 2012. Disponível em <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5> acesso em 02/02/2013

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.

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 derivado da 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 02/02/2013

^d Bula do medicamento- Herceptin. Disponível em

http://www.roche.com.cn/fmfiles/re7196006/pdf/Bulas/Bula_Herceptin_CDS110B_prof.pdf acesso em 02/02/2013

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 – estadio III. Não foi aprovado para tratamento da doença metastática – estadio 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 estadio III, que não é o caso dessa paciente.

2.5 PREÇO DO MEDICAMENTO^f:

Preço Fábrica CMED da apresentação de 440mg: R\$ 9.317,81 (nove mil e trezentos e dezessete e oitenta e um centavos). Pode-se considerar que a paciente vai utilizar um frasco ao mês – 432 mg, com custo total de **R\$167.720,58**, 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 20/12/2012, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMIDADE_2012-12-20.pdf?MOD=AJPERES, acesso em 20/01/2012

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 não tenha incorporado o trastuzumabe para o tratamento do câncer metastático 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&ID=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, Cognetti 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.