

HORMONIOTERAPIA PRÉVIA (NEOADJUVANTE, PRÉ-OPERATÓRIA) NO CÂNCER DE MAMA.

Demandante: Secretaria de Atenção à Saúde – SAS/MS

1. APRESENTAÇÃO

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

2. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Consoante norma operacional vigente no âmbito do SUS [1], a quimioterapia prévia ou neoadjuvante insere-se nos tratamentos clínicos em oncologia indicados “para a redução de tumores loco-regionalmente avançados que são, no momento, irressecáveis ou não. Tem a finalidade de tornar os tumores ressecáveis ou de melhorar o prognóstico do doente. Geralmente é de administração venosa (raramente oral ou arterial), tem duração limitada e é seguida por cirurgia ou radioterapia após curto intervalo (entre 15 a 30 dias). A duração do tratamento é de 03 a 06 meses,

determinada pelo tipo ou localização tumoral, toxicidade, resposta objetiva à quimioterapia e pelo plano terapêutico proposto”.

No câncer de mama, o uso de agentes quimioterápicos tem dominado o tratamento clínico prévio à cirurgia [2]. No entanto, os pacientes com doença neoplásica que expressam receptores hormonais (RH positivo) logram menores taxas de resposta à quimioterapia do que os doentes com tumores sem expressão de receptores hormonais (RH negativo) [3,4], o que confere base racional para o uso de terapia endócrina neoadjuvante para estes pacientes [2].

A terapia endócrina neoadjuvante tem sido principalmente investigada em mulheres na pós-menopausa, com tumores RH positivo, que necessitaram de tratamento clínico prévio à intervenção cirúrgica, mas eram medicamente incapazes para quimioterapia convencional [5]. Um marcador biológico de resposta à terapia endócrina neoadjuvante parece ser a expressão tumoral de Ki67, pois a redução deste marcador no tumor primário pode ser observada após 10-14 dias de tratamento [6,7] e tem sido correlacionada positivamente tanto com resposta clínica como patológica [8,9,10].

O tamoxifeno, um antagonista dos receptores de estrógeno, tem demonstrado eficácia na terapia endócrina adjuvante do câncer de mama RH positivo em estágio inicial, e vários estudos têm indicado que este agente pode também oferecer benefícios como terapia endócrina inicial no câncer de mama localmente avançado operável, particularmente em pacientes idosos [11,12,13]. No entanto, os inibidores da aromatase (por exemplo, o anastrozol, letrozol e o exemestano) demonstraram superioridade sobre o tamoxifeno em alguns cenários do tratamento adjuvante [14], e vários ensaios clínicos randomizados indicam que isso também possa ser verdadeiro no tratamento prévio ou neoadjuvante [14,15,16,17].

Em geral, as respostas clínicas e patológicas com inibidores da aromatase no tratamento neoadjuvante do câncer de mama variaram entre 40% e 80% [18,19,20], e estes medicamentos podem mesmo substituir a quimioterapia neoadjuvante quando

usados em grupos selecionados de pacientes [2]. Em um estudo randomizado de fase II, os resultados de 3 meses de tratamento com inibidores da aromatase pré-operatório (anastrozol ou exemestano) foram comparáveis com aqueles obtidos com quimioterapia pré-operatória (doxorrubicina e paclitaxel cada 21 dias por 4 ciclos) em pacientes RH-positivos [21]. A taxa de resposta clínica objetiva foi de 64% em ambos os braços de tratamento. No entanto, as taxas de resposta patológica completa foram baixas em ambos os grupos de terapia endócrina e quimioterapia (3% versus 6%, $P=NS$). As taxas de cirurgia conservadora da mama foram ligeiramente superiores no grupo de terapia endócrina do que no grupo de quimioterapia (33% versus 24%, $P=0,058$). O tempo médio para resposta clínica foi bastante semelhante nos grupos de terapia endócrina e quimioterapia (57 dias e 51 dias, respectivamente).

No tratamento de doentes na pré-menopausa, inexistência evidência científica de que a terapia endócrina seja superior ou equivalente à quimioterapia neoadjuvante, pelo que não pode ser rotineiramente recomendada. No entanto, pacientes com baixa capacidade funcional ($ECOG \geq 2$) e incapazes para quimioterapia neoadjuvante podem se beneficiar de terapia endócrina dual, com supressão ovariana por análogo LH-RH associado a tamoxifeno ou inibidor de aromatase [22].

Um dos principais problemas com terapia endócrina neoadjuvante é a falta de dados que definam com precisão quais pacientes com doença RH positivo seriam adequadamente tratados com terapia endócrina isolada e quais necessitariam de quimioterapia neoadjuvante. Os dados disponíveis neste momento sugerem que a terapia endócrina neoadjuvante é uma opção razoável como terapia pré-operatória primária em pacientes com tumores RH positivos, que não são capazes de tolerar a quimioterapia devido à idade ou comorbidades e que há tipos histológicos que historicamente alcançam menores taxas de resposta patológica completa com a quimioterapia, como no câncer de mama lobular e aqueles do subtipo luminal A (ou seja, uma forte positividade para receptores de estrógeno e progesterona, HER2 negativo) [23,24]. A duração ótima do tratamento endócrino neoadjuvante ainda não

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 116

foi determinada, mas, em geral, têm sido observadas respostas máximas entre 3 e 6 meses [25, 26, 27]. Após um máximo de 6 meses de hormonioterapia prévia, deve-se haver uma decisão terapêutica pela ressecção cirúrgica apropriada ao caso, ou por tratamento clínico com finalidade paliativa.

A Tabela do SUS inclui os seguintes procedimentos de hormonioterapia do carcinoma de mama com receptor hormonal positivo, ficando os hormonioterápicos à escolha e responsabilidade dos hospitais credenciados e habilitados em oncologia:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA
03.04.02.034-6 - hormonioterapia do carcinoma de mama avançado - 1ª linha
03.04.02.033-8 - hormonioterapia do carcinoma de mama avançado - 2ª linha
QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE
03.04.05.004-0 - hormonioterapia do carcinoma de mama
03.04.05.012-1 - hormonioterapia de carcinoma de mama em estágio II
03.04.05.011-3 - hormonioterapia de carcinoma de mama em estágio III

Assim, a Secretaria de Atenção à Saúde (SAS/MS) solicitou a avaliação da CONITEC sobre a criação de um procedimento de hormonioterapia prévia no SUS para as doentes nas seguintes condições:

- ✓ Carcinoma de mama com receptor(es) hormonal(ais) positivo(s).
- ✓ Faixa etária: 50 ou mais anos.
- ✓ Estágio tumoral: III.
- ✓ Duração do tratamento: máximo de 6 meses.
- ✓ Indicação: tratamento inicial (1ª linha) - incompatível com antecedente de quimioterapia prévia (neoadjuvante/citorredutora).

3. IMPACTO FINANCEIRO

Os procedimentos de hormonioterapia paliativa e adjuvante do carcinoma de mama têm uma produção anual que supera um milhão, representando cerca de 40% de toda a produção dos procedimentos de quimioterapia (inclusive hormonioterapia), no SUS.

Os procedimentos de quimioterapia prévia e de hormonioterapias paliativa de 1a linha e adjuvante do carcinoma de mama (bases para a estimativa da frequência do procedimento de quimioterapia prévia, aqui proposto) na Tabela do SUS têm o valor mensal de R\$ 79,75 , e sua produção anual, no SUS, é, em 75%, para doentes na pós-menopausa.

A criação do procedimento de quimioterapia prévia do carcinoma de mama em estágio III receptor hormonal positivo em mulher na pós-menopausa admitiria as seguintes premissas:

PARÂMETROS/ANO	2014	2015	2016
Base em 2014 (frequência estimada de procedimentos) = 2% a mais de 2013 anualizado	259.791	264.987	270.287
75% dos doentes em HT paliativa e QT prévia têm mais de 50 anos	194.843	198.740	202.715
30% dos doentes de câncer de mama estão em estágio III	58.453	59.622	60.814
Valor mensal dos procedimentos de hormonioterapia paliativa de 1a linha e adjuvante no MAC	79,75	79,75	79,75

Assim, considerando que a hormonioterapia prévia tenha a duração máxima de 6 meses, tem-se o seguinte, em termos de procedimentos e impactos anuais:

IMPACTO ANUAL	FREQ.	VALOR MAC
Estimativa para 2014 (metade dos 35% do total de 2014 x 6 meses)	58.453	4.661.624,76
Estimativa para 2015 (metade dos 35% do total de 2015 x 6 meses)	59.622	4.754.857,25
Estimativa para 2016 (metade dos 35% do total de 2016 x 6 meses)	60.814	4.849.954,40

4. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 22ª reunião ordinária do plenário do dia 06/02/2014 recomendaram a incorporação do procedimento hormonioterapia prévia (pré-operatório, neoadjuvante) do carcinoma de mama no SUS.

5. DECISÃO

PORTARIA Nº 22, DE 10 DE JUNHO DE 2014

Torna pública a decisão de incorporar a hormonioterapia prévia (pré-operatório, neoadjuvante) do câncer de mama no Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 116

Art. 1º Fica incorporada a hormonioterapia prévia (pré-operatório, neoadjuvante) do câncer de mama no âmbito no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://portal.saude.gov.br/conitec>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 110, de 11 de junho de 2014, pág. 56.

6. REFERÊNCIAS

1- Brasil. Ministério da Saúde/ Secretaria de Atenção à Saúde/ Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação 2011. MANUAL DE BASES TÉCNICAS DA ONCOLOGIA – SIA/SUS - SISTEMA DE INFORMAÇÕES AMBULATORIAIS. Brasília, 110 páginas.

2- Charehbili A, Fontein DB, Kroep JR, Liefers GJ, Mieog JS, Nortier JW, van de Velde CJ. Neoadjuvant hormonal therapy for endocrine sensitive breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2014; 40(1):86-92.

3- Colleoni M, Gelber S, Coates AS, et al. Influence of endocrine-related factors on response to perioperative chemotherapy for patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:4141–4149.

4- Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res.* 2005;11:8715–8721.

5- Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol.* 2007;18:1927–1934.

6- Miller WR, White S, Dixon JM, Murray J, Renshaw L, Anderson TJ. Proliferation, steroid receptors and clinical/pathological response in breast cancer treated with letrozole. *Br J Cancer.* 2006;94:1051–1056.

7- Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1380–1388.

8- Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer: a study from the IMPACT trialists. *J Clin Oncol.* 2005;23:2477–2492.

9- Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, et al. Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival. *Clin Cancer Res.* 2005;11:951s–958s.

10- Anderson H, Bulun S, Smith I, Dowsett M. Predictors of response to aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;106(1–5):49–54.

11- Tan SM, Cheung KL, Willsher PC, Blamey RW, Chan SY, Robertson JF. Locally advanced primary breast tumour: medium-term results of a randomized controlled trial of multimodal therapy versus initial hormone therapy. *Eur J Cancer.* 2001;37:2331–2338.

12- Robertson JF, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Mastectomy or tamoxifen as initial therapy for operable breast cancer in elderly patients: 5-year follow-up. *Eur J Cancer.* 1992;28A(4–5):908–910.

13- Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S, et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol.* 2003;14:414–420.

14- Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomised double-blind multicenter study. *Ann Oncol.* 2001;12:1527–1532.

15- Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2001;19:3808–3816.

16- Semiglazov V, Semiglazov VV, Ivanov VG, et al. Anastrozole vs tamoxifen vs combination as neoadjuvant endocrine therapy of postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2003;22:880;(abstract 3538).

17- Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:5108–5116.

18- Dixon JM, Jackson J, Renshaw L, Miller WR. Neoadjuvant tamoxifen and aromatase inhibitors: comparisons and clinical outcomes. *J Steroid Biochem Mol Bio.* 2003;86:295–299.

19- Anderson TJ, Dixon JM, Stuart M, Sahmoud T, Miller WR. Effect of neoadjuvant treatment with anastrozole on tumour histology in postmenopausal women with large operable breast cancer. *Br J Cancer.* 2002;87:334–338.

20- Miller WR, Dixon JM, Macfarlane L, Cameron D, Anderson TJ. Pathological features of breast cancer response following neoadjuvant treatment with either letrozole or tamoxifen. *Eur J Cancer.* 2003;39:462–468.

21- Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer.* 2007;110:244–254.

22- Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, Iwata H, Nakamura S, Yanagita Y, Nishimura R, Iwase H, Kamigaki S, Takei H, Noguchi S. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in

patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):345-52.

23- Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol.* 2006;24:1037–1044.

24- Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol.* 2005;23:41–48.

25- Krainick-Strobel UE, Lichtenegger W, Wallwiener D, et al. Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: a phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy. *BMC Cancer.* 2008;8:62.

26- Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;113:145–151.

27- Mathew J, Agrawal A, Asgerisson K, et al. Primary endocrine therapy in locally advanced breast cancers – Nottingham experience. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;113:403–407.