

**Data: 02/02/2013**

**NTRR 09/2013**

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

**Solicitante:**

**Desembargador Alyrio Ramos**

**Número do processo: 1.0134.12.010459-8/001**

**Impetrato: Secretaria de Caratinga**

**TEMA: Trastuzumabe (Herceptin®) para tratamento câncer de mama localmente avançado**

## **Sumário**

1. Resumo executivo .....	2
1.1 Recomendação.....	2
2. Análise da solicitação.....	3
2.1 Pergunta clínica estruturada.....	3
2.2 Contexto .....	3
2.3 Descrição da tecnologia a ser avaliada .....	4
2.4 Disponibilidade no SUS .....	6
2.5 Preço do medicamento: .....	7
3. Resultados da Revisão da literatura.....	7
4. Referências.....	9

# 1. RESUMO EXECUTIVO

## **Solicitação**

“Paciente com diagnóstico de CID 10 C 50.1, EC IIIB<sup>a</sup> e que reivindica o fornecimento de Herceptin 800 mg.

Solicito parecer sobre a adequação do fármaco, seu preço, existência ou não de medicamento e/ou tratamento alternativos fornecido pelo SUS, prazo para utilização e demais observações julgadas necessárias.

Enfatizo a urgência necessária.”

## **1.1 RECOMENDAÇÃO**

Segundo o médico assistente, a paciente apresenta estadió clínico IIIb, o que caracteriza tumor localmente avançado. **Não dispomos de informações sobre o status HER2 dessa paciente. Será necessária confirmação da superexpressão de HER2 (se já não existir), através de exame de imunohistoquímica e/ou FISH. Outro aspecto importante a ser analisado, antes de considerar a indicação do Herceptin®, é a avaliação cardiológica. O Herceptin® leva a alto risco de insuficiência cardíaca e se a paciente já apresentar algum comprometimento cardiológico, seu uso estará contraindicado.**

A dose testada pelos ensaios clínicos foi de 8 mg/kg uma única vez, seguido de 6 mg/kg a três semana. Considerando uma paciente de 65 kg, a dose seria 520 mg (dose de ataque) seguida de dose de 390mg a cada três semanas. Portanto seriam usados 910mg no primeiro mês e 390mg nos subsequentes. Não sabemos a que se refere a dose solicitada de 800mg.

Finalmente, os dois estudos comparativos disponíveis sobre o uso de Herceptin® no tratamento do câncer localmente avançado mostraram **ganho**

---

<sup>a</sup> Segundo a solicitação do médico assistente, paciente apresenta estadiamento clínico **III b** que corresponde a tumor localmente avançado: tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica ou à pele. Sociedade Brasileira de Mastologia- disponível em [http://www.sbmastologia.com.br/downloads/estadiamento\\_e\\_tratamento.pdf](http://www.sbmastologia.com.br/downloads/estadiamento_e_tratamento.pdf) acesso em 02/02/2013

**de tempo livre de doença, que não se traduziu em anos a mais (sobrevida)** para a paciente.

Em reais, o custo da quimioterapia atualmente utilizada é de **R\$33.597,27** (tratamento completo). Se utilizado o trastuzumabe, ele é acrescido a esse esquema, elevando o custo, por tratamento, para **R\$ 184.270,69**.

Mesmo assim, de cada sete mulheres tratadas com Herceptin®, apenas uma se beneficia desse **tempo livre de doença de três anos**, comparando os resultados com os esquemas de quimioterapia atualmente utilizados. Portanto, a diferença de valor de um benefício é **R\$1.054.713,94, sem ganho em sobrevida**.

## **2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO**

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

População: Paciente portador câncer de mama localmente avançado - receptor HER2 positivo<sup>b</sup>

Intervenção: Trastuzumabe (Herceptin®)

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

Desfecho: ganho de sobrevida, toxicidade.

### **2.2 CONTEXTO**

Segundo dados do INCA o número de casos novos de câncer de mama no Brasil em 2010 foi de 49.240, com um risco estimado de 49 casos a cada 100 mil mulheres, sendo a região sudeste a que apresenta maior incidência, com um risco estimado de 65 casos novos por 100 mil. Estimativas para 2012 consideravam 52.680 casos novos de câncer de mama, com risco estimado de 52 casos para cada 100 mil mulheres.<sup>c</sup>

---

<sup>b</sup> Confirmado pelo exame de imunistoquímica com HER2 positivo3+ e/ou teste de FISH +. As pacientes com expressão de HER2 0 ou 1+ são consideradas negativas enquanto que as HER2 2+ pela imunistoquímica devem ser submetidas ao teste de FISH.

<sup>c</sup> Câncer da mama feminina –Estimativa para 2012. Disponível em <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5> acesso em 02/02/2013

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 localmente avançado corresponde a um grupo de tumores que pode ter qualquer tamanho mas que, quando do diagnóstico, já acomete a parede torácica ou a pele, podendo ou não apresentar metástases axilares as sem metástases à distância. Esse tipo de tumor é candidato à quimioterapia prévia à cirurgia chamada de quimioterapia neoadjuvante. O objetivo da quimioterapia neoadjuvante é reduzir o volume tumoral tornando tumores irresssecáveis em ressecáveis, e/ou possibilitando a cirurgia conservadora nos tumores inicialmente candidatos à mastectomia radical. O esquema quimioterápico utilizado deve ser baseado em regimes contendo antraciclina (doxorubicina ou epirrubina) associadas a taxanes (AT) ou ciclofosfamida e fluorouracil (FAC, FEC, AC) administrando-se de três a quatro ciclos de acordo com a resposta. A resposta à quimioterapia neoadjuvante é um fator preditivo de sobrevida livre de doença e sobrevida global.<sup>5</sup>

## **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**

**Revistro ANVISA<sup>d</sup>:** 1010005520048 Vencimento:09/2014

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

Trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado derivado da tecnologia do DNA-recombinante, que atinge seletivamente o receptor-2 do HER2. Não há consenso sobre o mecanismo de ação do trastuzumabe. Estudos in vivo experimentais mostraram que o trastuzumabe é efetivo contra células tumorais enquanto é utilizado. Uma vez suspenso, há um rápido crescimento to tumor, o que é consistente com um possível efeito citostático.

## **Eventos adversos**

Uma das preocupações com o uso do trastuzumabe é o risco de insuficiência cardíaca que só foi avaliado por um estudo que mostrou um risco aumentado no grupo que fez uso do trastuzumabe em relação àquele de pacientes tratados apenas taxano. O uso de trastuzumabe também esteve associado ao risco aumentado de infecções, febre, anorexia, diarreia, artralgia, tosse, rash cutâneo, onicopatía, eritema, lacrimejamento, epistaxe.<sup>6</sup>

## **Indicação de bula<sup>e</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:

---

<sup>d</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 02/02/2013

<sup>e</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 02/02/2013

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**

Incerto – Foi publicada há dois dias a Portaria da SAS<sup>f</sup> que regulamenta a liberação no SUS do trastuzumabe para tratamento adjuvante do câncer de mama e para doença localmente avançada – estadió III. Não temos informações se efetivamente a droga já está disponível no SUS.

Em 25 de julho de 2012 foi assinada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos a Portaria nº 18 que incorpora o medicamento trastuzumabe para tratamento de câncer de mama localmente avançado, para pacientes HER2 positivo, com os seguintes condicionantes: diminuição do preço<sup>g</sup>, disponibilização de frasco com apresentação de 60 e 100mg, utilização em hospitais credenciados para o atendimento oncológico pelo SUS e monitoramento dos resultados.

Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas do Ministério da Saúde terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar a oferta ao SUS.

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

Sim, publicada em 30/01/2013.

---

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

<sup>g</sup> O preço praticado pela indústria no Brasil é 115% superior à média de preço do medicamento praticado internacionalmente. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RelatorioTrastuzumabe24012013.pdf>

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

**Preço Fábrica CMED da apresentação de 440 mg:** R\$ 9.317,81 (nove mil e trezentos e dezessete e oitenta e um centavos). Como só existe no Brasil a dose de 440 mg, mas considerando o aproveitamento do restante do frasco para outro paciente, a dose de ataque e primeiro mês para essa paciente custaria R\$19.270,93 (sem considerar qualquer perda do medicamento, o que na prática não ocorre) e o custo de R\$8.258,97 a cada três semanas. O período de uso recomendado, antes e após a cirurgia seria de um ano, ao custo total de **R\$150.673,42.**

Considerando finalmente que só uma mulher em cada sete tratadas se beneficia de tempo livre de doença de três anos, o tratamento para essa mulher que se beneficia (como será necessário tratar sete) custará **R\$ 1.054.713,94.**

**Comparadores-** considerando o mesmo peso e altura da mulher hipotética da análise anterior e considerando o esquema utilizado por Gianni<sup>7</sup>:

- 3 ciclos de doxorubicina+paclitaxel
- Seguido de 4 ciclos de paclitaxel
- Seguido de 3 ciclos (D1 e D8) de ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil

Valor desse esquema usando a mesma base de preço CMED usada anteriormente: **R\$33.597,27**

Ou seja, o custo do tratamento pode ser **quimioterapia isolada R\$33.597,27** ou **quimioterapia + trastuzumabe = R\$184.270,69**

## 3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

Foram encontrados dois estudos que compararam a quimioterapia convencional para tratamento neoadjuvante com quimioterapia convencional associada ao trastuzumabe.

---

<sup>h</sup> Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 20/12/2012, disponível em [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMID\\_ADE\\_2012-12-20.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMID_ADE_2012-12-20.pdf?MOD=AJPERES), acesso em 20/01/2012

**Gianni**<sup>7</sup>, no estudo NOAH em 2010, avaliou 235 mulheres com câncer de mama localmente avançado ou inflamatório que usaram quimioterapia convencional (doxorubicina+ paclitaxel seguido de ciclofosfamida+metotrexato+fluorouracil) ou o mesmo esquema acrescido de trastuzumabe até a cirurgia. Ambos os grupos receberam trastuzumabe no pós-operatório até completarem um ano de uso dessa medicação. Houve melhora da **sobrevida livre de doença** (mais mulheres ficaram sem recorrência do tumor por mais tempo); em 3 anos a diferença foi de 15% entre o grupo que usou trastuzumabe comparado ao grupo que usou quimioterapia, isso significa que **para cada 7 mulheres tratadas com quimioterapia + trastuzumabe, uma ficará 3 anos sem tumor e as outras 6 terão recorrência do tumor igual ao grupo que usou só quimioterapia**. Entre as pacientes que mais se beneficiaram com o tempo livre de doença estavam pacientes com câncer inflamatório, com receptores hormonais (estrógeno e progesterona) negativos e pacientes com axila acometida. Apesar do ganho em sobrevida livre de doença, **não houve ganho em sobrevida**, ou seja, **as mulheres evoluíram para óbito no mesmo tempo em que evoluiriam somente com a quimioterapia**. Duas mulheres no grupo trastuzumabe apresentaram insuficiência cardíaca grave com o tratamento. O estudo foi financiado pela indústria que produz o trastuzumabe.

**Buzdar**<sup>8</sup>, em 2007 publicou uma extensão do seu estudo original sobre associação de trastuzumabe à quimioterapia na neoadjuvância, mas essa extensão do estudo apresentava parte dos pacientes não randomizados, e incluía tumores em estádios diversos, não só os considerados localmente avançados. Os resultados foram favoráveis em termos de **sobrevida livre de doença** para o grupo que associou trastuzumabe ao tratamento, não houve análise de sobrevida. Os números se repetem em relação ao estudo anterior, sendo necessário o tratamento de 6 a 7 mulheres com trastuzumabe para que uma se beneficie. O estudo contou com 66 pacientes, número pequeno para se assumir uma conduta clínica, principalmente porque não houve tempo de acompanhamento suficiente para análise de sobrevida. Estudo também foi financiado pela indústria que produz o trastuzumabe.



## **Conclusão:**

### **Premissas para decisão:**

- 1º- Confirmação da superexpressão de HER2 através de exame de imunohistoquímica e/ou FISH;
- 2º- Avaliação cardiológica.

### **Aspectos para consideração na decisão**

- 1º - Dúvida em relação a dose solicitada X preconizada
- 2º - Resultados: A associação do trastuzumabe ao tratamento quimioterápico de pacientes com câncer de mama HER2 positivo, localmente avançado proporciona ganho de sobrevida livre de doença (uma em cada 7 mulheres tratadas alcança esse benefício), mas não melhora a taxa de sobrevida global.
- 3º - Embora o Ministério da Saúde tenha incorporado o trastuzumabe para essa situação, não foi encontrado embasamento em literatura que apóie essa decisão.
- 4º - Valor: O tratamento de cada paciente é de R\$150.00,00. Considerando que apenas 1 em 7 mulheres tem ganho de sobrevida livre de doença, em comparação ao atual esquema utilizado no Sistema Único de Saúde, sem no entanto, apresentar melhora na sobrevida global.

## **4. 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. Sociedade Brasileira de Mastologia, Disponível em  
[http://www.sbmastologia.com.br/downloads/estadiamento\\_e\\_tratamento.pdf](http://www.sbmastologia.com.br/downloads/estadiamento_e_tratamento.pdf), acesso em 02/02/2013
6. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Assuntos Estratégicos. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS -Trastuzumabe para tratamento do câncer avançado. Julho de 2012. Disponível em  
<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RelatorioTrastuzumabe24012013.pdf> acesso em 02/02/2013
7. Gianni L, Eirmann W, Semiglazov V et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet. 2010; 375 (9712):377-84.
8. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. Clin Cancer Res. 2007; 13(1):228-33.