

**Data: 28/05/2014**

**NTRR 96/2014**

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

**Solicitante:**

**Juíz Dr. Leonardo Vieira Rocha Damasceno**

**Número do processo: 0011935-51.2014.8.13.0570**

**Réu: Município de Salinas**

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

## **Sumário**

1. Resumo executivo .....	2
1.1 Recomendação.....	3
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: .....	6
3. Resultados da Revisão da literatura.....	7
4. Conclusão .....	7
5. Referências.....	8

## **1. RESUMO EXECUTIVO**

### ***Solicitação***

De ordem do Exmo. Sr. Dr. Leonardo Vieira Rocha Damasceno, MM. Juíz de Direito da 1ª Vara da Comarca de Salinas/MG., nos autos nº 0011935-51.2014.8.13.0570 - PROCEDIMENTO ORDINÁRIO - conforme r. despacho fl.57, em anexo, requisito-lhe, COM URGÊNCIA, informações acerca da doença que é acometida a requerente, qual seja, câncer - recidiva pulmonar bilateral e óssea difusa, CID C 50.4, bem como se o medicamento TRASTUZUMAB HERCEPTIN 440 mg, mencionado na inicial, em anexo, é o único indicado para o tratamento da moléstia. Em caso negativo, quais os medicamentos similares recomendados. Requisito-lhe, ainda, que seja informada as formas de tratamento da patologia. Devendo a resposta ser efetivada no prazo máximo de 48:00 (QUARENTA E OITO) HORAS. Em anexo cópia de todos os relatórios médicos existentes nos autos.

Atenciosamente

Epaminondas Costa Neto

Escrivão Judicial

1ª Vara

### **Segundo relatório médico enviado**

Trata-se de paciente de 47 anos, com diagnóstico de câncer de mama “in situ” em 2002, quando foi submetida a mastectomia e recebeu quimioterapia durante seis meses. Em 2006 apresentou recidiva local da doença, sendo reoperada e submetida a seis ciclos de quimioterapia seguida de radioterapia (não está especificado qual esquema terapêutico utilizou na época). Realizada a imunohistoquímica da peça cirúrgica, foi constatada superexpressão de HER2 – 3+ (exame de 05/11/2007). Em 2008 fez uso de trastuzumabe por um ano.

Em abril de 2014 apresentou progressão da doença com metástases pulmonares e ósseas. Solicita o uso de trastuzumabe (Herceptin®) na dose de

8 mg/kg (376 mg) como dose de ataque, seguida de 6 mg/kg (288 mg) a cada 21 dias, por pelo menos, seis meses.

### **1.1 RECOMENDAÇÃO**

Segundo o médico assistente, a paciente de 47 anos apresenta câncer de mama estadio IV, o que caracteriza tumor metastático, HER2 positivo.

Dois estudos comparativos disponíveis sobre o uso de Herceptin® no tratamento do câncer de mama metastático em mulheres HER2+ mostraram ganho de sobrevida de quatro a nove meses. O perfil de toxicidade do medicamento é preocupante, com relato de até 13% de pacientes desenvolvendo insuficiência cardíaca devido ao seu uso, entre outros efeitos adversos.

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

**Existe a apresentação do Herceptin® de 150 mg, não só a 440 mg. O uso de dois frascos de 150 mg a cada 21 dias proporcionaria menor desperdício do medicamento e menores custos, dado que a dose recomendada nos ciclos subsequentes após a primeiro ciclo é de 288 mg.**

**O custo estimado para seis meses de tratamento é de R\$42.622,81**, conforme prescrição médica (já estimando o uso otimizado de frascos de 150 mg).

## 2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

### 2.1 PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

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

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 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>b</sup>

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>

---

<sup>a</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>b</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

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.

## **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 do registro:**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.

**Indicação de bula<sup>d</sup>,**

---

<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 20/05/2014

<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 20/05/2014

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 no SUS do trastuzumabe para tratamento adjuvante do câncer de mama e para doença localmente avançada – estadios III e IV. Não foi aprovado para tratamento da doença metastática – estadios III e 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 estadios III, que não é o caso dessa paciente.

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

**Preço Fábrica CMED da apresentação de 150 mg: R\$3295,58**

**Apresentação de 440 mg: R\$ 9.667,01.**

---

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

<sup>f</sup> Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 20/05/2014, disponível em [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMID\\_ADE\\_2014-05-20.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMID_ADE_2014-05-20.pdf?MOD=AJPERES), acesso em 28/05/2014

Pode-se considerar que a paciente vai utilizar um frasco de 440 mg no primeiro ciclo – 376 mg, e dois frascos de 150 mg nos ciclos subsequentes (288 mg), com custo total de **R\$42.622,81**, para seis meses de tratamento, conforme prescrição médica.

### **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, lacrimajamento, epistaxe.

### **4. CONCLUSÃO**

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 não tenha incorporado o trastuzumabe para o tratamento do câncer metastático os achados da literatura sustentam essa indicação.

**Existe a apresentação do Herceptin® de 150 mg, não só a 440 mg. O uso de dois frascos de 150 mg a cada 21 dias proporcionaria menor desperdício do medicamento e menores custos, dado que a dose recomendada nos ciclos subsequentes após a primeiro ciclo é de 288 mg.**

**Caso seja deferida a liminar, recomendamos a liberação do medicamento para curtos períodos (três meses), quando o autor deverá apresentar novo relatório médico com indicação atualizada e nova prescrição.**

**O custo estimado para seis meses de tratamento é de R\$42.622,81, conforme prescrição médica (já estimando o uso otimizado de frascos de 150 mg).**

## **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&D=5](http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&D=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.