

**Data: 25/02/2014**

**NT 2014**

<b>Medicamento</b>	<b>X</b>
<b>Material</b>	
<b>Procedimento</b>	
<b>Cobertura</b>	

**Solicitante:**

**Renato Martins Prates**

**Juiz Federal da 8ª Vara**

**TEMA: Trastuzumabe (Herceptin®) para tratamento câncer de mama metastático, estágio IV**

## **Sumário**

1. Resumo executivo .....	2
2. Análise da solicitação .....	4
2.1 Pergunta clínica estruturada .....	4
2.2 Contexto .....	4
2.3 Descrição da tecnologia a ser avaliada .....	5
2.4 Disponibilidade no SUS .....	6
2.5 Preço do medicamento: .....	7
3. Resultados da Revisão da literatura .....	7
4. Conclusão .....	7
5. Referências .....	8

# 1. RESUMO EXECUTIVO

Solicitação:

Ao NATS – UFMG

Prezado Senhor,

Solicito o apoio do NATS – HC/UFMG para análise técnica do pedido de fornecimento de medicamento – TRASTUZUMABE (HECEPTIN –R), 440 mg. Para o tratamento de neoplasia maligna metastática de mama (CID C-50), estágio IV, esclarecendo, em especial:

- a) O referido medicamento é aprovado para a comercialização pela ANVISA?
- b) O referido medicamento é indicado para o tratamento de neoplasia metastática de mama?
- c) O medicamento é fornecido pelo SUS? Caso positivo, é administrado apenas em ambiente hospitalar?
- d) Existem evidências na literatura médica de sua eficácia para o tratamento da doença, em termos de cura, melhoria da qualidade de vida e /ou considerável aumento na expectativa de sobrevivência?
- e) Existe tratamento ou medicamento fornecido pelo SUS, com eficácia semelhante?
- f) Existe genérico do medicamento mencionado? Caso positivo, qual o seu preço?
- g) Existe especial indicação no caso do autor da ação – processo 11936-15.2014.4.01.3800– em face das condições apontadas no relatório médico?
- h) Caso o uso do medicamento seja recomendável, em qual período é sugerida a reavaliação das condições da autora quanto à resposta e continuidade do tratamento?

Encaminho, anexas, as principais peças do processo mencionado, solicitando agilidade na resposta.

Atenciosamente,

**Renato Martins Prates**

Juiz Federal da 8ª Vara

### Informações Básicas:

Segundo o sistema utilizado para definir as etapas do câncer de mama, desenvolvido pelo Comitê Conjunto Americano sobre o Câncer (AJCC), o câncer de mama avançado (CMA) é um termo usado para incluir as duas fases mais graves, das cinco existentes:

Fase III, na qual o câncer se estendeu aos nódulos linfáticos ou outras partes na área da mama, mas não as outras partes do corpo.

Fase IV, o câncer metastático, ou seja, a neoplasia se expandiu a outras partes do corpo, como fígado, pulmões, ossos, cérebro e outros órgãos. Sem importar a área afetada, as lesões metastáticas são tumores cancerosos e são tratados como tais.

As Fases 0, I e II são as etapas mais precoces da doença.

O termo “câncer de mama avançado” geralmente refere-se ao câncer de mama metastático ou em Fase IV. O câncer de mama que atingiu localmente outras áreas da mama, mas não a diferentes órgãos, é conhecido como “câncer de mama localmente avançado”, em Fase III.

### Recomendação:

A associação do trastuzumabe ao tratamento quimioterápico de pacientes com câncer de mama HER2 positivo, metastático proporciona ganho de sobrevida global, que, embora modesto, é estatisticamente significativo, podendo representar, um acréscimo médio de nove meses a mais de vida. O medicamento pode provocar efeitos adversos preocupantes, e os benefícios e riscos devem ser pesados frente a cada paciente.

Foi publicada, em Janeiro de 2013, a Portaria da SAS<sup>a</sup> que regulamenta a liberação no SUS do trastuzumabe para tratamento adjuvante do câncer de

---

<sup>a</sup> PORTARIA SAS Nº 73, DE 30 DE JANEIRO DE 2013

mama e para doença localmente avançada – estágio III. Não foi aprovado para tratamento da doença metastática – estágio IV.

Embora o Ministério da Saúde não tenha incorporado o trastuzumabe para o tratamento do câncer metastático, estágio IV, os achados da literatura sustentam essa indicação.

**Caso seja deferida a liminar, o seguimento e o controle de resposta devem ser feitos de forma rigorosa pelo medico assistente, para que não haja administração fútil, ou seja, mesmo com progressão da doença. O medico assistente deverá comprovar, trimestralmente, a não progressão da doença.**

## **2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO**

### **2.1 PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.**

População: Paciente portadora de câncer de mama avançado, estágio IV, HER2 positivo.

Intervenção: Trastuzumabe (Herceptin®)

Comparação: Quimioterapia convencional (com docetaxel, paclitaxel ou antraciclinas+ciclofosfamida+metotrexato+fluorouracil).

Desfecho: ganho de sobrevida, toxicidade.

### **2.2 CONTEXTO**

Segundo dados do INCA, em 2014, estima-se que 57.120 casos novos de câncer de mama serão diagnosticados. Este número representa um risco estimado de 56,09 casos para cada 100 mil mulheres.<sup>b</sup>

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer é o mais frequente nas mulheres das regiões Sudeste (71,18/ 100 mil), Sul (70,98/ 100 mil), Centro-Oeste (51,30/ 100 mil) e Nordeste (36,74/ 100 mil). Na região Norte, é o segundo tumor mais incidente (21,29/ 100 mil).

---

<sup>b</sup> Câncer da mama feminina – Estimativa para 2014. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>. Acesso em 15/02/2014

O câncer de mama pode ser classificado de acordo com o status de receptores de estrogênio (ER) e progesterona (PR), e tal classificação tem implicação na sua etiologia e no prognóstico.<sup>1,2</sup>

Outra classificação relevante para o câncer de mama, que tem implicações prognósticas, guarda relação com o status do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2). A presença de HER2 está envolvida na regulação da proliferação celular e sua superexpressão (excesso de produção da proteína) confere à célula cancerosa afetada característica de comportamento agressivo com aumento do crescimento e proliferação tumorais, maior capacidade invasiva e metastática.<sup>3</sup>

Mulheres com câncer de mama com amplificação ou superexpressão do HER2 apresentam tumores mais agressivos e associados a maior risco de recidiva da doença e menor chance de sobrevida global.<sup>4</sup>

O câncer de mama avançado, metastático, corresponde a um grupo de tumores que pode ter qualquer tamanho, mas que, quando do diagnóstico, já apresenta metástases à distância, ou seja, em outros órgãos.

## **2.3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA**

**Nome químico do medicamento: Trastuzumabe**

**Nome comercial: Herceptin ®**

**Fabricante: Hoffmann-La Roche LTD. - Suíça**

Roche Diagnostics GMBH - Alemanha

### **Registro na ANVISA e Indicações de Bula**

**Registro ANVISA<sup>c</sup>: 1010005520048 Vencimento: 09/2014**

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

Trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado produzido graças à tecnologia do DNA-recombinante, que atinge seletivamente o receptor-2 do HER2. Não há consenso sobre o mecanismo de ação do trastuzumabe.

---

<sup>c</sup> Registro ANVISA, disponível em

[http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta\\_produto/rconsulta\\_produto\\_detalhe.asp](http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/rconsulta_produto_detalhe.asp); acesso em 15/02/2014

Estudos *in vivo* experimentais mostraram que o trastuzumabe é efetivo contra células tumorais enquanto é utilizado. Uma vez suspenso, há um rápido crescimento do tumor, o que é consistente com um possível efeito citostático.

### **Indicação de bula<sup>d</sup>,**

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.

## **2.4 DISPONIBILIDADE NO SUS**

Foi publicada, em Janeiro de 2013, a Portaria da SAS<sup>e</sup> que regulamenta a liberação do trastuzumabe pelo SUS para tratamento adjuvante do câncer de mama e para doença localmente avançada – estágio III. Não foi aprovado para tratamento da doença metastática – estágio IV.

### **Existe diretriz de utilização no SUS?<sup>e</sup>**

Não para o câncer de mama metastático. A Portaria publicada em 30/01/2013 contempla a liberação para o estágio III, que não é o caso dessa paciente.

---

<sup>d</sup> Bula do medicamento- Herceptin. Disponível em [http://www.roche.com.cn/fmfiles/re7196006/pdf/Bulas/Bula\\_Herceptin\\_CDS110B\\_prof.pdf](http://www.roche.com.cn/fmfiles/re7196006/pdf/Bulas/Bula_Herceptin_CDS110B_prof.pdf) acesso em 15/02/2014

<sup>e</sup> PORTARIA SAS Nº 73, DE 30 DE JANEIRO DE 2013

## 2.5 PREÇO DO MEDICAMENTO<sup>f</sup>:

**Preço Fábrica CMED da apresentação de 440mg:** R\$ 9.569,40 (nove mil e quinhentos e sessenta e nove reais e quarenta centavos). Pode-se considerar que a paciente vai utilizar um frasco ao mês, com custo total de **R\$114.832,80** por ano de tratamento.

## 3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

Foram encontrados dois estudos que compararam a quimioterapia convencional para tratamento do câncer metastático com quimioterapia convencional associada ao trastuzumabe, com avaliação de ganho de sobrevida.

**Slamon<sup>5</sup>**, em 2001, avaliou 938 mulheres com câncer de mama metastático em quatro grupos com esquemas terapêuticos diferentes. Houve ganho de sobrevida de quatro meses no grupo de mulheres que utilizou trastuzumabe+paclitaxel em comparação com o grupo que usou somente paclitaxel (22,1 meses versus 18,4 meses respectivamente).

**Marty<sup>6</sup>**, em 2005, analisou 186 mulheres com câncer de mama avançado e HER2+, divididas em dois grupos. Um dos grupos recebeu docetaxel + trastuzumabe e o outro grupo apenas docetaxel. Houve ganho significativo de sobrevida no grupo que usou trastuzumabe de nove meses: 31,2 meses de mediana de sobrevida no grupo trastuzumabe comparado a 22,7 meses no grupo docetaxel.

Efeitos adversos: uma das preocupações com o uso do trastuzumabe é sua toxicidade cardíaca, que pode ocorrer em até 13% dos pacientes. Seu uso também esteve associado a risco de infecções, febre, artralgia, diarreia, anorexia, tosse, *rash* cutâneo, eritema, lacrimejamento, epistaxe.

## 4. CONCLUSÃO

---

<sup>f</sup> Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 15/02/2014, disponível em [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61ede180428bb13b93f0d77deea1c857/LISTA+CONFORMID+ADEpf+pmc\\_2014-01-08.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61ede180428bb13b93f0d77deea1c857/LISTA+CONFORMID+ADEpf+pmc_2014-01-08.pdf?MOD=AJPERES).

A associação do trastuzumabe ao tratamento quimioterápico de pacientes com câncer de mama HER2 positivo, metastático proporciona ganho de sobrevida global, que, embora modesta é estatisticamente significativa, podendo representar, segundo o estudo de Marty, um ganho médio de nove meses. O medicamento apresenta um perfil de efeitos adversos preocupante, e os benefícios e riscos devem ser pesados frente a cada paciente.

Embora o Ministério da Saúde, através de portaria publicada em janeiro de 2013, não tenha incorporado o trastuzumabe para o tratamento do câncer metastático de mama, os achados da literatura sustentam essa indicação.

**Caso seja deferida a liminar, o seguimento e o controle de resposta devem ser feitos de forma rigorosa pelo medico assistente, para que não haja administração fútil, ou seja, mesmo com progressão da doença. O medico assistente deverá comprovar, trimestralmente, a não progressão da doença.**

## **5. REFERÊNCIAS**

1. Anderson WF, Chen BE, Jatoi I, Rosenberg PS. Effects of estrogen receptor expression and histopathology on annual hazard rates of death from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;100(1):121-6.
2. Colditz GA, Rosner BA, Chen WY, Holmes MD, Hankinson SE. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(3):218-28.
3. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1998; 339 (14): 974-84. INCA 2011. Disponível em:  
[http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo\\_view.asp&ID=5](http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5)

4. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82.
5. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.
6. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mariac L, Tubiana-Hulin M, ET AL. Randomized phase II Trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2- positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23(19):4265-74.