

Data: 16/05/2016

NT – 19/2016

Solicitante: Juiz de Direito Carlos José Cordeiro

Secretaria do Juízo da 2ª vara Cível da comarca de Uberlândia

Número do processo: 5000354-72.2016.8.13.0702

Autor: Procuradoria Geral de Justiça de Minas Gerais

Réu: Plano SulAmerica

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

TEMA: GEMZAR® + FAULDCISPLA® + HERCEPTIN® + PERJETA® NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA AVANÇADO

SUMÁRIO.....	1
1 DEMANDA.....	2
2 CONTEXTO	2
3 PERGUNTA ESTRUTURADA	3
4 SOBRE A DOENÇA ¹⁻³	3
5 DESCRIÇÃO DO MEDICAMENTOSOLICITADO	4
5.1 HERCEPTIN ^{®4}	4
5.1.1 INDICAÇÃO DE BULA5	4
5.2 PERJETA ⁶	5
5.2.1 INDICAÇÃO DE BULA	5
6 REVISÃO DA LITERATURA	9
7 CONSIDERAÇÕES.....	9
8 RECOMENDAÇÃO.....	10
9 REFERÊNCIAS	11

1 DEMANDA

SECRETARIA DO JUÍZO DA 2ª VARA CÍVEL COMARCA DE UBERLÂNDIA -MG
ESCRIVÃ : *Bela Marília Caixeta Peres Oliveira*

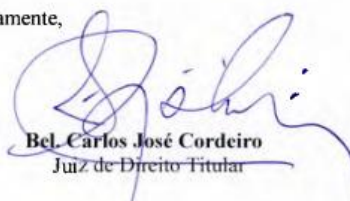
Uberlândia, 27 de abril de 2016.

Ofício nº : 0106/2016
Autos : 5000354-72.2016.8.13.0702
Ação : Ação Civil Pública
Partes : Ministério Público do Estado de Minas Gerais
Plano Sul América

Ilmo(a). Senhor(a),

Pelo presente, extraído dos autos acima citados, requisito de V. Sa., com a máxima urgência, informações acerca da efetividade do medicamento Gemzar + Fauldscispla, associado com Herceptin + Perjeta, para o tratamento da doença "carcinoma invasor da mama esquerda metastático para ossos e fígado – estágio clínico IV – CID C50.9, com grande volume da doença que evoluiu com icterícia rapidamente progressiva, com impossibilidade de administração do Taxotere", bem como se existe outro medicamento com a mesma finalidade e que se encontre no rol das diretrizes da ANS, informando ainda, na mesma ocasião, se o referido medicamento é experimental ou se já possui registro perante a ANS.

Atenciosamente,


Bel. Carlos José Cordeiro
Juiz de Direito Titular

2 CONTEXTO

"Paciente de 39 anos, com diagnóstico de carcinoma invasor de mama direita metastático para os ossos e fígado, estágio IV, com grande volume de doença. A partir da primeira sessão em 24/02/16, constatou-se a inviabilidade de prosseguir com o tratamento originalmente prescrito que utilizaria a combinação medicamentosa Taxorete (docetaxel) + Herceptin + Perjeta, tendo em vista os altos níveis de bilirrubina, icterícia e outros sintomas que contribuíram para necessidade de substituição de Taxorete pela associação Gemzar + Fauldscispla. Os altos níveis de bilirrubina implicavam grave risco para aplicação da medicação Taxorete, razão pela qual foi ministrado à Sra. Marluce apenas a combinação Herceptin + Perjeta. Nova sessão foi marcada para 17/03/16, a fim de aplicar os mesmos medicamentos liberados pela operadora de saúde na primeira aplicação (Taxorete + Herceptin + Perjeta). Contudo, os níveis de bilirrubina

da idosa não baixaram e a médica que lhe acompanha constatou a necessidade de troca dos medicamentos, sendo desaconselhada a aplicação que, por tal motivo, não ocorreu. A consumidora precisa dar continuidade a tratamento oncológico já iniciado, o qual consiste atualmente em sessões periódicas de aplicação de medicamentos, quais sejam Gemzar + Fauldcispla associado a Herceptin + Perjeta.”

3 PERGUNTA ESTRUTURADA

Paciente: Portadora de carcinoma invasor de mama direita metastático para os ossos e fígado, estágio IV, com grande volume de doença

Intervenção: Gemzar® + Fauldcispla® + Herceptin® + Perjeta®

Comparação: Herceptin® + Perjeta®, suporte clínico

Desfecho: sobrevida e qualidade de vida

4 SOBRE A DOENÇA¹⁻³

O câncer da mama é a neoplasia maligna que mais acomete as mulheres em todo o mundo. Em 2012, estimou-se, para o Brasil, 52.680 casos novos de câncer da mama, com um risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres.

A idade continua sendo o principal fator de risco para o câncer de mama. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos e, posteriormente, esse aumento ocorre de forma mais lenta. Contudo, outros fatores de risco já estão bem estabelecidos, como, por exemplo, aqueles relacionados à vida reprodutiva (menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal), história familiar de câncer da mama e alta densidade do tecido mamário (razão entre o tecido glandular e o tecido adiposo da mama). Além desses, a exposição à radiação ionizante, mesmo em baixas doses, também é considerada um fator de risco, particularmente durante a puberdade.

A história familiar de câncer da mama está associada a um aumento de cerca de duas a três vezes no risco de desenvolver essa neoplasia. Alterações em alguns genes responsáveis pela regulação e pelo metabolismo hormonal e reparo de DNA, como, por exemplo, BRCA1, BRCA2 e p53 aumentam o risco de desenvolver o câncer de mama.

O receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 comumente referido como HER2 e também reconhecido como NEU; cerb B2; HER-2/neu, encontra-se amplificado em 18 a 20% dos casos de neoplasia mamária. Embora ainda exista discussão quanto ao real valor prognóstico da hiperexpressão do HER2 (estando geralmente associado a um pior prognóstico), o seu valor para resposta a agentes terapêuticos específicos (como, por exemplo, o trastuzumabe) já é mais claro. Desta maneira, a pesquisa do proto-oncogene HER2 deve ser incorporada à decisão clínica juntamente com os receptores hormonais, para uma adequada decisão sobre a terapia adjuvante. Deve ser, portanto, pesquisado em todas as pacientes com carcinoma de mama invasivo.

5 DESCRIÇÃO DOS MEDICAMENTOS SOLICITADOS

5.1 HERCEPTIN®^{4,5}

Nome químico do medicamento: Trastuzumabe

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.

5.1.1 INDICAÇÃO DE BULA

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).

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.

5.2 PERJETA®⁶

Nome químico do medicamento: Pertuzumabe

Pertuzumabe contém um anticorpo monoclonal recombinante humanizado direcionado contra a proteína HER2 da célula de câncer, fazendo com que ela pare de se multiplicar e se autodestrua. Além disso, age na toxicidade celular através de determinados anticorpos do organismo.

5.2.1 INDICAÇÃO DE BULA

Está indicado, em combinação com Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel, para pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente recorrente não operável, que não tenham recebido tratamento anterior com medicamentos anti-HER2 ou quimioterapia para doença metastática.

5.3 GEMZAR®⁶

Nome químico do medicamento: Gencitabina

GEMZAR® é um pó estéril liofilizado, apresentado em frascos de vidro transparente tipo I de 10 e 50 mL de capacidade, contendo cloridrato de gencitabina, equivalente a 200 mg ou 1 g de gencitabina em base livre.

5.3.1 INDICAÇÃO DE BULA

Esta indicado para o tratamento dos seguintes tipos de câncer:

- câncer de bexiga, o qual esteja acometendo regiões próximas à bexiga ou metastático.
- câncer do pâncreas, o qual esteja acometendo regiões próximas ao pâncreas ou metastático.
- câncer de pulmão (do tipo chamado de “câncer de pulmão de células não pequenas”), o qual esteja acometendo regiões próximas ao pulmão ou metastático, em uso isolado ou combinado com a cisplatina.
- câncer de mama, o qual não tenha possibilidade de ser retirado através de cirurgia ou metastático, em uso combinado com o paclitaxel.

5.4 FAUDCISPLA®⁷

Nome químico do medicamento: cisplatina

Fauldcispla® é um medicamento antineoplásico, cujo princípio ativo é a cisplatina, que inibe a síntese do DNA, as sínteses de proteínas e RNA

5.4.1 INDICAÇÃO DE BULA

A cisplatina é indicada no tratamento do câncer no testículo, ovário, bexiga, cabeça e pescoço.

6 REVISÃO DA LITERATURA

Base de dados científicas	Estratégia de busca	Artigos encontrados	Artigos selecionados
<i>PubMed</i>	((("trastuzumab"[MeSH Terms] OR "trastuzumab"[All Fields] OR "herceptin"[All Fields]) AND ("pertuzumab"[Supplementary Concept] OR "pertuzumab"[All Fields] OR "perjeta"[All Fields]) AND ("breast"[MeSH Terms] OR "breast"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms]	287	1
<i>Uptodate</i>	herceptin perjeta breast cancer	1	1

O principal estudo realizado com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do esquema pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel no tratamento do câncer de mama, em primeira linha, foi publicado em 2012 por Beselga et al ^{8,9}. Trata-se de um estudo randomizado e duplo cego que ficou conhecido como **CLEOPATRA**. Este estudo incluiu 808 pacientes entre fevereiro de 2008 a julho de 2010. Estes pacientes foram randomizados em 2 grupos:

- grupo 1: pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel (n=402)
- grupo 2: placebo + trastuzumabe + docetaxel (n=406)

Os pacientes elegíveis poderiam ter recebido até 1 tratamento hormonal antes da randomização. Paciente poderiam ter recebido quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante com ou sem trastuzumabe desde que respeitado um intervalo mínimo de 12 meses entre o fim do tratamento e o diagnóstico da lesão metastática. O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de progressão definida através da documentação radiológica pelo Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). A sobrevida global foi definida como desfecho secundário. Os resultados deste estudo, após um tempo de acompanhamento mediano de 49,5 meses e 50,6 meses, para os grupos pertuzumabe e controle respectivamente, foram publicados por Swain et al ¹¹ em 2015. Observou-se 389 óbitos até

a data da análise (168 pertuzumabe versus 221 controle; HR 0,68; IC 95% 0,56 a 0,84; $p < 0,001$). Observou-se uma diferença na mediana de sobrevida global em favor do pertuzumabe de 15,7 meses (56,5 meses; IC 95% 49,3 – não atingida; pertuzumabe versus 40,8 meses; IC 95% 35,8 a 48,3 meses). **Portanto, uma vez que este tratamento apresentou melhores resultados, na prática diária, espera-se que a maioria das pacientes HER2+ receba o tratamento oferecido ao grupo 1 do estudo (pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel) conforme inicialmente indicado para a requerente deste processo.**

O estudo **CLEOPATRA** foi citado no processo pelos demandantes para justificar a solicitação inicial para o tratamento requerido (pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel). Após a requerente ter sido submetida a primeiro ciclo com o esquema solicitado, a mesma evoluiu com quadro de elevação grave de enzimas hepáticas configurando a necessidade de modificação da proposta terapêutica. Por consequência, tendo em vista “os altos níveis de bilirrubina, icterícia e outros sintomas”, o médico da requerente optou por substituir o medicamento docetaxel por Gemzar® + Fauldcispla®. **Ressalta-se que não estão disponíveis na literatura estudos que tenham avaliado a segurança e a eficácia da associação, Gemzar® (gencitabina) + Fauldcispla® (cisplatina) + Herceptin® (trastuzumabe) + Perjeta® (pertuzumabe).** Além disso, a bula do medicamento Perjeta® (pertuzumabe) alerta para o fato da segurança e eficácia do Perjeta® não terem sido estudadas em indivíduos com comprometimento da função hepática.

7 CONSIDERAÇÕES

- O esquema de tratamento requerido não possui embasamento científico que permita concluir que, se dispensado à paciente, irá trazê-la qualquer benefício. Ressalta-se que não estão disponíveis na literatura estudos que tenham avaliado a segurança e a eficácia da associação, Gemzar® (gencitabina) + Fauldcispla® (cisplatina) + Herceptin® (trastuzumabe) + Perjeta® (pertuzumabe) no tratamento de pacientes portadores de carcinoma invasor de mama metastático para os ossos e fígado, estágio IV.
- Além disso, face aos efeitos observados de elevação de enzimas hepáticas (compatíveis com falência da função do fígado) após o primeiro ciclo de tratamento instituído com Herceptin® (trastuzumabe) + Perjeta® (pertuzumabe) e docetaxel, fica claro a necessidade de suspensão do tratamento. Ressalta-se que, diante do quadro de falência da função hepática o uso do Perjeta® (pertuzumabe) é temerário uma vez que não há dados que assegurem a segurança do uso deste medicamento em tais condições clínicas.
- Cabe ainda lembrar que o uso de esquemas terapêuticos sem a devida comprovação de segurança e eficácia por estudos clínicos desenhados para estes fins configura tratamento experimental. Entendemos que não cabe ao SUS ou a saúde suplementar o financiamento de estudos clínicos para comprovação de eficácia e segurança bem como para tratamentos experimentais. Diante dos argumentos expostos, consideramos improcedente o fornecimento da associação Gemzar® (gencitabina) + Fauldcispla® (cisplatina) + Herceptin® (trastuzumabe) + Perjeta® (pertuzumabe).

8 RECOMENDAÇÃO

À luz da literatura científica o NATS **NÃO RECOMENDA** a associação Gemzar® (gencitabina) + Fauldcispla® (cisplatina) + Herceptin® (trastuzumabe) + Perjeta® (pertuzumabe) para o tratamento do carcinoma de mama metastático.

9 REFERÊNCIAS

1. INCA. Câncer de mama. 2014.
2. AMB e ANS. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar - Câncer de mama: terapia endócrina e terapia alvo.
3. Hayes DF. Systemic treatment for metastatic breast cancer: General principles. *UpToDate*. 2014.
4. Roche. Bula Perjeta (pertuzumabe).
5. Bula do medicamento- Herceptin.
http://www.roche.com.cn/fmfiles/re7196006/pdf/Bulas/Bula_Herceptin_CDS110B_prof.pdf.
6. Bula pertuzumabe. http://www.dialogoroche.com.br/content/dam/dialogo/pt_br/Bulas/P/Perjeta/Bula-Perjeta-Paciente.pdf.
7. Bula Faudcispla. http://www.libbs.com.br/wp-content/uploads/2015/12/Faulcispla-versa%C2%A6%C3%A2o-11_paciente.pdf.
8. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(2):109-119. doi:10.1056/NEJMoa1113216.
9. Fleeman N, Bagust A, Beale S, et al. Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Docetaxel for the Treatment of HER2-Positive Metastatic or Locally Recurrent Unresectable Breast Cancer. *Pharmacoeconomics*. 2014. doi:10.1007/s40273-014-0206-2.
10. Swain SM, Kim S-B, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):461-471. doi:10.1016/S1470-2045(13)70130-X.
11. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724-734. doi:10.1056/NEJMoa1413513.
12. Wright JD. Management of recurrent or metastatic cervical cancer. *uptodate All Top are Updat as new Evid becomes available our peer Rev Process is Complet Lit Rev Curr through Feb 2016 | This Top last Updat Dec 22, 2015*. 2016.