

Data: 18/07/2016

NT – 31/2016

Solicitante: Carlos Alberto Miranda Costa

Escrivão Judicial – Secretaria da 16ª Vara Cível

1ª Vara Cível da Comarca de Ipatinga

Número do processo: 6113305-32.2015.8.13.0024

Autor: N.S.R.G.

Réu: Unimed BH

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

TEMA: Everolimo mais exemestano em câncer de mama metastático recidivado avançado.

Sumário

1. Demanda	2
2. Contexto	8
3. Pergunta estruturada	9
4. Descrição do medicamento solicitado	9
6 Revisão da literatura.....	10
5 - Relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia (CONITEC) do Ministério da Saúde.....	11
6- Considerações	11
7- Recomendação	11
Referências	12

1. Demanda

Custas ao final, pelo vencido.

DES. ESTEVÃO LUCCHESI

Acompanho, por ora, a eminente Relatora em seu judicioso voto. Não obstante, sugiro a realização de consulta ao Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (NATS), que possui convênio com este egrégio Tribunal de Justiça de Minas Gerais, para produção de parecer técnico acerca da recomendação do medicamento prescrito no caso em comento.

DES. MARCO AURELIO FERENZINI - De acordo com o(a) Relator(a).

SÚMULA: "DERAM PROVIMENTO AO RECURSO"



PODER JUDICIÁRIO DO ESTADO DE MINAS GERAIS

COMARCA DE BELO HORIZONTE

16ª Vara Cível da Comarca de Belo Horizonte

Avenida Augusto de Lima, 1549, Sala: P374, Barro Preto, BELO HORIZONTE - MG - CEP:

CERTIDÃO

PROCESSO Nº 6113305-23.2015.8.13.0024

CLASSE: PROCEDIMENTO COMUM (7)

AUTOR:

RÉU: UNIMED BELO HORIZONTE COOPERATIVA DE TRABALHO MEDICO

Certifico e dou fé que nesta data expedi e enviei via administração o ofício dirigido ao NATS.

BELO HORIZONTE, 12 de julho de 2016.

Relatórios médicos anexos ao processo:

Genoveva Martins de Moraes
Advogada

PACIENTE COM HISTORIA DE CA DE MAMA ESTADIO II, TRATADO EM 2007 COM MASTECTOMIA TOTAL ACRESCIDA NA ADJUVANCIA DE FAC POR 6 CICLOS, 28 SESSOES DE RADIOTERAPIA E 5 ANOS DE TAMOXIFENO. EVOLUIU COM QUADRO DE RECIDIVA NO PLASTRÃO DIAGNOSTICADA EM 2012, REALIZOU NOVA ABORDAGEM CIRURGICA SEGUIDA DE MUDANÇA DE UNHA HORMONAL PARA ANASTROZOL POR 30 MESES, QUANDO, NOVAMENTE NA VIGENCIA DA MEDICAÇÃO, FOI DIAGNOSTICADA NOVA RECIDIVA LOCAL ACOMETENDO MUSCULATURA, ALEM DE DETECTADA LESAO OSSEA METASTATICA EM SACRO.

FOI INDICADO USO DE EVEROUMUS 10MG/DIA EM ASSOCIAÇÃO AO EXEMESTANO, CONFORME REALIZADO NO ESTUDO BOLERO-2. TENTADA LIBERAÇÃO DO TRATAMENTO PELA UNIMED NO DIA 19/06/2015 POREM, POR NAO FAZER PARTE DO PROTOCOLO DO PLANO DE SAUDE, INICIOU USO DE EVEROUMUS 10MG/DIA, POR CONTA PROPRIA ASSOCIADO AO EXEMESTANO LIBERADO PELO PLANO.

EVOLUINDO COM BOA TOLERANCIA ÀS MEDICAÇÕES E EXAME DE IMAGEM REALIZADO 2 MESES APOS SEU USO MOSTROU EXCELENTE RESPOSTA AO TRATAMENTO EM QUESTÃO.

POR SE TRATAR DE MEDICAÇÃO DE CUSTO ELEVADO, A PACIENTE ALEGA NAO TER MAIS CONDIÇÕES DE SEGUIR A COMPRANDO COM SEUS PROPRIOS RECURSOS.

TENDO EM VISTA A OTIMA RESPOSTA APRESENTADA, COMPROVADA NOS EXAMES EM ANEXO, SOLICITO À UNIMED REAVALIAR A UBERAÇÃO DESTE TRATAMENTO PARA A PACIENTE EM QUESTÃO ATÉ PROGRESSÃO DA DOENÇA.

CID: C50

ATENCIOSAMENTE,

Registro: 2958480 Paciente:
Sexo: Feminino Estado Civil: Data Nasc: 28/09/1950 - 54a
Data: 01/09/2015 Profissional: Dr(a) Antonio Carlos Buzaid

Diagnóstico

CID: Neoplasia maligna do quadrante superior interno da mama T: T4b N: N0 M: MX Grau: G3 Estádio:

CDI mama esquerda; GH 3; GN 3; IAL e IPN ausentes; Ki-67 25%; HER2 score 0; RE 100%; RP 100% Atualmente com comprometimento de musculatura e meta ossea

Tratamento Atual

01/07/15 a 22/07/15 - Aromasin 25 mg/dia + Everolimus 5 mg/dia
23/07/15 a 12/08/15 - Aromasin 25 mg/dia + Everolimus 7,5 mg/dia
12/08/15 to date - Aromasin 25 mg/dia + Everolimus 10 mg/dia
29/06/15 - Zometa 4 mg EV a cada 3 meses

Tratamento Anterior

04/04/2007 - Quadrantectomia esquerda + pesquisa de LN sentinela. AP (Lab Hugo Brandão): CDI mama E, GH 2, GN 2, índice mitótico baixo; IAL presente; IPN ausente; microcalcificações focais; CDIS de baixo grau asscoaidao dos tipos cribiformes predominante e sólido. Dois nódulos comprometido medindo 10mm e 8mm; presença de focos lobulares invasivos; margens cirurgicas comprometidas. LN sentinelas livres de neoplasia (0/4). Estadio patológico pT2 pN0 M0.
Complementou com Mastectomia em mama esquerda.
19/04/2007 - IHQ: RE 70%; RP 20%; HER2 +/+++; Ki-67 5%.
08/05/2007 - Revisão de lâmina (Dra Helenica Gobbi): Carcinoma mamário invasor, bem diferenciado, com padrão ductal predominante (80% da lesão) associado a areas de carcinoma lobular invasor (40% da lesão). Neoplasia lobular in situ e carcinoma ductal in situ de baixo grau envolvendo multiplos micropapilomas e áreas de adenose esclerosante. IHQ: Aclina de musculo liso positivo em torno da neoplasia lobular e ductal in situ e nas áreas de adenose esclerosante. Dois nodulos, o maior medindo 13mm.
03/07/2007 a 26/10/2007 - FAC X 6 ciclos, q3w
26/11/2007 a 09/01/2008 - RT X 28 sessões (dose na mama de 5000cGy).
07/12/2007 a 20/01/2012 - Tamoxifeno 20mg/dia durante
2012 - Recidiva em cicatriz. Submetida a setorectomia mama esquerda. AP: Carcinoma mamário de padrão ductal, margens livres
17/02/2012 - Ampliação de plastrão mama esquerda até musculatura. AP: Processo inflamatório.
07/03/2012 - IHQ: RE 90%; RP 5%; HER2 negativo score 1+.
23/04/2012 a 03/09/2012 - QT com Taxol D1, D8, D15, q4w, 4 ciclos (complicação com obstrução/rotura de cateter port).
19/09/2012 a 30/04/2015 - Arimidex 1cp/dia.
07/05/2015 - Recidiva local. Submetida a novo procedimento cirurgico com segmentectomia mama esquerda e ressecção de lesão muscular. AP: CDI mama esquerda, GH 3, GN 3, IAL e IPN ausentes; comprometimento neoplásico da borda profunda e inferior.
25/05/15 - Revisão de lâmina (Bacchi): Produto de cirurgia mama esquerda:
A) Lesão em pele: Carcinoma metastático tipo não especial (carcinoma ductal invasivo sem outra especificação) com as seguintes características: GH 3; GN 3; índice mitótico 2; IAL e IPN ausentes; margem profunda marcada com tinta da índia positiva para carcinoma.
B) Lesão muscular: Carcinoma metastático tipo não especial (carcinoma ductal invasivo sem outra especificação) com as seguintes características: GH 3; GN 3; índice mitótico 2; IAL e IPN ausentes.
C) IHQ: Ki-67 25%; HER2 score 0; RE 100%; RP 100%; E-caderina positiva; GATA-3 positivo.

Ata da junta médica – anexa ao processo:

ATA DA REUNIÃO DE JUNTA MÉDICA

Finalidade: Discutir solicitação de medicamento oncológico

Entre os dias 02 e 07 de outubro de 2015, foi realizada junta médica não presencial para avaliar a solicitação dos medicamentos Everolimo e Exemestano para a paciente

Solicitante: Dr. Ricardo Cembranelli Teixeira.

Especialistas consultados: Dr. Amândio Soares Fernandes Junior e Dr Geraldo Felício da Cunha Jr.

Representantes da Unimed BH: Dra. Cinara de Souza Gondim e Dra. Luciana Quinete Rocha Polizzi.

Resumo do caso:

Trata-se de paciente NSR, 55 anos, com historia de Ca de mama metastático em 2007, tratado com mastectomia total, adjuvância de FAC por 6 ciclos, radioterapia e 5 anos de tamoxifeno. Evolui com quadro de recidiva no plastrão em 2012, realizou nova abordagem cirúrgica e anastrozol por 30 meses, quando na vigência da medicação foi diagnosticada nova recidiva local acometendo musculatura e detectada lesão óssea metastática em sacro.

Paciente se consultou em São Paulo e foi indicado everolimus associado ao exemestano (conforme estudo Bolero 2) . Em junho de 2015 médico solicitante encaminhou guia com esquema à Unimed BH. Caso foi avaliado pelo GATS e como nota técnica foi desfavorável, médico solicitante concordou em solicitar apenas o exemestano, que foi autorizado.

Feito agora novo pedido pelo mesmo médico solicitante, com a informação de que a paciente está em uso por conta própria do Everolimus e apresentou boa resposta, mas devido ao custo do medicamento, solicita novamente à Unimed BH.

Parecer do Dr. Amândio Soares:

Em relação a associação de Everolimus com o Exemestano em Câncer de mama metastático, na paciente na pós menopausa, receptor hormonal positivo, podemos afirmar;

O resultado do estudo Bolero 2, em relação a sobrevida livre de progressão, baseada em dados radiográficos com avaliador local foi de 6,9 meses para a terapia combinada (everolimus + exemestano) versus 2,8 meses para o grupo que recebeu placebo e exemestano (HR para progressão ou morte =0,43; IC95% 0,35 a 0,54; $p < 0,001$). Quando foi feita a avaliação central, a sobrevida livre de progressão foi de 10,6 meses para o grupo tratado com a combinação experimental e 4,1 meses para o grupo que recebeu monoterapia. Essa variação do desfecho "sobrevida livre de progressão" conforme o analisador demonstra a fragilidade da escolha desse desfecho para se determinar a eficácia da medicação. A atualização dos dados do estudo, apresentado no Congresso Europeu de Oncologia Clínica em 2014, demonstrou que não houve diferença estatisticamente significativa quanto à sobrevida global nos dois grupos.

Os efeitos adversos graves foram mais comuns no grupo que recebeu terapia combinada do que entre aqueles que receberam apenas exemestano.

Considerando que não teve ganho de sobrevida global, associado a toxicidade acentuada a utilização do everolimus, não recomendamos a utilização da medicação.

Parecer do Dr. Geraldo Felício da Cunha Jr.:

Sobre o caso de NSR, 55 anos, trata-se de câncer de mama recidivante porém aparentemente de caráter indolente e boa resposta prévia a hormonioterapia com tamoxifeno e anastrozol. No momento, com doença óssea exclusiva em S1. A recidiva locorregional não ficou bem caracterizada e nem foi tida como irressecável.

Embora a indicação do Everolimo + Exemestano esteja de acordo com os critérios indicados na bula do medicamento, a droga everolimo é substancialmente tóxica e promove ganho apenas em controle da doença, sem ter demonstrado ganho em sobrevida. O controle da doença poderia provavelmente ser atingido usando-se radioterapia óssea associada a exemestano ou fulvestranto, com menor toxicidade sistêmica.

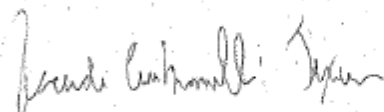
Deste modo, a opinião é por Hormonioterapia isolada como tratamento sistêmico, sem everolimo, e considerando-se radioterapia óssea sobre S1.

Conclusão:

Após realização de junta médica não presencial, não foi recomendado a associação dos medicamentos Everolimo e Exemestano nessa situação clínica.

JUNTA MÉDICA REALIZADA CONFORME ESTABELECE O INCISO V DO ARTIGO 4º DA RESOLUÇÃO CONSU 8 DO CONSELHO DE SAÚDE SUPLEMENTAR.

Belo Horizonte, 07 de outubro de 2015.



Dr. Ricardo Cembranelli Teixeira



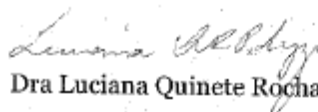
Dr. Amândio Soares Fernandes



Dr Geraldo Felício da Cunha Jr.



Dra. Cinara de Souza Gondim



Dra Luciana Quinete Rocha Polizzi

2. Contexto

- 2007 – Diagnóstico de câncer de mama – submetida à quadratectomia esquerda – fez seis ciclos de fluorouracil + adriamicina + ciclofosfamida (FAC) e 28 sessões de radioterapia (de julho de 2007 até janeiro de 2008)
- 2007 (dezembro) a 2012 (janeiro) – fez uso de tamoxifeno
- 2012 – recidiva na cicatriz e submetida a setorectomia da mama esquerda com complicação de plastrão até a musculatura
- 2012 de abril a setembro – fez quimioterapia com taxol (quatro ciclos)
- 2012 (setembro) até 2015 (abril) – fez uso de Arimidex® (anastrozol)
- 2015 (maio) recidiva local com nova segmentectomia mama esquerda, sendo constatada metástase muscular e óssea. **Solicitado everolimo + exemestano**

Epidemiologia^a

É o tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil, depois do de pele não melanoma, respondendo por 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.

Relativamente raro antes dos 35 anos, acima desta idade sua incidência cresce progressivamente, especialmente após os 50 anos. Estatísticas indicam aumento da sua incidência tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento.

Existem vários tipos de câncer de mama. Alguns evoluem de forma rápida, outros, não. A maioria dos casos tem bom prognóstico.

Estimativa de novos casos: 57.960 (2016 - INCA)

Número de mortes: 14.388, sendo 181 homens e 14.206 mulheres (2013 - SIM)

^a <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>

Acesso em 19/07/2016

3. Pergunta estruturada

Paciente: com câncer de mama metastático recidivado

Intervenção: everolimo + exemestano

Comparação: exemestano

Desfecho: sobrevida global e qualidade de vida

4. Descrição do medicamento solicitado

EVEROLIMO

(Afinitor®)

Apresentação: comprimidos simples de 2,5, 5 e 10 mg.

Classificação terapêutica: inibidor da quinase mTOR.

Mecanismo de ação: everolimo é um inibidor do mTOR (alvo da rapamicina nos mamíferos), uma quinase serina-treonina na cascata de sinalização PI3K/AKT, uma via conhecida por se encontrar desregulada na maioria dos cânceres humanos. O everolimo liga-se à proteína intracelular FKBP-12, formando um complexo que inibe a atividade do complexo 1 do mTOR (mTORC1). A inibição da via de sinalização do mTORC1 interfere com a síntese de proteínas através da redução da atividade da proteína quinase ribossômica S6 (S6K1) e da proteína de ligação do fator eucariótico de alongação 4E (4EBP-1), que regulam as proteínas envolvidas no ciclo celular, na angiogênese e na glicólise. O everolimo reduz os níveis de VEGF, que potencializa os processos angiogênicos tumorais.

6 Revisão da literatura

Base de dados	Estratégia de busca	Artigos encontrados	Artigos selecionados
PubMed	("advanced breast cancer"[All Fields] AND ("everolimus"[MeSH Terms] OR "everolimus"[All Fields])) AND ("exemestane"[Supplementary Concept] OR "exemestane"[All Fields]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	13	2
Revista PRESCRIRE	Everolimus	1	1
Conitec	Everolimo no câncer de mama	1	1

Baselga et al – 2012 - Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer.(Estudo BOLERO II)¹. Trata-se de ensaio clínico, randomizado fase III que comparou everolimus + exemestano (EVE + EXE) versus placebo + exemestano (PBO + EXE) em mulheres que tinham câncer de mama avançado, que tiveram recorrência ou progressão da doença. O desfecho primário avaliado foi sobrevida livre de progressão SLP (o tempo desde randomização até a progressão objetiva do tumor ou morte). O estudo mostrou que a sobrevida livre de progressão foi de 10,6 meses no grupo tratado com everolimus + exemestano versus 4,1 meses, o que significa um ganho clínico marginal de 6,5 meses.

A Revista Independente PRESCRIRE sem conflitos de interesse, relata que a adição do everolimus ao exemestano aumentou significativamente os efeitos adversos, sendo que o estudo foi interrompido em meados de 2013, sem avaliação do ganho e sobrevida.²

Piccart et al – 2014 - Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2.³

O estudo BOLERO-2 foi interrompido em 3 Outubro 2013, 410 mortes haviam ocorrido e 13 pacientes permaneceram em tratamento. A sobrevida global média em pacientes que receberam EVE + EXE foi 31,0 meses [95% de intervalo de confiança (IC) 28,0-34,6 meses] em comparação

com 26,6 meses (IC 95% 22,6-33,1 meses) em doentes que receberam PBO + EXE (taxa de risco = 0,89; 95 CI% 0,73-1,10; log-rank P = 0,14). No estudo BOLERO-2, acrescentar o EVE ao EXE não conferiu ganho, estatisticamente significativo, na sobrevida global.

5 - Relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia (CONITEC) do Ministério da Saúde

O relatório da CONITEC^b que teve como objetivo avaliar a utilização do medicamento everolimo em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado, receptor hormonal positivo, HER2 negativo, após falha a terapia endócrina prévia (hormonioterapia), recomendaram a não incorporação no SUS. Apenas um estudo clínico (BOLERO-II), pequena magnitude do efeito primário – 4 meses de sobrevida livre de progressão, sem efeitos em sobrevida global – alto impacto orçamentário e alta relação de custo-efetividade incremental.

6- Considerações

À luz da literatura científica, a adição do everolimo ao exemestano, não demonstrou aumento de sobrevida global de pacientes com câncer de mama avançado. Houve aumento de efeitos adversos e a sobrevida livre de progressão (desfecho substituto) apresentou ganho clínico marginal.

7- Recomendação

O NATS não recomenda a adição de everolimo ao exemestano no tratamento de mulheres com câncer de mama avançado, metastático.

^b <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Everolimo-CMama-FINAL.pdf>
Acesso em 19/07/2016

Referências

1. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(6):520-529. doi:10.1056/NEJMoa1109653.
2. PRESCRIRE. Everolimus in advanced or metastatic breast cancer. *Rev Prescrire*. 2013;33(359):656.
3. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Ann Oncol*. 2014;25(12):2357-2362. doi:10.1093/annonc/mdu456.

Anexo 1 – Pirâmide das evidências científicas



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli *et al*