

Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama avançado

Julho de 2012

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 08

2012 Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie

CONTEXTO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SUMÁRIO

1.	A DOENÇA	5
2.	A TECNOLOGIA	6
3.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	9
4.	PREÇOS INTERNACIONAIS.....	27
5.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	28
6.	CONSULTA PÚBLICA.....	29
7.	DELIBERAÇÃO FINAL	33
8.	DIRETRIZES DE USO.....	34
9.	DECISÃO	35
10.	REFERÊNCIAS	36

1. A DOENÇA

O câncer (CA) de mama é o segundo câncer mais comum no mundo e o mais frequente entre as mulheres, com uma estimativa de 1.152.161 novos casos a cada ano e responsável por 411.093 de mortes por ano (Kamangar et al, 2006).

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. Sem considerar os tumores não melanótico de pele, o câncer de mama também é o mais frequente nas mulheres das regiões Sul (64/100.000), Centro-Oeste (38/100.000) e Nordeste (30/100.000), enquanto que na Região Norte é o segundo tumor mais incidente (17/100.000) (INCA, 2010). Para 2012, a estimativa é de 52.680 casos novos, o que representa uma taxa bruta de incidência 52,5 por 100 mil mulheres (INCA, 2011).

O câncer de mama apresenta um padrão bimodal no que se refere à faixa etária de ocorrência, com picos de incidência perto de idades entre 50 e 70 anos, sendo que os tumores com padrão histopatológico medular e inflamatório ocorrem mais frequentemente em mulheres mais jovens, enquanto os tumores lobulares, papilares e mucinosos têm maior incidência mais tardiamente. Os carcinomas tubulares e ductais não específicos podem ocorrer em qualquer faixa etária (Anderson et al, 2006a).

O câncer de mama também pode ser classificado de acordo com o status de receptores de estrogênio (ER) e progesterona (PR), e tal classificação tem implicação etiológica e prognóstica (Anderson et al, 2006b; Colditz et al, 2004). As taxas de incidência de tumores do subtipo ER + / PR + apresentam, no período da pós-menopausa um aumento constante, enquanto o subtipo ER - / PR + e ER - / PR - diminuem ou permanecem inalteradas com idade. O risco de ER + / PR - aumenta e o de ER - / PR + diminui na menopausa, provavelmente devido ao declínio dos níveis de estrógeno nessa fase de vida da mulher (Yasui et al, 1999).

Alguns fatores de risco relevantes para câncer de mama diferem segundo o status de receptor de estrogênio (por exemplo, a idade e o uso de reposição hormonal na pós-menopausa) e o status de receptor de progesterona (por exemplo, história reprodutiva e índice de massa corpórea após a menopausa) (Colditz et al, 2004).

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 amplificação (um número excessivo de cópias dos genes) ou a 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, e estimulação da angiogênese do tumor (Hortobagyi 2005).

Portanto, mulheres com câncer de mama com amplificação ou superexpressão do HER2 apresentam tumores pouco diferenciados, com alta taxa de proliferação, maior incidência de linfonodos axilares positivos, diminuição na expressão de receptores de estrógeno e progesterona das células tumorais (Hortobagyi 2005) e, consequentemente, associação a maior risco de recidiva da doença e menor chance de sobrevida global (Slamon et al 1987).

O curso clínico do câncer de mama metastático é variável, sendo que essa heterogeneidade se deve às grandes variações na taxa de crescimento do tumor e na capacidade de resposta à terapia sistêmica (Hortobagyi 1998).

Melhora na sobrevida tem sido observada com os tratamentos de primeira linha em pacientes com câncer de mama metastático (Greenberg et al 1996; Bergh et al, 2001).

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). Entretanto, resposta completa é obtida em apenas 10% a 20% das pacientes com câncer de mama metastático. Aproximadamente 18% permanecem livres de doença por mais de cinco anos após o tratamento com doxorrubicina e esquemas quimioterápicos baseados em agentes alquilantes e, em alguns casos, mais de 10% podem permanecer livres de doença por períodos superiores a 20 anos. A probabilidade de resposta completa e maior sobrevida aumentam em mulheres mais jovens, no período da pré-menopausa, com menor carga tumoral, e um melhor status de desempenho. A duração da resposta completa induzida pela quimioterapia além de influenciar a sobrevida também prevê a duração da sobrevida após episódio de recidiva da doença metastática. (Pusztai et al, 1999).

2. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Nome do princípio ativo: Trastuzumabe

Nome comercial: Herceptin®

Indicação aprovada na Anvisa:

Câncer de Mama Inicial:

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

Câncer de Mama Metastático:

Herceptin® (trastuzumabe) é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático que apresentam tumores com superexpressão do HER2:

- a) como monoterapia para o tratamento daqueles pacientes que receberam um ou mais tratamentos de quimioterapia para suas doenças metastáticas;
- b) em combinação com paclitaxel ou docetaxel para o tratamento daqueles pacientes que não receberam quimioterapia para suas doenças metastáticas.

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

Data de expiração da patente: 16/11/2013

Contraindicações: hipersensibilidade conhecida ao trastuzumabe ou a qualquer outro componente da fórmula⁹.

Eventos adversos: O fabricante apresenta, na bula do medicamento, os eventos adversos observados em um ano de seguimento em um estudo randomizado para pacientes com câncer de mama inicial HER2 positivo: Distúrbios músculo-esquelético e do tecido conectivo: Artralgia* (8%), Lombalgia* (5%), Dor nas extremidades (4%), Mialgia* (4%), Dor óssea (3%), Dor no ombro (2%), Dor na parede do tórax (2%), Espasmos musculares* (3%), Dor músculo-esquelética (1%); Infecções e infestações: Nasofaringite* (8%), Influenza* (4%), Infecção do trato respiratório superior* (3%), Infecção do trato urinário (2%), Rinite (2%), Sinusite (2%), Cistite (1%), Faringite (1%), Bronquite (1%), Herpes zoster (1%); Distúrbios gerais e condições do local de administração: Fadiga* (8%), Edema periférico (5%), Pirexia* (6%), Astenia* (4%), Calafrios* (5%), Dor torácica (3%), Sintomas semelhantes à gripe (2%), Edema (1%), Desconforto torácico (1%); Distúrbios gastrointestinais: Diarreia* (7%), Náusea (6%), Vômito (3%), Dor abdominal (2%), Constipação (2%), Dor abdominal superior (2%), Dispepsia (2%), Gastrite (1%), Estomatite (2%); Distúrbios do Sistema Nervoso: Cefaléia* (10%), Tontura* (4%), Parestesia (2%), Vertigem (1%); Distúrbios vasculares: Fogachos (6%), Hipertensão (4%), Linfedema (3%); Pele e tecido subcutâneo: Erupção cutânea* (4%), Prurido (2%), Distúrbio ungueal* (3%), Onicorrexia (2%), Eritema (1%); Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: Tosse* (5%), Dispnéia (3%), Dor faringolaríngea (2%), Dispnéia aos esforços (1%), Rinorréia (1%), Epistaxe (1%), Dor

torácica (1%); Psiquiátricos: Insônia (3%), Depressão (3%), Ansiedade (2%); Distúrbios cardíacos: Palpitações* (3%), Insuficiência Cardíaca Congestiva (2%), Taquicardia (1%); Investigações: Diminuição da fração de ejeção (3%), Aumento do peso (2%); Distúrbios renal e urinário: Disúria (1%). *Segundo o fabricante, eventos adversos que foram reportados com incidência maior (> 2% de diferença) no grupo Herceptin® (trastuzumabe) comparado ao grupo de observação e portanto, podem ser atribuíveis ao Herceptin® (trastuzumabe)⁹.

Além dos eventos adversos relatados, o fabricante complementa com informações sobre sintomas infusionais: *Durante a primeira infusão com Herceptin® (trastuzumabe), calafrios e/ou febre são observados comumente nos pacientes. Outros sinais e/ou sintomas podem incluir náusea, vômito, dor, tremores, cefaléia, tosse, vertigem, exantema, astenia e hipertensão. Estes sintomas são usualmente de gravidade leve a moderada, e ocorrem infreqüentemente em infusões subseqüentes de Herceptin® (trastuzumabe). Estes sintomas podem ser tratados com analgésico/antipirético como meperidina ou paracetamol, ou um anti-histamínico como a difenidramina. Algumas reações infusionais adversas do Herceptin® (trastuzumabe) que incluem dispnéia, hipotensão, sibilância, vertigem, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e insuficiência respiratória podem ser graves e potencialmente fatais. Informa sobre reação de hipersensibilidade: Reações anafilactóides foram observadas em casos isolados⁹.*

A descrição sobre a toxicidade cardíaca informa: *Sinais e sintomas de disfunção cardíaca, tais como dispnéia, ortopnéia, exacerbação da tosse, edema pulmonar, galope S3, ou redução na fração de ejeção, foram observados em pacientes tratados com Herceptin® (trastuzumabe). Para a monoterapia com Herceptin® (trastuzumabe) o índice foi de 6% - 9%. O índice mais elevado de disfunção cardíaca foi observado em pacientes tratados com Herceptin® (trastuzumabe) + antraciclina/ciclofosfamida (27% - 28%), que foi significativamente mais elevado do que o índice relatado para os pacientes do subgrupo tratado somente com antraciclina/ ciclofosfamida (7% - 10%). Em outro estudo com monitoração prospectiva da função cardíaca, a incidência de insuficiência cardíaca sintomática foi de 2,2% em pacientes recebendo Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel, comparado com 0% nas pacientes recebendo docetaxel isoladamente. No estudo HERA, insuficiência cardíaca NYHA classe III-IV foi observada em 0,6% dos pacientes no braço que recebeu Herceptin® (trastuzumabe) um ano. Como a meia-vida terminal média do Herceptin® (trastuzumabe) é 28,5 dias (intervalo de confiança de 95%, 25,5 a 32,8 dias), o trastuzumabe pode persistir na circulação por mais de 20 semanas (intervalo de confiança de 95%, 18 a 24 semanas) após o término do tratamento. Uma vez que o uso de uma antraciclina durante este período pode possivelmente estar associado com um risco aumentado de*

disfunção cardíaca, uma avaliação completa dos riscos versus os benefícios potenciais é recomendada, além de cuidadoso monitoramento cardíaco⁹.

São informados ainda aspectos sobre toxicidade hematológica (*leucopenia Grau III segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), trombocitopenia e anemia, neutropenia grau 3 / 4 de acordo com os critérios NCI-CTC e neutropenia febril/septicemia neutropênica*), toxicidade hepática grau III e IV, além de reações adversas graves em pelo menos um paciente tratado com Herceptin[®] (trastuzumabe) isolado ou em combinação com quimioterapia em estudos clínicos, como: *Todo o corpo: reação de hipersensibilidade, anafilaxia e choque anafilático, ataxia, sepse, calafrios e febre, astenia, tremores, cefaléia, paresia, dor no tórax, fadiga; Cardiovascular: cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, piora da insuficiência cardíaca congestiva, diminuição na fração de ejeção, hipotensão, derrame pericárdico, bradicardia, distúrbio cerebrovascular; Digestivo: hepatite, diarreia, náusea e vômito; Hematológico e linfático: leucemia, neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia; Infecções: celulite, erisipela; Respiratório: broncoespasmo, dificuldade respiratória, edema pulmonar agudo, insuficiência respiratória e Pele e anexos: exantema⁹.*

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

3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS:

Demandante: Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) do Ministério da Saúde.

ESTUDO: Revisão Sistemática de Anticorpos Monoclonais para o Tratamento do Câncer de Mama Metastático - Centro Cochrane do Brasil

FONTE DE FOMENTO: Ministério da Saúde do Brasil. Edital CNPq número Edital CNPq 67, processo número 559283/2009-1.

OBJETIVOS

1. Avaliar se o trastuzumabe é eficaz e seguro no tratamento do câncer de mama avançado metastático em relação aos protocolos atuais de terapia.

MÉTODOS

Critérios para inclusão dos estudos:

Tipos de estudos

Apenas ensaios clínicos randomizados, publicados ou não, foram incluídos, não se levando em conta o idioma, e, no caso dos estudos publicados, seu formato, se em artigo, resumo ou anais de congresso foram considerados para inclusão.

Tipos de pacientes

Pacientes, independente da idade, com câncer de mama avançado e metastático expressando HER-2.

Tipos de intervenção

Trastuzumabe

Todas as comparações que incluíam o trastuzumabe no grupo experimental, independente do esquema utilizado, foram consideradas. Como o objetivo desta revisão sistemática é avaliar se o trastuzumabe é eficaz no tratamento do câncer de mama metastático, estudos que compararam esquemas quimioterápicos em que os dois braços tinham trastuzumabe não foram incluídos. Assim, estudos que compararam quimioterápico associado a trastuzumabe com trastuzumabe isoladamente não foram incluídos.

Tipos de desfecho

- Mortalidade por todas as causas
- Mortalidade específica, isto é mortalidade devida câncer de mama;
- Proporção de recorrência ou surgimento de metástases à distância após 1, 2, 3, 4 e 5 anos;
- Resposta tumoral completa definida como desaparecimento do tumor;
- Resposta parcial definida pela diminuição de 30% ou 50% no tamanho do tumor 1;
- Progressão da doença definida como aumento do tamanho do tumor acima de 20% ou 25%;
- Incidência de todos os tipos de eventos adversos;
- Incidência de toxicidade dos graus 3 ou 4;

- Qualidade de vida;
- Necessidade para admissão hospitalar e de apoio de enfermagem;
- Análise de custos.

Estratégias para identificação e seleção dos estudos:

Ampla busca em várias bases de dados eletrônicas foi realizada no sentido de identificar todos os ensaios clínicos randômicos relevantes.

Não houve restrição a idiomas. Estudos publicados ou não foram considerados como elegíveis.

Na pesquisa dos estudos foram utilizadas as seguintes fontes e estratégias

Os seguintes bancos de dados eletrônicos foram considerados:

- Cochrane of Controlled Trials Register (CENTRAL the Cochrane Library Vol 4, 2010)
- PubMed (1966 - janeiro de 2011)
- EMBASE (1980 – janeiro de 2011)
- Referências dos ensaios clínicos identificados e de artigos de revisão foram escrutinadas para localização de estudos adicionais não localizados pelas bases de dados.

Estratégia para seleção dos estudos

Resumos de cada citação localizada pelas bases de dados eletrônicas foram lidos e a versão integral dos estudos potencialmente elegíveis foi obtida por meio do Portal Capes ou por meio da BVS.

- Definição de resposta parcial ou progressão de doença pode variar entre os ensaios clínicos dependendo do critério adotado, se o da WHO (1979) ou RECIST (Therasse 2000).

Para ser incluído era necessário que o estudo fosse um ensaio clínico randomizado e tivesse em um dos braços de intervenção um anticorpo monoclonal e analisasse pelo menos um dos desfechos acima descritos.

Cada estudo foi avaliado de forma independente por dois revisores para determinar se preenchia ou não os critérios de inclusão. Discordâncias sobre a elegibilidade do estudo foram resolvidas por discussão. Os motivos para exclusão de qualquer estudo foram anotados.

Avaliação da qualidade metodológica e risco de vieses.

Dois revisores independentes avaliaram a qualidade metodológica de cada estudo de acordo com os critérios adotados pelo manual da Cochrane, que os avalia a partir de cinco itens:

- Método de gerar alocação
- Método de manter em segredo a alocação
- Método de cegamento
- Dados sobre resultados incompletos
- Possibilidade de relatos seletivos

Quaisquer discrepâncias foram resolvidas por meio de consenso após consulta à fonte de dados original para confirmar se as informações estavam corretas.

Avaliação da qualidade foi utilizada para análise de sensibilidade e não como um critério de exclusão.

Coleta de dados

Os dados foram coletados e verificados duas vezes de forma independente, visando a evitar possíveis erros no procedimento. Usou-se um formulário específico para as informações relevantes, colhendo-se os seguintes dados fundamentais:

MÉTODOS: questão de pesquisa; processo de randomização, ocultação de alocação, duração do tratamento e período de acompanhamento, avaliação cega dos desfechos primários, avaliação inicial dos resultados primários e confiáveis dos principais desfechos, proteção contra a contaminação. Ambiente (local de atendimento, status acadêmico, país), unidade de randomização, unidade de análise, cálculo da amostra.

PARTICIPANTES: Os critérios de inclusão, critérios de exclusão, sexo, gravidade da doença. Proporção de pacientes elegíveis (ou unidades de alocação), número de pacientes incluídos no estudo, razões para a retirada do estudo.

INTERVENÇÕES: Dose, duração do tratamento e co-intervenções.

RESULTADOS: Os desfechos primários e secundários, quaisquer outros resultados avaliados, outros eventos, o comprimento de follow-up, a qualidade do relato dos resultados.

NOTAS: As fontes de financiamento, aprovação ética, conflito de interesse dos autores.

Lidando com a ausência de informações de dados dos artigos originais

No caso de publicações em duplicatas, o objetivo foi colher o máximo de informações pela avaliação simultânea de todos os dados disponíveis nas publicações, sem excluir nenhuma. Em caso de dúvida, a publicação original (geralmente a versão mais antiga) foi usada como prioridade.

Síntese dos dados

Os resultados foram apresentados em subgrupos de acordo com a duração do tratamento (6, 12, 24, 36, 48, 60 semanas ou mais) na fase randomizada do estudo. Dados dicotômicos foram analisados com base no risco relativo com intervalo de confiança usando o modelo fixo. Dados contínuos foram analisados por meio de diferença de média ponderada com intervalo de confiança pelo modelo fixo.

Meta-análises só foram realizadas se dois ou mais estudos avaliassem um mesmo desfecho. Quando apenas um estudo era incluído, então os resultados eram convertidos em risco relativo ou diferença de média ponderal com respectivos intervalos de confiança. Nas comparações que apresentavam significância estatística, diferença de risco e o intervalo de confiança foram calculados para obtenção do número necessário para tratar (NNT).

A pesquisa de viés de publicação foi realizada usando o gráfico de funil (Higgins 2009).

Lidando com a heterogeneidade

Em caso de heterogeneidade substancial clínica ou metodológica ou estatística, os resultados dos estudos foram planejados para não serem combinados em uma meta-análise. Heterogeneidade foi identificada por inspeção visual dos gráficos, por teste de qui-quadrado para heterogeneidade, usando como ponto de corte de significância 0,1, tendo em vista o baixo poder de tais testes.

Quantificação da heterogeneidade também foi analisada com I², que varia de 0% a 100%, incluindo o intervalo de confiança de 95% (Higgins 2009). O I² demonstra o percentual da variação total entre os estudos devido à heterogeneidade e foi utilizado para avaliar a consistência das provas. É considerada heterogeneidade estatisticamente significativa quando o I² é maior que 50% e o valor de p é menor do que 0,10 (<10%). Quando o valor do I² está entre 25% e 50% sugere heterogeneidade relevante, mas não significativa (Higgins 2009).

Diante de heterogeneidade considerável, buscou-se determinar possíveis motivos para sua ocorrência, examinando-se as características individuais de estudo.

Análise de sensibilidade

Resultados

Características dos estudos incluídos

A busca na literatura resultou em 855 referências no EMBASE e 313 no PubMed. Três ensaios clínicos randomizados foram incluídos (Gasparini et al, 2010; Marty et al, 2005; Slamon et al, 2001).

O estudo de Slamon et al (2001) foi um estudo multicêntrico internacional que analisou 938 mulheres com câncer de mama metastático HER2-positivo sem quimioterapia prévia, que foram randomizadas em quatro grupos:

- Grupo 1: Antraciclinas (doxorrubicina na dose de 60 mg por metro quadrado de área superfície corporal ou epirrubicina na dose de 75 mg por metro quadrado) associada à ciclofosfamida na dose de 600 mg por metro quadrado de área de superfície corporal mais trastuzumabe (dose inicial 4 mg/kg IV, então 2 mg/kg IV nos dias 8 e 15 e depois semanalmente até progressão da doença).
- Grupo 2: Antraciclina (doxorrubicina na dose de 60 mg por metro quadrado de área superfície corporal ou epirrubicina na dose de 75 mg por metro quadrado) associada à ciclofosfamida na dose de 600 mg por metro quadrado de área de superfície corporal.
- Grupo 3: trastuzumabe (dose inicial 4 mg/kg IV, então 2 mg/kg IV nos dias 8 e 15 e depois semanalmente até progressão da doença) mais paclitaxel na dose de 175 mg por metro quadrado de área de superfície corporal.
- Grupo 4: Paclitaxel na dose de 175 mg por metro quadrado de área de superfície corporal.

Na descrição do estudo não há informações quanto aos métodos de geração da randomização e nem como foi mantido o segredo da alocação. O estudo foi não cego.

Os desfechos mais relevantes foram apresentados, e os autores descrevem o número e a razão das perdas de seguimento. O estudo contou com patrocínio da indústria farmacêutica.

O estudo de Marty et al (2005) foi um estudo multicêntrico europeu que envolveu onze países europeus e a Austrália e analisou 186 mulheres entre 18 e 70 anos com câncer de mama avançado HER2 positivo. As pacientes foram randomizadas em dois grupos: um grupo recebeu trastuzumabe (dose inicial de 4 mg/kg IV, então 2 mg/kg IV) associado a Docetaxel na dose de 100 mg/m² cada 3 semanas por seis ciclos, e outro que recebeu apenas Docetaxel na dose de 100 mg/m² cada 3 semanas por seis ciclos.

A randomização foi realizada por blocos de países, mas não há descrição de como foi mantido o segredo de alocação e o estudo foi descrito como não cego. Os

desfechos mais relevantes foram apresentados, e os autores descrevem o número e a razão das perdas de seguimento. O estudo contou com patrocínio da indústria farmacêutica.

O estudo de Gasparini et al 2010 é um estudo multicêntrico italiano com a inclusão de 123 mulheres com câncer de mama metastático HER positivo sem tratamento prévio que foram randomizadas em dois grupos: um recebeu Trastuzumabe dose inicial de 4 mg/kg IV, então 2 mg/kg IV mais paclitaxel na dose de 80 mg/m² por semana e outro somente paclitaxel na dose de 80 mg/m².

Inexiste descrição da geração da randomização. O controle da randomização foi realizado por um grupo independente por meio de envelopes codificados; não há descrição do cegamento das avaliações. O estudo foi financiado pela Roche.

RESPOSTA COMPLETA

Na avaliação da resposta completa foram incluídos três estudos (Gasparini et al, 2010; Marty et al, 2005; Slamon et al, 2001). A resposta completa foi obtida em 27 pacientes de 244 (11,1%) tratados com trastuzumabe associado a taxano comparado a 12 de 248 (4,8%) que receberam apenas taxano, resultando numa diferença de risco de 6% (IC95% de 2% a 10%; P = 0,007; I² = 0%; Figura 1) e a chance de se obter a resposta com o trastuzumabe (IC95% de 1,10 e 4,02, P = 0,02; I² = 0%; Figura 2), que foram estatisticamente significativas nas duas análises. O NNT nesta comparação foi de 16, isto é, são necessários tratar 16 pacientes com trastuzumabe associado a taxano para se obter uma resposta completa.

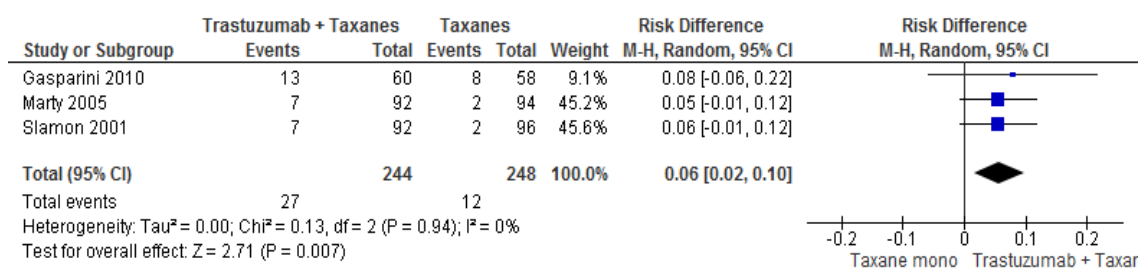


Figura 1 – Gráfico de metanálise da comparação do trastuzumabe mais taxano versus taxano isoladamente na avaliação da resposta completa no tratamento do câncer de mama metastático. Análise por meio de diferença de risco com intervalo de confiança de três ensaios clínicos randomizados. Como o losango não inclui a linha vertical correspondente ao zero significa que nesta comparação a diferença de risco foi estatisticamente significativa, e como o I² foi 0%, então a meta-análise rejeita a hipótese de heterogeneidade.

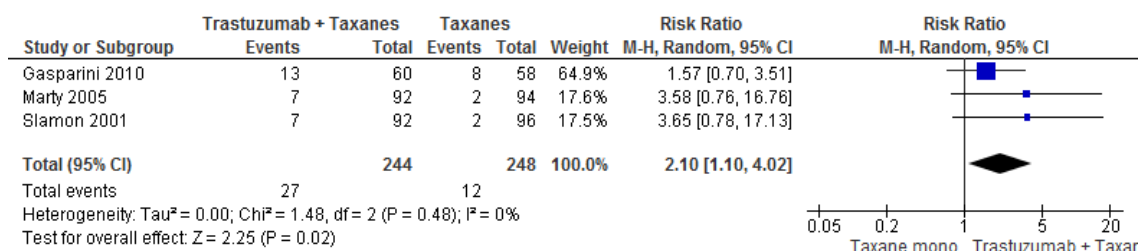


Figura 2 - Gráfico de meta-análise da comparação do trastuzumabe mais taxano versus taxano isoladamente na avaliação da resposta completa no tratamento do câncer de mama metastático. Análise por meio de risco relativo com intervalo de confiança de três ensaios clínicos randomizados. Como o losango não inclui a linha vertical correspondente a 1 significa que esta comparação foi estatisticamente significativa, e como o I2 foi 0%, então a meta-análise rejeita a hipótese de heterogeneidade.

RESPOSTA PARCIAL

Na avaliação da resposta parcial foram incluídos três estudos (Gasparini et al, 2010; Marty et al, 2005; Slamon et al, 2001). A resposta parcial foi obtida em 117 pacientes de 244 tratados com trastuzumabe associado a taxano comparado a 71 de 248 que receberam apenas taxano, resultando numa diferença de risco de 19% (IC95% de 11% a 27%; P = 0,00001; I2 = 0%; Figura 3), e a chance de se obter resposta parcial foi 1,66 maior com o trastuzumabe associado a taxano (IC95% de 1,32 a 2,09, P = 0,0001; I2 = 46%; Figura 4), sendo ambas as análises estatisticamente significativas, mas houve heterogeneidade significativa na análise feita pelo risco relativo. O NNT nesta comparação foi de 5, isto é, são necessários tratar cinco pacientes com trastuzumabe associado a taxano para se obter uma resposta parcial.

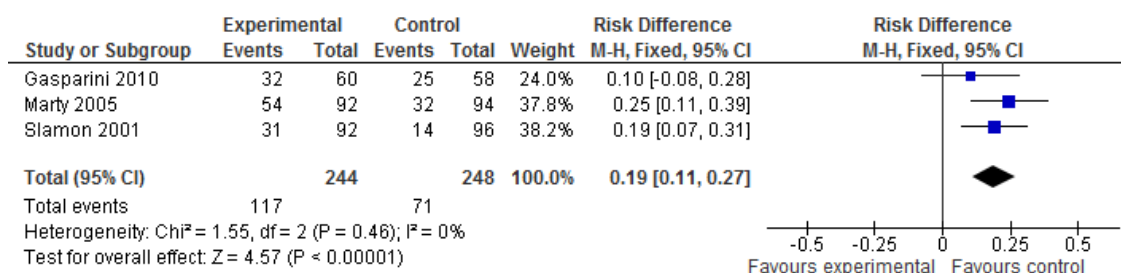


Figura 3 - Gráfico de meta-análise da comparação do trastuzumabe mais taxano versus taxano isoladamente na avaliação da resposta parcial no tratamento do câncer de mama metastático. Análise por meio de diferença de risco com intervalo de confiança de três ensaios clínicos randomizados. Como o losango não inclui a linha vertical correspondente a zero significa que esta comparação foi estatisticamente significativa e como o I2 foi 0%, então a meta-análise rejeita a hipótese de heterogeneidade.

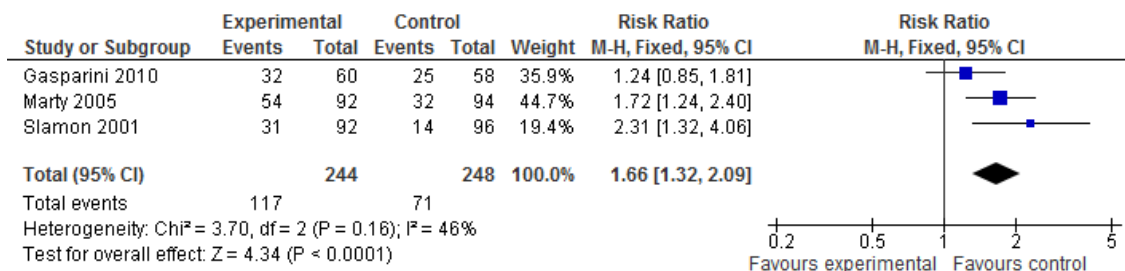


Figura 4 - Gráfico de meta-análise da comparação do trastuzumabe mais taxano versus taxano isoladamente na avaliação da resposta parcial no tratamento do câncer de mama metastático. Análise por meio de risco relativo com intervalo de confiança de três ensaios clínicos randomizados. Como o losango não inclui a linha vertical correspondente a 1 significa que esta comparação foi estatisticamente significativa e como o I² foi 46%, então a metanálise apresenta relevante heterogeneidade.

PROGRESSÃO DA DOENÇA

Apenas um estudo analisou progressão da doença (Gasparini et al, 2010). A doença progrediu em 4 pacientes de 60 tratados com trastuzumabe associado a taxano comparado a 11 de 58 tratados apenas com taxano, resultando numa diferença de risco de 12% (IC95% de 0% a 24%) e risco relativo de 0,35 (IC95% de 0,12 e 1,04; figuras 5 e 6).

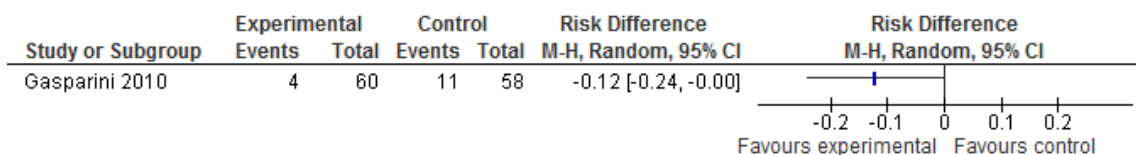


Figura 5 - Gráfico de meta-análise da comparação do trastuzumabe mais taxano versus taxano isoladamente na avaliação da progressão da doença no tratamento do câncer de mama metastático. Análise por meio de diferença de risco com intervalo de confiança de um ensaio clínico randomizado. Como o losango não inclui a linha vertical correspondente a zero significa que esta comparação foi estatisticamente significativa favorável ao tratamento associado.

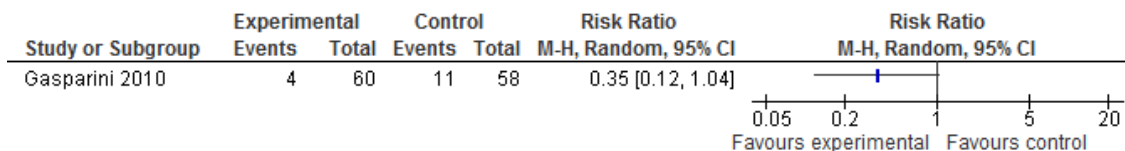


Figura 6 - Gráfico de meta-análise da comparação do trastuzumabe mais taxano versus taxano isoladamente na avaliação da progressão da doença no tratamento do câncer de mama metastático. Análise por meio de risco relativo com intervalo de confiança de um ensaio clínico randomizado. Como o losango inclui a linha vertical correspondente a 1 significa que esta comparação não foi estatisticamente significativa.

Resposta global (resposta completa + resposta parcial)

Na avaliação da resposta global (soma das respostas completa e parcial) foram incluídos três estudos (Gasparini et al, 2010; Marty et al, 2005; Slamon et al, 2001). A resposta global foi obtida em 144 pacientes de 244 tratados com trastuzumabe associado a taxano comparado a 83 de 248 tratados apenas com taxano, resultando numa diferença de risco de 25% (IC95% de 17% a 33%; P = 0,00001; I2 = 0%; Figura 7) e a chance de se obter a resposta foi 1,73 maior com o trastuzumabe associado a taxano (IC95% de 1,22 a 2,46, P = 0,002; I2 = 68%; Figura 8), e ambas as análises foram estatisticamente significativas, mas houve heterogeneidade significativa. O estudo de Gasparini et al (2010), ao contrário dos outros três estudos, não apresentou diferença estatisticamente significativa e esteve associado a uma menor taxa de resposta (18%).

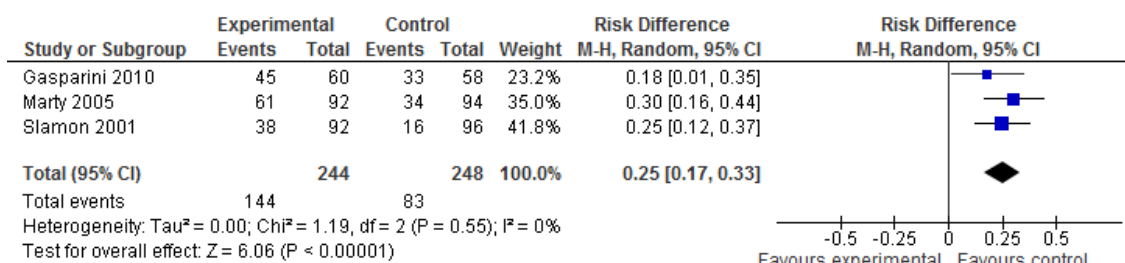


Figura 7 - Gráfico de meta-análise da comparação do trastuzumabe mais taxano versus taxano isoladamente na avaliação da resposta global no tratamento do câncer de mama metastático. Análise por meio de diferença de risco com intervalo de confiança de três ensaios clínicos randomizados. Como o losango não inclui a linha vertical correspondente a zero significa que esta comparação foi estatisticamente significativa favorável ao tratamento associado. O I2 igual a zero rejeita a hipótese de heterogeneidade.

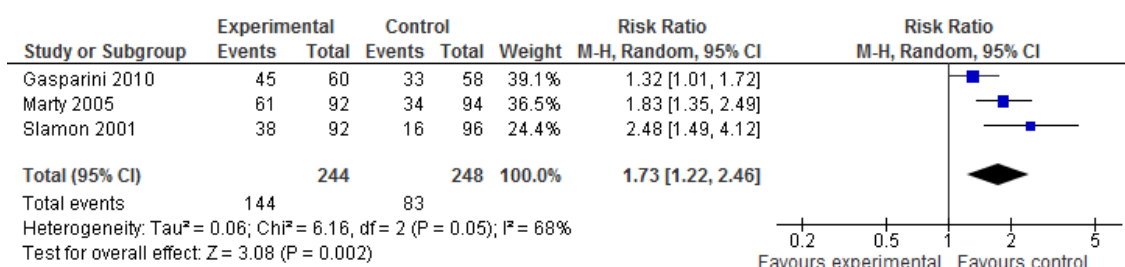


Figura 8 - Gráfico de meta-análise da comparação do trastuzumabe mais taxano versus taxano isoladamente na avaliação da resposta global no tratamento do câncer de mama metastático. Análise por meio de risco relativo com intervalo de confiança de três ensaios clínicos randomizados. Como o losango não inclui a linha vertical correspondente a 1 significa que esta comparação foi estatisticamente significativa favorável ao tratamento associado. O I2 igual a 68 indica importante heterogeneidade.

Sobrevida livre de progressão

Apenas o estudo de Marty et al (2005) avaliou a sobrevida livre de progressão, ao término de seguimento não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre as duas modalidades terapêuticas (figuras 9 e 10).

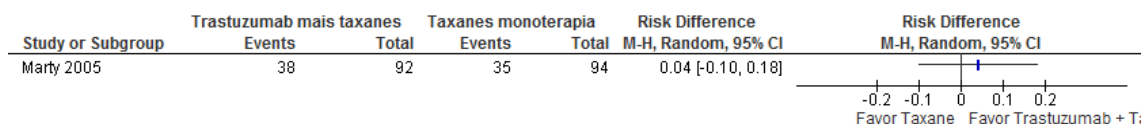


Figura 9 - Gráfico de meta-análise da comparação do trastuzumabe mais taxano versus taxano isoladamente na avaliação da progressão da doença no tratamento do câncer de mama metastático. Análise por meio de diferença de risco com intervalo de confiança de um ensaio clínico randomizado. Como o losango inclui a linha vertical correspondente a zero significa que nesta comparação não houve significância estatística.

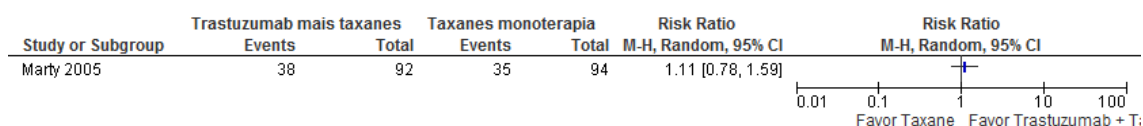


Figura 10 - Gráfico de meta-análise da comparação do trastuzumabe mais taxano versus taxano isoladamente na avaliação da progressão da doença no tratamento do câncer de mama metastático. Análise por meio de risco relativo com intervalo de confiança de um ensaio clínico randomizado. Como o losango inclui a linha vertical correspondente a 1 significa que nesta comparação não houve significância estatística.

Sobrevida global

Não foi possível realizar metanálises para avaliação da sobrevida global.

No estudo de Marty et al (2005), foi observada uma superioridade estatisticamente significativa ($P < \text{ou} = 0,0325$) na sobrevida global entre os pacientes que receberam trastuzumabe e docetaxel, em comparação com docetaxel apenas. A mediana de sobrevida estimada foi de 31,2 meses para o trastuzumabe associado a docetaxel em comparação a 22,7 meses para quem recebeu docetaxel apenas.

No estudo de Slamon et al (2001), a mediana de sobrevida entre pacientes que receberam trastuzumabe associado a paclitaxel foi de 22,1 meses e entre os que receberam apenas paclitaxel foi de 18,4 meses, resultando risco relativo de morte de 0,80 (IC95% a 1,11).

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, onicopatia, eritema, lacrimejamento, epistaxe.

Os eventos adversos estão descritos na tabela abaixo.

Tabela – Resultados sobre eventos adversos.

Tipo de evento	Número de estudos	Trastuzumabe mais taxanes		Taxanes monoterapia		Risco relativo (intervalo de confiança)
		Eventos	Total	Eventos	Total	
Dor abdominal	1	31	91	21	95	1,54 (0,96 a 2,47)
Astenia	3	164	246	136	249	1,23 (0,98 a 1,54)
Dor lombar	1	33	91	29	95	1,19 (0,79, 1,79)
Dor torácica	1	27	91	26	95	1,08 (0,69, 1,71)
Calafrios	1	38	91	4	95	9,92 (3,69, 26,67)
Febre	3	92	246	50	249	1,87 (1,39, 2,51)
Cefaléia	2	54	183	45	189	1,25 (0,89, 1,74)
Infecção	2	44	154	27	155	1,69 (1,15, 2,50)
Dor	1	55	91	58	95	0,99 (0,79, 1,25)
Insuficiência cardíaca	1	12	91	1	95	12,53 (1,66, 94,40)
Anorexia	2	44	183	28	189	1,62 (1,06, 2,49)
Constipação	2	50	183	49	189	1,05 (0,75, 1,48)
Diarréia	3	41	246	82	249	1,30 (1,03, 1,63)
Náusea	3	117	246	108	249	1,10 (0,90, 1,33)
Vômito	3	76	246	62	249	1,25 (0,94, 1,67)

Tipo de evento	Número de estudos	Trastuzumabe mais taxanes		Taxanes monoterapia		Risco relativo (intervalo de confiança)
		Eventos	Total	Eventos	Total	
Artralgia	2	61	183	40	189	1.58 (1.12, 2.22)
Neutropenia	1	8	63	4	60	1,90 (060, 6,00)
Mialgia	2	62	183	60	189	1.07 (0.08, 1.43)
Parestesia	3	137	246	111	249	1.20 (0.98, 1.48)
Tosse	2	46	154	26	155	1.83 (1.21, 2.76)
Dispnéia	2	35	154	31	155	1.14 (0.74, 1.73)
Faringite	1	20	95	13	95	1.54 (0.81, 2.91)
Alopécia	3	181	248	163	249	1.10 (0.97, 1.23)
Rash	3	74	246	36	249	2.09 (1.47, 2.99)
Edema	2	73	155	45	154	1,86 (0.69, 4,97)
Onicopatia	1	19	63	6	60	3.02 (1.29, 7.04)
Hepatotoxicidade	1	6	63	3	60	1.90 (0.50, 7.27)
Eritema	1	23	92	11	94	2.14 (1.11, 4.13)
Lacrimajando	1	21	92	10	94	2.15 (1.07, 4.30)
Epistaxe	1	20	92	5	94	4.09 (1.60, 10.43)

Tipo de evento	Número de estudos	Trastuzumabe mais taxanes		Taxanes monoterapia		Risco relativo (intervalo de confiança)
		Eventos	Total	Eventos	Total	
Estomatite	1	9	91	7	95	1.34 (0.52, 3.45)
Mucosite	2	37	155	34	154	1.08 (0.72, 1.63)
Anemia	1	13	91	10	95	1.36 (0.63, 2.94)
Leucopenia	2	54	144	16	150	8.61 (0.05, 1469,67)

Trastuzumabe mais antraciclina com ou sem ciclofosfamida *versus* antraciclina com ou sem ciclofosfamida sem trastuzumabe

O estudo de Slamon et al (2001) avaliou trastuzumabe associado à antraciclina com ou sem ciclofosfamida ou paclitaxel em relação a antraciclina com ou sem ciclofosfamida ou paclitaxel apenas. A adição de trastuzumabe esteve associada a uma taxa significativamente menor de morte em um ano (22% versus 33% no grupo quimioterapia, P = 0,008). A mediana de sobrevida foi de 25,1 meses no grupo que recebeu quimioterapia associada ao trastuzumabe em comparação a 20,3 meses no grupo que recebeu quimioterapia sem trastuzumabe. As respostas completa, parcial e global (resposta completa mais resposta parcial) foram estatisticamente maiores no grupo da quimioterapia trastuzumabe, quando comparadas com as obtidas com a quimioterapia sem trastuzumabe.

A adição da ciclofosfamida ao esquema com antraciclina não resultou em melhor resposta, não sendo constatada melhora estatisticamente significativa nas respostas completa e parcial, mas na resposta global foi constatada significância estatística. A mediana de sobrevida entre os pacientes recebendo trastuzumabe mais antraciclina e ciclofosfamida foi de 26,8 meses e no grupo sem trastuzumabe foi de 21,4 meses (p=0,16), resultando num risco de morte de 0,82 (IC95% 0,61 a 1,09), não estatisticamente significativo. O Quadro 1 resume os números obtidos:

Quadro 1 – Trastuzumabe associado à antraciclina *versus* antraciclina isolada e associada à ciclofosfamida

Trastuzumab associado à antraciclina versus antraciclina									
Desfecho	Trastuzumab + quimioterapia			Quimioterapia			Diferença de risco (%)	Risco relativo (Randômico)	NNT
	Eventos	Total	Taxa (%)	Eventos	Total	Taxa (%)			
Resposta completa	18	235	7,7	8	234	3,4	4,24	2,24 (0,99 a 5,55)	24
Resposta parcial	100	235	42,6	66	234	28,2	14,35	1,51 (1,17 a 1,94)	7
Resposta global	118	235	50,2	74	234	31,6	18,59	1,59 (1,26 a 1,99)	5

Trastuzumab associado à antraciclina mais ciclofosfamida versus antraciclina									
Desfecho	Trastuzumab + antraciclina + ciclofosfamida			Antraciclina + ciclofosfamida			Diferença de risco	Risco relativo Randômico (IC 95%)	NNT
	Eventos	Total	Taxa	Eventos	Total	Taxa			
Resposta completa	11	143	7,7	6	138	4,3	3,34	1,77(0,67 a 4,65)	30
Resposta parcial	69	143	48,3	52	138	37,7	10,57	1,28 (0,97 a 1,68)	9
Resposta global	80	143	55,9	24	138	17,4	38,55	3,22 (2,17 a 4,76)	3

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática procurou avaliar a eficácia e segurança do uso do trastuzumabe no tratamento do câncer de mama metastático em tumores que expressam HER-2, comparando com outros esquemas quimioterápicos sem trastuzumabe. Conseguiu-se identificar três ensaios clínicos randomizados que avaliavam se o trastuzumabe resultava em benefício quando comparado com esquemas quimioterápicos sem trastuzumabe.

Sobre os estudos incluídos, comenta-se:

Qualidade metodológica dos estudos – a maioria dos estudos não fornece detalhes dos métodos de randomização e os cuidados para se evitar vieses de seleção. Além disso, todos os estudos tinham potenciais conflitos de interesse entre autores, em especial o financiamento dos estudos pela indústria farmacêutica. Evidências de vieses com resultados favoráveis a medicamento testado em estudos financiados pela indústria farmacêutica é maior do que estudos em que não há potenciais conflitos de interesse entre os autores e a indústria (Kjaergard et al, 2002; Lexchin et al, 2003; Bhandari et al, 2004; Ridker et al; 2006).

Quantidade de estudos: Apenas três ensaios clínicos randomizados preencheram os critérios de inclusão. Como o objetivo desta revisão sistemática não era avaliar qual o melhor esquema quimioterápico para o câncer de mama metastático com super-expressão HER-2, mas, sim, avaliar se o trastuzumabe melhora a sobrevida livre de doença e sobrevida global das pacientes, o poder estatístico das meta-análises foi pequeno; além disso, não foram contemplados de modo adequado os esquemas usados para o câncer de mama metastático. Por exemplo, três estudos incluídos compararam trastuzumabe com paclitaxel ou docetaxel, mas apenas um estudo (Slamon et al, 2001) avaliou antraciclina com ou sem ciclofosfamida associadas ou não a trastuzumabe.

A partir dos estudos de Slamon et al (2001) e Marty et al (2005) é possível constatar melhora no tempo de sobrevida com o uso do trastuzumabe quando comparado com esquemas sem trastuzumabe. No estudo de Slamon et al (2001) pode-se constatar que a redução de risco de morte com o uso do trastuzumabe foi de 20%, que segundo os autores foi significativa, mas numa análise conservadora verifica-se não ter havido diferença estatisticamente significativa (RR= 0.80 IC 95% 0.64–1.00, p=0,046). A taxa de resposta completa no esquema trastuzumabe com antraciclina foi de 11% e com paclitaxel foi de 7% comparado a 6% e 2% sem trastuzumabe, respectivamente. A mediana de sobrevida foi em torno de 25 semanas entre os pacientes com trastuzumabe e em torno de 20 semanas no grupo sem trastuzumabe.

No estudo de Marty et al (2005), na comparação entre trastuzumabe com paclitaxel versus paclitaxel apenas, a mediana de sobrevida foi de 31,2 meses para o trastuzumabe associado a docetaxel em comparação a 22,7 meses para quem recebeu

docetaxel apenas. As taxas de resposta completa foram semelhantes às constatadas por Slamon et al, isto é, 7% e 2%.

Uma revisão sistemática (Piccart-Gebhart et al, 2008) com 3.953 pacientes com câncer de mama metastático comparou esquemas contendo antraciclina e paclitaxel ou docetaxel em relação a paclitaxel ou docetaxel isoladamente e constatou uma taxa de resposta completa com o esquema combinado de 10% comparado a 6% com o esquema contendo apenas taxano isoladamente, além de um aumento no risco de morte de 19% (IC95% 1,04 a 1,36) com o uso de taxano isoladamente. Em termos de resposta completa o resultado desta revisão sistemática foi semelhante ao constatado pela presente revisão sistemática e aos obtidos pelos ensaios clínicos randomizados de Slamon et al (2001) e Marty et al (2005).

Além disso, o esquema contendo antraciclina, ciclofosfamida e trastuzumabe esteve associado a risco muito maior de insuficiência cardíaca, o que ocorreu em 13% dos pacientes que usaram trastuzumabe em comparação a 1% entre aqueles tratados sem adição deste medicamento, resultando num risco 13 vezes maior de ocorrência deste evento adverso (RR 12,53; 1,66 a 94,40). Embora se acredite que o uso de antraciclina ou taxano antes do início trastuzumabe sequencial possa resultar numa maior taxa de toxicidade cardíaca do que o uso concomitante desses antineoplásicos, as evidências são escassas para comprovar esta assunção.

Risco significativamente aumentado de cardiotoxicidade também tem sido descrito com o uso de trastuzumabe como tratamento adjuvante para câncer de mama tanto inicial como localmente avançado (Tan-Chiu et al, 2005; Perez et al, 2008). Embora muitos casos sejam reversíveis (Procter et al, 2010), mais informações sobre segurança no uso do trastuzumabe no tratamento de câncer de mama metastático precisam ser produzidas, em especial com o seu uso associado à antraciclina.

Tabela de estudos excluídos

Estudo	Motivo da exclusão
Vogel CL, et al. 2002.	O estudo compara dois esquemas diferentes de trastuzumab, portanto os dois grupos usaram trastuzumab sem haver outro medicamento.
Untch M, et al. 2010.	Os dois grupos usam mesma dosagem de trastuzumab, a diferença está na dosagem de epirrubicina.
Seidman AD, et al. 2008.	Dois grupos usam o mesmo esquema de trastuzumab, a diferença está no intervalo da administração do paclitaxel. A randomização de trastuzumab ocorreu em pacientes sem expressão ao HER-2
Dowsett M et al, 2009	Resultados de subgrupo do HERA trial.

4. PREÇOS INTERNACIONAIS

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

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

Quanto ao mercado internacional, os preços foram levantados por encomenda do DECIIS/SCTIE junto ao grupo de especialistas da área, abrangendo tanto as vendas em farmácias e em hospitais, quanto às compras públicas, e encontram-se resumidos no Quadro 2.

Quadro 2. Preços praticados no mercado nacional e internacional.

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

Para a apresentação de 440 mg, considerando o “Preço Fabricante” sem ICMS, o preço do medicamento no Brasil é 62% superior à média internacional e 115% superior ao menor preço identificado internacionalmente, nos EUA. No entanto, quando considerado o “Preço Fabricante” com ICMS, o preço no Brasil é 97% superior à média internacional e 162% superior ao menor preço internacional (Quadro 3).

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

Quadro 3. Comparação percentual entre os preços praticados no mercado nacional e internacional.

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

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

5. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os estudos demonstraram que se aumenta a chance de obter resposta ao tratamento contra o câncer de mama avançado quando se associa o trastuzumabe ao tratamento com taxano, reduzindo a progressão da doença.

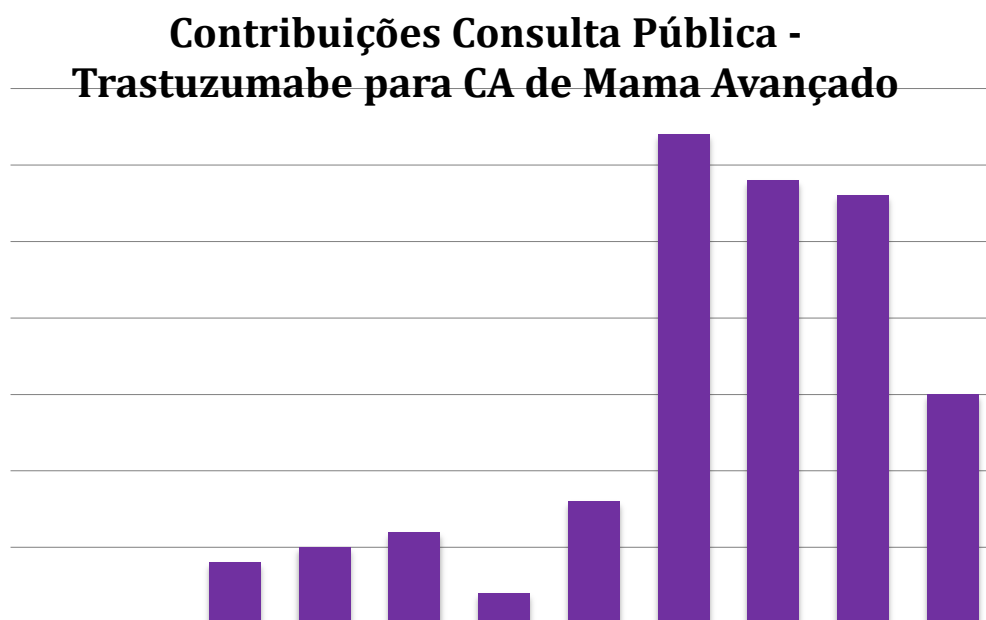
Quando se avaliou a sobrevida livre de progressão, ao término de seguimento não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre as duas modalidades terapêuticas no estudo analisado. Entretanto, quando se avaliou a sobrevida global entre os pacientes que receberam trastuzumabe e docetaxel, em comparação com docetaxel apenas, a mediana de sobrevida estimada foi de 31,2 meses para o trastuzumabe associado ao docetaxel em comparação a 22,7 meses para quem recebeu docetaxel apenas. No estudo que comparou ao paclitaxel, a mediana de sobrevida entre pacientes que receberam trastuzumabe associado a paclitaxel foi de 22,1 meses e entre os que receberam apenas paclitaxel foi de 18,4 meses.

Assim sendo, em reunião ordinária, o Plenário da CONITEC decidiu pela incorporação da tecnologia avançado condicionada a:

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

6. CONSULTA PÚBLICA

Foram enviadas 110 contribuições para a Consulta Pública, dispostas no gráfico a seguir conforme a sua origem:



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

1 - SUGESTÕES PARA O PROTOCOLO/DIRETRIZ

“[...] Cerca de 20% das pacientes com câncer de mama apresentam a superexpressão do proto-oncogene HER2/neu (10). Existem evidências consolidadas na literatura que a presença do HER2 confere a estes tumores um pior prognóstico e interfere na resposta terapêutica a quimioterapia e hormonioterapia, funcionando desta forma como fator prognóstico e preditivo de resposta. O trastuzumabe é o tratamento padrão para as pacientes com câncer de mama metastático HER2 positivas (11,12). Entretanto, a combinação e a sequência ideal ainda não estão estabelecidas. A escolha depende da extensão da doença, do acometimento visceral e das co-morbidades associadas, da mesma forma como ocorre com as pacientes HER2 negativas. Apenas deve ser lembrado que drogas cardiotoxícas devem ser evitadas em função da possibilidade do uso prolongado do trastuzumabe. Pode-se escolher uma dose inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg semanal ou uma dose inicial de 8 mg/kg seguida de 6 mg/kg a cada três semanas, associado à quimioterapia com paclitaxel, docetaxel, gemcitabina +/- cisplatina (13,14), vinorelbina (15) ou capecitabina (16). Após a resposta máxima ou estabilização da doença recomenda-se manter o trastuzumabe até progressão, ainda que tal estratégia aumente o risco de toxicidade cardíaca. Não está definitivamente claro se o trastuzumabe deve ser descontinuado após progressão, mas estudos de fase II e/ou retrospectivos sugerem que a quimioterapia seja trocada com a manutenção do trastuzumabe. [...]”

“[...] Conforme proposta inicial ao Ministério da Saúde a SBOC solicita criação de um procedimento específico para inclusão de trastuzumabe em pacientes portadores de CA de Mama Her2-positivo, para tratamento da doença avançada. Que este porte cubra os custos com a droga mais o serviço prestado, caracterizado pela compra, armazenamento, manipulação, infusão e atendimento médico, de enfermagem e farmacêutico, além dos custos operacionais do serviço. [...]”

2- NECESSIDADE DE ESTUDO CLÍNICO LOCAL

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

3 - ACESSO (UNACON/CACON OU CENTROS SELECIONADOS)

“[...] Consideramos que o tratamento não deve se restringir aos centros indicados e sim ser fornecido por todos os UNACON’s e CACON’s, de maneira equânime. O monitoramento deve ser realizado pelo Ministério da Saúde conjuntamente com as entidades que compõem o CONSINCA. [...]”

4 - APRESENTAÇÃO DE 150 MG E 100 MG

“[...] Contribuição para o Item 3 (Recomendação da CONITEC): “disponibilização, por parte do fabricante, de apresentações de 150 mg e 100 mg do medicamento” Atualmente, trastuzumabe está registrado pela Anvisa e disponível comercialmente no Brasil apenas na apresentação 440 mg de pó liofilizado para solução para infusão. Esta concentração está registrada desde 16/09/1999 e foi a base para o desenvolvimento clínico do produto, que demonstra eficácia clínica e segurança comprovadas para as indicações de câncer de mama metastático, câncer de mama inicial e câncer gástrico avançado. Considerando apenas a indicação de câncer de mama inicial, há dados clínicos consistentes de 4 estudos pivotais com mais de 12 mil pacientes que utilizaram a apresentação de 440 mg. O uso e manuseio de trastuzumabe 440 mg está bem estabelecido em clínicas e hospitais e a posologia recomendada baseia-se em uma dose de ataque de trastuzumabe por kg de peso corpóreo, que deve ser ajustada por paciente. Trastuzumabe deve ser reconstituído e diluído antes do uso, e uma vez que a solução reconstituída de trastuzumabe 440 mg contém conservante, ela pode ser destinada para uso múltiplo. No passado, a Roche já foi detentora do registro da apresentação 150 mg, a qual foi cancelada em 03/05/2010 pela Anvisa por não ter sido comercializada até aquele momento. Em Outubro de 2010 a Roche submeteu uma petição à Anvisa para reativar o registro da apresentação 150 mg, no entanto esta petição foi indeferida no início de 2012. Considerando a condição definida no parecer nos comprometemos em priorizar a submissão da apresentação 150mg , para tornar disponível além da apresentação de 440 mg, a apresentação de 150 mg. Atualmente, a apresentação de 100 mg do medicamento não está registrada no Brasil e não foi registrada em nenhum outro lugar do mundo pela Roche, e conseqüentemente não estará disponível para utilização no âmbito do SUS quando esta recomendação entrar em vigor. Uma vez que a apresentação de 100 mg não foi desenvolvida pela Roche e conseqüentemente não há dados técnicos ou clínicos que suportem sua aprovação regulatória, para que seja possível a disponibilização de 100 mg no mercado por qualquer outra empresa, seria necessário um desenvolvimento completo do produto, para que a eficácia e a segurança desta apresentação sejam devidamente comprovadas através de dados de qualidade e clínicos. Com base nas

justificativas apresentadas, a Roche sugere a menção das apresentações de 150 mg e 440 mg no Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS e a exclusão da apresentação de 100 mg. [...]"

5 - NECESSIDADE DE EXAME MOLECULAR

"[...] A medicação trastuzumabe (Herceptin®) encontra-se aprovada pela ANVISA no Brasil para utilização em câncer de mama metastático em caráter paliativo e em câncer de mama operado em caráter adjuvante quando apresenta imunistoquímica com HER2positivo3+ e/ou teste de FISH +.DISCUSSÃO TÉCNICA Determinação de Receptores por Imunoistoquímica Deve ser realizada determinação por imunistoquímica da expressão de receptores hormonais (estrógeno e progesterona) assim como de HER2 no momento do diagnóstico inicial em pacientes portadoras de carcinoma de mama invasor.É importante destacar que a experiência do laboratório que realiza a avaliação dos receptores é crítica na valorização dos resultados. Embora não exista um padrão definido, laboratórios que realizam testes com pouca frequência apresentam resultados discrepantes numa percentagem expressiva dos casos quando comparados a um laboratório de referência [...]. Padrões nacionais têm sido propostos em alguns países com o objetivo de uniformizar e qualificar este tipo de avaliação. Recentemente tem sido recomendado que os resultados de imunistoquímica sejam valorizados somente quando determinados em laboratórios com um volume adequado (>250 testes ao ano) e com procedimentos de controle de qualidade (2).Em relação aos receptores hormonais e para fins de tratamento, são consideradas portadoras de tumores hormônio sensíveis aquelas pacientes cuja neoplasia apresente expressão do receptor hormonal (estrógeno e/ou progesterona). O limiar específico é tema de debate, sendo que alguns autores consideram como positivos somente tumores com mais de 10% de expressão. Entretanto, algum grau de resposta hormonal permanece mesmo com expressão em 1% das células tumorais ainda que se reconheça que a magnitude do benefício seja tanto maior quanto mais intensa for a expressão do receptor [...] Reconhecemos duas formas de mensurar HER2: a imunistoquímica, que avalia o receptor de acordo com a intensidade da expressão e pelo número de células que o expressam e o teste FISH (fluorescence in situ hybridization) que avalia o número de cópias (amplificação) do gene. São consideradas como positivas para HER2 aquelas pacientes que apresentam uma expressão de 3+ na imunistoquímica ou que são FISH positivas (8). 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 já que entre 25 a 40% delas podem apresentar amplificação gênica. [...]"

"A seleção dos pacientes para uso do trastuzumabe se faz através do exame imunohistoquímico. Em alguns casos cujo resultado da imuno-histoquímica é duvidoso (2+), é necessário realizar Hibridização in situ por fluorescência (FISH) para detectar

amplificação gênica de HER2. Este procedimento deveria constar da tabela de Anatomia Patológica do SUS. ”6 – USO NA QUIMIOTERAPIA PRÉVIA (NEOADJUVANTE)

“[...] Estudos conduzidos por pesquisadores germânicos (2) indicam que a combinação neoadjuvante de trastuzumabe e quimioterapia resulta em um alto índice de resposta anatomopatológica completa (nenhum tumor invasivo residual, na mama ou linfonodos) em câncer mamário com superexpressão de HER2.[...]

“[...] Herceptin® (trastuzumabe) está indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama inicial HER2 positivo seja antes da cirurgia (tratamento neoadjuvante), seja após cirurgia (tratamento adjuvante)[...]

7. DELIBERAÇÃO FINAL

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

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

Foram consideradas as sugestões de quimioterapia pré-operatória (prévia ou neoadjuvante) com trastuzumabe, sendo esta finalidade aplicável ao estágio localmente avançado (estádio clínico III) do câncer de mama. [N.R. Estudos de fase III demonstraram que a quimioterapia neoadjuvante contendo trastuzumabe oferece vantagem clínica frente ao tratamento sem este medicamento no câncer de mama HER2 positivo (Buzdar, 2007; Gianni, 2010; Untch, 2010 e 2012). Os esquemas quimioterápicos utilizados empregaram o trastuzumabe associado aos mesmos antineoplásicos usados na quimioterapia adjuvante, tais como antraciclina (doxorrubicina ou epirrubicina), alquilante (ciclofosfamida) e taxano (paclitaxel ou docetaxel), sendo administrados por quatro a seis ciclos, de acordo com a resposta antitumoral observada e a tolerância do doente. A quimioterapia contendo trastuzumabe promoveu resposta clínica tumoral em até 75% dos casos e resposta patológica completa em 30% a 40% deles, condição associada a maior sobrevida livre de doença e sobrevida global (Kong, 2011; Untch, 2011). Meta-análise de cinco estudos comparativos entre quimioterapia neoadjuvante contendo trastuzumabe e quimioterapia sem trastuzumabe, com 515 pacientes, identificou maior taxa de resposta patológica completa nos doentes tratados com trastuzumabe: 38% versus

21% ($p < 0,001$). Nestes estudos não foram apresentados dados sobre taxa de recorrência ou mortalidade, em virtude do curto período de seguimento (Valachis, 2011). Nos estudos clínicos sobre quimioterapia no câncer de mama operável (J Natl Cancer Inst, 2005)), o benefício em termos de sobrevida conferido pelo tratamento é o mesmo, independentemente se a quimioterapia é administrada no pré-operatório (prévia ou neoadjuvante) ou no pós-operatório (adjuvante).]

Assim, os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 05/07/2012 decidiram, por unanimidade, não recomendar a incorporação do trastuzumabe para a quimioterapia paliativa do câncer de mama metastático – em virtude de seu caráter paliativo e com resultado modesto, dos múltiplos esquemas terapêuticos disponíveis e do maior impacto da alocação de recursos na detecção precoce do câncer de mama - e recomendar a incorporação do trastuzumabe para a quimioterapia do câncer de mama localmente avançado (estádio clínico III), condicionada à redução do preço; exigência de exame molecular (FISH ou CISH) para confirmação do status HER 2 em tumores com expressão imuno-histoquímica com resultado de 2 a 3 cruzeiros; disponibilização, por parte do fabricante, das apresentações de 60mg e de 150mg do medicamento; monitoramento dos resultados clínicos da utilização do medicamento nos hospitais integrantes do SUS habilitados na alta complexidade em oncologia, e conforme diretrizes diagnósticas e terapêuticas do Ministério da Saúde.

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

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 09/2012.

8. DIRETRIZES DE USO

O trastuzumabe pode ser utilizado no tratamento de pacientes com câncer de mama localmente avançado HER2 positivo após cirurgia, quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante) e radioterapia (quando aplicável).

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

A posologia recomendada na bula do medicamento é dose inicial de ataque de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas depois e então 6 mg/kg repetidos a intervalos de 3 semanas, por até no máximo 52 semanas. No caso de ocorrer recorrência da doença durante a vigência do tratamento, o

medicamento deverá ser descontinuado. O trastuzumabe deve ser administrado por infusão intravenosa por aproximadamente 90 minutos.

9. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS N.º 18, de 25 de julho de 2012.

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

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o medicamento trastuzumabe no Sistema Único de Saúde para o tratamento do câncer de mama 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 utilização do medicamento, que será utilizado apenas em hospitais habilitados em oncologia, e cumprimento das diretrizes diagnósticas e terapêuticas do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646, as áreas técnicas do Ministério da Saúde terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar a oferta ao SUS. A documentação objeto desta decisão está à disposição dos interessados no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 144, de 26 de julho de 2012, pág. 57.

10. REFERÊNCIAS

Referências utilizadas na Introdução

- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2009. 98 p.: li. color. tab.; 21 cm.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2011. 118 p.: li. color. tab.; 21 cm.

Referências utilizadas na Revisão Sistemática do Centro Cochrane do Brasil

- Referências dos estudos da introdução e discussão

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 Nov;100(1):121-6.

Anderson WF, Pfeiffer RM, Dores GM, Sherman ME. Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Oct;15(10):1899-905.

Bergh J, Jönsson PE, Glimelius B, Nygren P; SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. *Acta Oncol.* 2001;40(2-3):253-81.

Bhandari M, Busse JW, Jackowski D, Montori VM, Schünemann H, Sprague S, et al. Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *CMAJ.* 2004 Feb 17;170(4):477-80.

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 Feb 4;96(3):218-28.

Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Longterm follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996 Aug;14(8):2197-205.

Hortobagyi GN. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20;353(16):1734-6.

Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1998; 339(14):974-84. INCA 2011.

http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5

- Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006; 24(14): 2137-50.
- Kjaergard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the BMJ. *BMJ*. 2002; 325(7358):249.
- Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 200331;326(7400):1167-70.
- Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1231-8.
- Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):1980-6.
- Procter M, Suter TM, de Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(21): 3422-8.
- Pusztai L, Asmar L, Smith TL, Hortobagyi GN. Relapse after complete response to anthracycline-based combination chemotherapy in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1999 May;55(1):1-8.
- Ridker PM, Torres J. Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for-profit and not-for-profit organizations: 2000-2005. *JAMA*. 2006; 295(19):2270-4.
- 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 Jan 9;235(4785):177-82.
- Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2005 ;23(31):7811-9.
- Yamamoto N, Katsumata N, Watanabe T, Omuro Y, Ando M, Narabayashi M, et al. Clinical characteristics of patients with metastatic breast cancer with complete remission following systemic treatment. *Jpn J Clin Oncol*. 1998 Jun;28(6):368-73.
- Yasui Y, Potter JD. The shape of age-incidence curves of female breast cancer by hormone-receptor status. *Cancer Causes Control*. 1999 Oct;10(5):431-7.

- Referências dos estudos incluídos

Gasparini G, Gion M, Mariani L, Papaldo P, Crivellari D, Filippelli G, et al. Randomized Phase II Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2007 Mar;101(3):355-65.

Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac 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 Jul 1;23(19):4265-74.

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 Mar 15;344(11):783-92.

- Referência dos estudos excluídos

Dowsett M, Procter M, McCaskill-Stevens W, de Azambuja E, Dafni U, et al. Disease-free survival according to degree of HER2 amplification for patients treated with adjuvant chemotherapy with or without 1 year of trastuzumab: the HERA Trial. *J Clin Oncol.* 2009; 27(18): 2962-9

Seidman AD, Berry D, Cirincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol.* 2008; 26(10): 1642-9.

Untch M, Muscholl M, Tjulandin S, Jonat W, Meerpohl HG, Lichinitser M, et al. Firstline trastuzumab plus epirubicin and cyclophosphamide therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: cardiac safety and efficacy data from the Herceptin, Cyclophosphamide, and Epirubicin (HERCULES) trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28(9): 1473-80.

Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20(3): 719-26.

- Referências utilizadas na Nota de Relatoria (NR)

Buzdar AU, 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.

Gianni L, 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.

Kong X, Moran MS, Zhang N, Haffiy B, Yang Q. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *Eur J Cancer.* 2011;47(14):2084-90.

Untch M, et al. Neoadjuvant Treatment With Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer: Results From the Gepar Quattro Study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(12):2024-2031.

Untch M, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol.* 2011; 29(25):3351-7.

Untch M, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(2): 135-44.

Valachis A, et al. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *The Breast* Vol. 20(6), Dec 2011, p. 485-490.

Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:188-94.