


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos



# Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama inicial

Julho de 2012

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de  
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 07

2012 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

Home Page: [www.saude.gov.br/sctie](http://www.saude.gov.br/sctie)

## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida por uma das unidades da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste

relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todos as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## SUMÁRIO

1.	A DOENÇA .....	5
2.	A TECNOLOGIA .....	6
3.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....	8
4.	PREÇOS INTERNACIONAIS.....	16
5.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC .....	17
6.	CONSULTA PÚBLICA.....	18
7.	DELIBERAÇÃO FINAL .....	22
8.	DIRETRIZES DE USO.....	23
9.	DECISÃO .....	24
10.	REFERÊNCIAS .....	25

## 1. A DOENÇA

O câncer (CA) de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres. A cada ano, cerca de 22% dos casos novos de câncer em mulheres são de mama<sup>1</sup>.

No Brasil, o Ministério da Saúde estimou que, no ano de 2010, ocorreram 49.240 novos casos de câncer de mama em mulheres, representando uma taxa bruta de incidência de 49,27 por 100.000 mulheres<sup>1</sup>. Para 2012, a estimativa é de 52.680 casos novos, o que representa uma taxa bruta de incidência 52,5 por 100 mil mulheres.<sup>1a</sup>

Alguns estudos apontam que a agressividade dos tumores se deve ao fato de estarem relacionados ao estrogênio receptor (ER) positivo ou negativo. As variações morfológicas também estão relacionadas ao ER, como por exemplo, os carcinomas medulares com ER-negativos e os carcinomas tubulares e lobulares com ER-positivos. Com relação aos carcinomas medulares, pode-se dizer ainda que eles estão associados às mutações no gene BRCA1 e são mais frequentes em populações de baixo risco, como as japonesas. Por outro lado, os carcinomas tubulares e lobulares têm associação com as mutações do gene BRCA2 e são mais comuns em populações de alto risco, como nos Estados Unidos<sup>1</sup>.

O HER-2/neu (Human Epidermal growth factor Receptor-type 2 ou receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano) pertence a uma família de receptores transmembrana de enzimas tirosinaquinases, atuando no crescimento, diferenciação e sobrevivência celular. A superexpressão da proteína HER-2/neu, amplificação do gene her-2/neu, ou ambos, ocorre em 15% a 25% dos casos de câncer de mama<sup>2</sup>. Câncer de mama HER-2/neu-positivo é considerado um tipo agressivo com alto índice de recorrência e curto intervalo livre de doença após quimioterapia adjuvante (pós-operatória)<sup>1</sup>.

Apesar de ser considerado um câncer de relativamente bom prognóstico, se diagnosticado e tratado oportunamente, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estágios avançados. Segundo o Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM do Ministério da Saúde, no ano de 2010, foram registrados 1.136.947 óbitos, sendo 178.990 óbitos por neoplasias, dos quais 12.853 foram atribuídos ao câncer de mama<sup>4</sup>. Na população mundial, a sobrevivência média após cinco anos é de 61%, sendo que para países desenvolvidos essa sobrevivência aumenta para 73%, e nos países em desenvolvimento fica em 57%<sup>1</sup>. Alguns estudos brasileiros apresentam resultados de sobrevivência entre 75% e 87,7%<sup>3-6</sup>. Resultados em pacientes

com câncer de mama em estágios iniciais (I e II) foram descritos, pelos mesmos autores brasileiros, de sobrevida entre 93,6%-97% (Estádio Clínico I)<sup>6-8</sup> e 87,8%-96% (Estádio Clínico II)<sup>6-8</sup>.

## 2. A TECNOLOGIA

**Tipo:** Medicamento

**Nome do princípio ativo:** Trastuzumabe

**Nome comercial:** Herceptin®

**Indicação aprovada na Anvisa:**

### 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.

**Apresentação disponível:** frasco multidose com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução para infusão. O concentrado de Herceptin® (trastuzumabe) reconstituído contém 21 mg/mL de trastuzumabe.

**Data de expiração da patente:** 16/11/2013

**Contraindicações:** hipersensibilidade conhecida ao trastuzumabe ou a qualquer outro componente da fórmula<sup>9</sup>.

**Eventos adversos:** O fabricante apresenta, na bula do medicamento, os eventos adversos observados em um ano de seguimento em um estudo randomizado para pacientes com câncer de mama inicial HER2 positivo: Distúrbios músculo-esquelético e do tecido conectivo: Artralgia\* (8%), Lombalgia\* (5%), Dor nas extremidades (4%), Mialgia\* (4%), Dor óssea (3%), Dor no ombro (2%), Dor na parede do tórax (2%), Espasmos musculares\* (3%), Dor músculo-esquelética (1%); Infecções e infestações: Nasofaringite\* (8%), Influenza\* (4%), Infecção do trato respiratório superior\* (3%), Infecção do trato urinário (2%), Rinite (2%), Sinusite

(2%), Cistite (1%), Faringite (1%), Bronquite (1%), Herpes zoster (1%); Distúrbios gerais e condições do local de administração: Fadiga\* (8%), Edema periférico (5%), Pirexia\* (6%), Astenia\* (4%), Calafrios\* (5%), Dor torácica (3%), Sintomas semelhantes à gripe (2%), Edema (1%), Desconforto torácico (1%); Distúrbios gastrintestinais: Diarreia\* (7%), Náusea (6%), Vômito (3%), Dor abdominal (2%), Constipação (2%), Dor abdominal superior (2%), Dispepsia (2%), Gastrite (1%), Estomatite (2%); Distúrbios do Sistema Nervoso: Cefaléia\* (10%), Tontura\* (4%), Parestesia (2%), Vertigem (1%); Distúrbios vasculares: Fogachos (6%), Hipertensão (4%), Linfedema (3%); Pele e tecido subcutâneo: Erupção cutânea\* (4%), Prurido (2%), Distúrbio ungueal\* (3%), Onicorrexia (2%), Eritema (1%); Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: Tosse\* (5%), Dispneia (3%), Dor faringolaríngea (2%), Dispneia aos esforços (1%), Rinorréia (1%), Epistaxe (1%), Dor torácica (1%); Psiquiátricos: Insônia (3%), Depressão (3%), Ansiedade (2%); Distúrbios cardíacos: Palpitações\* (3%), Insuficiência Cardíaca Congestiva (2%), Taquicardia (1%); Investigações: Diminuição da fração de ejeção (3%), Aumento do peso (2%); Distúrbios renal e urinário: Disúria (1%). \*Segundo o fabricante, eventos adversos que foram reportados com incidência maior (> 2% de diferença) no grupo Herceptin® (trastuzumabe) comparado ao grupo de observação e portanto, podem ser atribuíveis ao Herceptin® (trastuzumabe)<sup>9</sup>.

Além dos eventos adversos relatados, o fabricante complementa com informações sobre sintomas infusionais: *Durante a primeira infusão com Herceptin® (trastuzumabe), calafrios e/ou febre são observados comumente nos pacientes. Outros sinais e/ou sintomas podem incluir náusea, vômito, dor, tremores, cefaléia, tosse, vertigem, exantema, astenia e hipertensão. Estes sintomas são usualmente de gravidade leve a moderada, e ocorrem infreqüentemente em infusões subseqüentes de Herceptin® (trastuzumabe). Estes sintomas podem ser tratados com analgésico/antipirético como meperidina ou paracetamol, ou um anti-histamínico como a difenidramina. Algumas reações infusionais adversas do Herceptin® (trastuzumabe) que incluem dispneia, hipotensão, sibilância, vertigem, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e insuficiência respiratória podem ser graves e potencialmente fatais. Informa sobre reação de hipersensibilidade: Reações anafilactóides foram observadas em casos isolados<sup>9</sup>.*

A descrição sobre a toxicidade cardíaca informa: *Sinais e sintomas de disfunção cardíaca, tais como dispneia, ortopnéia, exacerbação da tosse, edema pulmonar, galope S3, ou redução na fração de ejeção, foram observados em pacientes tratados com Herceptin® (trastuzumabe). Para a monoterapia com Herceptin® (trastuzumabe) o índice foi de 6% - 9%. O índice mais elevado de disfunção cardíaca foi observado em pacientes tratados com Herceptin® (trastuzumabe) + antraciclina/ciclofosfamida (27% - 28%), que foi significativamente mais elevado do que o índice relatado para os pacientes do subgrupo tratado somente com*



*antraciclina/ ciclofosfamida (7% - 10%). Em outro estudo com monitoração prospectiva da função cardíaca, a incidência de insuficiência cardíaca sintomática foi de 2,2% em pacientes recebendo Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumabe) e docetaxel, comparado com 0% nas pacientes recebendo docetaxel isoladamente. No estudo HERA, insuficiência cardíaca NYHA classe III-IV foi observada em 0,6% dos pacientes no braço que recebeu Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumabe) um ano. Como a meia-vida terminal média do Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumabe) é 28,5 dias (intervalo de confiança de 95%, 25,5 a 32,8 dias), o trastuzumabe pode persistir na circulação por mais de 20 semanas (intervalo de confiança de 95%, 18 a 24 semanas) após o término do tratamento. Uma vez que o uso de uma antraciclina durante este período pode possivelmente estar associado com um risco aumentado de disfunção cardíaca, uma avaliação completa dos riscos versus os benefícios potenciais é recomendada, além de cuidadoso monitoramento cardíaco<sup>9</sup>.*

São informados ainda aspectos sobre toxicidade hematológica (*leucopenia Grau III segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), trombocitopenia e anemia, neutropenia grau 3 / 4 de acordo com os critérios NCI-CTC e neutropenia febril/septicemia neutropênica*), toxicidade hepática grau III e IV, além de reações adversas graves em pelo menos um paciente tratado com Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumabe) isolado ou em combinação com quimioterapia em estudos clínicos, como: *Todo o corpo: reação de hipersensibilidade, anafilaxia e choque anafilático, ataxia, sepse, calafrios e febre, astenia, tremores, cefaléia, paresia, dor no tórax, fadiga; Cardiovascular: cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, piora da insuficiência cardíaca congestiva, diminuição na fração de ejeção, hipotensão, derrame pericárdico, bradicardia, distúrbio cerebrovascular; Digestivo: hepatite, diarreia, náusea e vômito; Hematológico e linfático: leucemia, neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia; Infecções: celulite, erisipela; Respiratório: broncoespasmo, dificuldade respiratória, edema pulmonar agudo, insuficiência respiratória e Pele e anexos: exantema<sup>9</sup>.*

**Preço Fábrica CMED da apresentação de 440 mg:** R\$ 9.317,81 (nove mil e trezentos e dezessete e oitenta e um centavos).

**Valor proposto pela empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. para incorporação da apresentação de 440 mg:** R\$ 3.446,89 (sem impostos)

### **3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS:**

**Demandantes:** Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. e Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) do Ministério da Saúde.

Os descritores MeSH<sup>i</sup> utilizados para realizar a busca por evidências científicas em bases de dados eletrônicas foram "trastuzumab"[Substance Name] AND "Breast Neoplasms"[Mesh]. A estratégia de busca por evidências científicas utilizada nas bases de dados está apresentada na **Quadro 1**. A busca foi limitada aos artigos publicados até 22/02/2012.

**Quadro 1:** Pesquisa em bases de dados eletrônicas realizada em 22/02/2012.

Base	Termos	Resultados	Estudos selecionados	Estudos incluídos neste relatório
<i>The Cochrane Library (via Bireme)</i> <sup>ii</sup>	trastuzumab and breast	258	0	0
<i>Centre for Reviews and Dissemination</i> <sup>iii</sup>	<b>(trastuzumab) AND (breast) FROM 2010 TO 2012</b>	14	2	2
<i>Tripdatabase</i> <sup>iv</sup>	trastuzumab and breast cancer	80	0	0
<i>Medline (via Pubmed)</i> <sup>v</sup>	("trastuzumab "[Substance Name] AND "Breast Neoplasms"[Mesh]) AND systematic[sb]  <b>Limits Activated:</b> Publication Date from 2010/07/12 to 2012/02/22	16	3*	0
	("trastuzumab "[Substance Name] AND "Breast Neoplasms"[Mesh]) AND (Therapy/Narrow[filter])  <b>Limits Activated:</b> Publication Date from 2010/07/12 to 2012/02/22	14	4**	3

\* Dos 3 estudos selecionados, 2 já haviam sido selecionados na busca realizada no CRD e 1 foi excluído após a análise da qualidade (Anexo I).

<sup>i</sup> Medical Subject Headings

<sup>ii</sup> Biblioteca Cochrane. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>. Acessado em: 22 de fevereiro de 2012.

<sup>iii</sup> *Centre for Reviews and Dissemination*. Disponível em <<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb>>. Acessado em: 22 de fevereiro de 2012.

<sup>iv</sup> Trip Database – Clinical Search Engine. Disponível em: [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com). Acessado em 22 de fevereiro de 2012.

<sup>v</sup> *Medline (via Pubmed)*. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>>. Acessado em: 22 de fevereiro de 2012.

\*\* Dos 4 ensaios clínicos selecionados, 2 foram excluídos, um por não se tratar de estudo finalizado e sim de protocolo de estudo, e o outro por não ter acesso ao texto completo.

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada, utilizou-se o modelo para avaliação da qualidade de ensaios clínicos randomizados proposto por Guyatt e colaboradores.<sup>33</sup>

Diante da qualidade das evidências, este parecer apresenta intensidade de “A” para as recomendações apresentadas, de acordo com os níveis de evidência estabelecidos pelo *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence*.<sup>34</sup> O resultado da avaliação da qualidade da evidência é apresentado nos quadros 2 e 3.

**Quadro 2:** Resultado da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas no Relatório

Estudo	Busca	Número de estudos incluídos	Qualidade dos estudos primários	Avaliação	Perfil dos participantes	Intervenção	Conflitos de interesse
Yin <i>et al.</i> , 2011 <sup>26</sup>	Razoável (PubMed ASCO, resumos de congressos). Data da busca: até setembro de 2010. Restrição de linguagem (apenas inglês).	6	Não está clara qual foi metodologia de análise da qualidade utilizada, e não há descrição da qualidade dos estudos incluídos.	Dois revisores para extração dos dados e inclusão dos estudos na revisão.	Pacientes com câncer de mama HER2 positivo.	Terapia com trastuzumabe (concorrente ou sequencial a poliquimioterapia adjuvante).	Autores declararam não haver conflitos de interesse
Chen <i>et al.</i> , 2011 <sup>27</sup>	Ampla – para dados de segurança (PubMed, web of Science, ASCO, FDA, contato com os autores). Data da busca: até julho de 2009.	10	Não está clara qual foi metodologia de análise da qualidade utilizada.  Os estudos foram randomizados, controlados e abertos.	Não há descrição de quantos revisores fizeram a busca e seleção dos estudos. Mas a extração dos dados foi feita por 2 revisores de forma independente.	Pacientes com câncer de mama	Tratamento com trastuzumabe comparado diretamente com regime sem trastuzumabe.	Um dos autores relatou receber honorários da Onyx, Novartis e Wyeth, e ser palestrante da Onyx, Novartis e Pfizer. Os demais autores declararam não haver conflitos de interesse.

**Quadro 3:** Resultado da avaliação da qualidade dos ensaios clínicos incluídos

<b>Parâmetros/Estudos</b>	<b>Slamon <i>et al.</i>, 2011<sup>30</sup></b>	<b>Perez <i>et al.</i>, 2011<sup>31</sup></b> <b>(estudo NSABP-B31+ N9831 - 4 anos de follow-Up)</b>
O estudo é randomizado?	Sim	Sim
A alocação foi sigilosa?	Não descrito	Não descrito
Os pacientes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados?	Sim	Sim
Os grupos eram semelhantes com relação a fatores de prognóstico previamente conhecidos?	Sim	Sim (Exceto que houve inclusão de 191 mulheres linfonodo negativo no N9831)
O estudo foi cego?	Não	Não
Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente?	Sim	Sim
Seguimento foi completo?	Não há descrição das perdas.	Não há descrição das perdas.
Perfil dos pacientes	Pacientes com câncer de mama inicial HER2 positivo, invasivo, alto risco, adenocarcinoma nodo-negativo ou nodo-positivo (T1, T2 ou T3).	Pacientes com câncer de mama inicial HER2 positivo com linfonodo positivo (191 LFN negativo no N9831)
Consideraram-se todos os desfechos importantes?	Avaliaram-se sobrevida livre de doença, sobrevida global, segurança global e cardíaca.	Avaliaram-se sobrevida livre de doença, sobrevida global, tempo de recorrência, mortalidade e segurança.
Houve declaração de conflito de interesse?	Sim. O estudo foi financiado pela Sanofi-Aventis com suporte adicional da Genentech.	Sim. Os pesquisadores declararam vínculo com a empresa fabricante do trastuzumabe (Genentech)

Os resultados dos 05 estudos selecionados encontram-se descritos no **Quadro**

4.

**Quadro 4:** Resultados dos estudos selecionados

ESTUDOS	TIPO DE ESTUDO/ POPULAÇÃO	PARÂMETROS	RESULTADOS (IC95%)
Yin <i>et al.</i> , 2011 <sup>26</sup>	Revisão Sistemática  Data da busca: até setembro de 2010.  6 ECRs:  Pacientes: 13.952	Sobrevida Livre de Doença (número de eventos observados)  Mortalidade global  Recorrência de doença distante  Recorrência de doença no Sistema Nervoso Central	TTZ vs Ñ-TTZ  OR: 0,69 (0,59-0,80) p<0,001  I <sup>2</sup> : 58,1%  OR: 0,78 (0,69-0,88) p<0,001  I <sup>2</sup> : 18,5%  OR: 0,62 (0,55-0,69) p<0,001  I <sup>2</sup> : 39,7%  OR: 1,58 (1,08-2,30) p=0,018  I <sup>2</sup> : 0,0%
Chen <i>et al.</i> , 2011 <sup>27</sup>	Revisão Sistemática  Data da busca: até setembro de 2010.  10 ECRs (2 estudos fase II e 8 fase III)  Pacientes: 11.882  Seguimento: 21 meses a 4 anos	Insuficiência Cardíaca Congestiva	<b>Total (10 ECR): TTZ (n=6801) vs controle (n=5081)</b>  RR = 4,19 (2,73-6,42)  <b>TTZ (n=6555) vs antraciclina (n=4832): 8 ECR*</b>  RR = 4,27 (2,75-6,61)  <b>TTZ (n=246) vs Não antraciclina (n=249): 3 ECR</b>  RR = 2,42 (0,36-16,19)

		<p>Redução da fração de ejeção ventricular esquerda – pacientes assintomáticos</p>	<p><b>Total (8 ECR): TTZ (n=5946) vs controle (n=4513)</b> RR = 2,13 (1.31-3.49)</p> <p><b>TTZ (n=5797) vs antraciclina (n=4377): 6 ECR</b> RR = 2,13 (1.23-3.69)</p> <p><b>TTZ (n=149) vs Não antraciclina (n=136): 2 ECR</b> RR = 2,21 (0.90-5.41)</p>
<p>Slamon <i>et al.</i>, 2011<sup>30</sup></p>	<p>ECR, multicêntrico, aberto. N= 3222</p> <p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AC-T = quimioterapia (regime antraciclina-taxano) <i>versus</i></li> <li>- AC-T + T = o mesmo regime com adição de trastuzumabe <i>versus</i></li> <li>- TCH = regime não-antraciclina com adição de trastuzumabe.</li> </ul> <p>Duração média do tratamento: 1 ano</p> <p>Seguimento médio 65 meses.</p>	<p>Sobrevida livre de doença</p> <p>Sobrevida global</p>	<p><b>AC-T vs AC-T+T vs TCH</b></p> <p>75% vs 84% vs 81%</p> <p>HR (AC-T+T vs AC-T) = 0.64 p&lt;0.001</p> <p>HR (TCH vs AC-T) = 0.75 p=0.04</p> <p>Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois regimes com trastuzumabe</p> <p>87% vs 92% vs 91%</p> <p>HR (AC-T+T vs AC-T) = 0.63 p&lt;0.001</p> <p>HR (TCH vs AC-T) = 0.77 p=0.04</p> <p>Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois regimes com trastuzumabe</p> <p>0,7% vs 2,0% vs 0,4%</p>

		<p>Toxicidade cardíaca:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ICC</li> <li>- redução de &gt;10% na fração de ejeção ventricular esquerda</li> </ul>	11,2% vs 18,6% vs 9,4%
<p>Perez <i>et al.</i>, 2011<sup>31</sup> (estudo NSABP-B31+ N9831 - 4 anos de follow-Up)</p>	<p>ECR, multicêntrico, aberto.</p> <p>N= 2101 + 1944</p> <p>Intervenção: após quimioterapia adjuvante (ou concorrente), adição de trastuzumabe <i>versus</i> observação.</p> <p>Duração média do tratamento: 1 ano</p> <p>Seguimento médio 3,9 anos.</p> <p>Análise por intenção-de-tratar.</p>	<p>Sobrevida Livre de Doença (SLD)</p> <p>Eventos SLD com envolvimento cerebral</p> <p>Recorrência da doença ou segundo CA primário, ou CA mama contralateral</p> <p>Morte devido a: recorrência da doença, ou segundo CA primário, ou CA mama contralateral</p>	<p><b>TTZ vs Ñ-TTZ</b></p> <p>85,7% x 75,8%</p> <p>1,78% x 3,01%</p> <p>7,1% x 12,9%</p> <p>6,5% x 10,6%</p>

TTZ = trastuzumabe

\* Um dos ECR continha 4 braços, onde foram incluídos ambos os regimes com e sem antaciclina, assim este foi apresentado separadamente nos resultados.

O desfecho primário avaliado pelos estudos foi o Tempo de Sobrevida Livre de Doença, definido como o tempo, a partir da randomização, para o primeiro aparecimento de qualquer um dos seguintes eventos: local, regional ou distante recorrência de CA de mama; CA de mama contralateral; um segundo CA primário; ou morte por qualquer causa.

A revisão sistemática (RS) de Yin e colaboradores (2011)<sup>26</sup> incluiu seis ensaios clínicos que compararam a adição de trastuzumabe (TTZ) à quimioterapia adjuvante de forma concorrente ou sequencial, comparando à quimioterapia sem TTZ. No entanto, um dos estudos<sup>1</sup> possuía três braços, um controle (doxorrubicina + ciclofosfamida seguida de docetaxel), um com adição de TTZ (doxorrubicina + ciclofosfamida seguida de docetaxel + TTZ, seguido de TTZ) e o terceiro braço com administração de docetaxel + carboplatina + TTZ seguido de TTZ (DCarboT); neste caso, os autores questionaram a falta de um comparador adequado para o braço DCarboT ao mesmo tempo que excluí-lo das análises poderia prejudicar o valor da informação; por isso, as análises dos desfechos foram realizadas com e sem o braço DCarboT. O estudo HERA<sup>6-8</sup> possuiu três braços (controle vs TTZ por 1 ano vs TTZ por 2 anos), no entanto, no momento da realização da RS, os dados do uso do TTZ por 2 anos ainda não havia sido publicado e este braço foi excluído da meta-análise. Pela análise do *funnel plot*, não foi identificado viés de publicação e a análise de sensibilidade mostrou que nenhum estudo individual afetou o resultado do desfecho primário (Sobrevida Livre de Doença), nem mesmo quando o braço DCarboT foi incluído ou excluído da meta-análise.

A revisão sistemática de Chen e colaboradores (2011)<sup>27</sup> teve como objetivo avaliar a toxicidade cardíaca do trastuzumabe e incluiu 10 estudos que avaliaram este desfecho, sendo 8 deles estudos de fase III e 2, de fase II. Os autores não encontraram viés de publicação. Os desfechos primários considerados foram desenvolvimento de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) e diminuição na fração de ejeção ventricular esquerda. Este último foi definido de diversas formas pelos estudos primários da revisão, variando de pelo menos 10% para até 50% na redução da fração basal. Esta revisão mostrou maior toxicidade com o uso do TTZ. Nos estudos cujo esquema quimioterápico não incluiu antraciclina não houve significância estatística, porém o tamanho da amostra foi pequeno, e futuros estudos sem o uso de antraciclina poderão provar se realmente o seu uso associado ao TTZ tem menor risco de toxicidade cardíaca.

Concordando com estes dados, o estudo de Slamon *et al* (2011)<sup>30</sup>, que foi publicado posteriormente à data da busca das revisões sistemáticas descritas acima, mostrou que a toxicidade cardíaca foi menor no grupo sem antraciclina.

O estudo de Perez (2011)<sup>31</sup> foi de extensão, referente a 4 anos de seguimento, cujos resultados de efeito benéfico da adição do TTZ à quimioterapia adjuvante em pacientes com CA de mama inicial se mantiveram próximo dos apresentados nos primeiros anos de seguimento (estudo previamente publicado e abordado tanto pelas revisões sistemáticas quanto por este Relatório).



#### 4. PREÇOS INTERNACIONAIS

O Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde (DECIIS) da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde realizou levantamento e análise dos preços do medicamento Trastuzumabe praticados no mercado nacional e internacional, bem como a comparação dos preços nacionais vis-à-vis a tendência internacional.

Destaca-se que para o mercado nacional são considerados os “Preços Fabricante” (PF) da Lista de Preços de Medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), excluindo-se o ICMS. O “Preço Fabricante” é o teto de preço pelo qual um laboratório ou distribuidor de medicamentos pode comercializar no mercado brasileiro um medicamento que produz. O Coeficiente de adequação de preço (CAP) é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos destinadas a entes da administração pública direta e indireta da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios. A aplicação do CAP sobre o PF resultará no Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG. O CAP é calculado a partir do índice de rendimento per capita, sempre utilizando o índice mais recentemente publicado e considerado no cálculo do Índice de Desenvolvimento Humano – IDH, divulgado pela Organização das Nações Unidas – ONU, conforme Resolução CMED nº 3, de 2 de março de 2011.

Quanto ao mercado internacional, os preços foram levantados por encomenda do DECIIS/SCTIE junto ao grupo de especialistas da área, abrangendo tanto as vendas em farmácias e em hospitais, quanto às compras públicas, e encontram-se resumidos no Quadro 5.

**Quadro 5.** Preços praticados no mercado nacional e internacional.

Trastuzumabe	Brasil			Menor Preço	Média Internacional	Mediana Internacional
	CMED PF (c/ICMS 18%)	CMED PF (s/ICMS)	CMED PF (s/ICMS c/CAP)	EUA		
<b>Frasco 440 mg</b>	R\$ 9.317,81	R\$ 7.640,60	R\$ 5.969,60	R\$ 3.555,67	R\$ 4.728,98	R\$ 4.832,21

Para a apresentação de 440 mg, considerando o “Preço Fabricante” sem ICMS, o preço do medicamento no Brasil é 62% superior à média internacional e 115% superior ao menor preço identificado internacionalmente, nos EUA. No entanto, quando considerado o “Preço Fabricante” com ICMS, o preço no Brasil é 97% superior à média internacional e 162% superior ao menor preço internacional (Quadro 6).

Ressalta-se que no Brasil o medicamento é comercializado apenas na apresentação de 440 mg; entretanto, em 15 dos 17 países pesquisados, o medicamento é comercializado também na apresentação de 150 mg.

**Quadro 6.** Comparação percentual entre os preços praticados no mercado nacional e internacional.

	CMED PF (sem ICMS 18%)		CMED PF (com ICMS 18%)	
	<i>versus</i> Média Internacional	<i>versus</i> Menor Preço Internacional	<i>versus</i> Média Internacional	<i>versus</i> Menor Preço Internacional
<b>Frasco 440 mg</b>	+ 62%	+ 115%	+ 97%	+ 162%

O valor proposto pela empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. para incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) da apresentação de 440 mg do trastuzumabe foi de R\$ 3.446,89 (sem impostos).

## 5. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Atualmente, o SUS possibilita para o tratamento do câncer de mama inicial diversos esquemas de poliquimioterapia já consagrados em termos de segurança e eficácia. A adição de trastuzumabe foi avaliada quanto aos benefícios adicionais em termos de sobrevida livre de doença e sobrevida global.

Os estudos selecionados apresentaram a melhor evidência científica disponível, sendo utilizadas duas revisões sistemáticas de estudos prospectivos e dois ensaios clínicos randomizados e abertos.

Apesar das limitações dos estudos, seus resultados demonstram eficácia do trastuzumabe em termos de sobrevida livre de doença quando em comparação com a

observação em mulheres com câncer de mama inicial HER2 positivo. As taxas estimadas de sobrevida livre de doença em cinco anos foram iguais a 84% entre pacientes que receberam quimioterapia adjuvante com trastuzumabe, contra 75% entre os pacientes que não receberam o trastuzumabe.

No entanto, alguns efeitos adversos relevantes atribuídos ao uso de trastuzumabe foram observados, como o aumento da incidência de recorrência da neoplasia no Sistema Nervoso Central e a toxicidade cardíaca. Esses efeitos, somados aos custos diretos e indiretos, devem ser balanceados pelos gestores durante o processo de tomada de decisão a respeito da incorporação deste medicamento no SUS.

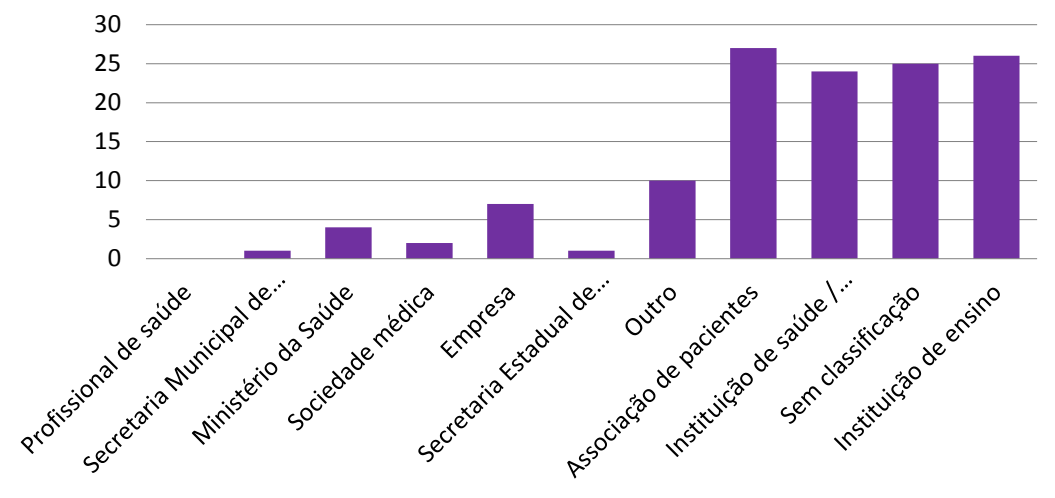
A partir do exposto, a CONITEC recomendou a incorporação do medicamento trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama inicial condicionado a:

- redução do preço;
- exigência de exame molecular (FISH ou CISH) para confirmação do status HER 2 em tumores com expressão imunohistoquímica com resultado de 2 a 3 cruces;
- disponibilização, por parte do fabricante, de apresentações de 150 mg e 100 mg do medicamento;
- monitoramento dos resultados clínicos da utilização do medicamento que será utilizado apenas em centros de referência a serem designados pelo MS; e
- elaboração de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas pelo Ministério da Saúde.

## **6. CONSULTA PÚBLICA**

Foram enviadas 127 contribuições para a Consulta Pública, dispostas no gráfico a seguir conforme a sua origem:

### Contribuições Consulta Pública - Trastuzumabe para CA de Mama Inicial



Após análise, as contribuições foram sintetizadas e grande parte delas pôde ser categorizada em cinco temas. Esses temas estão listados a seguir, juntamente com contribuições a eles relacionadas.

#### 1 - SUGESTÕES PARA O PROTOCOLO/DIRETRIZ

“[...] O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum em mulheres no mundo todo. A cirurgia e a radioterapia são as principais modalidades de tratamento para o controle local desta doença. No entanto, mais de 60% das mulheres morrerão devido a recorrência da doença em outros órgãos. Três tipos de tratamento sistêmico adjuvante (pós-operatório) mostraram-se eficazes em reduzir significativamente a chance do câncer de mama recorrer após a cirurgia curativa: a quimioterapia, o bloqueio hormonal (para pacientes com presença de receptores hormonais no tumor) e o uso de bloqueadores da HER2 em pacientes com câncer de mama HER2-positivo. A super-expressão de HER2 ocorre em 20-25% dos tumores malignos de mama e esta associada a doença mais agressiva, com maior grau e maior propensão para o desenvolvimento de metástases a distância, o que leva a maior risco de morte pelo câncer (1). Estima-se que, no Brasil, houve uma incidência de 10.000 a 14.000 novos casos de câncer de mama HER2-positivo no ano de 2010. Estudos pré-clínicos mostraram que a agressividade mediada pela presença do HER2 pode ser revertida através do uso de anticorpos monoclonais contra o receptor do HER2 (2-4). Estudos clínicos subsequentes confirmaram a efetividade do trastuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado que se liga com alta afinidade ao sítio extra-celular da proteína HER2, no tratamento do câncer de mama avançado HER2-positivo (5-8). Tais resultados levaram a aprovação do trastuzumabe no câncer de mama metastático. Os

resultados significativamente positivos do trastuzumabe no câncer de mama metastático levaram a sua avaliação no câncer de mama inicial, ou seja, sem metástases para órgãos distantes. Cinco estudos multicêntricos e randomizados mostraram redução de 39-52% no risco de recorrência do câncer de mama (9-12) e redução de 33% no risco de morte pela doença (9,10). Juntando todos os estudos, mais de 12 mil pacientes foram avaliadas, incluindo pacientes brasileiras, em estudos randomizados, os quais geram o melhor nível de evidencia científica disponível para avaliação de novos tratamentos. O racional para o uso do trastuzumabe no tratamento do câncer de mama inicial deriva do melhor entendimento do câncer de mama do ponto de vista molecular (13, 14). Atualmente, sabemos que não existe apenas um tipo de câncer de mama, mas sim, mais de 6 subtipos moleculares diferentes, cada qual com suas particularidades no que diz respeito a agressividade tumoral, chances de resposta aos tratamentos e risco de recidiva e morte pela doença. A medida que o conhecimento vai sendo refinado, permite-se que ocorra o desenvolvimento de estratégias de tratamento mais racionais e mais efetivas para determinado tipo de câncer de mama. O trastuzumabe foi desenvolvido e testado dentro do conceito de terapias-alvo para o câncer de mama, seguindo os preceitos básicos necessários para o desenvolvimento e o teste de novas drogas em seres humanos. Desta forma, e incontestável o seu benefício e a necessidade de sua incorporação pelo Sistema Único de Saúde no Brasil. Além disso, de acordo com os estudos citados recomenda-se que o trastuzumabe seja administrado pelo período por um ano e por isso a Femama acredita que as pacientes do SUS devam receber o tratamento completo da mesma forma que as pacientes dos convênios (saúde suplementar).”

## 2- NECESSIDADE DE ESTUDO CLÍNICO LOCAL

[...] Concordo com a recomendação de incorporação, exceto com a necessidade de realização de estudo clinico...”

## 3 - ACESSO (UNACON/CACON OU CENTROS SELECIONADOS)

“[...] O tratamento deve ocorrer em todos os (hospitais habilitados como) UNACONS e CACONS e não em poucos centros privilegiados, o que fere nossa constituição, no que tange a saúde ser um direito de todos e dever do estado.”

## 4 - APRESENTAÇÃO DE 150 MG E 100 MG

“[...] Contribuição para o Item 3 (Recomendação da CONITEC): “disponibilização, por parte do fabricante, de apresentações de 150 mg e 100 mg do medicamento”

Atualmente, trastuzumabe está registrado pela Anvisa e disponível comercialmente no Brasil apenas na apresentação 440 mg de pó liofilizado para solução para infusão. Esta concentração está registrada desde 16/09/1999 e foi a base para o desenvolvimento clínico do produto, que demonstra eficácia clínica e segurança comprovadas para as indicações de câncer de mama metastático, câncer de mama inicial e câncer gástrico avançado. Considerando apenas a indicação de câncer de mama inicial, há dados clínicos consistentes de 4 estudos pivotais com mais de 12 mil pacientes que utilizara a apresentação de 440 mg. O uso e manuseio de trastuzumabe 440 mg está bem estabelecido em clínicas e hospitais e a posologia recomendada baseia-se em uma dose de ataque de trastuzumabe por kg de peso corpóreo, que deve ser ajustada por paciente. Trastuzumabe deve ser reconstituído e diluído antes do uso, e uma vez que a solução reconstituída de trastuzumabe 440 mg contém conservante, ela pode ser destinada para uso múltiplo. No passado, a Roche já foi detentora do registro da apresentação 150 mg, a qual foi cancelada em 03/05/2010 pela Anvisa por não ter sido comercializada até aquele momento. Em Outubro de 2010 a Roche submeteu uma petição à Anvisa para reativar o registro da apresentação 150 mg, no entanto esta petição foi indeferida no início de 2012. Considerando a condição definida no parecer nos comprometemos em priorizar a submissão da apresentação 150mg , para tornar disponível além da apresentação de 440 mg, a apresentação de 150 mg. Atualmente, a apresentação de 100 mg do medicamento não está registrada no Brasil e não foi registrada em nenhum outro lugar do mundo pela Roche, e conseqüentemente não estará disponível para utilização no âmbito do SUS quando esta recomendação entrar em vigor. Uma vez que a apresentação de 100 mg não foi desenvolvida pela Roche e conseqüentemente não há dados técnicos ou clínicos que suportem sua aprovação regulatória, para que seja possível a disponibilização de 100 mg no mercado por qualquer outra empresa, seria necessário um desenvolvimento completo do produto, para que a eficácia e a segurança desta apresentação sejam devidamente comprovadas através de dados de qualidade e clínicos. Com base nas justificativas apresentadas, a Roche sugere a menção das apresentações de 150 mg e 440 mg no Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS e a exclusão da apresentação de 100 mg [...]"

##### 5 - NECESSIDADE DE EXAME MOLECULAR

"[...] Contribuição para o Item 2 (Recomendação da CONITEC): "exigência de exame molecular (FISH ou CISH) para confirmação do status HER 2 em tumores com expressão imunohistoquímica com resultado de 2 a 3 cruces" Todo o desenvolvimento clínico do medicamento utilizou como teste diagnóstico para o status HER2 o ensaio imunohistoquímico (IHQ). O ensaio de hibridização in situ (ISH) através das técnicas de FISH (hibridização in situ fluorescente), SISH (hibridização in situ pela prata) ou CISH

(hibridização in situ por cromógeno) foi indicado somente nas situações em que não houve conclusão diagnóstica (IHQ 2+) (Piccart Gebhart M et al, NEJM 2005; Smith I et al, Ann Oncol 2009; Gianni et al, Lancet 2011; Perez et al, JCO 2011; Slamon et al., NEJM 2011). No Brasil são seguidos critérios internacionais de acurácia e validação dos testes a partir dos quais é realizado o diagnóstico do câncer de mama HER2 positivo. E são amplamente aceitos, pelos inúmeros estudos clínicos confirmatórios, os algoritmos propostos pela Sociedade Americana de Oncologia Clínica e Colégio Americano de Patologia que publicaram no Journal of Clinical Oncology o “Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer” que estabelece internacionalmente as diretrizes para a avaliação do teste HER2 (Wolff et al; JCO 2007). De acordo com estes algoritmos, utiliza-se a imunohistoquímica (IHQ) que é reconhecida pelos patologistas, como teste diagnóstico para a detecção de HER2, devido a sua maior disponibilidade e principalmente pelos altos índices de correlação com outros métodos diagnósticos como a hibridização in situ (ISH). Dados de literatura revelam que a concordância entre estes dois métodos diagnósticos podem atingir 98% de concordância, como publicado recentemente no Journal of Clinical Pathology (HER2/neu Revisited: Quality and Interpretive Issues) Ahmed et al. JCP 2011, além de apresentar um custo mais baixo. Para IHQ 0 ou 1+, o resultado é negativo. Somente nos casos inconclusivos (IHQ 2+). Com resultado de IHQ 3+ o paciente deve ser considerado HER2 positivo (ou seja, paciente com superexpressão de HER2, portanto elegível a tratamento oncológico alvo-específico anti-HER2). Preconiza-se que apenas casos de teste inconclusivo (2+) devam obter confirmação com técnica de amplificação gênica, conhecida como teste de hibridização in situ (ISH) (Wolff et al., JCO 2007). Com base nas justificativas apresentadas solicitamos que possam ser ampliadas as técnicas diagnósticas para o status HER2, permitindo a utilização do ensaio imunohistoquímico (IHQ) que é a prática clínica no Brasil. [...]”

## **7. DELIBERAÇÃO FINAL**

Após a análise da consulta pública, a CONITEC, com contribuição acerca da não disponibilidade da apresentação de 100 mg no mundo, decidiu que no lugar desta apresentação deve estar também disponível no Brasil a apresentação de 60 mg, que se verificou ser comercializada na Austrália.

Também acatou a sugestão de não restringir o uso do trastuzumabe a centros de referência designados pelo Ministério, mas possibilitá-lo em todos os hospitais integrantes do SUS habilitados como unidade (Unacon) ou centro (Cacon) de assistência de alta complexidade em oncologia.

Assim, os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 05/07/2012, por unanimidade, decidiram recomendar a incorporação do trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama inicial, condicionada a redução do preço; exigência de exame molecular (FISH ou CISH) para confirmação do status HER 2 em tumores com expressão imunohistoquímica com resultado de 2 a 3 cruces; disponibilização, por parte do fabricante, de apresentações de 60mg e de 150mg do medicamento; monitoramento dos resultados clínicos da utilização do medicamento nos hospitais integrantes do SUS habilitados na alta complexidade em oncologia, e conforme diretrizes diagnósticas e terapêuticas do Ministério da Saúde.

O Conselho Nacional de Saúde se absteve de votar conforme posição acordada pelo Plenário do CNS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 08/2012.

## **8. DIRETRIZES DE USO**

O trastuzumabe é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama inicial HER2 positivo após cirurgia, quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante) e radioterapia (quando aplicável).

Antes de iniciar o tratamento é exigida a confirmação do status HER2, por meio de exame molecular (FISH ou CISH), em tumores com expressão imunohistoquímica, com resultado de 2 a 3 cruces.

A posologia recomendada na bula do medicamento é dose inicial de ataque de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas depois e então 6 mg/kg repetidos a intervalos de 3 semanas, por até no máximo 52 semanas. No caso de haver recorrência da doença, na vigência do tratamento, o medicamento deverá ser descontinuado. O trastuzumabe deve ser administrado por infusão intravenosa por aproximadamente 90 minutos.



## 9. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS N.º 19, de 25 de julho de 2012.

Torna pública a decisão de incorporar o medicamento trastuzumabe no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento do câncer de mama inicial.

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:

Art. 1º Fica incorporado o medicamento trastuzumabe no Sistema Único de Saúde para o tratamento do câncer de mama inicial, com os seguintes condicionantes: redução do preço; exigência de exame molecular (FISH ou CISH) para confirmação do status HER 2 em tumores com expressão imunohistoquímica com resultado de 2 a 3 cruces; disponibilização, por parte do fabricante, de apresentações de 60mg e de 150mg do medicamento; monitoramento dos resultados clínicos da utilização do medicamento, que será utilizado apenas em hospitais habilitados em oncologia, e cumprimento das diretrizes diagnósticas e terapêuticas do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646, as áreas técnicas do Ministério da Saúde terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar a oferta ao SUS. A documentação objeto desta decisão está à disposição dos interessados no endereço eletrônico: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gest o r / a r e a . c f m ? i d \\_ a r e a = 1 6 1 1](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gest%20o%20r%20a%20r%20e%20a%20c%20f%20m%20?i%20d%20a%20r%20e%20a%201%206%2011) .

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 144, de 26 de julho de 2012, pág. 57.

## 10. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2009. 98 p.: li. color. tab.; 21 cm. 1a Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2011. 118 p.: li. color. tab.; 21 cm.
2. Picatarto-Gebrar MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20;353(16):1659-72.
3. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987, 235:177-182.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde - Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em 17 de julho de 2012.
5. Mendonça GAS, Silva AM, Caula WM. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública.* 2004 Oct; 20(5):1232-1239.
6. Moraes AB, Zanini RR, Turchiello MS, Riboldi J, Medeiros LR. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad. Saúde Pública.* 2006 Oct; 22(10):2219-2228.
7. Guerra MR, Mendonça GAS, Bustamante-Teixeira MT, Cintra JRD, Carvalho LM, Magalhães LMPV. Sobrevida de cinco anos e fatores prognósticos em coorte de pacientes com câncer de mama assistidas em Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública.* 2009 Nov ; 25(11):2455-2466.
8. Schneider IJC, d'Orsi E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. *Cad. Saúde Pública.* 2009 June; 25(6):1285-1296.

9. Bula do medicamento Herceptin<sup>®</sup>. Disponível em [www.roche.com.br/fmfiles/re7196006/pdf/Bulas/Herceptin.pdf](http://www.roche.com.br/fmfiles/re7196006/pdf/Bulas/Herceptin.pdf). Acesso em 12 de julho de 2010.
10. Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, Sutherland D, Mak C, Sidlofsky S, Pritzker KP, Hartwick RW, Hanna W, Lickley L, Wilkinson R, Qizilbash A, Ambus U, Lipa M, Weizel H, Katz A, Baida M, Mariz S, Stoik G, Dacamara P, Strongitharm D, Geddie W, McCready D. *neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer*. Toronto Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1998 Apr;16(4):1340-9.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acessado em: 12 de julho de 2010.
12. Página internacional do Herceptin<sup>®</sup> na rede mundial de computadores. Disponível em <http://www.herceptin.net/portal/eipf/pb/herceptin/trastuzumab/>. Acesso em 12 de julho de 2010.
13. Australian Government. Department of Health and Ageing. Disponível em: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/herceptin-govtdecision.htm>. Acessado em: 12 de julho de 2010.
14. Health Canadá. Disponível em: <http://www.hc-sc.gc.ca/>. Acessado em: 12 de julho de 2010.
15. Food and Drug Administration. Disponível em: <http://www.fda.gov>. Acessado em: 12 de julho de 2010.
16. European Medicines Agency. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/herceptin/herceptin.htm>. Acessado em: 12 de julho de 2010.
17. Ministerio de Salud Gobierno del Chile. Disponível em: [http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/page/minsalcl/g\\_home/home.html](http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/page/minsalcl/g_home/home.html). Acessado em 12 de julho de 2010.
18. Ministerio de Salud Publica. Gobierno del Uruguay. Disponível em: [www.msp.gub.uy](http://www.msp.gub.uy). Acessado em 12 de julho de 2010.
19. Secretaria de Salud Mexico. Disponível em: <http://portal.salud.gob.mx/>. Acesso em 12 de julho de 2010.
20. Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. Disponível em: <http://www.mhlw.go.jp/>. Acessado em 12 de julho de 2010.

21. Herold CI, Blackwell KL. The impact of adjuvant endocrine therapy on reducing the risk of distant metastases in hormone-responsive breast cancer. *Breast*. 2008 Jan;17 Suppl 1:S15-24.
22. Kelly CM, Hortobagyi GN. Adjuvant Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: What, When, and for Whom? *Surg Oncol Clin N Am*. 2010 Jul;19(3):649–668.
23. Madarnas Y, Trudeau M, Franek JA, McCready D, Pritchard KI, Messersmith H. Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2008 Oct;34(6):539-57.
24. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol*. 2009 Aug;20(8):1319-29.
25. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. V. 2.2010. Disponível em: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf). Acesso em 12 de julho de 2010.
26. Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2011; 6(6):e21030
27. Chen T, Xu T, Li Y, Liang C, Chen J, Lu Y, Wu Z, Wu S. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews* 2011; 37(4): 312-320
28. Costa RB, Kurra G, Greenberg L, Geyer CE. Efficacy and cardiac safety of adjuvant **trastuzumab**-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer. *Ann Oncol*. 2010 Nov;21(11):2153-60.
29. Sawaki M, Tokudome N, Mizuno T, Nakayama T, Taira N, Bando H, Murakami S, Yamamoto Y, Kashiwaba M, Iwata H, Uemura Y, Ohashi Y. Evaluation of **trastuzumab** without chemotherapy as a post-operative adjuvant therapy in HER2-positive elderly breast cancer patients: randomized controlled trial [RESPECT (N-SAS BC07)]. *Jpn J Clin Oncol*. 2011 May;41(5):709-12.
30. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu MC, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay MA, Riva A, Crown

- J; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant **trastuzumab** in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1273-83.
31. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE Jr, Martino S, Mamounas EP, Kaufman PA, Wolmark N. Four-year follow-up of **trastuzumab** plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 1;29(25):3366-73.
  32. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Baselga J, Jackisch C, Cameron D, Mano M, Pedrini JL, Veronesi A, Mendiola C, Pluzanska A, Semiglazov V, Vrdoljak E, Eckart MJ, Shen Z, Skiadopoulos G, Procter M, Pritchard KI, Piccart-Gebhart MJ, Bell R; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Treatment with **trastuzumab** for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011 Mar;12(3):236-44.
  33. Guyatt G, Rennie D. Diretrizes para Utilização da Literatura Médica – Fundamentos para a prática clínica da medicina baseada em evidências. Porto Alegre, Artmed, 2006.
  34. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Disponível em: <[http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)>. Acessado em: 10 de setembro de 2008.
  35. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, et al. Phase III Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel (ACRT) with Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel and Trastuzumab (ACRTH) with Docetaxel, Carboplatin and Trastuzumab (TCH) in Her2neu Positive Early Breast Cancer Patients: BCIRG 006 Study; 2009 December 9–13; San Antonio, TX. *Cancer Research*, Abstract 62 p.
  36. Gianni L, Goldhirsch A, Gelber RD, Azambuja E, Procter M, et al. Update of the HERA trial and the role of 1 year Trastuzumab as adjuvant therapy for breast cancer; 2009 March 11–14; St Gallen, Switzerland. *The Breast*, S11 p.
  37. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, et al. (2007) 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 369: 29–36.
  38. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, et al. (2011) Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-

positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial.  
Lancet Oncol 12: 236–244.

---