CCATES

CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 04/2012

Eficácia e segurança de trastuzumabe no tratamento de câncer de mama

Efficacy and safety of trastuzumab in the treatment of breast cancer

Eficacia y seguridad de trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama

Belo Horizonte - MG
Agosto - 2012

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.ccates.org.br

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS
UFMG

2012. CCATES.

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 área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto "Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoecônomicos e Epidemiológicos" que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:
CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE
Faculdade de Farmácia UFMG
Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha
CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG
Tel.: (31) 3409-6394
Home Page: http://www.ccates.org.br

Elaboração:

Adriana da Mata
CCATES/UFMG

Juliana Álvares
FAFAR/UFMG

Revisão Técnica:

Augusto Afonso Guerra Júnior
CCATES/UFMG

Francisco de Assis Acurcio
CCATES/UFMG

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

RESUMO EXECUTIVO

Intensidade das recomendações: A[1]

Tecnologia: Trastuzumabe.

Indicação: Câncer de mama metastático com superexpressão de HER-2.

Caracterização da tecnologia: Trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado derivado de DNA recombinante, que se liga ao domínio extracelular do receptor do fator de crescimento epidérmico humano, HER-2. Esse anticorpo bloqueia o ligante natural e infra-regula o receptor. Sua utilização isolada ou em associação com quimioterápicos proporciona desaceleração na progressão do câncer de mama metastático HER-2 positivo.

Pergunta: O uso do trastuzumabe é eficaz e seguro no tratamento de câncer de mama metastático em mulheres com superexpressão de HER-2?

Busca e análise de evidências científicas: Foram pesquisadas as bases *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), Tripdatabase, Medline via Pubmed e LILACS, objetivando-se encontrar revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos que comparassem trastuzumabe a outras opções terapêuticas para o tratamento de câncer de mama metastático. Foram selecionados somente os estudos publicados em inglês, português ou espanhol.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram selecionadas 9 RS. De maneira geral, as quimioterapias combinadas com trastuzumabe apresentam melhores resultados que a quimioterapia isolada, quanto a sobrevida global, sobrevida livre de doença e tempo de progressão da doença. Na RS que avalia a combinação do trastuzumabe com antraciclina verifica-se maior risco de disfunção cardíaca.

Recomendações: O uso de trastuzumabe em combinação com paclitaxel ou docetaxel como terapia de primeira linha para mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão de HER-2 é recomendado.

[1] Representa revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, traduzindo boa intensidade de recomendação, baseada na tabela de nível de evidência do *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*, disponível nas Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnicos-Científicos do Ministério da Saúde.

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

ABSTRACT

Strength of recommendations: A[1]
Technology: Trastuzumab
Indication: Metastatic breast cancer overexpressing HER-2
Characterization of the technology: Trastuzumab is a humanized monoclonal antibody derived from recombinant DNA, which binds to the receptor extracellular domain of human epidermal growth factor, HER2. This antibody blocks the natural ligand and infra-regulates the receptor. Its use alone or in combination with chemotherapy provides deceleration in the progression of metastatic breast cancer HER-2 positive.
Question: The use of trastuzumab is effective and safe in the treatment of metastatic breast cancer in women overexpressing HER-2?
Search and analysis of scientific evidence: Databases were searched The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Tripdatabase, Medline (via Pubmed) and LILACS, aiming to find systematic reviews (SR) of clinical trials that compared trastuzumab to other options therapies for the treatment of metastatic breast cancer. We selected only those studies published in English, Portuguese or Spanish.
Summary of results of selected studies: 9 SR were selected. In general, the chemotherapy combined with trastuzumab have better outcomes than chemotherapy alone, the overall survival, disease-free survival and time to disease progression. In the SR, which evaluates the combination of trastuzumab with anthracycline there is increased risk of cardiac dysfunction.
Recommendations: The use of trastuzumab in combination with paclitaxel or docetaxel as first-line therapy for women with metastatic breast cancer overexpressing HER-2 is recommended.

RESUMEN

Intensidad de las recomendaciones: A[1]
Tecnología: Trastuzumab
Indicación: Cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER-2
Caracterización de la tecnología: Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante, que se une al dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano de HER-2. Este anticuerpo bloquea el ligando natural e infra-regula el receptor. Su uso solo o en combinación con agentes quimioterapéuticos proporciona ralentización de la progresión de cáncer metastásico de mama HER-2 positivo.
Pregunta: ¿El uso de trastuzumab es eficaz y seguro en el tratamiento del cáncer de mama metastásico en mujeres con sobreexpresión de HER-2?
Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se hicieron búsquedas en las bases de datos *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), Tripdatabase, Medline (via Pubmed) y en LILACS para encontrar revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos que compararon trastuzumab a otras opiciones terapéuticas para el tratamiento de cáncer de mama. Fueron seleccionados estudios en inglés, portugués y español.
Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Se seleccionaron 9 RS. En general, la combinación de quimioterapia con trastuzumab mostró mejores resultados que la quimioterapia sola, como la supervivencia global, tiempo libre de enfermedad y la tasa de supervivencia de progresión de la enfermedad. En las RS que evaluaron la combinación de trastuzumab con antraciclina hay mayor riesgo de disfunción cardíaca.
Recomendaciones: Se recomienda el uso de trastuzumab en combinación con paclitaxel o docetaxel como terapia de primera línea para las mujeres con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER-2.

---

[1] Represents systematic review of randomized controlled trials, reflecting good intensity recommendation, based on level of evidence table of the Oxford Centre for Evidence Based Medicine, available in "Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnicos-Científicos do Ministério da Saúde"/ Representa revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios, que refleja recomendación de buena intensidad, basado en el nivel de la tabla de evidencia científica del Centro Oxford para la Medicina Basada en la Evidencia, disponible en "Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnicos-Científicos do Ministério da Saúde".

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

SUMÁRIO

1. CONTEXTO 6

2. PERGUNTA 7

3. INTRODUÇÃO 8

3.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, DEMOGRÁFICOS E SOCIAIS 8

3.2. DESCRIÇÃO DO MEDICAMENTO AVALIADO E ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS 9

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA 18

4.1. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS 18

4.2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA 20

5. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS 34

5.1. TRASTUZUMABE *VERSUS* PLACEBO OU OBSERVAÇÃO 34

5.2. TRASTUZUMABE COMBINADO COM TAXANOS *VERSUS* TAXANOS (PACLITAXEL OU DOCETAXEL) 34

5.3. TRASTUZUMABE COMBINADO COM ANTRACICLINAS *VERSUS* ANTRACICLINAS (DOXORRUBICINA OU EPIRRUBICINA + CICLOFOSFAMIDA) 35

5.4. TRASTUZUMABE COMBINADO COM CAPECITABINA *VERSUS* CAPECITABINA 35

5.5. TRASTUZUMABE COMBINADO COM HORMONIOTERAPIA *VERSUS* HORMONIOTERAPIA 35

5.6. DECISÃO DE INCORPORAÇÃO DO MEDICAMENTO TRASTUZUMABE NO SUS 36

6. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES 38

REFERÊNCIAS 40

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

1. CONTEXTO

Em 2012, a Defensoria Pública do Estado de Minas Gerais solicitou ao Comitê Executivo do Estado de Minas Gerais no Fórum Nacional do Judiciário para a Saúde do Conselho Nacional de Justiça, a elaboração de parecer técnico-científico enfocando a avaliação sobre eficácia e segurança do medicamento trastuzumabe para tratamento de câncer de mama metastático em resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento deste medicamento no Estado, pelo Sistema Único de Saúde. O Comitê Executivo encaminhou a solicitação ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) para desenvolver essa avaliação.

De acordo com o Conselho Nacional de Justiça, compete ao Comitê Executivo Estadual realizar e cooperar nos trabalhos relacionados aos objetivos do Fórum no âmbito de seus Estados e Regiões, sob coordenação do Comitê Executivo Nacional. A Defensoria Pública do Estado de Minas Gerais atua na esfera da Justiça Estadual e é responsável pela assistência jurídica integral e gratuita aos cidadãos que não possuem condições financeiras para pagar os custos de um processo e de um advogado particular.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão da Defensoria do Estado de Minas Gerais bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

2. PERGUNTA

O objetivo deste PTC é analisar as evidências científicas disponíveis atualmente sobre a eficácia e a segurança do trastuzumabe no tratamento do câncer de mama metastático.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação encontra-se apresentada no Quadro 1.

Quadro 1. Eixos norteadores para elaboração da pergunta

População	Pacientes com câncer de mama metastático
Intervenção (tecnologia)	Anticorpo monoclonal Trastuzumabe adjuvante ou neoadjuvante, como tratamento de 1ª ou 2ª linha de câncer de mama metastático
Comparações	Trastuzumabe *versus* Placebo ou observação Trastuzumabe + Antraciclinas *versus* Antraciclinas Trastuzumabe + Taxanos *versus* Taxanos Trastuzumabe + Capecitabina *versus* Capecitabina Trastuzumabe + Hormonioterapia *versus* Hormonioterapia
Desfechos (*outcomes*)	Primários: Sobrevida geral do paciente, resposta global Secundários: Sobrevida livre de evento, tempo de progressão, cardiotoxicidade

Pergunta: O uso do Trastuzumabe é eficaz e seguro no tratamento do câncer de mama metastático?

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

3. INTRODUÇÃO

3.1. Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente nas mulheres das regiões Sudeste (69/100 mil), Sul (65/100 mil), Centro-Oeste (48/100 mil) e Nordeste (32/100 mil) do Brasil, sem considerar os tumores de pele não melanoma. Na região Norte, é o segundo tumor mais incidente, atingindo 19 em 100 mil mulheres. No Brasil, 52.680 casos novos de câncer da mama são esperados para o ano de 2012, com um risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2011).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) a idade continua sendo o principal fator de risco para o câncer de mama. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos. Contudo, há outros fatores de risco bem estabelecidos, como menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e uso de terapia de reposição hormonal, história familiar de câncer da mama e alta densidade do tecido mamário (razão entre o tecido glandular e o tecido adiposo da mama). Além desses, a exposição à radiação ionizante, mesmo em baixas doses, também tem sido considerada um fator de risco, particularmente durante a puberdade (INCA, 2011).

Cerca de 90% dos tumores de mama ocorrem nos ductos ou lobos, com quase 75% deles se iniciando na camada de células dos ductos lactíferos. Estes tumores são denominados carcinomas ductais. Tumores que aparecem nos lobos são chamados de carcinomas lobulares e são mais propensos a aparecer nas duas mamas. O câncer de mama pode migrar para os linfonodos axilares, do pescoço ou para aqueles acima da clavícula (supraclaviculares). Os órgãos mais afetados por metástases são: pele, linfonodos distantes, ossos, pulmões e fígado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

O câncer de mama metastático atinge cerca de 20% das mulheres (BESLIJA et al, 2009). A superexpressão de receptores do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

(HER-2) é observada em torno de 25 a 30% dos casos de câncer de mama. Nessa superexpressão, há proteínas transmembranas extras funcionando como receptores do fator de crescimento, induzindo à dimerização e à consequente determinação para uma divisão e multiplicação celular acelerada. Os tumores são considerados HER-2 positivos quando apresentam resultados de grau 3+ ao exame de imunohistoquímica (ICH), comprovados pela hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) demonstrando amplificação do gene HER-2. Podem ocorrer ainda tumores que não apresentam superexpressão do gene HER-2, mas que apresentam amplificação. A amplificação é esperada em torno de 20 a 30% dos tumores de mama invasivos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; VALABREGA et al., 2007; BESLIJA et al., 2009).

Para os casos de câncer de mama metastático, um longo período de vida sem doença é possível de ser alcançado e a chance de se conseguir êxito nesse grupo de pacientes é a obtenção de resposta completa após tratamento de primeira linha (GREENBERG et al, 1996; YAMAMOTO et al, 1998).

3.2. Descrição do medicamento avaliado e alternativas terapêuticas

Trastuzumabe

O trastuzumabe está registrado sob o nome comercial Herceptin® na Agência Nacional de Vigilância Sanitária nas apresentações farmacêuticas de solução injetável 440mg (21mg/ml) e de pó liofilizado 150mg (21mg/ml), para infusão intravenosa. Encontra-se registrado também na Agência Regulatória de Medicamentos da Europa desde 2000 (Herceptin®) e nos Estados Unidos desde 1998 (Herceptin®).

O trastuzumabe, anticorpo monoclonal humanizado derivado de DNA recombinante, possui a capacidade de ligação ao domínio extracelular do receptor do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2). Ao blindar a porção extracelular dos receptores, age bloqueando a ligação destes com os fatores de crescimento. Assim, as vias de sinalização intracelulares que determinam a proliferação celular são inibidas,

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

culminando em um efeito citostático e também citotóxico (VALABREGA et al., 2007; BESLIJA et al., 2009).

Há ligantes extracelulares (endógenos) específicos para cada tipo de HER, no entanto, exógeno ou comercializado, só há medicação desenvolvida para ligar-se ao HER-2, a exemplo do Trastuzumabe (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Segundo o fabricante, este fármaco é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático que apresentam tumores com superexpressão do HER-2: (i) como monoterapia para o tratamento daqueles pacientes que receberam um ou mais tratamentos de quimioterapia para suas doenças metastáticas; (ii) em combinação com paclitaxel para o tratamento daqueles pacientes que não receberam quimioterapia para suas doenças metastáticas.

Modo de usar

Segundo o fabricante do medicamento, antes de iniciar o tratamento, deve-se testar o HER-2. A dose de ataque inicial recomendada é de 4 mg/kg de peso corpóreo. Deve ser administrado como infusão intravenosa durante 90 minutos. Os pacientes devem ser observados quanto à febre e calafrios ou outros sintomas associados à infusão, previstos como reações adversas. A interrupção da infusão pode ajudar a controlar tais sintomas. A infusão pode ser retomada quando os sintomas diminuírem.

A dose semanal recomendada pelo fabricante é de 2 mg/kg de peso corpóreo. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a dose pode ser administrada em uma infusão de 30 minutos. Os pacientes devem ser observados quanto à febre e calafrios ou outros sintomas associados à infusão. Não administrar como injeção intravenosa rápida ou em bolus. As instruções específicas para redução ou manutenção da dose da quimioterapia devem ser seguidas.

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

Avaliação do status HER-2

O status de HER-2 indica a probabilidade de resposta a certos agentes quimioterapêuticos, contribui para determinar o prognóstico da paciente e identifica as mulheres que podem responder ao tratamento com trastuzumabe, assim, os procedimentos empregados para determinação do status de HER-2 devem ser confiáveis e rigorosos. Os métodos mais empregados são imunohistoquímico (IHC) e hibridação *in situ* por fluorescência (FISH). Dendukuri e colaboradores (2007) verificaram que o resultado mais custo-efetivo foi o teste imunohistoquímico com confirmação 2+ e 3+ pela hibridação *in situ* por fluorescência. Segundo os autores, essa abordagem pode reduzir significativamente o custo do tratamento com trastuzumabe. O documento do HTAi (*Health Technology Assessment*) sobre os desafios do teste de positividade para HER-2 também recomenda o emprego da técnica ICH com confirmação 2+ e 3+ pelo método FISH. Reconhece ainda a necessidade de padronização e validação do método ICH pelos laboratórios que o executam (HTAi, 2007). Cuadros e Portero (2008) enfatizam que cada uma destas técnicas oferece vantagens e inconvenientes. Estes autores mencionam que há concordância de classificação em ambas as técnicas nos casos classificados como 0 e +1 (negativos) pelo ICH e +3 (positivos) pelo ICH. Destacam que o teste de FISH é indispensável quando a expressão imunohistoquímica não é coincidente, no caso da classificação 2+ pelo ICH. Mesmo assim, aconselham o emprego sistemático do teste de FISH antes de iniciar o tratamento com trastuzumabe para a adequada indicação de tratamento visando a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Por isso, os autores recomendam que para os tumores classificados como +2 pelo ICH, o status de HER-2 deve ser confirmado pela realização de FISH e que a indicação de trastuzumabe seja apenas para pacientes HER-2 positivos classificados pelo método FISH.

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

Reações adversas

De acordo com MICROMEDEX, o uso do medicamento trastuzumabe pode ocasionar efeitos cardiovasculares (cardiomiopatias, insuficiência cardíaca congestiva, edema, hipotensão, taquicardia); dermatológicos (acne, foliculite, herpes, erupção, *Tinea capitis*); metabólicos/ endócrinos (dor abdominal, diarréia, perda de apetite, náusea, estomatite, vômito e paladra alterado); hematológicos (anemia, hipoprotrombinemia adquirida, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, trombosis); hepatotóxicos; imunológicos; musculoesqueléticos (artralgia, mialgia, dor nas costas, dor óssea); neurológicos (astenia, dor de cabeça, insônia, parestesia, neoplasia maligna secundária do cérebro); renais (falência renal, insuficiência renal, infecção do trato urinário); respiratórios; além de tremor, febre e fadiga.

Com relação aos fatores de risco para toxicidade cardíaca associada ao trastuzumabe são identificados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia: idade avançada (> 50 anos), dose cumulativa elevada de antraciclina (> 300 mg/m2), hipertensão arterial sistêmica, diabetes, valvopatia, doença arterial coronariana, obesidade (IMC >30), irradiação torácica, disfunção ventricular prévia, queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) após uso de antraciclina. Os mecanismos da cardiotoxicidade do trastuzumabe podem estar relacionados à superexpressão do HER-2 na superfície dos miócitos cardíacos e à interação entre o trastuzumabe e a sinalização cardíaca do HER-2. O trastuzumabe, após ligar-se ao HER-2, regula a integridade mitocondrial por meio das proteínas BCL-X, gerando depleção de ATP e disfunção contrátil. Outro mecanismo proposto é a destruição celular imunologicamente mediada. Em contraste, a toxicidade das antraciclinas, que tende a ser dose-dependente e irreversível, a cardiotoxicidade relacionada ao trastuzumabe geralmente não é dose-dependente, não apresenta alterações estruturais à biópsia, e tendem a ser reversíveis (SBC, 2011).

Com o objetivo de diminuir a incidência de cardiotoxicidade dos esquemas de adjuvância com trastuzumabe, sem reduzir sua eficácia, a Sociedade Brasileira de

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

Cardiologia (2011) recomenda na medida do possível: utilização de esquemas quimioterápicos de adjuvância sem antraciclina; redução da duração da administração do trastuzumabe; se for indicada combinação de trastuzumabe e antraciclina, a dose cumulativa desse esquema deve ser menor que a dose recomendada na terapia isolada. Ainda, recomenda-se a realização do ecocardiograma transtorácico antes do início do tratamento com trastuzumabe e a cada três meses ou em qualquer momento se houver suspeita clínica de insuficiência cardíaca ou modificação no quadro prévio.

Para o cuidado adequado do paciente com câncer são essenciais a identificação precoce do risco cardiovascular, a implementação de estratégias para redução de risco, o diagnóstico correto da descompensação cardiovascular e a instituição da terapêutica eficaz. Essas medidas objetivam a redução do risco de mortalidade e melhora da qualidade de vida do paciente, sem interferir, se possível, no tratamento específico do câncer (SBC, 2011).

Alternativas terapêuticas

As escolhas de tratamento do câncer de mama metastático são guiadas por: estágio do tumor primário ou suas metástases [receptor de estrógeno (ER) e progesterona (PGR)]; status do HER-2/neu; duração do intervalo livre de recidiva desde o diagnóstico primário e desde o término da terapia adjuvante para câncer de mama; localização e extensão das metástases (visceral contra não visceral); tratamento anterior (incluindo seus efeitos e tolerância); sintomas do paciente; preferências do paciente; efeitos colaterais potenciais do tratamento e disponibilidade e acesso ao tratamento (BESLIJA et al., 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Na literatura verificam-se várias alternativas de tratamento para a doença. A seguir, apresentam-se algumas dessas alternativas.

De acordo com o Documento de Consenso do Ministério da Saúde (2004) o câncer de mama deve ser abordado por uma equipe multidisplinar com vistas ao tratamento

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

integral da paciente. As modalidades terapêuticas disponíveis atualmente são a cirúrgica e a radioterápica para o tratamento loco-regional e a hormonioterapia e a quimioterapia para o tratamento sistêmico. A indicação de diferentes tipos de cirurgia depende do estadiamento clínico e do tipo histológico, pode ser conservadora ressecção de um segmento da mama (engloba a setorectomia, a tumorectomia alargada e a quadrantectomia), com retirada dos gânglios axilares ou linfonodo sentinela, ou não-conservadora (mastectomia). A terapia adjuvante sistêmica segue-se ao tratamento cirúrgico instituído. A hormonioterapia isolada deve ocorrer sempre que possível. Deve ser utilizada somente em tumores com receptor hormonal positivo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

A quimioterapia está recomendada nos tumores negativos para receptores hormonais, nos casos de doença visceral sintomática ou extensa e quando há progressão após intervalo curto de manipulação hormonal prévia (4 meses). Há evidências recentes de aumento de sobrevida com utilização precoce de trastuzumabe associado à quimioterapia, em pacientes com tumores que superexpressam HER-2.

O Hospital Albert Einsten recomenda o seguinte protocolo para o tratamento da doença com expressão de receptores hormonais (RE+ e/ou RP+) e com hiperexpressão de HER-2 (Her2+): preferência para a utilização de hormonioterapia em primeira linha, que pode ou não ser associada com terapia anti-Her2. Combinações de quimioterapia com terapia anti Her-2 também podem ser indicadas (Tabela 1). No caso da doença sem expressão de receptores hormonais (RE- e RP-) e com hiperexpressão de Her-2 (Her2+), dar sempre preferência para a utilização de terapia anti-Her-2 associada a quimioterapia (Tabela 2). Em ambos os casos, após um período inicial de tratamento com resposta, pode-se tentar fazer manutenção desta resposta com terapia anti-Her-2 isolada, tentando evitar a toxicidade cumulativa do quimioterápico. Quando ocorre progressão da doença em vigência de quimioterapia associada a trastuzumabe, pode-se trocar o quimioterápico apenas ou trocar tanto o quimioterápico quanto o trastuzumabe por lapatinibe (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, 2009).

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

Tabela 1. Opções de hormonioterapia com terapia anti-Her2

Esquema Terapêutico	Comentário
Lapatinibe 1500mg /dia seguido de Letrozol 2,5mg /dia	Somente na pós-menopausa
Trastuzumabe 2mg/kg semanal + Anastrazol 1mg/dia	Somente na pós-menopausa. Primeira dose Trastuzumabe 4mg/kg

Fonte: HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, 2009.

Tabela 2. Opções de quimioterapia associada a terapia anti-Her2

Esquema Terapêutico	Comentário
Trastuzumabe 2mg/kg/semana + Paclitaxel 80mg/m2 /semana	Primeira dose Trastuzumabe 4mg/kg
Trastuzumabe 6mg/kg a cada 3 sem + Docetaxel 100mg/m2 3/3sem	Primeira dose de Trastuzumabe 8mg/kg
Trastuzumabe 6mg/kg 3/3 sem + Paclitaxel 175mg/m2 3/3 sem + Carboplatina AUC 6 3/3 semanas	Em caso de necessidade de resposta mais rápida
Trastuzumabe 2mg/kg semanal + Vinorelbine 25mg/m2 semanal	
Trastuzumabe 6mg/kg 3/3sem + Capecitabina 1000mg/m2 2x/d D1-D14 a cada 3 semanas	
Lapatinibe 1250mg/d + Capecitabina 1000mg/m2 2x/d D1-D14 a cada 3 semanas	

Fonte: HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, 2009

Segundo o Grupo Cooperativo Central de Oncologia da Europa (*Central European Cooperative Oncology Group* - CECOG) o tratamento do câncer de mama metastático deve incluir a maximização da qualidade de vida, a prevenção e alívio dos sintomas, bem como o prolongamento da sobrevida do paciente. O seu painel de especialistas recomenda o uso do trastuzumabe como terapia de primeira linha em combinação com quimioterapia não antraciclina em pacientes com superexpressão do HER-2/neu (3 + por IHQ ou positivo por FISH) com câncer de mama metastático, independentemente da idade ou quimioterapia adjuvante prévia. (BESLIJA et al., 2009).

A Sociedade Brasileira de Cancerologia, a Sociedade Brasileira de Mastologia e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (2011) recomendam que o uso do trastuzumabe possa ser indicado, como parte do tratamento adjuvante sistêmico, em pacientes com câncer de mama estádio inicial HER-2 positivo, submetidas a tratamento locorregional, após criteriosa avaliação do risco de

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

recorrência da doença e possíveis efeitos colaterais graves. Ainda recomendam a pesquisa do proto-oncogene HER-2/neu (C-ERB B2) associada à decisão clínica juntamente com os receptores hormonais, para uma adequada decisão sobre a terapia adjuvante em todas as pacientes com carcinoma de mama invasivo (AMB e ANS, 2011).

O Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (*The National Institute for Clinical Excellence – NICE, 2002*) recomenda o uso do trastuzumabe para câncer de mama, nas seguintes situações: em combinação com paclitaxel em mulheres que não realizaram quimioterapia e possuem câncer de mama metastático com superexpressão HER-2 ou para aquelas em que o tratamento com antraciclina não é apropriado; mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão HER-2 que já realizaram dois tratamentos com quimioterapia (antraciclina ou taxanos). Também recomendam a validação dos testes de confirmação da superexpressão HER-2.

Segundo Martins e Yamamoto (2008) a restrição do uso do trastuzumabe à fase inicial de quimioterapia adjuvante do câncer de mama com superexpressão HER-2 beneficia quatro a nove vezes mais pacientes, do ponto de vista econômico, que a monoterapia adjuvante prolongada, como usada nos demais protocolos.

Estimativa de custo

Para estimativa de custo do tratamento com trastuzumabe foram considerados os esquemas recomendados pelo Hospital Israelita Albert Einsten apresentados anteriormente. Nesta estimativa, têm-se as seguintes situações: dose de ataque ou primeira dose (dose única) e doses subseqüentes calculadas considerando o período de 1 ciclo de uso (mensal ou a cada 3 semanas). A estimativa está consolidada na Tabela 3 e teve como base os dados utilizados no Quadro 2. Salienta-se que foi empregada a lista de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos para compras públicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012a).

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

Tabela 3. Estimativa de custo do trastuzumabe (Herceptin®) em suas indicações terapêuticas.

Trastuzumabe	Modo de usar	Custo do tratamento[2] (R$)
Primeira dose	4mg/kg	R$ 7.595,83
	8mg/kg	R$ 15.191,66
Doses subsequentes	2mg/kg semanal	R$ 30.383,32
	6mg/kg a cada 3 semanas	R$ 15.191,66

Quadro 2. Dados para a estimativa de custo do trastuzumabe

Peso corpóreo adotado para a estimativa	70 Kg
Forma farmacêutica disponível	Frasco 440mg
Concentração de trastuzumabe no frasco	21mg/ml
Dose total por infusão	140mg, 280mg, 420mg, 560mg
Volume da solução necessário	7 ml, 13 ml, 20ml, 27ml
Número de frascos por infusão	1 a 2 frascos, dependendo do modo de uso.
Preço (média estimada para a apresentação de 440mg do medicamento)	R$ 7.595,83

Deve-se destacar que pela lista de preços de medicamentos consta apenas a apresentação farmacêutica do trastuzumabe em solução injetável 440mg (21mg/ml). Perdas consideráveis ocorrem com a utilização dessa forma farmacêutica, pois para cada infusão volumes consideráveis da solução são desprezados.

Enfatiza-se a recomendação de Ferrusi et al (2007) de que a forma de apresentação em pó do trastuzumabe para reconstituição, além de ter melhor custo efetividade, proporciona facilidade de fracionamento da dose. Pearson et al (2007) reforçam a necessidade de revisão da forma farmacêutica disponível (solução injetável 440mg – 21mg/ml), considerando a perda de 24% de todo o trastuzumabe dispensado durante o período de 40 meses, que resultou em custo de 21,1 milhões de dólares australianos. Ainda, deve-se considerar que a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS recomenda a disponibilização, por parte do fabricante, de apresentações de 150 mg e 100 mg do medicamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012c).

[2] Preços obtidos a partir das médias ponderadas de compras de 27/01/2011 a 27/07/2012 do Banco de Preços em Saúde – BPS do Ministério de Saúde. Disponível em:<http://saude.gov.br/banco>em 27/07/2012.

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

As estratégias de busca efetuada nas bases de dados eletrônicas pesquisadas estão descritas na tabela 4.

Tabela 4. Busca bibliográfica realizada em 12/06/2012

Base eletrônica	Estratégia de busca	Estudos
Medline (via Pubmed)	(((((Breast Cancer)) OR ("Breast Neoplasm"[Mesh])) OR (Metastatic Breast Cancer)) OR ("Metastatic Breast Neoplasm"[Mesh])) AND ((((Trastuzumab)) OR (Herceptin)) OR (trastuzumab)) OR ("trastuzumab"[Supplementary Concept])) **Filters:** Meta-Analysis, Systematic Reviews	71
The Cochrane Library	((MeSH descriptor Breast Neoplasm OR MeSH descriptor Breast Cancer OR ((Metastatic Breast Neoplasm) or (Metastatic Breast Cancer))) AND ((trastuzumab) or (herceptin)) **Filters:** Cochrane Reviews, Other reviews	39
Trip DataBase	(((Breast Neoplasm) OR (Breast Cancer) OR (Metastatic Breast Neoplasm) OR (Metastatic Breast Cancer)) AND ((trastuzumab) OR (herceptin)) **Filter:** Systematic reviews	58
CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*)	(((Breast Neoplasm) OR (Breast Cancer) OR (Metastatic Breast Neoplasm) OR (Metastatic Breast Cancer)) AND ((trastuzumab) OR (herceptin))	42
LILACS	(((Breast Neoplasm) OR (Breast Cancer) OR (Metastatic Breast Neoplasm) OR (Metastatic Breast Cancer)) AND ((trastuzumab) OR (herceptin))	0

4.1. Critérios de seleção e exclusão de artigos

Critérios de inclusão: Estudos completos que avaliaram o uso de trastuzumabe comparado a qualquer esquema sem trastuzumabe, em pacientes adultos, com câncer metastático em estágio avançado, que avaliaram sobrevida global, sobrevida livre de doença ou segurança.

Para a avaliação da eficácia do medicamento foram considerados para este PTC revisões sistemáticas com ou sem metanálise de ensaios clínicos controlados randomizados.

Os critérios de exclusão aplicados foram:

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

Tipo de estudo: revisão narrativa de literatura; estudos piloto, de fase I ou II; avaliações exclusivamente econômicas; guias ou diretrizes de manejo do câncer de mama; apenas resumos.

Tipo de intervenção: avaliações de outros fármacos e esquemas terapêuticos.

Tipos de pacientes: estudos que avaliaram exclusivamente câncer de mama inicial.

Os resultados das bases de dados foram agrupados, estudos em duplicatas foram eliminados e em seguida aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 24 estudos para avaliação. Após leitura completa, foram selecionadas 9 revisões sistemáticas para a elaboração deste PTC.

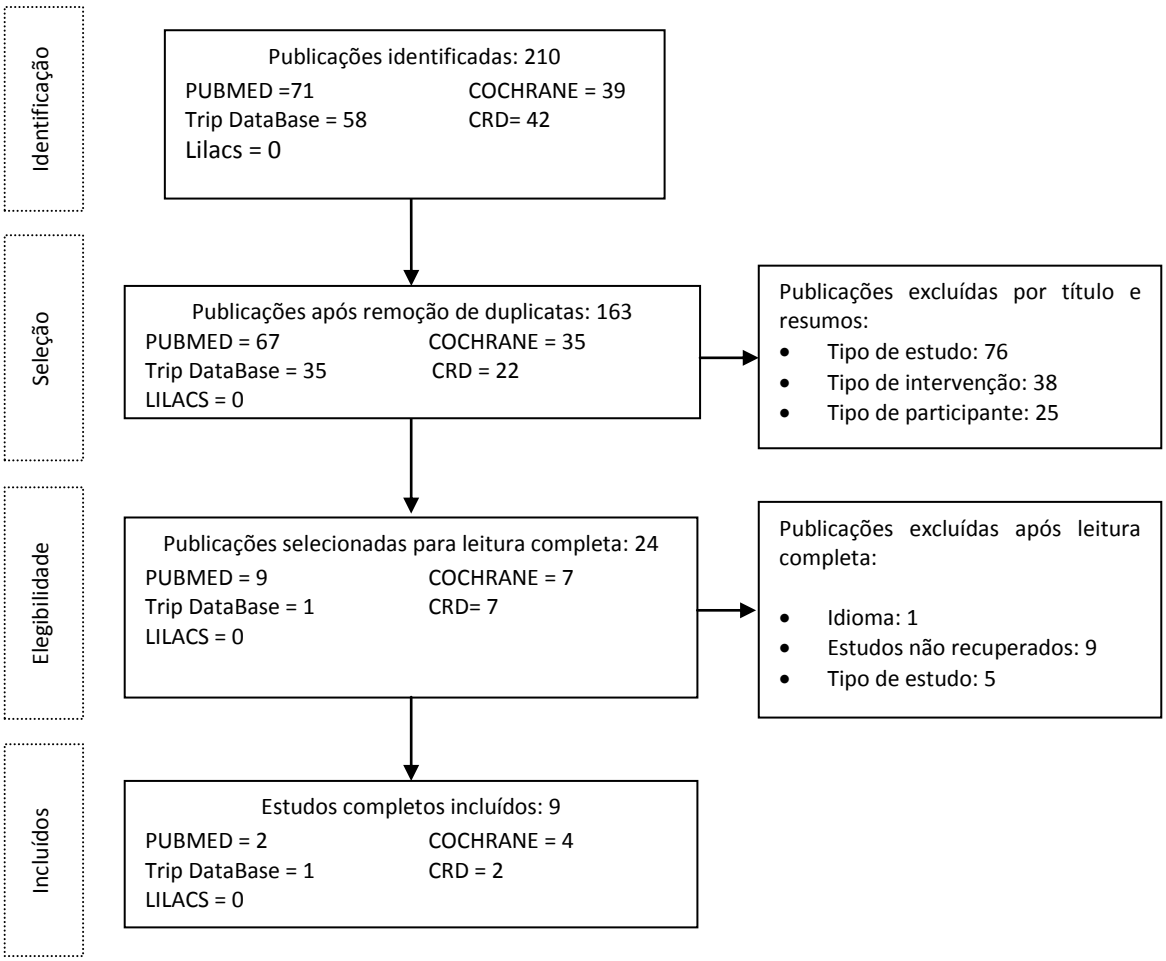

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos para a elaboração do PTC

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

4.2. Avaliação da qualidade da evidência

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada, utilizou-se o modelo para avaliação da qualidade de revisão sistemática proposto pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, baseada na tabela de nível de evidência do Oxford Centre for Evidence Based Medicine.

Uma sistematização da avaliação da qualidade das revisões sistemáticas de eficácia e segurança pode ser visualizada no Quadro 3.

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

Quadro 3. Parâmetros para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas. *Continua*.

Parâmetros	Estudos								
	Lewis et al. 2002	**Sparano J. A. 2000**	**Mauri et al. 2008**	**Dahabreh et al. 2008**	**Rafailidis et al. 2007**	**Madarnas et al. 2008**	**Harris, CA et al, 2011**	**Chen, T et al, 2011**	**Members of the Breast Cancer Site Group**
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim	Não. A pergunta foi muito ampla e sobre o manejo dos taxanos no câncer de mama.	Não. A pergunta foi muito ampla e sobre o tratamento de câncer de mama avançado.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa?	Sim	Não. A própria avaliação da *The Cochrane Library* estabelece que não constam as informações sobre como foi realizada a seleção dos artigos.	Parcialmente. Constam as bases de dados utilizadas, no entanto, os termos empregados na busca não são mencionados.	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	Não. O artigo selecionou apenas 1 ensaio clínico randomizado (ECR) para avaliação da terapia combinada com trastuzumabe. Para a monoterapia, o artigo avaliou apenas 1 ECR e 2 séries de caso fase II.	Parcialmente. Apenas foi selecionado um ECR sobre a intervenção combinada de paclitaxel + trastuzumabe.	Sim	Sim	Parcialmente. Avaliação de 5 estudos com a terapia de trastuzumabe, porém em cinco diferentes associações.	Sim	Parcialmente. Alguns estudos não apresentaram descrição adequada da randomização e do processo de cegamento.	Sim	Sim

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

Quadro 3. Parâmetros para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas. *Continuação*.

Parâmetros	Estudos								
	Lewis et al. 2002	**Sparano J. A. 2000**	**Mauri et al. 2008**	**Dahabreh et al. 2008**	**Rafailidis et al. 2007**	**Madarnas et al. 2008**	**Harris, CA et al, 2011**	**Chen, T et al, 2011**	**Members of the Breast Cancer Site Group**
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	NA	NA	NA	Sim	NA	NA	Sim	Para o desfecho insuficiência cardíaca congestiva houve divergência em 2 estudos.	Alguns estudos utilizaram regimes terapêuticos diferentes
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento / exposição?	Parcialmente. A maioria dos resultados são apresentados em faixa ampla.	ND	Sim	Sim	Parcialmente. Os resultados foram apresentados em porcentagem.	Sim	Sim	Sim	Não
O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	ND	ND	Sim	Sim	ND	Sim	Sim	Sim	Sim

NA: Não se aplica; ND: Não declara

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas. *Continua*.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) *
Lewis et al. 2002	Revisão sistemática 4ECRS - 850 pacientes - com câncer de mama metastático e avançado: ---------- **Monoterapia:** - (N=113) – 1ECT (avaliação de 1ª linha de tratamento). Séries de caso com monoterapia de trastuzumabe (n=268) – 2 estudos fase II (avaliação de 1ª, 2ª e 3ª linhas de tratamento). Mulheres com super-expressão HER-2 (2+ ou 3+). Período: 12 meses	**Monoterapia: Trastuzumabe em diferentes doses:** 250mg (dose de ataque) + 100mg por 10 semanas (manutenção); 4mg/kg (ataque) + 2mg/Kg (manutenção); 8mg/kg (ataque) + 4mg/kg (manutenção).	
		Resposta tumoral (desaparecimento do tumor por radiografia)	Resposta tumoral: 12 a 24% nos três estudos. Resposta tumoral em 9 meses dos estudos fase II **Pacientes com superexpressão HER-2 nível 3+:** 31% e 18% nos estudos fase II
		Sobrevida	Sobrevida de 0,5 a 30 meses (média 13 meses) e 1,2 a 35,3 meses (67% vivos em 11 meses). Monoterapia associada a baixo risco de toxicidade
	Terapia combinada: - Pacientes (N=469) – 1ECT - Mulheres com superexpressão HER-2 (2+ ou 3+).	**Terapia combinada:** Trastuzumabe (4mg/kg – ataque + 2mg/kg – manutenção) com quimioterapia (ciclofosfamida + antraciclina) Trastuzumabe com quimioterapia (paclitaxel).	
		Resposta tumoral completa (desaparecimento do tumor por radiografia)	**Trastuzumabe com quimioterapia (ciclofosfamida + antraciclina)** RR=2,24 (95%CI 1,02 a 4,96) **Trastuzumabe com quimioterapia (paclitaxel)** RR=3,65 (95%CI 0,89 a 15,22) Valores de RR > 1 = a favor do trastuzumabe Terapia combinada esteve associada com melhor resposta tumoral quando comparada com o esquema terapêutico com quimioterapia sem trastuzumabe.

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas. *Continua*.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) *
Lewis et al. 2002	Revisão sistemática 4ECRS - 850 pacientes - com câncer de mama metastático e avançado: ---------- **Monoterapia:** - (N=113) – 1ECT (avaliação de 1ª linha de tratamento). Séries de caso com monoterapia de trastuzumabe (n=268) – 2 estudos fase II (avaliação de 1ª, 2ª e 3ª linhas de tratamento). Mulheres com super-expressão HER-2 (2+ ou 3+). Período: 12 meses **Terapia combinada:** - Pacientes (N=469) – 1ECT - Mulheres com superexpressão HER-2 (2+ ou 3+).	**Resposta tumoral global** (resposta parcial definida pela redução de ≤ 50% de todas as lesões mensuráveis)	**Trastuzumabe com quimioterapia (ciclofosfamida + antraciclina)** RR=1,59 (95% CI 1,26 a 1,99) **Trastuzumabe com quimioterapia (paclitaxel)** RR=2,48 (95% CI 1,49 a 4,12) Valores de RR > 1 = a favor do trastuzumabe Terapia combinada esteve associada com melhor resposta tumoral quando comparada com o esquema terapêutico com quimioterapia sem trastuzumabe.
		Duração da resposta tumoral global (tempo inicial da resposta tumoral completa ou parcial de progressão da doença documentada ou morte, o que ocorrer primeiro)	**Quimioterapia sem trastuzumabe:** 6,1 meses (95%CI 5,5 a 7,8) **Trastuzumabe com quimioterapia (ciclofosfamida + antraciclina):** 9,1meses (95%CI 7,7 a 11,0) **Trastuzumabe com quimioterapia (paclitaxel)** Duração da resposta duas vezes maior devido ao trastuzumabe. Trastuzumabe aumenta significativamente a duração da resposta tumoral (p<0,001).
		Falha terapêutica	**Trastuzumabe com quimioterapia (ciclofosfamida + antraciclina)** RR=0,58(95%CI 0,47 a 0,70) **Trastuzumabe com quimioterapia (paclitaxel)** RR=0,46 (95%CI 0,33 a 0,63) Valores de RR < 1 = a favor do trastuzumabe Terapia combinada esteve associada com menor falha terapêutica quando comparada com o esquema terapêutico com quimioterapia sem trastuzumabe.
		Tempo de falha terapêutica (progressão da doença, morte, descontinuidade do tratamento por qualquer outra razão ou início de nova terapêutica)	**Quimioterapia sem trastuzumabe:** 4,5 meses (95%CI 4,3 a 4,9) **Trastuzumabe com quimioterapia (ciclofosfamida + antraciclina):** 6,9 meses (95%CI 6,0 a 7,3) **Trastuzumabe com quimioterapia (paclitaxel)** Tempo duas vezes maior devido ao trastuzumabe Trastuzumabe aumentou significativamente o tempo de falha terapêutica (p<0,001).

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas. *Continua*.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) *
Lewis et al. 2002	Revisão sistemática 4ECRS - 850 pacientes - com câncer de mama metastático e avançado: ---------- **Monoterapia:** - (N=113) – 1ECT (avaliação de 1ª linha de tratamento). Séries de caso com monoterapia de trastuzumabe (n=268) – 2 estudos fase II (avaliação de 1ª, 2ª e 3ª linhas de tratamento). Mulheres com super-expressão HER-2 (2+ ou 3+). Período: 12 meses **Terapia combinada:** - Pacientes (N=469) – 1ECT - Mulheres com superexpressão HER-2 (2+ ou 3+).	**Progressão da doença**	**Trastuzumabe com quimioterapia (ciclofosfamida + antraciclina)** RR=0,51(95%CI 0,41 a 0,63) **Trastuzumabe com quimioterapia (paclitaxel)** RR=0,38 (95%CI 0,27 a 0,53) Valores de RR < 1 = a favor do trastuzumabe Terapia combinada esteve associada com menor progressão da doença quando comparada com o esquema terapêutico com quimioterapia sem trastuzumabe.
		Duração da progressão da doença	**Quimioterapia sem trastuzumabe:** 4,6 meses (95%CI 4,4 a 5,4) **Trastuzumabe com quimioterapia (ciclofosfamida + antraciclina):** 7,4 meses (95%CI 7,0 a 9,0) **Trastuzumabe com quimioterapia (paclitaxel)** Tempo duas vezes maior devido ao trastuzumabe Trastuzumabe diminui significativamente a progressão da doença (p<0,001).
		Sobrevida global	**Quimioterapia sem trastuzumabe:** 20,3 meses (95%CI 16,8 a 24,2) **Trastuzumabe com quimioterapia (ciclofosfamida + antraciclina):** 25,1 meses (95%CI 22,2 a 29,5) Trastuzumabe aumenta significativamente a sobrevida global (p=0,046). **Quimioterapia (paclitaxel) sem trastuzumabe** 18,4 meses (95%CI 12,7 a 24,4) **Trastuzumabe com quimioterapia (paclitaxel)** 22,1 meses (95%CI 16,9 a 28,6) Não houve diferença significativa entre os grupos (p=0,17).

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas. *Continua*.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) *
Lewis et al. 2002	Revisão sistemática 4ECRS - 850 pacientes - com câncer de mama metastático e avançado: ---------- **Monoterapia:** - (N=113) – 1ECT (avaliação de 1ª linha de tratamento). Séries de caso com monoterapia de trastuzumabe (n=268) – 2 estudos fase II (avaliação de 1ª, 2ª e 3ª linhas de tratamento). Mulheres com super-expressão HER-2 (2+ ou 3+). Período: 12 meses **Terapia combinada:** - Pacientes (N=469) – 1ECT - Mulheres com superexpressão HER-2 (2+ ou 3+).	**Sobrevida de 1 ano**	**Quimioterapia sem trastuzumabe:** 68,4% **Trastuzumabe com quimioterapia (ciclofosfamida + antraciclina):** 79,1% Trastuzumabe aumenta significativamente a sobrevida de 1 ano (p<0,05). **Quimioterapia (paclitaxel) sem trastuzumabe** 61,5% **Trastuzumabe com quimioterapia (paclitaxel)** 72,8% Não houve diferença significativa entre os grupos.
		Insuficiência cardíaca congestiva	Mulheres que receberam terapia combinada tiveram incidência significativamente maior de insuficiência cardíaca congestiva do que mulheres que receberam apenas quimioterapia sem trastuzumabe. A incidência maior apareceu no grupo tratado com quimioterapia à base de antraciclina (p<0,001). Quanto aos demais eventos adversos não houve diferença significativa entre os grupos.

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas. *Continua*.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) *
Sparano J. A. 2000	Revisão sistemática 1 ECR (178 pacientes com câncer metastático superexpressão HER-2) **Paclitaxel + trastuzumabe**	**Sobrevida Global**	A adição de trastuzumabe ao paclitaxel resultou na melhora da sobrevida.
		Resposta ao tratamento	Significativa taxa de resposta: 38 versus 15%, Progressão media: 6,7 vs 2,5 meses, Duração media de resposta: 8,3 vs 4,3 meses
		Eventos adversos	Os efeitos adversos mais significativos: disfunção cardíaca, febre, calafrios, dor abdominal, infecção, náuseas, diarréia, tosse, rinite, sinusite e erupção cutânea.
Limitações: Apenas 1 ECR; número pequeno de pacientes; diversidade das intervenções; inexistência de estudos comparando regimes semelhantes em pacientes com características semelhantes.			
Dahabreh et al. 2008	Revisão sistemática com metanálise. 5 ECR com 13.493 pacientes Trastuzumabe: 8 mg/kg 3semana → 6 mg/kg a cada 3 semanas durante 1 ano 4 mg/kg 1 semana → 2 mg/kg/semana total de 51 semanas 4 mg/kg 1 semana → 2 mg/kg/semana total de 9 semanas	**Sobrevida livre de doença**	Quimioterapia + Radioterapia seguida de trastuzumabe; Doxorubicina + ciclofosfamida seguida de paclitaxel + trastuzumabe Doxorubicina + ciclofosfamida seguida de paclitaxel seguido de trastuzumabe; Doxorubicina + ciclofosfamida seguida de docetaxel + trastuzumabe Doxorubicina + ciclofosfamida seguida de docetaxel seguido de trastuzumabe Docetaxel + carboplatina + trastuzumabe **Benefício significativo a favor da terapia com trastuzumabe em comparação com os esquemas terapêuticos citados sem o trastuzumabe (p<0,0001).** RR = 0,62 (95%CI 0,56–0,68) - representa um total de 38% de risco relativo menor para a progressão da doença ou morte em pacientes que utilizam trastuzumabe.
		Sobrevida global	Quimioterapia + Radioterapia seguida de trastuzumabe; Doxorubicina + ciclofosfamida seguida de paclitaxel + trastuzumabe Doxorubicina + ciclofosfamida seguida de paclitaxel seguido de trastuzumabe; Doxorubicina + ciclofosfamida seguida de docetaxel + trastuzumabe Doxorubicina + ciclofosfamida seguida de docetaxel seguido de trastuzumabe Docetaxel + carboplatina + trastuzumabe **Resultados a favor da combinação do trastuzumabe com os esquemas de quimioterapia em comparação com os esquemas sem trastuzumabe** (p<0,0001). RR = 0,66 (95%CI 0,57–0,77) - representa um total de 34% de risco relativo menor para morte em pacientes que utilizam trastuzumabe.

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas. *Continua*.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) *
Dahabreh et al. 2008	Revisão sistemática com metanálise. 5 ECR com 13.493 pacientes Trastuzumabe: 8 mg/kg 3semana → 6 mg/kg a cada 3 semanas durante 1 ano 4 mg/kg 1 semana → 2 mg/kg/semana total de 51 semanas 4 mg/kg 1 semana → 2 mg/kg/semana total de 9 semanas	**Recorrência locoregional**	RR = 0,58 (95%CI 0,43–0,77; p=0,0002)
		Recorrência distante	RR = 0,60 (95%CI 0,52–0,68; p<0,0001)
		Eventos Adversos	Trastuzumabe associado à quimioterapia apresenta alto risco de falência cardíaca congestiva (RR = 7,60; 95%CI 4,07–14,18 e p<0,0001) e declínio da fração de ejeção do ventrículo (RR = 2,09; 95%CI 1,84–2,37 e p<0,0001). Risco mais elevado de recorrência no sistema nervoso central observado em pacientes que realizaram terapia com trastuzumabe (RR = 1,60; 95%CI 1,06-2,40 e p=0,033).
Limitações: número pequeno de ECR selecionados; possível viés de publicação decorrente do número de ECR ser inferior ao recomendado (10); tempo curto dos ECR.			
Rafailidis et al. 2007	Revisão Sistemática 5 ECR do total de 21 ECR relacionados à terapia com trastuzumabe. Trastuzumabe + docetaxel vs docetaxel sozinho Trastuzumabe + vinorelbina vs vinorelbina sozinha Quimioterapia com antraciclina + trastuzumabe vs quimioterapia isolada Trastuzumabe + paclitaxel + 15-fluorouracil + epirubicina + ciclofosfamida vs o mesmo esquema sem trastuzumabe Trastuzumabe vs observação	**Ocorrência de infecções**	Em todos os esquemas incluindo trastuzumabe a ocorrência de infecções foi maior, sem aumentar a taxa de morte relacionada à infecção: **Trastuzumabe + docetaxel vs docetaxel:** - 43,1% vs 39,2% infecções graus I/II - 5,9% vs 5,0% infecções graus III/ IV **Trastuzumabe + vinorelbina vs vinorelbina:** - 32,8% vs 30% infecções graus I/II - 1,6% vs 2,0% infecções graus III/IV **Quimioterapia com antraciclina + trastuzumabe vs quimioterapia:** 47% vs 29% **Trastuzumabe + paclitaxel + 15-fluorouracil + epirubicina + ciclofosfamida vs o mesmo esquema sem trastuzumabe**: 52% vs 36,8% **Trastuzumabe vs observação:** 1,7% vs 0,6%
Limitações: 1 ECR para cada tipo de comparação; seleção de artigos apenas nos idiomas inglês e alemão; única base de dados avaliada (Pubmed); não há indicação das dosagens de cada agente nos esquemas de tratamento.			

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas. *Continua*.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) *
Madarnas et al. 2008	Revisão sistemática 6 ECRs fase III Trastuzumabe como adjuvante ou neo adjuvante. Vários esquemas de combinações empregados após quimioterapia. Trastuzumabe: 8 mg/kg 3semana → 6 mg/kg a cada 3 semanas durante 1 ano 4 mg/kg 1 semana → 2 mg/kg/semana total de 51 semanas 4 mg/kg 1 semana → 2 mg/kg/semana total de 9 semanas	**Sobrevida global**	**1 ano de trastuzumabe vs observação:** - Eventos: 59 vs 90 - R: 0,66 (0,47–0,91); p = 0,0115 **Docetaxel + trastuzumabe vs Docetaxel:** - Eventos: 49 vs 80 - R: 0,59 (0,42–0,85); p = 0,004 **Docetaxel + Carboplatina + Trastuzumabe vs Docetaxel:** - Eventos: 56 vs 80 - R: 0,66 (0,47–0,93); p = 0,017 **Paclitaxel + Trastuzumabe versus Paclitaxel:** - Eventos: 92 vs 62 - R: 0,67 (0,48–0,93); p = 0,015 **Paclitaxel + Trastuzumabe versus Paclitaxel seguido de Trastuzumabe:** - Eventos: 56 - R: 0,74 (0,43–1,26); p = 0,2696
		Sobrevida global (N-negativo)	**Docetaxel + trastuzumabe vs Docetaxel:** - Eventos: 2 vs 12 - R: 0,16 (0,04–0,73); p = 0,018 **Docetaxel + Carboplatina + Trastuzumabe vs Docetaxel:** - Eventos: 5 vs 12 - R: 0,42 (0,15–1,20); p = 0,106

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas. *Continua*.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) *
Madarnas et al. 2008	Revisão sistemática 6ECRs fase III Trastuzumabe como adjuvante ou neo adjuvante. Vários esquemas de combinações empregados após quimioterapia. Trastuzumabe: 8 mg/kg 3semana → 6 mg/kg a cada 3 semanas durante 1 ano 4 mg/kg 1 semana → 2 mg/kg/semana total de 51 semanas 4 mg/kg 1 semana → 2 mg/kg/semana total de 9 semanas	**Sobrevida livre de doença**	**1 ano de trastuzumabe vs observação:** - 218 vs 321 - R: 0,64 (0,54–0,76); p<0,0001 **Docetaxel + trastuzumabe vs Docetaxel:** - Eventos: 128 vs 192 - R: 0,61 (0,48–0,76); p<0,0001 **Docetaxel + Carboplatina + Trastuzumabe vs Docetaxel:** - Eventos: 142 vs 192 - R: 0,67 (0,54–0,83); p = 0,0003 **Paclitaxel + Trastuzumabe versus Paclitaxel:** - 261 vs 133 - R: 0,48 (0,39–0,59); p<0,0001 **Paclitaxel + Trastuzumabe versus Paclitaxel seguido de Trastuzumabe:** - Eventos: 137 - R: 0,64 (0,46–0,91); p = 0,0114
		Sobrevida livre de doença (N-negativo)	**Docetaxel + trastuzumabe vs Docetaxel:** - Eventos: 12 vs. 35 - R: 0,32 (0,17–0,62); p = 0,0007 **Docetaxel + Carboplatina + Trastuzumabe vs Docetaxel:** - Eventos: 17 vs. 35 - R: 0,47 (0,26–0,83); p = 0,0096
		Tempo para recorrência distante	**1 ano de trastuzumabe vs observação:** - 152 vs 233 - R: 0,60 (0,49–0,73); p<0,0001 **Paclitaxel + Trastuzumabe versus Paclitaxel:** - 193 vs 96 - R: 0,47 (0,37–0,61); p<0,0001
		Eventos adversos Cardiotoxicidade	Maior risco quando trastuzumabe é utilizado como terapia adjuvante após quimioterapia com antraciclina

Limitações: Seleção de artigos apenas para o idioma inglês, alguns estudos não descreveram o procedimento de randomização ou a descrição foi pobremente relatada, revisão sistemática de estudos clínicos com intervenções variadas.

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas. *Continua*.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) *
Harris, CA et al, 2011	Revisão sistemática Comparação entre esquemas terapêuticos com e sem a adição de agentes HER-2 alvo (trastuzumabe ou lapatinibe) Incluídos 8 ECR População final: 931 pacientes – trastuzumabe ou lapatinibe 917 pacientes – tratamento padrão Em 4 ECR trastuzumabe foi utilizado com dose inicial de 4 mg/Kg e dose de manutenção de 2 mg/Kg. Tratamento de 1ª linha. No ECR em que trastuzumabe foi utilizado em combinação com capecitabina a dose inicial foi de 8 mg/Kg e a dose de manutenção de 6 mg/Kg. Tratamento de 2ª linha	**Sobrevida Global** 22% de redução do risco de morte com a adição de HER-2 alvo	**Capecitabina + Trastuzumabe *vs* Capecitabina – 2ª linha** - HR = 0,76; IC 95% = 0,48 – 1,22 **Paclitaxel + Trastuzumabe versus Paclitaxel** - HR = 0,80; IC 95% = 0,64 – 1,00 **Antraciclinas + Trastuzumabe versus Antraciclinas** - HR = 0,80; IC 95% = 0,64 – 1,00 **Metanálise incluindo todos os esquemas, trastuzumabe e lapatinibe** - HR = 0,78; IC 95% = 0,67 – 0,91
		Tempo de progressão	**Capecitabina + Trastuzumabe *vs* Capecitabina – 2ª linha** - HR = 0,69; IC 95% = 0,48 – 0,97 **Paclitaxel + Trastuzumabe versus Paclitaxel** - HR = 0,51; IC 95% = 0,41 – 0,63 **Antraciclinas + Trastuzumabe versus Antraciclinas** - HR = 0,51; IC 95% = 0,41 – 0,63 **Metanálise incluindo todos os esquemas, trastuzumabe e lapatinibe** - HR = 0,56; IC 95% = 0,48 – 0,64
		Sobrevida livre de progressão	**Capecitabina + Trastuzumabe *vs* Capecitabina – 2ª linha** - HR = 0,63; IC 95% = 0,48 – 0,96 **Metanálise incluindo todos os esquemas, trastuzumabe e lapatinibe** HR = 0,63; IC 95% = 0,53 – 0,74
		Resposta completa	**Capecitabina + Trastuzumabe *vs* Capecitabina – 2ª linha** - HR = 1,78; IC 95% = 1,14 – 2,76 **Paclitaxel + Trastuzumabe versus Paclitaxel** - HR = 1,59; IC 95% = 1,26 – 1,99 - HR = 1,32; IC 95% = 1,01 – 1,72 **Antraciclinas + Trastuzumabe versus Antraciclinas** - HR = 1,59; IC 95% = 1,26 – 1,99 **Docetaxel + Trastuzumabe versus Docetaxel** - HR = 1,79; IC 95% = 1,29 – 2,48 **Anastrozol + Trastuzumabe versus Anastrozol** - HR = 2,96; IC 95% = 1,13 – 7,72 **Metanálise incluindo todos os esquemas, trastuzumabe e lapatinibe** HR = 1,67; IC 95% = 1,46 – 1,90
Limitações: A RS foi feita com 8 ECR que compararam a terapia padrão com a adição de agentes HER-2 alvo. Cinco desses ECR utilizavam o trastuzumabe como agente HER-2 alvo e 3 utilizaram o lapatinibe.			

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas. *Continua*.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) *
Chen, T et al, 2011	Revisão sistemática Objetivo: avaliar o risco de disfunções cardíacas com o uso do trastuzumabe Incluídos 10 ECR Apenas 3 avaliaram câncer de mama metastásico Foram apresentados apenas os resultados da metanálise. Nos 3 ECR trastuzumabe foi utilizado com dose inicial de 4 mg/Kg e dose de manutenção de 2 mg/Kg. Tratamento de 1ª linha.	**Redução assintomática da Fração de ejeção ventricular esquerda** Foram avaliados 149 pacientes em uso de trastuzumabe e 136 controles	**Paclitaxel + Trastuzumabe versus Paclitaxel** **Docetaxel + Trastuzumabe versus Docetaxel** Incidência = 5,2 RR = 2,21; IC 95% = 0,90 – 5,41
		Insuficiência cardíaca congestiva Foram avaliados 389 pacientes em uso de trastuzumabe e 384 controles	**Antraciclinas + Trastuzumabe versus Antraciclinas** **Paclitaxel + Trastuzumabe versus Paclitaxel** **Docetaxel + Trastuzumabe versus Docetaxel** Incidência = 2,8 RR = 4,75; IC 95% = 1,93 – 11,71
Limitações: Não foram apresentados os resultados dos estudos individualmente, apenas os resultados da metanálise.			

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

Tabela 5. Resultados das revisões sistemáticas. *Continuação*.

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) *
Members of the Breast Câncer Disease Site Group, 2011	Revisão sistemática de ECR e Ensaios não randomizados com vários objetivos Objetivo 1: avaliar os benefícios clínicos do trastuzumabe + quimioterapia em relação a quimioterapia sozinha ECR: 3 estudos Objetivo 2: avaliar os benefícios clínicos do trastuzumabe em monoterapia em comparação a placebo ou nenhum tratamento Objetivo 3: avaliar eventos adversos associados ao uso do trastuzumabe ECR: 2 estudos	**Resposta completa**	Trastuzumabe + Antraciclinas vs Antraciclinas = 56% vs 42% (p < 0,05) Trastuzumabe + paclitaxel vs paclitaxel = 41% vs 17% (p < 0,05) Trastuzumabe + docetaxel vs Docetaxel = 61% vs 36% (p < 0,05) Trastuzumabe + paclitaxel vs paclitaxel = 74% vs 71% (p > 0,05) Trastuzumabe monoterapia = 11,6% a 28,3% - 1ª linha e 19,4% - 2ª linha
		Tempo de progressão (mediana em meses)	Trastuzumabe + Antraciclinas vs Antraciclinas = 7,8 vs 6,1 (p < 0,05) Trastuzumabe + paclitaxel vs paclitaxel = 6,9 vs 3 (p < 0,05) Trastuzumabe + docetaxel vs Docetaxel = 10,6 vs 6,1 (p < 0,05) Trastuzumabe + paclitaxel vs paclitaxel = 6,5 vs 5,6 (p > 0,05) Trastuzumabe monoterapia = 3,1 a 5,1 - 1ª linha e 2,8 - 2ª linha
		Sobrevida global (mediana em meses)	Trastuzumabe + Antraciclinas vs Antraciclinas = 26,8 vs 21,4 (p >0,05) Trastuzumabe + paclitaxel vs paclitaxel = 22,1 vs 18,4 (p >0,05) Trastuzumabe + docetaxel vs Docetaxel = 27,7 vs 18,3 (p < 0,05) Trastuzumabe monoterapia = 13 a 25,8 - 1ª linha
		Eventos adversos Avaliados em 2 ECR	**Disfunção cardíaca sintomática ou assintomática** Trastuzumabe + Antraciclinas vs Antraciclinas = 27% vs 8% **Insuficiência cardíaca congestiva** Trastuzumabe + Antraciclinas vs Antraciclinas = 16% vs 3% Trastuzumabe + paclitaxel vs paclitaxel = 2% vs 1%
Limitações: Os resultados da revisão sistemática não foram agrupados em uma metanálise devido a imaturidade da evidência e heterogeneidade dos estudos. Apenas estudos publicados em inglês foram avaliados.			

IC: Intervalo de confiança; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; vs: *versus*; R: taxa de risco.

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

5. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

5.1. Trastuzumabe *versus* placebo ou observação

Apenas a RS conduzida por Madarnas e colaboradores (2008) comparou o uso de trastuzumabe a placebo ou observação. Com relação a sobrevida global, sobrevida livre de doença e tempo até a recorrência tardia observa-se que o trastuzumabe mostra melhor desempenho que placebo e observação. A monoterapia foi avaliada, entretanto, quando se compara esses resultados aos obtidos com o uso das terapias combinadas nota-se que os primeiros são bastante inferiores aos últimos.

5.2. Trastuzumabe combinado com taxanos *versus* taxanos (paclitaxel ou docetaxel)

Todas as 9 RS avaliadas compararam esquemas contendo taxanos (paclitaxel ou docetaxel) em monoterapia ou associados a trastuzumabe. Os principais desfechos avaliados foram sobrevida global, sobrevida livre de doença e tempo de progressão. Foi possível observar melhores resultados em pacientes que utilizaram o taxano combinado com trastuzumabe para esses desfechos.

O trabalho de Rafailidis e colaboradores (2007) avaliou a ocorrência de infecções associada ao uso de trastuzumabe e pode concluir que o seu uso aumentou a taxa de infecções sem, contudo, aumentar o número de mortes por infecções.

Chen et al (2011) avaliaram a ocorrência de disfunções cardíacas associadas ao uso de trastuzumabe associado a taxanos. A análise para a redução assintomática da fração de ejeção ventricular esquerda para pacientes com câncer de mama metastático não mostrou resultado estatisticamente significativo. A análise para insuficiência cardíaca congestiva foi feita incluindo o grupo de pacientes que utilizaram antraciclinas e, por isso, não é possível avaliar o trastuzumabe em associação com taxanos, isoladamente, para a ocorrência de insuficiência cardíaca. Os autores, entretanto, destacam que o risco maior de ocorrência da disfunção cardíaca ocorre com o uso de trastuzumabe

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

associado a antraciclinas. Apesar disso sugerem o monitoramento das pacientes e o uso com cautela naquelas que já apresentam algum tipo de disfunção.

5.3. Trastuzumabe combinado com antraciclinas *versus* antraciclinas (doxorrubicina ou epirrubicina + ciclofosfamida)

Das 9 RS avaliadas, 7 disponibilizaram resultados de ECR que compararam esquemas incluindo antraciclinas com ou sem o uso do trastuzumabe. Nos principais eventos avaliados: sobrevida global, sobrevida livre de doença e tempo de progressão, foi possível observar melhores resultados em pacientes que utilizaram o trastuzumabe combinado com a quimioterapia comparativamente a antraciclinas isoladas para esses desfechos.

Entretanto, o risco de desenvolvimento de disfunções cardíacas faz com que o uso combinado de antraciclinas com trastuzumabe seja desaconselhado por questões de segurança.

5.4. Trastuzumabe combinado com capecitabina *versus* capecitabina

A comparação entre o esquema capecitabina + trastuzumabe *versus* capecitabina foi avaliado por apenas 1 RS (Harris et al, 2011). Nela o referido esquema foi utilizado como 2ª linha e o trastuzumabe foi utilizado na dose inicial de 8 mg/Kg e dose de manutenção de 6 mg/Kg. Os desfechos avaliados foram sobrevida global, tempo de progressão, sobrevida livre de progressão e resposta completa.

A análise estatística mostrou ganho em todos os desfechos analisados, com exceção da sobrevida global, favorável a utilização da terapia combinada com trastuzumabe.

5.5. Trastuzumabe combinado com hormonioterapia *versus* hormonioterapia

A comparação entre o esquema hormonioterapia (anastrozol) + trastuzumabe *versus* anastrozol foi avaliado por apenas 1 RS (Harris et al, 2011). O único desfecho avaliado

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

foi a resposta completa ao tratamento que demonstrou que a inclusão do trastuzumabe ao esquema terapêutico melhora a resposta completa do paciente ao tratamento.

5.6. Decisão de incorporação do medicamento trastuzumabe no SUS

O documento de Consenso do Ministério da Saúde (2004) já recomendava a revisão da tabela de medicamentos do SUS, a partir de estudos de avaliação econômica, com vistas à análise da viabilidade de incorporação de vários procedimentos, dentre estes, a associação de trastuzumabe à quimioterapia paliativa em pacientes que superexpressam HER-2.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, em maio de 2012, recomendou a incorporação da terapia com trastuzumabe no tratamento de câncer de mama inicial e avançado. Tal recomendação enfatiza as seguintes premissas: exigência de exame molecular (FISH ou CISH) para confirmação do status HER-2 em tumores com expressão imunohistoquímica com resultado de 2 a 3 cruzes; 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 protocolo clínico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012b e 2012c).

Em 26 de julho de 2012, foi publicada a Portaria SAS/MS n. 18 de 25 de julho de 2012, que estabelece a decisão de incorporar o medicamento trastuzumabe no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento do câncer de mama localmente avançado. De acordo com esta regulamentação, o medicamento trastuzumabe fica incorporado no SUS para o tratamento do câncer de mama localmente avançado, 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 cruzes; disponibilização, por parte do fabricante, de apresentações de 60mg e de 150mg do medicamento; monitoramento dos resultados clínicos da

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

utilização do medicamento, que será utilizado apenas em hospitais habilitados em oncologia, e cumprimento das diretrizes diagnósticas e terapêuticas do Ministério da Saúde. As áreas técnicas do Ministério da Saúde terão o prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar a oferta ao SUS.

Foi publicada também a Portaria SAS/MS n. 19/2012 (DOU 26/07/12) sobre a decisão de incorporar o trastuzumabe no SUS para o tratamento do câncer de mama inicial.

Futuramente será publicada, pelo Ministério da Saúde, a consulta pública sobre o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o câncer de mama, para avaliação do cumprimento dos requisitos para recebimento e utilização do medicamento trastuzumabe.

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

6. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

Este PTC buscou avaliar a eficácia e a segurança do trastuzumabe em monoterapia ou em associações para o tratamento do câncer de mama metastático.

O uso de trastuzumabe está indicado para pacientes com superexpressão do gene HER-2 e seu uso requer a confirmação do status HER-2 em tumores com expressão imunohistoquímica com resultado de 2 a 3 cruzes pelo método FISH.

Uso em monoterapia

Poucos trabalhos avaliam o uso do trastuzumabe em monoterapia e a maioria deles relata trabalhos de ensaios não randomizados de fase II. Em comparação com placebo ou observação verifica-se que o trastuzumabe apresenta melhores resultados que são, no entanto, piores que os observados nas terapias combinadas.

Uso em terapias combinadas

É recomendado o uso de trastuzumabe em combinação com paclitaxel ou docetaxel como terapia de primeira linha para mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão de HER-2.

O uso de trastuzumabe em terapia combinada com antraciclinas não é recomendado, dado o risco de efeitos cardiotóxicos.

Considerando os estudos avaliados, recomenda-se o uso do trastuzumabe no tratamento de câncer metastático com superexpressão HER-2. Ressalta-se que, conforme as recomendações do CONITEC e a publicação da Portaria SAS/MS n. 18/2012, devem ser atendidos os seguintes requisitos:,

- redução do preço;
- disponibilização, por parte do fabricante, de apresentações em pó para reconstituição, em gramaturas menores, a fim de se evitar desperdício do medicamento (como por exemplo, 60mg, 150mg);

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

- cumprimento do PCDT específico;
- monitoramento dos resultados clínicos da utilização do medicamento.

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA (AMB) e AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS). Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. **Câncer de mama: terapia endócrina e terapia alvo**. *Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar*. 2011, 15 p.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Consulta de medicamentos. Herceptin®**. Disponível em: < http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp >. Acesso em 17/07/2012.

AGÊNCIA REGULATÓRIA DE MEDICAMENTOS DA EUROPA – **European Medicines Agency (EMA)**. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/>. Acessado em 17/07/2012.

BESLIJA S., BONNETERRE J., BURSTEIN H. J., COCQUYT V., GNANT M., HEINEMANN V., JASSEM J., KOSTLER W. J., KRAINER M., MENARD S., PETIT T., PETRUZELKA L., POSSINGER K., SCHMID P., STADTMAUER E., STOCKLER M., VAN BELLE S., VOGEL C., WILCKEN N., WILTSCHKE C., ZIELINSKI C. C., ZWIERZINA H. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer**. Annals of Oncology** 20: 1771–1785, 2009.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria SAS/MS n. 18 de 25 de julho de 2012, DOU 26 de julho de 2012. DOU n. 144, 26 de julho de 2012**, página 57. Disponível em:< http://www.in.gov.br/imprensa/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=57&data=26/07/2012>. Acesso em 26 de julho de 2012.

CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION [base de dados na internet]. Disponível em http://www.york.ac.uk/crdweb. Acesso em 22/06/2012.

CHEN T., XU T., LI Y., LIANG C., CHEN J., LU S., WUA Z., WUD S. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. **Cancer Treatment Reviews** 37 (2011) 312–320.

COCHRANE LIBRARY [base de dados na Internet]. Disponível em: http://www.thecochranelibrary.com/ Acesso em 22/06/2012.

DAHABREH I. J., LINARDOU L., SIANNIS F., FOUNTZILAS G., MURRAY S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **The Oncologist** 2008; 13:620–630.

FERRUSI I. L., MARSHALL D. A., KULIN N. A., LEIGHL N. B., PHILLIPS K. A. Looking back at 10 years of trastuzumab therapy: what is the role of HER2 testing? A systematic review of health economic analyses. **J Clin Oncol**, 2007; 25:3688-93.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Safety**. Disponível em: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.htm. Acessado em: 17/07/2012.

HADDAD C. F. Trastuzumab no câncer de mama. **Femina** 2010; 38 (2 - fev.): 73-78. Disponível em: <http://www.febrasgo.org.br/arquivos/femina/Femina2010/fevereiro/Femina_v38n2/Femina_v38n2_73-78.pdf>. Acesso em 12/07/2012.

HARRIS C. A., WARD R. L., DOBBINS T. A., Drew A. K., Pearson S. The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. **Annals of Oncology** 22: 1308–1317, 2011.

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. **Protocolo de Tratamento do Câncer de Mama Metastático**. Versão eletrônica atualizada em Dezembro – 2009. Disponível em: < http://medicalsuite.einstein.br/diretrizes/oncologia/Protocolo_tratamento_mama_metastatico.pdf>. Acesso em 11/06/2012.

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Diretrizes Assistenciais. **Protocolo de Tratamento Adjuvante e Neo-adjuvante no câncer de mama**. Versão eletrônica atualizada em Fevereiro – 2009. Disponível em: <http://medicalsuite.einstein.br/diretrizes/oncologia/Protocolo_tratamento_adjuvante_neo_mama.pdf >. Acesso em 18/07/2012.

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (HTAi). **Testing for HER2 positive breast cancer. Challenge for Improvement of current conditions and practice.** Viena: Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment, 2007.58p.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA. **Estimativa 2012 Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/ Ministério da Saúde. 2011. 122p.

LEWIS R., BAGNALLA M., FORBES C., SHIRRAN E., DUFFY S., KLEIJNEN J., RIEMSMA R., ter RIET G. The clinical effectiveness of trastuzumab for breast cancer: a systematic review. **Health Technology Assessment** 2002; 6(13):1-71.

LILACS [base de dados na Internet]. Disponível em: http://lilacs.bvsalud.org/. Acessado em 22/06/2012.

MADARNAS Y., TRUDEAU M., FRANEK J. A., McCREADY D., PRITCHARD K. I., MESSERSMITH H. Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer: a systematic review. **Cancer Treatment Reviews** (2008) 34, 539– 557.

MAURI D., POLYZOS N. P., SALANTI G., PAVLIDIS N., IOANNIDIS J. P. A. Multiple-treatments meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer. **J Natl Cancer Inst** 2008;100: 1780 – 1791.

MARTINS S. J., YAMAMOTO C. A. Aspectos clínico-econômicos da quimioterapia adjuvante no câncer de mama HER-2 positivo. **Rev Assoc Med Bras** 2008; 54(6): 494-9.

MEMBERS OF THE BREAST CANCER DISEASE SITE GROUP. **The role of trastuzumab (Herceptin) in the treatment of women with HER2/ne-overexpressing metastatic breast cancer**. Madarnas Y, Tey R, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2011 Sep 15 [endorsed 2010 Jun 11]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 1-15 Version 3.

MICROMEDEX® Healthcare Series [base de dados na Internet]. **DRUGDEX® Evaluations. TRASTUZUMAB.** [capturado 11 jun. 2012] Disponível em: https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/CS/15580E/PFActionId/pf.HomePage/ssl/true.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Controle do câncer de mama.** Documento de Consenso. Secretaria de Atenção à saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV). 2004. 39p.

_____. Nota Técnica 2010. **Trastuzumabe na terapia do câncer de mama**. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Coordenação-Geral de Média e Alta Complexidade. 2010, 13p.

_____. Banco de Preços em Saúde – **BPS do Ministério de Saúde**. Disponível em:<http://saude.gov.br/banco>em 27/07/2012.

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

_____. **Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama inicial**. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC - 07. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2012b; 21p.

_____. **Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama avançado**. Relatório de Recomendação da comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC - 08. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2012c; 29p.

NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE AND HEALTH - NICE. Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer. **National Institute for Clinical Excellence**. 2002; 14p. Disponível em:< http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11445/32313/32313.pdf>. Acesso em: 12 de junho de 2012.

PUBMED [base de dados na Internet]. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez. Acesso em 22/06/2012.

PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S. A. (2011) Disponível em:< http://www.roche.com.br/fmfiles/re7196006/pdf/Bulas/Bula_Herceptin_CDS110B_prof.pdf>. Acesso em: 17/07/2012.

RAFAILIDIS P. I., KAKISI O. K., VARDAKAS K., FALAGAS M. E. Infectious complications of monoclonal antibodies used in cancer therapy. A systematic review of the evidence from randomized controlled trials. **Cancer** 2007;109:2182–9.

SPARANO J. A. Taxanes for breast cancer: an evidence-based review of randomized phase II and phase III trials. **Clinical Breast Cancer** 2000;1(1) :32-40.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol** 2011; 96(2 supl.1): 1-52.

TRIP DATABASE [base de dados na Internet]. Disponível em http://www.tripdatabase.com/index.html. Acesso em 22/06/2012.

VALABREGA G., MONTEMURRO F., AGLIETTA M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. **Ann Oncol**. 2007;18(6):977-84.

DOI: 10.13140/2.1.3630.9286

CCATES
CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

Av. Presidente Antônio Carlos 6627
tel +55 31 34096394
Faculdade de Farmácia UFMG
Dep. de Farmácia Social
Campus Pampulha 31270 901
Belo Horizonte MG Brasil

www.ccates.org.br

REBRATS
Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS
UFMG

GOVERNO
DE MINAS
SAÚDE