



## NOTA TÉCNICA Nº 125

**Solicitante:** Dra. Joriza Magalhães Pinheiro  
Juíza de Direito Titular da 9ª Vara da Fazenda Pública

**Número do processo:** 0109852-84.2018.8.06.0001

**Data:** 28/05/2018

Medicamento	x
Material	

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações gerais -----	2
3. Sobre o câncer de mama -----	2
4. Sobre os medicamentos prescritos -----	5
5. Sobre a liberação pela ANVISA	6
6. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	6
7. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	7
8. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	7
9. Custo da medicação-----	7
10. Conclusões-----	8
11. Referências-----	8



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Trata-se de paciente do sexo feminino, 60 anos, portadora de Neoplasia Maligna de Mama (CID 10: C 50.9), com solicitação de uso das medicações Traztuzumabe (Herceptin<sup>®</sup>), Pertuzumabe (Perjeta<sup>®</sup>), Exemestano (Aromasin<sup>®</sup>) e Ácido zoledrônico (Zometa<sup>®</sup>) de acordo com prescrição médica datada de 08 de março de 2018.

### 2) Considerações gerais

De acordo com os autos, a paciente em questão é portadora de Neoplasia Maligna de Mama (CID 10: C 50.9) com expressão (+++) do gene do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). A paciente em questão foi submetida a cirurgias de mastectomia e esvaziamento axilar (lado esquerdo) em 2003 e mastectomia (lado direito) em 2006. No momento, encontra-se em tratamento quimioterápico com Exemestano, Trastuzumabe, Pertuzumabe e Ácido zoledrônico, devido à recidiva de doença óssea e pleural (metástases).

### 3) Sobre o câncer de mama

A Nota Técnica nº 95, emitida pelo NAT-JUS TJ-CE em 05 abril de 2018, abordou amplamente o tema e seu conteúdo é reproduzido na sequência.

*“O câncer de mama é o tipo mais comum de câncer entre as mulheres no mundo e no Brasil, depois do câncer de pele não melanoma, correspondendo a cerca de 25% dos casos novos a cada ano. O câncer de mama também acomete homens, porém é raro, representando apenas 1% do total de casos da doença. Para 2016 estimaram-se 57.960 novos casos desta neoplasia no país e em 2013 foram registrados 14.388 óbitos. Estatísticas indicam aumento da sua incidência tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento (INCA, 2016).”*



*O câncer de mama surge com mais frequência em mulheres com mais idade, mas um em cada 4 casos são diagnosticados em mulheres abaixo dos 50 anos. Menos de 5% de os cânceres da mama são diagnosticados em mulheres abaixo dos 35 anos. Entretanto, o câncer de mama observado em mulheres jovens apresenta características clínicas e epidemiológicas bem diferentes das observadas em mulheres com mais idade: geralmente são mais agressivos, apresentam uma alta taxa de presença da mutação dos genes BRCA1 e BRCA2, além de superexpressarem o gene do fator de crescimento epidérmico humano receptor 2 (HER-2) (INCA, 2016). O câncer de mama é uma das doenças mais estudadas em Oncologia, sendo considerado muito heterogêneo e, portanto, com diferentes abordagens em diretrizes, guidelines, e trabalhos científicos. As recomendações nas presentes em diversas Diretrizes, em sua maioria, estão baseadas em estudos de fase III, prospectivos e randomizados, em revisões sistemáticas e em meta-análises. O câncer de mama tem seu prognóstico e tratamento definidos pela localização, idade de apresentação e estadiamento, e ainda fatores de risco que levam em consideração critérios histopatológicos, biológicos e, mais recentemente, moleculares e genéticos.”*

Acrescente-se que as opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia, inclusive hormonioterapia). O tratamento sistêmico pode ser prévio (também dito neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). As modalidades terapêuticas combinadas podem ter intento curativo ou paliativo, sendo que todas elas podem ser usadas isoladamente com o intuito paliativo. Quando o *status* do HER-2 tumoral é categorizado como positivo em duas ou três cruzes, está indicada a terapia direcionada ao receptor HER-2, desde que esta categorização seja confirmada pelo exame por técnica molecular com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois).

O câncer de mama metastático é definido como a presença de doença que acomete outros sítios além da mama, da parede torácica e das cadeias regionais homolaterais de drenagem linfática. Sabe-se que a disseminação da doença metastática pode ocorrer através da via linfática, via sanguínea ou por extensão direta. Mesmo sem a



perspectiva de cura, uma boa parte das pacientes consegue com o tratamento sistêmico uma sobrevida prolongada. A sobrevida mediana de uma paciente com doença metastática é de aproximadamente 2 anos, mas pode variar, dependendo da localização da(s) metástase(s), de poucos meses a muitos anos.

Atualmente, dispõe-se de uma ampla variedade de antineoplásicos para tratamento hormonal do câncer de mama avançado. Os medicamentos utilizados são o tamoxifeno, os inibidores da aromatase (exemestano, anastrozol ou letrozol), os análogos do LHRH e o fulvestranto. A terapia citotóxica (quimioterapia) é um também um tratamento bastante utilizado no tratamento das pacientes com doença avançada, metastática ou recidivada, principalmente naquelas com receptores hormonais negativos ou com receptores hormonais positivos que se tornaram refratárias à hormonioterapia e ainda naquelas com doença visceral ou com doença agressiva. Os quimioterápicos com maior atividade no câncer de mama avançado são os antracíclicos (doxorrubicina ou epirrubicina) e taxanos (paclitaxel, docetaxel), e outros agentes quimioterápicos possuem atividade em doença metastática, entre eles as capecitabina, gencitabina, metotrexato, 5-fluorouracila, vinorelbina, vimblastina, mitomicina, etoposido, ciclofosfamida, cisplatina, irinotecano e outros quimioterápicos como ixabepilona, eribulina, nab-paclitaxel e doxorubicina lipossomal. Trastuzumabe e pertuzumabe são quimioterápicos mais recentes. São anticorpos monoclonais recombinantes humanizados.

A quimioterapia pode ser administrada como agente antineoplásico único (monoquimioterapia) ou em combinação (poliquimioterapia). Quando comparados, em revisão sistemática publicada em 2005, a combinação de agentes quimioterápicos foi associada a um aumento da taxa de resposta, aumento do tempo para progressão de doença e um pequeno benefício de sobrevida global, no entanto com um aumento expressivo da toxicidade (efeitos colaterais). Diversos estudos clínicos com fármacos mais modernos também falharam em demonstrar benefício de sobrevida e, quando mostraram, este benefício foi apenas de 2 a 3 meses. O estudo CLEOPATRA avaliou a adição de pertuzumabe ao esquema de primeira linha em pacientes com câncer de mama metastático tratados com trastuzumabe e docetaxel. As pacientes que receberam pertuzumabe tiveram um ganho de 15,7 meses de vida quando comparadas



as que receberam apenas trastuzumabe associado ao docetaxel. Em sua reunião ordinária de novembro de 2017, a CONITEC recomendou a incorporação do pertuzumabe associado ao trastuzumabe 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. Uma revisão sistemática que avaliou o papel do bloqueio duplo de HER2 com trastuzumabe e outros agentes como pertuzumabe no tratamento de doença metastática concluiu que, embora exista evidência que o duplo bloqueio possa ter efeito aditivo ou sinérgico, ainda são necessárias evidências mais robustas para definir quais as subpopulações que mais se beneficiam e qual o melhor sequenciamento destes medicamentos. Estudos de análise econômica são necessários para definir em quais cenários o bloqueio duplo é custo-efetivo.

Pacientes com metástase(s) óssea(s) devem receber o inibidor de osteólise, associadamente a efetivo tratamento sistêmico, e radioterapia quando indicada. Medicamentos dessa classe, como é o caso do ácido zoledrônico demandado nesta ação, ajudam a reduzir a dor, a incidência de fraturas e hipercalcemia, entretanto deve-se atentar para a possibilidade de osteonecrose de mandíbula com uso prolongado de medicamento dessa classe farmacológica.

#### **4) Sobre os medicamentos prescritos**

Trastuzumabe (Herceptin®) - É um anticorpo monoclonal, humanizado, derivado do DNA recombinante que liga-se com alta afinidade ao Receptor tipo 2 do Fator de Crescimento Epidermal Humano 2 (HER2). Este medicamento é destinado aos tratamentos de cânceres de mama e estômago, inclusive câncer de mama metastático com expressão do HER2. É uma medicação injetável, de uso intravenoso.

Pertuzumabe (Perjeta®) - É um anticorpo monoclonal, humanizado, derivado do DNA recombinante que se liga com alta afinidade ao Receptor tipo 2 do Fator de Crescimento Epidermal Humano 2 (HER2), só que em um domínio diferente do trastuzumabe. Este medicamento está indicado, em combinação com trastuzumabe e docetaxel, para pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente recorrente não ressecável, que não tenham recebido tratamento prévio



com medicamentos anti-HER2 ou quimioterapia para doença metastática. É uma medicação injetável, de uso intravenoso.

Exemestano (Aromasin<sup>®</sup>) – É um antineoplásico da classe dos inibidores da aromatase utilizado para tratamento hormonal do câncer de mama avançado. É um medicamento que inibe o crescimento de tumores através do bloqueio da produção de estrogênio (hormônio feminino). Este medicamento está indicado para o tratamento de segunda e terceira linha do câncer de mama avançado (metastático) em mulheres pós-menopausadas, cuja doença progrediu após falha do tratamento inicial (primeira linha). É uma medicação de uso oral.

Ácido zoledrônico (Zometa<sup>®</sup>) - É um medicamento do grupo dos bisfosfonatos que atua especificamente no osso inibindo a reabsorção óssea. É usado para tratar metástases ósseas e para reduzir a quantidade de cálcio no sangue de pacientes com hipercalcemia induzida por tumor. Este medicamento também é usado para prevenir complicações relacionadas ao esqueleto (como por exemplo, fraturas patológicas) em pacientes com tumor maligno avançado com metástases ósseas.

##### **5) Sobre a liberação pela ANVISA**

Todos os medicamentos da ação possuem registros junto a Anvisa, e os mesmos estão dentro da validade.

##### **6) Sobre a incorporação pela CONITEC**

A Portaria Conjunta Nº 04, de 23 de janeiro de 2018, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde, aprovou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama, com base em relatório apresentado pela CONITEC. Trata-se de um documento bem recente e atualizado. Estas Diretrizes contêm o conceito geral do carcinoma de mama, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.



### 7) Do fornecimento pelo SUS

Trastuzumabe e Exemestano são disponíveis no SUS para tratamento de câncer de mama metastático. Já o Pertuzumabe não é fornecido pelo SUS. De acordo com a Portaria Conjunta Nº 04, de 23 de janeiro de 2018, os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com câncer de mama em todas as etapas descritas na Diretriz. A aquisição e fornecimento do trastuzumabe às Secretarias Estaduais e Distrital de Saúde ocorrerão de forma centralizada pelo Ministério da Saúde, por meio da SCTIE, sendo que o fornecimento do trastuzumabe aos hospitais habilitados será feito por essas Secretarias, a partir da distribuição realizada pela SCTIE.

### 8) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

Em 23 de janeiro de 2018, foram aprovadas pelo Ministério da Saúde as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama.

### 9) Custo do tratamento

PRINCÍPIO ATIVO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	TIPO	VALOR
EXEMESTANO	AROMASIN	25 MG DRG X 30	Novo (Referência)	613,62
EXEMESTANO	EXEMESTANO	25 MG DRG X 30	Genérico	398,85

PRINCÍPIO ATIVO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	TIPO	VALOR
TRASTUZUMABE	HERCEPTIN	150 MG PO LIOF	Novo	3251,65
TRASTUZUMABE	HERCEPTIN	440 MG PO LIOF	Novo	9538,17

PRINCÍPIO ATIVO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	TIPO	VALOR
PERTUZUMABE	PERJETA	420 MG SOL FA C/ 14 ML	Biológicos	8555,17



PRINCÍPIO ATIVO	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	TIPO	VALOR
ÁCIDO ZOLEDRÔNICO	ZOMETA	4 MG SOL INJ - 100 ML	Novo (Referência)	1044,64
ÁCIDO ZOLEDRÔNICO	ÁCIDO ZOLEDRÔNICO	4 MG PO LIOF SOL INJ	Genérico	265,34
ÁCIDO ZOLEDRÔNICO	ACIDO ZOLEDRÔNICO	4 MG PO LIOF SOL INJ	Genérico	269,29

Valores extraídos da Tabela CMED/Anvisa, referente ao Preço Máximo de Venda ao Governo, atualizado em 15/05/2018.

## 10) Conclusões

Há evidências científicas que corroboram a eficácia do tratamento proposto para a doença da paciente. Além disso, a proposta terapêutica encontra respaldo na recém aprovada Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama do Ministério da Saúde. Todavia, com relação ao bloqueio duplo de HER2 com trastuzumabe e pertuzumabe no tratamento de doença metastática, embora exista evidência que o duplo bloqueio possa ter efeito aditivo ou sinérgico, há que se considerar a toxicidade elevada do tratamento. Evidências mais robustas para definir quais as subpopulações que mais se beneficiam são necessárias. Além disso, estudos de análise econômica são necessários para definir em quais cenários o bloqueio duplo é custo-efetivo.

## 11) Referências

PORTARIA CONJUNTA Nº 04, DE 23 DE JANEIRO DE 2018. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT\\_CarcinomaMama\\_2018\\_site.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_CarcinomaMama_2018_site.pdf)