

Trastuzumabe para o tratamento
do câncer de mama HER2-positivo
metastático em primeira linha
de tratamento

Nº 287
Agosto/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 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, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



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 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 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: 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.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/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.

Todas 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.



RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Trastuzumabe

Indicação: Câncer de mama metastático

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS)

Contexto: O câncer de mama é o câncer mais comum em mulheres no Brasil. Em estágio avançado é considerado uma doença incurável. Estima-se que 25% a 30% dos tumores superexpressam o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2), o que impacta negativamente no prognóstico. O SUS fornece trastuzumabe, um anticorpo monoclonal que bloqueia HER-2 para câncer de mama inicial e estágio III em associação a outro quimioterápico ou em monoterapia.

Pergunta: O trastuzumabe em associação à quimioterapia disponível no SUS é eficaz e seguro no tratamento de câncer de mama metastático em comparação às opções disponíveis no SUS?

Evidências Científicas: Foi elaborado um Parecer Técnico-Científico segundo as Diretrizes do Ministério da Saúde. Após busca ampla da literatura, foram incluídos seis estudos, quatro sobre trastuzumabe em primeira linha de tratamento para mulheres que nunca utilizaram trastuzumabe, e dois sobre a continuação do trastuzumabe após a progressão da doença metastática (segunda linha de tratamento da doença metastática). A avaliação do risco de viés mostrou qualidade moderada - ressalta-se que todos os estudos foram abertos. A análise conjunta dos resultados mostrou benefício do trastuzumabe em primeira linha para sobrevida global (HR = 0,79; IC95% 0,67 a 0,94; $I^2=0\%$, $p=0,86$) e sobrevida livre de progressão (HR = 0,56; IC95% 0,48 a 0,64; $I^2=0\%$, $p=0,53$). Para trastuzumabe em segunda linha foi observado benefício em sobrevida livre de progressão (HR= 0,72; IC95% 0,59 a 0,88; $I^2=0\%$, $p=0,72$). Em ambos os cenários, primeira e segunda linhas, as participantes que utilizaram trastuzumabe apresentaram mais eventos adversos e eventos adversos graves - destaca-se o risco três vezes maior de eventos adversos cardíacos graves para trastuzumabe na análise conjunta dos estudos que o avaliaram em primeira linha (RR = 3,3 com IC95% 1,52 a 7,29; $I^2=0\%$, $p=0,39$). Nos poucos estudos que avaliaram a qualidade de vida não foi observada diferença entre as participantes que utilizaram trastuzumabe e as que não utilizaram - vale ressaltar que todos os estudos foram abertos.

Avaliação Econômica: O custo total estimado para o tratamento com docetaxel foi de R\$ 56.560,00 com uma efetividade associada de 0,9 AVAQ. Para a associação, o custo total de



tratamento foi de R\$ 116.384,00 com uma efetividade associada de 1,25 AVAQ. A razão de custo-efetividade incremental (ICER) foi de R\$ 172.460,00/AVAQ.

Impacto orçamentário: Em cinco anos o impacto orçamentário incremental seria de R\$ 404.452.815,84.

Experiência Internacional: O trastuzumabe é fornecido para o tratamento de câncer de mama metastático no Reino Unido, Austrália, Espanha e Canadá.

Discussão: A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$171.486,00/AVAQ. Dessa forma, o tratamento com trastuzumabe não seria custo-efetivo sobre um limiar de três PIB/capita. Um ponto importante que não foi respondido pela literatura é a avaliação do uso de trastuzumabe no contexto metastático por mulheres que utilizaram esse medicamento para doença inicial ou estágio III, para as quais o SUS já fornece o anticorpo. Considerando o benefício adicional de 0,35 AVAQ em quatro anos, foi calculado que o valor do trastuzumabe para câncer de mama seria de R\$ 626,32, o que contrasta com o custo estimado do trastuzumabe com compartilhamento de dose sem perda (R\$ 3.533,57), considerado na análise de custo-efetividade, e com 20% de perda (R\$ 4.299,18). O PTC conclui seu parecer com uma recomendação fraca a favor da tecnologia.

Recomendação: Os membros do Plenário discutiram a necessidade de se estabelecer critérios bem definidos de inclusão de pacientes, em Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas, além de negociação de preço com a empresa fabricante do medicamento. Ressaltaram também que a ampliação do diagnóstico precoce do câncer de mama seria uma alternativa muito mais custo-efetiva. Foi mencionado ainda que existe Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) para o trastuzumabe e que o medicamento já se encontra incorporado no SUS para as pacientes com câncer de mama inicial e localmente avançado. A partir do exposto, os membros do Plenário da CONITEC, em sua 53ª reunião ordinária, no dia 8 de março de 2017, recomendaram que a matéria fosse enviada à Consulta Pública com manifestação preliminar favorável à incorporação do trastuzumabe para tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento conforme Diretrizes Terapêuticas e Diagnósticas e mediante negociação de preço com a empresa fabricante do medicamento.

Consulta Pública: Realizada entre os dias 12/04/2017 e 02/05/2017, a Consulta Pública nº 13 recebeu 73 contribuições técnico-científicas e 383 contribuições de experiência ou opinião.

Deliberação final: Os membros da CONITEC presentes na 56ª reunião do plenário, no dia 08/06/2017, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.



Decisão: Incorporar o trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria nº 29, publicada no DOU nº 148, do dia 03 de agosto de 2017, seção 1, pág. 114.



SUMÁRIO

SIGLAS.....	10
1. A DOENÇA	11
1.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	11
1.1.1. Fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2)	13
1.2. Quimioterapia do câncer de mama metastático no Sistema Único de Saúde.....	14
2. A TECNOLOGIA – TRASTUZUMABE	15
2.1. Posologia	16
2.2. Duração do tratamento.....	16
2.3. Reações adversas	17
3. EFICÁCIA E SEGURANÇA DO TRASTUZUMABE	19
3.1. Pergunta	19
3.2. Estratégia de busca e critérios de inclusão	19
3.3. Seleção dos estudos	21
3.4. Análise estatística.....	22
3.5. Resultados	22
3.5.1. Descrição dos estudos.....	22
3.5.2. Risco de viés	26
3.5.3. Trastuzumabe em primeira linha	27
3.5.3.1. Eficácia.....	27
3.5.3.2. Segurança	31
3.5.3.3. Qualidade de vida.....	34
3.5.4. Trastuzumabe em segunda linha (após progressão com trastuzumabe)	34
3.5.4.1. Eficácia.....	34
3.5.4.2. Segurança	36
3.5.4.3. Qualidade de vida.....	37
4. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	38
4.1. Modelo	38
4.2. Tratamentos comparados	39



4.3. Probabilidades de transição	39
4.4. Utilidade	41
4.5. Custos	41
4.6. Resultados	44
5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	47
5.1. Dados de Custo e Resultados Incrementais	49
6. EXPERIÊNCIAS INTERNACIONAIS	49
7. ANÁLISE PRELIMINAR DAS USUÁRIAS DO SUS COM CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO	50
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
9. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	54
10. CONSULTA PÚBLICA	55
11. DELIBERAÇÃO FINAL	59
12. DECISÃO	60
13. REFERÊNCIAS	61
ADENDO 1 - Características Gerais da População dos Estudos Incluídos	66
ADENDO 2 -Eastern	69
Cooperative Oncology Group (ECOG) e Karnofsky Performance Status (KPS)	69
ADENDO 3	71



SIGLAS

ADRREPORTS	<i>European Database of Suspected Adverse Drug Reactions Reports</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAC	Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DO	Declaração de óbito
EA	Eventos Adversos
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
EORTIC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer core Quality of Life Questionnaire</i>
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-B	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast</i>
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FISH	Hibridização <i>in situ</i> por fluorescência
GEICAM	<i>Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama</i>
HER-2	Fator de crescimento epidérmico humano tipo 2
HR	Hazard Ratio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICH	Exame de imunohistoquímica
INCA	Instituto Nacional de Câncer
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
AVAQ	<i>Quality-Adjusted Life-Year</i>
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
RR	Risco Relativo
SIA	Sistema de Informação Ambulatorial
SIH	Sistema de Informação Hospitalar
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SMC	<i>Scottish Medical Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde



1. A DOENÇA

1.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer de mama é o tipo mais comum de câncer entre as mulheres no mundo e no Brasil, depois do câncer de pele não melanoma, correspondendo a cerca de 25% dos casos novos a cada ano. O câncer de mama também acomete homens, porém é raro, representando apenas 1% do total de casos da doença. Para 2016 estimaram-se 57.960 novos casos desta neoplasia no país e em 2013 foram registrados 14.388 óbitos. Estatísticas indicam aumento da sua incidência tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento (INCA, 2016).

O câncer de mama surge com mais frequência em mulheres mais velhas, mas um em cada 4 casos são diagnosticados em mulheres abaixo dos 50 anos. Menos de 5% de os cânceres da mama são diagnosticados em mulheres abaixo dos 35 anos (ESMO,2013). Entretanto, o câncer de mama observado em mulheres jovens apresenta características clínicas e epidemiológicas bem diferentes das observadas em mulheres mais velhas: geralmente são mais agressivos, apresentam uma alta taxa de presença da mutação dos genes BRCA1 e BRCA2, além de superexpressarem o gene do fator de crescimento epidérmico humano receptor 2 (HER-2) (INCA, 2016).

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 (BRASIL, 2004a). A forma metastática atinge cerca de 20% das mulheres (BESLIJA *et al.*, 2009). Os critérios para estadiamento não patológico do câncer de mama são mostrados no Quadro 1. O estadiamento conforme TNM é mostrado no Quadro 2.



Quadro 1. Critérios para estadiamento do câncer de mama segundo o acrônimo TNM (Tumor, Linfonodo, Metástase).

TNM	Descrição
Tumor primário	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	até 2 cm (T1mi microinvasão até 0,1 cm; T1a maior que 0,1 cm e até 0,5 cm; T1b maior que 0,5 cm e até 1 cm; T1c maior que 1 cm e até 2 cm)
T2	maior que 2 cm e até 5 cm
T3	maior que 5 cm
T4	qualquer tamanho (T4a com extensão direta para a parede torácica; T4b pele; T4c pele e parede torácica; T4d câncer inflamatório)
Linfonodos	
Nx	os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	sem metástase para linfonodo regional
N1	metástase para linfonodos axilares ipsilaterais móveis
N2a	metástase para linfonodos axilares ipsilaterais fixos entre si ou a outras estruturas
N2b	metástase clinicamente aparente apenas em linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral, na ausência de metástase clinicamente aparente na cadeia axilar
N3a	metástase para linfonodos da cadeia infraclavicular ipsilateral, com ou sem acometimento da cadeia axilar
N3b	metástase clinicamente aparente na cadeia mamária interna ipsilateral, na presença de metástase clinicamente positiva na região axilar
N3c	metástase na cadeia supraclavicular ipsilateral, com ou sem acometimento da cadeia axilar ou mamária interna
Metástase	
M0	sem metástase a distância
M1	com metástase a distância



Fonte: BRASIL - Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama, 2015b.

Quadro 2. Estadiamento do câncer de mama.

Estadio	TNM
0	TisN0M0
IA	T1N0M0
IB	T0N1miM0, T1N1mi M0
IIA	T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0
IIB	T2N1M0, T3N0M0
IIIA	T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0
IIIB	T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0
IIIC	Qualquer T N3M0
IV	Qualquer T Qualquer N M1

Fonte: BRASILb - Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama, 2015.

1.1.1. Fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2)

A superexpressão de receptores do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (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). 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 (DENDUKURI *et al.*, 2007).



1.2. Quimioterapia do câncer de mama metastático no Sistema Único de Saúde

O principal objetivo terapêutico do tratamento do câncer de mama metastático é o aumento da sobrevida global e, principalmente, da sobrevida livre de progressão da doença e uma melhoria nos indicadores de qualidade de vida (INCA, 2016e). A escolha do tratamento deve ter em conta, pelo menos, estes fatores: expressão de receptores hormonais, HER-2, terapias e toxicidades anteriores, intervalo livre de doença, carga tumoral (definida como número e localização de metástases), idade biológica, co-morbidades (incluindo disfunções orgânicas), estado menopausal (para ET), necessidade de um controle rápido de doença / sintomas, fatores socioeconômicos e psicológicos, terapias disponíveis no país do paciente e preferência do paciente (GIORDANO, *et al.*, 2014).

Segundo a Diretriz de Tratamento para Carcinoma de Mama do Ministério da Saúde, colocada em consulta pública (Consulta Pública SAS/MS nº 20, de 3 de novembro de 2014), a terapia citotóxica é um tratamento bastante utilizado no tratamento das pacientes com doença avançada, metastática ou recidivada, principalmente naquelas com receptores hormonais negativos ou com receptores hormonais positivos que se tornaram refratárias à hormonioterapia e ainda naquelas com doença visceral ou com doença agressiva (Quadro 3). As pacientes com doença HER-2 positivo e receptor hormonal positivo que apresentaram doença metastática em ossos e partes moles ou que não estejam em risco de vida iminente (indicação formal de quimioterapia) podem ser tratadas da mesma forma que as pacientes HER-2 negativas. Os dados disponíveis não foram considerados suficientes para justificar a incorporação do trastuzumabe para a poliquimioterapia ou monoterapia do carcinoma de mama avançado.

Quadro 3. Fármacos com atividade citotóxica utilizados para câncer de mama avançado segundo a Diretriz de Tratamento de Carcinoma de Mama do Ministério da Saúde*

Subgrupo químico segundo ATC	Fármaco
Antraciclinas	Doxorrubicina
	Epirrubicina



	Doxorrubicina lipossomal
Taxanos	Paclitaxel
	Docetaxel
	Nabpaclitaxel
Análogos da pirimidina	Capecitabina
	5-Fluorouracila
Análogos do ácido fólico	Metotrexato
Alcalóides da vinca	Vinorelbina
	Vimblastina
Antibiótico citotóxico	Mitomicina
Derivados da podofilotoxina	Etoposido
Análogos de mostarda azotada	Ciclofosfamida
Compostos de platina	Cisplatina
Outros agentes antineoplásicos	Irinotecano
	Eribulina
Outros antibióticos citotóxicos	Ixabepilona

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical

*A quimioterapia pode ser administrada como agente único ou em combinação.

2. A TECNOLOGIA – TRASTUZUMABE

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal desenvolvido pelo laboratório farmacêutico Roche, a partir da técnica de DNA recombinante. Foi registrado sob o nome comercial Herceptin® na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) nas apresentações farmacêuticas de pó liofilizado 440 mg (21 mg/ml) e de 150 mg (21 mg/ml), para infusão intravenosa. Encontra-se registrado também na Agência Europeia de Medicamentos (EMA) desde 2000 (Herceptin®) e nos Estados Unidos pela *Food and Drug Administration* (FDA) desde 1998 (Herceptin®) (ANVISA, 2016).

Segundo a bula do produto aprovada pela ANVISA, o trastuzumabe se liga ao domínio extracelular do receptor do fator de crescimento epidérmico humano, HER-2 e 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 (Herceptin®).

Além de ser indicado para câncer de mama inicial, o trastuzumabe é indicado no tratamento de pacientes com câncer de mama metastático, cujo tumor apresentam superexpressão da proteína HER-2 (Herceptin®):

- em monoterapia para o tratamento de pacientes que já tenham recebido um ou mais tratamentos quimioterápicos para suas doenças metastáticas;
- em combinação com paclitaxel ou docetaxel para o tratamento de pacientes que ainda não tenham recebido quimioterapia para suas doenças metastáticas

2.1. Posologia

- **Uso semanal:** As seguintes doses iniciais (de ataque) e de manutenção são recomendadas em monoterapia e em combinação com paclitaxel ou docetaxel (Herceptin®).
 - Dose de ataque: a dose de ataque inicial recomendada é de 4 mg/kg de peso corpóreo. O medicamento deve ser administrado como infusão intravenosa durante 90 minutos.
 - Doses subsequentes: a dose semanal recomendada do medicamento 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.
- **Uso a cada três semanas:** A dose inicial de ataque de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas depois e, então, 6mg/kg, repetida a intervalos de 3 semanas, em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a duração da infusão pode ser reduzida para 30 minutos (Herceptin®).

2.2. Duração do tratamento

Pacientes com câncer de mama metastático devem ser tratados com trastuzumabe até progressão da doença (Herceptin®).



2.3. Reações adversas

Segundo a *European Database of Suspected Adverse Drug Reactions Reports* (ADRREPORTS), que é uma interface da EudraVigilance, um sistema que coleta dados de reações adversas graves suspeitas emitidos em países da União Europeia de forma espontânea (vigilância passiva) até janeiro de 2017 foram reportados 11.937 casos de reações adversas relacionadas ao medicamento Herceptin®. Um caso é considerado grave quando (i) resulta em morte, (ii) é potencialmente fatal, (iii) requer hospitalização ou prolongamento da hospitalização existente, (iv) resultada em incapacidade persistente significativa (conforme a opinião do relator), (v) é uma anomalia congênita/defeito de nascimento, ou (vi) resulta em algumas outras condições médicas importantes (ADRREPORTS, 2017).

Um medicamento é monitorado a partir do momento que se torna disponível na Europa, no caso do Herceptin®, desde 2000. Até janeiro de 2017, a maioria dos casos individuais se tratou de reações gerais e no local da aplicação e distúrbios cardíacos (Figura 1). Para o primeiro grupo de reações a mais frequente foi a morte, para o segundo foi insuficiência cardíaca (Quadro 4) (ADRREPORTS, 2017).

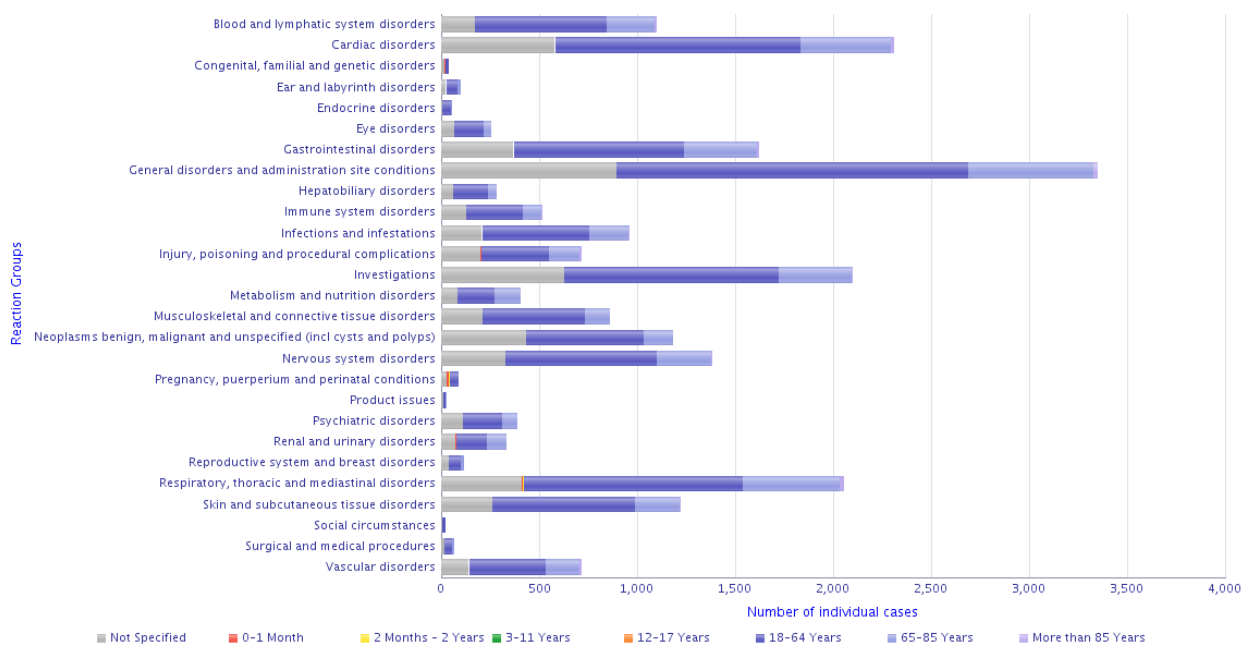


Figura 1. Grupos de reações adversas graves suspeitas reportadas no EudraVigilance para Herceptin®

Fonte: ADRREPORTS, 2017



Quadro 4. Dez reações mais frequentes para os dois grupos de reações graves suspeitas mais frequentes reportadas no EudraVigilance

Reações gerais e no local da aplicação		Distúrbios cardíacos	
Reação	n (%)	Reação	n (%)
Morte	542 (16,2)	Insuficiência cardíaca	731 (31,7)
Progressão da doença	541 (16,1)	Insuficiência cardíaca congestiva	186 (8,1)
Pirexia	523 (15,6)	Desordem cardíaca	160 (7,0)
Fadiga	396 (11,8)	Cardiotoxicidade	151 (6,5)
Calafrios	380 (11,3)	Taquicardia	147 (6,4)
Astenia	287 (8,5)	Cardiomiopatia	142 (6,1)
Mal-estar	207 (6,2)	Palpitações	87 (4,0)
Dor	202 (6,0)	Efusão pericárdica	78 (3,4)
Dor no peito	137 (4,1)	Infarto do miocárdio	69 (3,0)
Desconforto no peito	106 (3,2)	Disfunção ventricular esquerda	58 (2,5)
TOTAL	3.353 (100)	TOTAL	2.307 (100)

Fonte: ADRREPORTS, 2017

Segundo a bula de Herceptin®, os principais eventos adversos relacionados ao medicamento incluem nasofaringite, anemia, trombocitopenia, neutropenia febril, redução da contagem de células brancas sanguíneas ou leucopenia, hipersensibilidade, redução do apetite, aumento ou redução de peso, insônia, tontura, cefaleia, lacrimejamento excessivo, conjuntivite, linfedema, epistaxe, dor orofaríngea, tosse, diarreia, vômito, eritema cutâneo, acne, dermatite, pele seca, mialgia, artralgia, fadiga e/ou dor no local da administração e dano hepatocelular (Herceptin®).



3. EFICÁCIA E SEGURANÇA DO TRASTUZUMABE

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS)

3.1. Pergunta

A pergunta estruturante do PTC foi: O uso do trastuzumabe é eficaz e seguro no tratamento do câncer de mama metastático em comparação aos tratamentos oferecidos pelo Sistema Único de Saúde? (Quadro 5).

Quadro 5. Estruturação da pergunta no formato PICO (*population, intervention, comparison e outcome*) do Parecer Técnico-Científico apresentado pelo demandante.

P - População	Pacientes com câncer de mama metastático com 18 anos de idade ou mais
I - Intervenção	Trastuzumabe associado a medicamentos disponíveis no SUS
C - Comparação	Tratamentos disponibilizados pelo SUS
O - Desfechos	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos e qualidade de vida.
Desenho dos estudos	Ensaio clínico

3.2. Estratégia de busca e critérios de inclusão

A partir da pergunta, realizou-se uma busca na literatura utilizando as bases de dados The Cochrane Library, Medline (Pubmed), LILACS e Embase, a busca foi conduzida em novembro de 2016, utilizando-seos seguintes descritores (Quadro 6).

Quadro 6. Termos utilizados nas estratégias de busca nas bases de dados.

Base de Dados	Estratégia de Busca	Estudos Recuperados
Medline(Pubmed)	((((((((((trastuzumab) OR trastuzumab[MeSH Terms]) OR herceptin) OR trastuzumab-DM1 conjugate) OR trastuzumab-DM1) OR trastuzumab emtansine) OR T-DM1 cpd) OR huN901-DM1) OR Kadcylla)) AND (((((((((((((((((((((((breast cancer) OR breast cancer[MeSH Terms]) OR metastatic) OR breast neoplasm[MeSH Terms]) OR metastatic breast cancer) OR metastasis, neoplasm[MeSH Terms]) OR metastases[MeSH Terms]) OR metastasis[MeSH Terms]) OR metastasis) OR	421



	metastases) OR Breast Neoplasm[MeSH Terms]) OR Breast Neoplasm) OR Neoplasm, Breast) OR Neoplasms, Breast) OR Tumors, Breast) OR Breast Tumors) OR Breast Tumor) OR Tumor, Breast) OR Mammary Neoplasms, Human) OR Human Mammary Neoplasm) OR Human Mammary Neoplasms) OR Neoplasm, Human Mammary) OR Neoplasms, Human Mammary) OR Mammary Neoplasm, Human) OR Mammary Carcinoma, Human) OR Carcinoma, Human Mammary) OR Carcinomas, Human Mammary) OR Human Mammary Carcinomas) OR Mammary Carcinomas, Human) OR Mammary Cancer) OR Malignant Neoplasm of Breast) OR Malignant Tumor of Breast) OR Breast Carcinoma) OR Cancer of the Breast) Filters: Clinical Trial, Phase III, Meta-Analysis, Observational Study, Systematic Reviews	
EMBASE	1# 'trastuzumab'/exp 2# 'breast cancer'/exp #1 AND #2 Filters: 'observational study'/de, 'systematic review'/de, 'meta analysis (topic)'/de, 'phase 3 clinical trial (topic)'/de	1458
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, Central	319
LILACS	("BREAST NEOPLASMS") or "BREAST CANCER" [Words] and ("TRASTUZUMAB") or "HERCEPTIN" [Words] Filters: No	40
Total de Estudos		2238

Foram considerados elegíveis os estudos que atendessem aos seguintes critérios de inclusão:

- Tipos de estudos: Ensaio clínico randomizado;
- Participantes: Pacientes com câncer de mama metastático;
- Desfechos: Desfechos finalísticos (sobrevida global e sobrevivida livre de progressão) foram considerados preferencialmente em relação aos desfechos intermediários.



3.3. Seleção dos estudos

Os 2238 resultados das bases de dados foram agrupados, sendo que 351 duplicatas foram excluídas e em seguida aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 66 estudos para leitura completa. Após leitura completa, foram selecionados 11 artigos e duas publicações de busca manual para a elaboração deste PTC, representando 6 estudos (Figura 2). Destes, 4 avaliaram o tratamento em primeira linha e 2 o tratamento em segunda linha. Foi incluído um estudo que avaliou o trastuzumabe em associação ao lapatinibe, não disponível no SUS, para uma análise exploratória dessa tecnologia já registrada no Brasil. Não foram incluídos novos estudos à revisão de Balduzzi *et al.*, (2014), porém foram duas publicações que relataram o resultado em longo prazo de estudos já capturados pela revisão anteriormente.

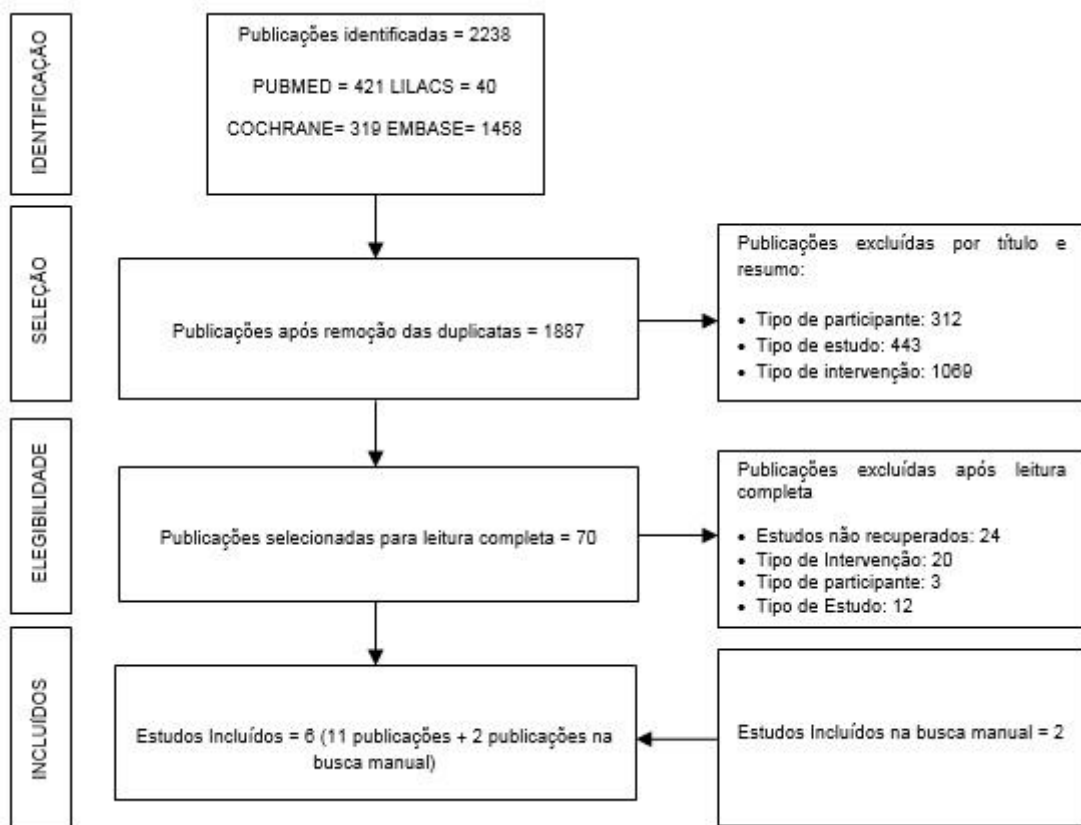


Figura 2. Fluxograma da seleção de estudos para a elaboração do PTC



3.4. Análise estatística

Os resultados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão foram avaliados em meta-análise pelo inverso da variância sob o modelo de efeitos aleatórios. Os resultados de eventos adversos cardíacos foram avaliados em meta-análise pelo método de *Mantel-Haensel* sob o modelo de efeitos randômicos. Os resultados são apresentados como hazard ratio (HR) para os desfechos de sobrevida e como risco relativo para a segurança, acompanhados dos respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, e de I^2 e p da heterogeneidade.

3.5. Resultados

3.5.1. Descrição dos estudos

No Quadro 7, são apresentadas características dos estudos incluídos. No Quadro 17 do Anexo 1 são apresentadas as características das pacientes incluídas em cada estudo.

Quadro 7. Características dos estudos incluídos

Características	Estudos					
	H0648g (Eiermann, 2001; Slamon <i>et al.</i> , 2001; Osoba <i>et al.</i> , 2002)	M77001 (Marty <i>et al.</i> , 2005; Extra <i>et al.</i> , 2005)	Gasparini <i>et al.</i> , 2007	TAnDEM Kaufman (<i>et al.</i> , 2009)	GBG 26/BG (Von Minckwitz <i>et al.</i> , 2009; Von Minckwitz <i>et al.</i> , 2011)	EGF 104900 (O'Shaughnessy <i>et al.</i> , 2008; Blackwell <i>et al.</i> , 2010; Wu <i>et al.</i> , 2010; Blackwell <i>et al.</i> , 2012)
País de realização	EUA, Canadá, Austrália, Nova Zelândia e sete países na Europa (150 centros)	Austrália e onze países na Europa	Itália (multicêntrico)	Multicêntrico, internacional	Multicêntrico, internacional (Alemanha, Áustria, Países Baixos, Eslovênia, Dinamarca e Grã-Bretanha, 64 centros)	Multicêntrico, internacional (88 centros na América do Norte 62,5% e na Europa 37,5%.
Desenho	Ensaio clínico randomizado fase III aberto	Ensaio clínico randomizado fase II aberto	Ensaio clínico randomizado fase II aberto	Ensaio clínico randomizado fase III aberto	Ensaio clínico randomizado fase III aberto	Ensaio clínico randomizado fase III aberto
População	Pacientes com câncer de mama metastático HER2+ que não haviam recebido	Pacientes com câncer de mama metastático HER2+ que não haviam recebido	Pacientes com câncer de mama metastático HER2+ que não haviam	Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama	Pacientes com câncer de mama metastático HER2 que	Pacientes com câncer de mama metastático HER2 que



	tratamento para esse estágio da doença	tratamento para esse estágio da doença e que não haviam utilizado taxanos anteriormente	recebido tratamento para esse estágio da doença	metastático HER2+ e receptor hormonal positivo que não haviam recebido tratamento para esse estágio da doença	havam recebido trastuzumabe como primeira linha de tratamento e falharam	havam recebido trastuzumabe como primeira linha de tratamento e falharam
Intervenção e Comparadores	<ul style="list-style-type: none"> • Antraciclina + ciclofosfamida + trastuzumabe • Antraciclina + ciclofosfamida • Paclitaxel + trastuzumabe • Paclitaxel 	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel + trastuzumabe • Docetaxel 	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel + trastuzumabe • Paclitaxel 	<ul style="list-style-type: none"> • Anastrozol + trastuzumabe • Anastrozol 	<ul style="list-style-type: none"> • Capecitabine • Capecitabine + Trastuzumabe 	<ul style="list-style-type: none"> • Lapatinibe • Lapatinibe+ Trastuzumabe
Financiador	Genentech		Roche-Itália	F. Hoffmann-La Roche (foi financiador e executor do estudo)	Roche (relatam o não envolvimento da empresa com a condução e análise do estudo)	Glaxo Smith Kline (GSK)

- **Antraciclina + ciclofosfamida + trastuzumabe vs. antraciclina + ciclofosfamida**
- **Paclitaxel + trastuzumabe vs. paclitaxel**

O primeiro ensaio clínico fase III de trastuzumabe em associação a medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento de primeira linha de câncer de mama metastático HER2+ (H0648g) foi descrito por Eiermann 2001, Slamon *et al.*, 2001 e Osoba *et al.*, 2002. Foram incluídas 469 participantes com escore de Karnofsky \geq 60 (Adendo 2) e IHC 2+ ou 3+. Não eram elegíveis mulheres com câncer de mama bilateral, metástase cerebral não tratada, e metástase osteoblástica (dentre outros motivos de exclusão). A alocação para os grupos de tratamento sem trastuzumabe foi definida conforme tratamento prévio. As 281 participantes que não haviam utilizado antraciclina foram alocadas da seguinte maneira: 143 para antraciclina (n=20 epirrubicina; n=123 doxorubicina) + ciclofosfamida + trastuzumabe, e 138 para antraciclina (n= 16 epirrubicina; n=122 doxorubicina) + ciclofosfamida. As 188 participantes que já haviam utilizado antraciclina foram alocadas da seguinte maneira: 92 para paclitaxel + trastuzumabe, e 96 para paclitaxel. Foram planejados seis ciclos com intervalo de três semanas (continuação do tratamento a critério do investigador). O período de inclusão foi de junho de 1995 a março de 1997. As análises de progressão e de sobrevida foram realizadas



após respectivamente nove e 31 meses do recrutamento da última paciente. Todas as análises foram realizadas considerando a intenção de tratar. O tempo mediano de acompanhamento foi de 30 meses (variação de 30 a 51 meses) (SLAMON *et al.*, 2001).

- **Docetaxel + trastuzumabe vs. docetaxel**

A eficácia e segurança da adição de trastuzumabe ao tratamento com docetaxel em primeira linha para câncer de mama metastático HER2+ foram avaliadas no estudo (M7701) descrito por Marty *et al.*, 2005. Para participar as pacientes precisavam apresentar IHC 3+ e/ou FISH +, ECOG ≤ 2 (Adendo2), expectativa de vida ≥ 12 semanas e FEVE $>50\%$. Não eram elegíveis mulheres com metástase cerebral ou leptomeningeal; com insuficiência cardíaca grau III ou IV segundo a *New York Heart Association*; histórico de infarto nos últimos seis meses, angina instável, arritmia não controlada (dentre outros critérios de exclusão). Foram randomizadas 94 mulheres para docetaxel + trastuzumabe (duas não receberam nenhuma dose e não foram avaliadas) e 94 mulheres para docetaxel. No caso de progressão, pacientes do grupo docetaxel poderiam receber trastuzumabe. Foram planejados seis ciclos com intervalo de três semanas (continuação do tratamento com docetaxel após seis ciclos foi permitida). O período de inclusão foi de abril de 2000 a outubro de 2002. Os resultados são reportados para 24 meses após a inclusão da última participante (data de corte). O tempo mediano de acompanhamento foi de 40,9 meses para as participantes de docetaxel + trastuzumabe e de 35,9 meses para as participantes de docetaxel (MARTY *et al.*, 2005).

- **Paclitaxel + trastuzumabe vs. paclitaxel**

Gasparini *et al* (2007) descreveram os resultados de um ensaio clínico randomizado fase II sobre a eficácia e segurança de paclitaxel + trastuzumabe em comparação a paclitaxel no tratamento de câncer de mama metastático em primeira linha. Para participar as pacientes deveriam apresentar IHC 2+ ou 3+, ECOG ≤ 2 (Adendo2), expectativa de vida ≥ 3 meses e FEVE $>50\%$. Não eram elegíveis as pacientes com o único local da doença sendo o cérebro ou ossos, e mulheres com história de doença cardíaca ou hipertensão (dentre outros critérios de exclusão). Foram randomizadas 124 mulheres, entretanto uma não era elegível, resultando em 60 participantes no grupo paclitaxel e 63 no grupo paclitaxel + trastuzumabe. O tratamento foi administrado semanalmente até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O período de inclusão foi de dezembro de 2000 a setembro de 2004. Os autores apresentam os



resultados de uma análise interina não planejada após aproximadamente quatro anos da inclusão das participantes. O tempo mediano de acompanhamento foi de 16,6 meses (GASPARINI *et al.*, 2007).

- **Anastrozol + trastuzumabe vs. anastrozol**

A eficácia e a segurança do trastuzumabe em associação ao anastrozol para o tratamento em primeira linha de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático HER2+ e receptor de hormônio positivo (estrogênio e/ou progesterona) foram avaliadas no estudo TAnDEM descrito por Kaufman *et al.* (2009). Para participar as pacientes deveriam apresentar IHC ou 3+ ou FISH +, ECOG ≤ 1 (Adendo2) e FEVE $> 50\%$. Não eram elegíveis as pacientes com evidência clínica ou radiológica de metástase no sistema nervoso central, histórico de insuficiência cardíaca congestiva ou doença cardíaca não controlada (dentre outros critérios de exclusão). Foram randomizadas 207 mulheres, 104 foram alocadas para anastrozol e 103 para anastrozol + trastuzumabe. O tratamento foi administrado até a progressão. Participantes do grupo anastrozol poderiam migrar para o regime contendo trastuzumabe no caso de progressão (a análise foi por intenção de tratar). O período de inclusão foi de 2001 a 2004.

- **Capecitabina + trastuzumabe vs. capecitabina**

O estudo GBG 2/BIG evidenciou a manutenção do trastuzumabe em associação ao capecitabine ou capecitabina em monoterapia para o tratamento em segunda linha do câncer de mama HER+, ou seja, indivíduos que tiveram progressão da doença com o tratamento em primeira linha. O ensaio clínico aberto, randomizado e de fase III foi publicado por von Minckwitz *et al.*, 2009 e von Minckwitz *et al.*, 2011. Foram incluídos 156 participantes com câncer de mama metastático e localmente avançado, confirmado patologicamente por imunohistoquímica local ou por hibridização fluorescente *in situ*, com escore de Karnofsky ≥ 60 , com função hematológica, renal, hepática e cardíaca adequada, confirmada ecograficamente por fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) $\geq 50\%$ e por fim expectativa de vida superior a 3 meses. A alocação da segunda linha de tratamento foi baseada no tratamento prévio com taxanos + trastuzumabe como tratamento adjuvante (n=3), taxanos + trastuzumabe como tratamento de primeira linha para doença metastática (n=111) e trastuzumabe isolado ou em combinação com agentes citotóxicos diferentes da capecitabina ou taxanos como tratamento



de primeira linha (n=42) ou centro participante da pesquisa participante. Os 156 participantes foram distribuídos aleatoriamente em partes iguais com trastuzumabe + capecitabine (n=78) vs capecitabine (n=78). O tempo de inclusão foi de setembro de 2003 até junho de 2007. O tempo médio de seguimento foi 20,7 meses, e não foi utilizado o método de intenção de tratar (Von Minckwitz *et al.*, 2009).

- **Lapatinibe + trastuzumabe vs. lapatinibe**

O EGF104900, ensaio clínico de fase III, randomizado, multicêntrico e aberto, sendo desenhado para comparar a eficácia e a segurança do lapatinibe vs lapatinibe + trastuzumabe, como tratamento em segunda linha para pacientes com câncer de mama HER+, que foram tratados em primeira linha com terapias baseadas em trastuzumabe e progrediram. O ensaio clínico foi descrito por O'Shaughnessy *et al.*, 2008; Wu *et al.*, 2010; BLACKWELL *et al.*, 2010; Blackwell *et al.*, 2012. Foram elegíveis mulheres com idade ≥ 18 anos, com câncer metastático histologicamente e citologicamente confirmados, que progrediram em seu regime de tratamento mais recente baseado trastuzumabe + antraciclina e taxano no ambiente adjuvante ou metastático. Foi verificada a segurança acerca da cardiotoxicidade por ecocardiogramas ou varreduras de aquisição múltipla para medir a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), em intervalos de 4 e 8 semanas, respectivamente, e após o término do tratamento e 28 dias após a última dose, adicionalmente foi avaliada a qualidade de vida relacionada à saúde pelo instrumento *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast* (FACT-B e FACT-G). As 296 mulheres foram estratificadas pelo receptor hormonal (ErbB) e estado da doença visceral, posteriormente aleatorizados em lapatinibe (n=148) vs lapatinibe + trastuzumab (n=148), as avaliações de eficácia foram realizadas de 4 em 4 semanas até à semana 16 e, em seguida, de 8 em 8 semanas. Os pacientes foram recrutados entre novembro de 2005 e novembro de 2006 e as perdas de seguimento foram minimizadas pela intenção de tratar (Blackwell *et al.*, 2010).

3.5.2. Risco de viés

Os seis estudos demonstraram uma qualidade metodológica moderada conforme sumarizado na Figura 3 de risco de viés da colaboração Cochrane, porém com um grande risco de viés no sigilo da alocação (todos os desenhos eram abertos), bem como na fonte de



financiamento e execução dos ensaios clínicos, todos contavam com aporte financeiro da indústria farmacêutica (HIGGINS; GREEN, 2011).

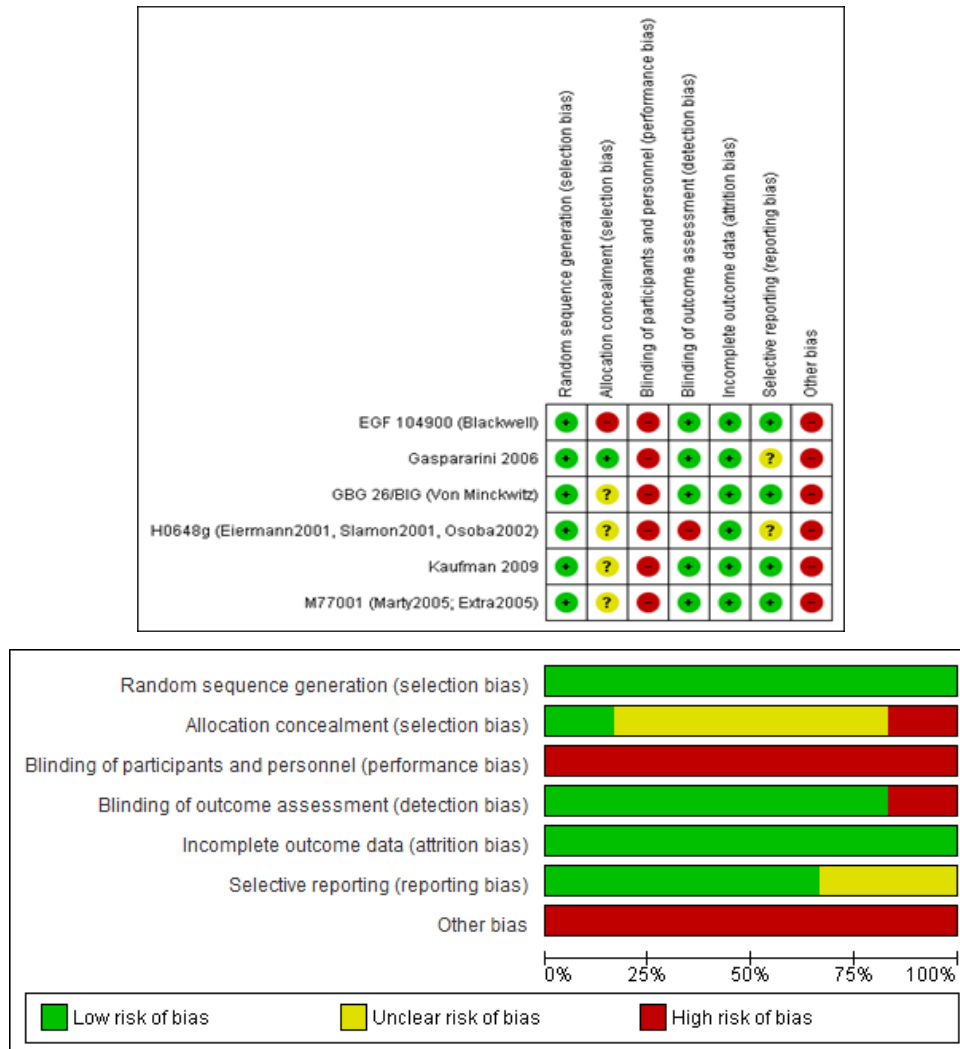


Figura 3. Risco de viés da Cochrane

3.5.3. Trastuzumabe em primeira linha

3.5.3.1. Eficácia

Os resultados de eficácia dos estudos que avaliaram trastuzumabe em primeira linha de tratamento para câncer de mama metastático podem ser visualizados na Tabela 1.



Tabela 1. Resultados de tempo mediano de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão dos estudos que avaliaram trastuzumabe em primeira linha de tratamento para câncer de mama metastático

Estudos	Sobrevida global mediana (meses)	Valor p	Sobrevida livre de progressão mediana (meses)	Valor p
H0648g (Eiermann, 2001; Slamon <i>et al.</i> , 2001; Osoba <i>et al.</i> , 2002)				
Antraciclina + ciclofosfamida + trastuzumabe	26,8		7,8	
Antraciclina + ciclofosfamida	21,4	<0,001	6,1	<0,001
Paclitaxel + trastuzumabe	22,1		6,9	
Paclitaxel	18,4		3,0	
QT + trastuzumabe	25,1	0,046	7,4	<0,001
QT	20,3		4,6	
M77001 (Marty <i>et al.</i> , 2005; Extra <i>et al.</i> , 2005)				
Docetaxel + trastuzumabe	31,2	0,0325	11,7	0,0001
Docetaxel	22,7		6,1	
Gasparini <i>et al.</i>, 2007				
Paclitaxel + trastuzumabe	*	*	10,03	0,076
Paclitaxel	*		6,80	
TAnDEM (Kaufman <i>et al.</i> , 2009)				
Anastrozol + trastuzumabe	28,5	0,325	4,8	0,0016
Anastrozol	23,9		2,4	

*Não foi possível avaliar (> 50% das participantes vivas)

- **Antraciclina + ciclofosfamida + trastuzumabe vs. antraciclina + ciclofosfamida**
- **Paclitaxel + trastuzumabe vs. paclitaxel**

O tempo mediano até a progressão, definida como aumento de 25% em qualquer dimensão de qualquer lesão mensurável, foi de 7,4 meses para o grupo que utilizou quimioterapia + trastuzumabe e de 4,6 meses para o grupo que não utilizou trastuzumabe ($p < 0,001$). O uso de trastuzumabe diminuiu o risco de progressão em 49% (risco relativo - RR:



0,51, IC95% 0,41 a 0,63) (SLAMON *et al.*, 2001). Para antraciclina + ciclofosfamida + trastuzumabe o tempo mediano até a progressão foi de 7,8 meses versus 6,1 meses para antraciclina + ciclofosfamida ($p < 0,001$). Para paclitaxel + trastuzumabe o tempo mediano até a falha terapêutica foi de 6,9 meses versus 3,0 meses para paclitaxel (SLAMON *et al.*, 2001).

Após um ano no estudo, 78% e 67% das pacientes alocadas para respectivamente, quimioterapia + trastuzumabe e quimioterapia estavam vivas ($p = 0,0080$). Para a quimioterapia com antraciclina + ciclofosfamida esses valores foram de 83% e 72%, respectivamente ($p = 0,0415$), e para quimioterapia com paclitaxel esses valores foram de 72% e 60% respectivamente ($p = 0,0975$) (EIERMANN *et al.*, 2001). O tempo de sobrevida mediano foi de 25,1 meses para o grupo que utilizou quimioterapia + trastuzumabe e de 20,3 meses para o grupo que utilizou quimioterapia ($p = 0,046$). Não houve diferença entre os grupos quanto ao risco de morrer (RR= 0,80; IC95% 0,64 a 1,00). Na análise de subgrupos conforme a medicamento associado a trastuzumabe não foi observada diferença na sobrevida mediana entre os grupos (SLAMON *et al.*, 2001).

- **Docetaxel + trastuzumabe vs. docetaxel**

O tempo de sobrevida mediano estimado pelo método de *Kaplan-Meier* das participantes do grupo docetaxel + trastuzumabe e do grupo docetaxel foi de 31,2 e 22,7 meses, respectivamente ($p = 0,0325$). No total, 41% e 37% das pacientes que utilizaram a associação e docetaxel em monoterapia, respectivamente, estavam vivas na data de corte. No total, 53 (57%) participantes de docetaxel passaram a utilizar trastuzumabe (30 devido a progressão, 10 devido a toxicidade do docetaxel e 13 outras razões). O tempo de sobrevida mediano das participantes de docetaxel que não utilizaram trastuzumabe foi de 16,6 meses, e para as participantes que mudaram para trastuzumabe foi de 30,3 meses. O tempo mediano até a progressão foi de 11,7 e 6,1 meses para docetaxel + trastuzumabe e docetaxel, respectivamente ($p = 0,0001$) (MARTY *et al.*, 2005). 28 participantes de docetaxel + trastuzumabe estavam vivas após mais de três anos da randomização, e duas participantes estavam vivas após mais de quatro anos (14 e 1, respectivamente para o grupo docetaxel - das 14 sobreviventes mais de três anos, várias (número não informado pelos autores) utilizaram trastuzumabe) (EXTRA *et al.*, 2005).



- **Paclitaxel + trastuzumabe vs. paclitaxel**

Não houve diferença entre os grupos quanto ao tempo mediano até a progressão que foi de 204 dias e 301 dias para paclitaxel e paclitaxel + trastuzumabe, respectivamente (teste log-rank, $p= 0,076$). Para o subgrupo de participantes com IHC 3+ e para o subgrupo de participantes com acometimento visceral houve benefício estatisticamente significativo na comparação entre paclitaxel e paclitaxel + trastuzumabe, 272 vs. 369 dias (log-rank $p= 0,030$) e 183 vs. 301 dias (log-rank $p= 0,0080$), respectivamente. Não foi possível avaliar o tempo de sobrevida mediano, pois no período analisado (análise interina não planejada, acompanhamento mediano de 16,6 meses) mais de 50% das participantes estavam vivas (GASPARINI *et al.*, 2007).

- **Anastrozol + trastuzumabe vs. anastrozol**

O tempo de sobrevida livre de progressão mediano foi de 4,8 (IC95% 3,7 a 7,0) e 2,4 (IC95% 2,0 a 4,6) meses para os grupos anastrozol + trastuzumabe e anastrozol, respectivamente (*hazard ratio* - HR = 0,63; IC95% 0,47 a 0,84; log-rank $p= 0,0016$). A taxa de sobrevida livre de progressão em dois anos estimada pela curva de Kaplan-Meier foi de 15% para anastrozol + trastuzumabe e 5% para anastrozol. O tempo de sobrevida mediano foi de 28,5 meses para anastrozol + trastuzumabe e de 23,9 meses para anastrozol (log-rank $p=0,325$) (análise por intenção de tratar). A taxa de sobrevida em dois anos estimada pela curva de *Kaplan-Meier* foi de 57% para anastrozol + trastuzumabe e 50% para anastrozol. Quando comparou-se pacientes pelo tratamento empregado (excluíram-se do grupo anastrozol aquelas que migraram para trastuzumabe), foi observado tempo mediano de sobrevida de 28,5 meses para anastrozol + trastuzumabe ($n= 103$) e 17,2 meses para anastrozol ($n=31$) (log-rank $p= 0,218$; Wilcoxon $p= 0,048$)(KAUFMAN *et al.*, 2009).

- **Análise conjunta**

A análise conjunta dos estudos incluídos revela melhor resultado de sobrevida global (HR = 0,79; IC95% 0,67 a 0,94; $I^2= 0\%$, $p= 0,86$) e sobrevida livre de progressão (HR = 0,56; IC95% 0,48 a 0,64; $I^2=0\%$, $p=0,53$) para as pacientes que utilizaram trastuzumabe como primeira linha de tratamento para doença metastática (Figuras 4 e 5).

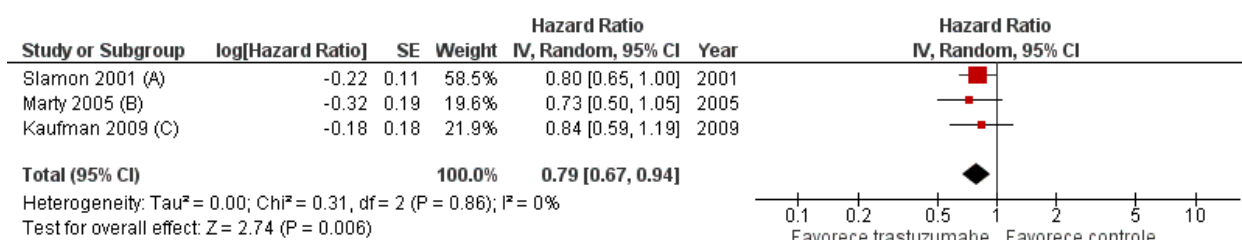


Figura 4.Gráfico de floresta para avaliação de sobrevida global de trastuzumabe associado a quimioterapia disponível no SUS *versus* quimioterapia disponível no SUS em primeira linha. A: Quimioterapia + trastuzumabe vs. quimioterapia. B. Docetaxel + trastuzumabe vs. docetaxel. C. Anastrozol + trastuzumabe vs. anastrozol.

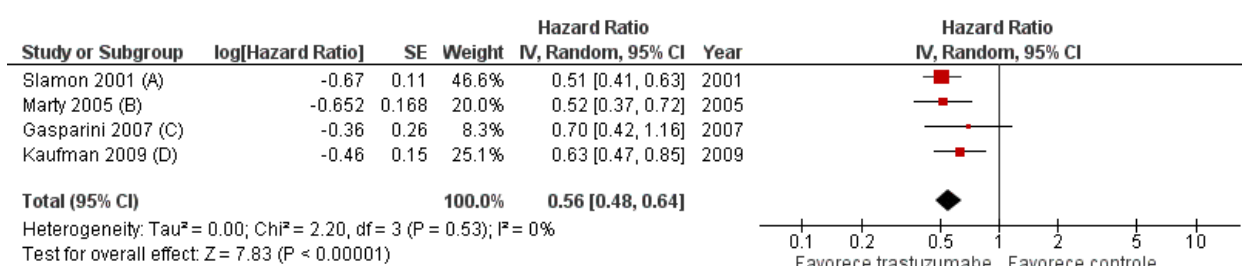


Figura 5.Gráfico de floresta para avaliação de sobrevida livre de progressão de trastuzumabe associado a quimioterapia disponível no SUS *versus* quimioterapia disponível no SUS em primeira linha. A: Quimioterapia + trastuzumabe vs. quimioterapia. B. Docetaxel + trastuzumabe vs. docetaxel. C. Paclitaxel + trastuzumabe vs. paclitaxel. D. Anastrozol + trastuzumabe vs. anastrozol.

3.5.3.2. Segurança

- **Antraciclina + ciclofosfamida + trastuzumabe vs. antraciclina + ciclofosfamida**
- **Paclitaxel + trastuzumabe vs. paclitaxel**

Vinte e cinco (10,6%) participantes (n=19 antraciclina + ciclofosfamida + trastuzumabe, n=6 paclitaxel + trastuzumabe) deixaram de utilizar trastuzumabe devido a eventos adversos. Destes, 18 apresentaram sinais clínicos de disfunção cardíaca, um apresentou acidente vascular cerebral embólico e um apresentou dor no peito. Os outros cinco casos foram considerados pelos investigadores como não relacionados ao trastuzumabe. Um comitê independente avaliou os eventos adversos cardíacos. Foram detectados 63 participantes com disfunção cardíaca sintomática ou assintomática: 27% das participantes de antraciclina + ciclofosfamida +trastuzumabe; 8% das participantes de antraciclina + ciclofosfamida; 13% das participantes de paclitaxel + trastuzumabe; e 1% das participantes de paclitaxel. A incidência



de pacientes com disfunção cardíaca classe III ou IV segundo a *New York Heart Association* foi maior no subgrupo de pacientes que utilizaram antraciclina + ciclofosfamida + trastuzumabe em comparação aos três outros subgrupos. Um paciente desse grupo e um paciente do grupo antraciclina + ciclofosfamida morreram em decorrência da disfunção cardíaca (SLAMON *et al.*, 2001).

- **Docetaxel + trastuzumabe vs. docetaxel**

Houve maior incidência de eventos adversos graus 3 (67% vs. 55%) e 4 (34% vs. 23%) no grupo docetaxel + trastuzumabe em comparação ao grupo docetaxel. No total menos pacientes no grupo associação descontinuaram o tratamento em comparação ao grupo docetaxel (9 vs. 20). No grupo docetaxel 29 participantes apresentaram 42 eventos adversos graves; no grupo docetaxel + trastuzumabe 38 participantes apresentaram 64 eventos adversos graves. Diminuição $\geq 15\%$ na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) assintomática ocorreu em 17% das participantes do grupo associação e em 8% das participantes do grupo docetaxel. Duas participantes do grupo docetaxel + trastuzumabe apresentaram insuficiência cardíaca congestiva sintomática (ambas tinham histórico de uso adjuvante de antraciclina). A primeira descontinuou o trastuzumabe devido ao evento adverso e morreu quatro semanas depois (os investigadores não puderam eliminar a cardiotoxicidade como uma causa possível de morte). A segunda participante descontinuou trastuzumabe devido a progressão da doença (MARTY *et al.*, 2005).

- **Paclitaxel + trastuzumabe vs. paclitaxel**

Não houve diferença entre os grupos com relação a ocorrência de eventos adversos grau 3 ou 4. Nenhuma participante desenvolveu insuficiência cardíaca congestiva sintomática. Durante o tratamento não houve diminuição do FEVE para abaixo do valor normal inferior da instituição. Uma participante do grupo paclitaxel apresentou um infarto do miocárdio e uma participante do grupo paclitaxel + trastuzumabe apresentou ataque cardíaco isquêmico (GASPARINI *et al.*, 2007).

- **Anastrozol + trastuzumabe vs. anastrozol**



Houve maior incidência de eventos adversos grau 3 ou 4 no grupo anastrozol + trastuzumabe (23% e 5%, respectivamente) que no grupo anastrozol (15% e 1%, respectivamente). No grupo anastrozol + trastuzumabe ocorreram 47 eventos adversos graves em 24 participantes, no grupo anastrozol ocorreram nove em seis participantes. Mais participantes do grupo associação descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos (9 vs. 1). Não houve morte relacionada ao tratamento no grupo associação. No grupo anastrozol houve duas mortes, uma devido a infecção respiratória grave e outra devido a falência cardíaca após migração da paciente para trastuzumabe (os investigadores não consideraram essa morte como relacionada ao tratamento). Eventos cardíacos foram mais frequentes nas pacientes que utilizaram trastuzumabe (14 vs. 2), mas a ocorrência de eventos cardíacos grau 3 ou 4 foi balanceada entre os grupos. No grupo associação um paciente apresentou insuficiência cardíaca congestiva grau II segundo a *New York Heart Association*, e um paciente apresentou diminuição de pelo menos 15% de FEVE para valor absoluto menor que 50% (assintomático). No grupo anastrozol dois pacientes apresentaram diminuição na FEVE após migrarem para trastuzumabe e cinco participantes do grupo anastrozol + trastuzumabe descontinuaram o tratamento como resultado de eventos cardíacos (infarto do miocárdio (n=1), insuficiência cardíaca congestiva (n=1) e diminuição assintomática da FEVE (n=3) (Kaufman *et al.*, 2009).

- **Análise conjunta**

A análise conjunta dos estudos que avaliaram o trastuzumabe em primeira linha para o tratamento do câncer metastático revelou que o risco de desenvolver evento adverso cardíaco foi três vezes maior no grupo de participantes que utilizou trastuzumabe em comparação ao grupo de participantes que não utilizou (RR = 3,3 com IC95% 1,52 a 7,29; $I^2=0\%$, $p=0,39$) (Figura 6).

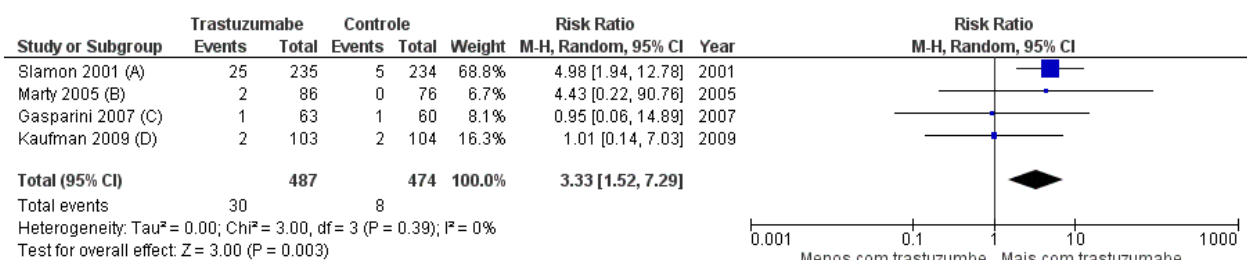




Figura 6. Gráfico de floresta da ocorrência de eventos adversos cardíacos na comparação entre trastuzumabe associado a quimioterapia disponível no SUS e quimioterapia disponível no SUS em primeira linha. A: Quimioterapia + trastuzumabe vs. quimioterapia. B. Docetaxel + trastuzumabe vs. docetaxel. C. Paclitaxel + trastuzumabe vs. paclitaxel. D. Anastrozol + trastuzumabe vs. anastrozol.

3.5.3.3. Qualidade de vida

- **Antraciclina + ciclofosfamida + trastuzumabe vs. antraciclina + ciclofosfamida**
- **Paclitaxel + trastuzumabe vs. paclitaxel**

A qualidade de vida das pacientes, medida pelo *European Organization for Research and Treatment of Cancer core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) piorou nas primeiras oito semanas em ambos os grupos. Na semana 32, após o fim do tratamento (semana 20) houve melhora estatisticamente significativa no domínio de fadiga do instrumento nas pacientes que utilizaram trastuzumabe em comparação àquelas que não utilizaram. Não foi observada diferença nas avaliações seguintes (44 e 56 semanas). A proporção de pacientes que apresentou melhora ≥ 10 pontos no escore global de 0 a 100 foi maior no grupo de pacientes que utilizou trastuzumabe (51% vs. 36%, $p < 0,05$). Mais pacientes que não utilizaram trastuzumabe apresentaram escore estável (21% vs. 9%, $p < 0,05$). Não houve diferença estatisticamente significativa quanto a proporção de pacientes com piora no escore (OSOBA *et al.*, 2002).

3.5.4. Trastuzumabe em segunda linha (após progressão com trastuzumabe)

3.5.4.1. Eficácia

Os resultados de eficácia dos estudos que avaliaram trastuzumabe em segunda linha de tratamento (após progressão) para câncer de mama metastático podem ser visualizados na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados de tempo mediano de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão dos estudos que avaliaram trastuzumabe em segunda linha de tratamento para câncer de mama metastático

Estudos	Sobrevida global mediana (meses)	Valor p	Sobrevida livre de progressão mediana (meses)	Valor p
GBG 26/BG (Von Minckwitz <i>et al.</i> , 2009; Von Minckwitz <i>et al.</i> , 2011)				



Capecitabina + trastuzumabe	25,5		8,2	
Capecitabina	20,4	0,0068	5,6	0,0338
EGF 104900 (O'Shaughnessy <i>et al.</i> , 2008; Blackwell <i>et al.</i> , 2010; Wu <i>et al.</i> , 2010; Blackwell <i>et al.</i> , 2012)				
Lapatinibe + trastuzumabe	14		11,1	
Lapatinibe	9,5	0,21	8,1	0,010

- **Capecitabina + trastuzumabe vs. capecitabina**

No grupo capecitabina ocorreram 38 mortes e no grupo capecitabina + trastuzumabe, 33. O tempo mediano de sobrevida global foi de 20,4 meses (IC 95% 17,8 a 24,7) no grupo da capecitabina e 25,5 meses (IC 95% 19,0 a 30,7) no grupo capecitabina + trastuzumabe (VON MINCKWITZ *et al.*, 2009).

- **Lapatinibe + trastuzumabe vs. lapatinibe**

A sobrevida livre de progressão foi relatada em 263 eventos (132 em lapatinibe e 131 em lapatinibe + trastuzumabe) (HR= 0,74; IC95% 0,58 a 0,94; $p < 0,011$). O tempo mediano foi de 11,1 semanas com a associação e 8,1 semanas com lapatinibe. A análise por intenção de tratar ($n = 296$) mostrou resultado semelhante (HR= 0,74; IC95% 0,58 a 0,93; $p = 0,010$). Das 291 mulheres incluídas na análise de sobrevida global, 218 (75%) morreram em que: 105 (72%) no grupo lapatinibe + trastuzumabe e 113 (78%) no grupo lapatinibe. O tempo mediano de sobrevida global foi de de 14 meses para a associação e 9,5 meses para lapatinibe em monoterapia (HR= 0,74; IC95% 0,57 a 0,97; log-rank $p = 0,26$). A análise por intenção de tratar ($n = 296$) revelou resultado semelhante (HR= 0,7; IC95% 0,57 a 0,9; $p = 0,21$). Houve uma melhoria de 10% na taxa absoluta de SG aos 6 meses e 15% de melhora aos 12 meses no grupo associação em comparação com o grupo lapatinibe em monoterapia (BLACKWELL *et al.*, 2010).

- **Análise conjunta**

A análise conjunta dos estudos incluídos revela não diferença entre os grupos para sobrevida global (HR= 0,80; IC95% 0,64 a 1,00; $I^2 = 7\%$, $p = 0,30$) (Figura 7). A análise de sobrevida livre de progressão (HR= 0,72; IC95% 0,59 a 0,88; $I^2 = 0\%$, $p = 0,72$) favoreceu o uso de trastuzumabe após progressão com uso de trastuzumabe (Figura 7).

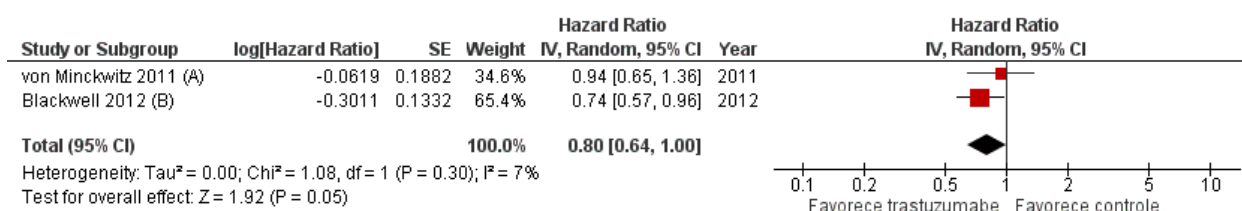


Figura 7. Gráfico de floresta para avaliação de sobrevida global de trastuzumabe associado a outro medicamento versus outro medicamento em monoterapia como segunda linha de tratamento. A: Capecitabina + trastuzumabe vs. capecitabina. B: Lapatinibe + trastuzumabe vs. lapatinibe. Lapatinibe não está disponível pelo SUS.

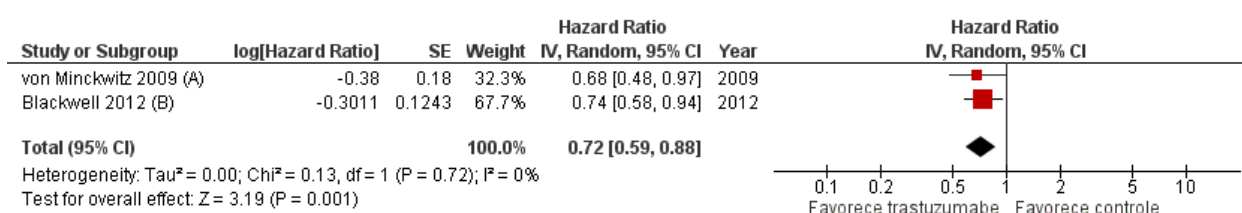


Figura 8. Gráfico de floresta para avaliação de sobrevida livre de progressão de trastuzumabe associado a outro medicamento versus outro medicamento em monoterapia como segunda linha de tratamento. A: Capecitabina + trastuzumabe vs. capecitabina. B: Lapatinibe + trastuzumabe vs. lapatinibe. Lapatinibe não está disponível pelo SUS.

3.5.4.2. Segurança

- **Capecitabina + trastuzumabe vs. capecitabina**

Cerca de 49 pacientes (66,2%) em 81 (13,8%) ciclos no grupo capecitabina e 49 pacientes (63,6%) em 95 (10,2%) ciclos no grupo capecitabina + trastuzumabe experimentaram toxicidades grau 3 ou 4 (p = 0,865). A diferença entre os dois braços foi observada para anemia grau 1 a 4, que foi mais frequente no braço capecitabina + trastuzumabe (p < 0,21). Foram observados eventos cardíacos graves observados em quatro pacientes do grupo capecitabina + trastuzumabe (incluindo uma insuficiência cardíaca congestiva, uma taquiarritmias e uma hipertensão). Uma diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi relatada em um paciente do grupo de tratamento capecitabina + trastuzumabe, para valores >40% ou >10% do valor basal (não foram observadas alterações da FEVE no braço da capecitabina em monoterapia) (VON MINCKWITZ *et al.*, 2009).

- **Lapatinibe + trastuzumabe vs. lapatinibe**



A incidência dos eventos adversos (EA) foi semelhante nos dois grupos de tratamento (94% receberam terapia combinada vs. 90% receberam monoterapia. Foi observado uma diminuição de 20% da FEVE em relação à linha base e o limite inferior da normalidade, esses achados foram relatados em 6 pacientes como EA graves. Cerca de oito pacientes no grupo de tratamento lapatinibe + trastuzumabe apresentaram redução do FEVE definida como grave e cinco relataram como uma diminuição transitória assintomática da FEVE. Três pacientes foram sintomáticas e destas, uma apresentou histórico de hipertensão, doença coronariana e infarto concomitante com a diminuição da FEVE. No grupo do lapatinibe houve um EA grave, duas pacientes apresentaram diminuição de FEVE assintomática, enquanto que uma participante apresentou diminuição da FEVE concomitante com dispnéia, fraqueza e progressão da doença. Todas as diminuições da FEVE foram resolvidas, incluindo pacientes que permaneceram em tratamento com lapatinibe (BLACKWELL *et al.*, 2010).

- **Análise conjunta**

A análise conjunta dos dois estudos que avaliaram a continuidade de trastuzumabe após a progressão revelou não haver diferença entre os grupos quanto ao risco de desenvolver eventos adversos cardíacos (RR= 5,31; IC95% 0,62 a 45,49; $I^2= 0\%$, $p= 0,62$) (Figura 9). As pacientes de ambos os grupos já utilizaram trastuzumabe anteriormente.

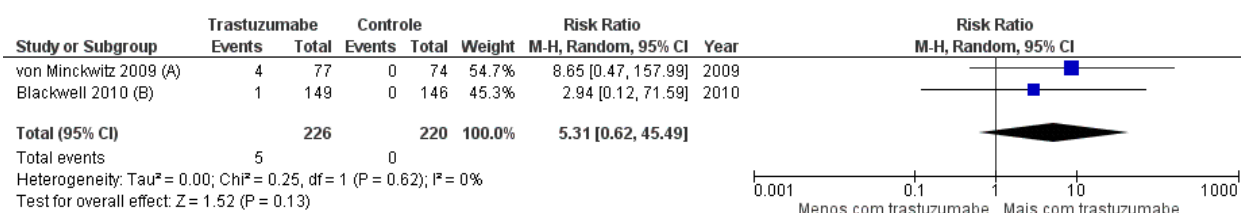


Figura 9. Gráfico de floresta para avaliação da ocorrência de eventos adversos cardíacos de trastuzumabe associado a outro medicamento versus outro medicamento em monoterapia como segunda linha de tratamento. A: Capecitabina + trastuzumabe vs. capecitabina. B: Lapatinibe + trastuzumabe vs. lapatinibe. Lapatinibe não está disponível pelo SUS.

3.5.4.3. Qualidade de vida

- **Lapatinibe + trastuzumabe vs. lapatinibe**



A Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foi avaliada com o instrumento *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast* (FACT-B) e *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G), em média no baseline ambos os grupos apresentaram valores comparáveis em todas as pontuações de subescala ou totais do instrumento. Ao longo de 24 semanas de seguimento o tratamento do braço lapatinibe + trastuzumabe foi favorecido, porém esses achados podem ter sido influenciados pela diferença entre a semana 12 e a semana 16, pois o braço lapatinibe mais pacientes progrediram ou saíram do estudo em relação ao braço lapatinibe + trastuzumabe. Portanto, nenhuma das diferenças entre os dois braços de tratamento foi estatisticamente significativa (HR= 0,82; IC95% 0,56 a 1,20) (WUet al., 2010).

4. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Para avaliar a relação de custo-efetividade da adição de trastuzumabe à quimioterapia de primeira linha do câncer de mama metastático foi conduzida uma análise de custo-efetividade sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde em um horizonte temporal de quatro anos.

4.1. Modelo

O modelo pode ser definido como uma simplificação da realidade, compreendendo somente os detalhes mais relevantes, preservando as características importantes da condição em estudo. Optamos por construir um modelo de transição de *Markov*, utilizando ciclos mensais, para avaliar a relação custo-efetividade de duas estratégias diferentes para tratar pacientes HER-2 positivos. O modelo consiste em três estados de saúde: "doença metastática estável", "progressão da doença" e "morte" (Figura 10). Os pacientes começam no estado "doença metastática estável", onde recebem tratamento de acordo com seus resultados do teste HER-2. Os pacientes podem ir para transição para o estado "progressão da doença" ou o estado "morte". Morte devido ao câncer de mama só é possível para pacientes no estado



"progressão da doença", enquanto transição para "morte", devido a outras causas é possível a partir de qualquer estado e foi calculada conforme a taxa de mortalidade no Brasil em 2015 (IBGE). O modelo foi baseado na população do ensaio clínico de Marty *et al.* (2005). O modelo foi criado usando TreeAge® Pro 2014 e calculado pelo método de valores esperados.

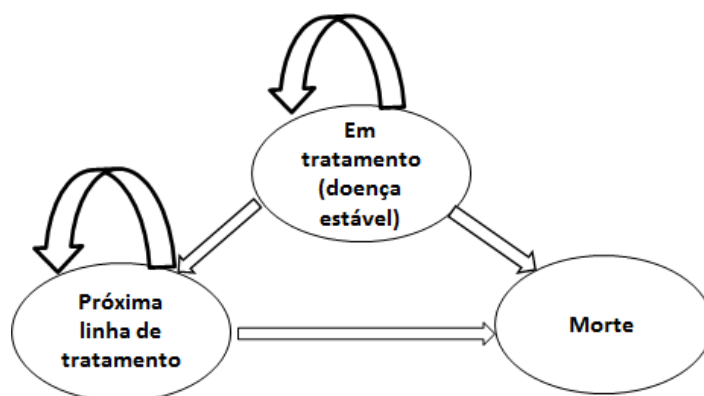


Figura 10. Modelo de transição de estados de Markov.

4.2. Tratamentos comparados

No procedimento já oferecido pelo SUS (03.04.02.013-3 - Quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 1ª linha) podem ser utilizados vários medicamentos em combinação ou em monoterapia, como antraciclina (doxorrubicina ou epirrubicina) e taxanos (paclitaxel, docetaxel), capecitabina, gencitabina, metotrexato, 5-fluorouracila, dentre outros (BRASIL, 2014b). O aumento da utilização de antraciclina, taxanos e terapias hormonais adjuvantes nos estágios iniciais do câncer de mama limita as opções de medicamentos para o tratamento da doença em fase avançada (BRASIL, 2014b). Neste relatório optou-se por apresentar a análise econômica com a seguinte comparação: docetaxel + trastuzumabe vs. docetaxel. A comparação utilizada foi docetaxel + trastuzumabe vs. docetaxel por ter sido observado o melhor resultado para a associação em ensaio clínico para primeira linha de tratamento (MARTY *et al.*, 2005).

4.3. Probabilidades de transição

Para os resultados da sobrevida global e sobrevida livre de progressão foram utilizados os dados disponibilizados por Marty e colaboradores (2005) na análise de intenção de tratar pela curva *Kaplan-Meier*. Os dados foram extraídos com o auxílio do programa Engauge Digitizer® (Quadro 8).



Quadro 8. Probabilidades de transição para análise de custo-efetividade

Transições	Probabilidades mensais	Fonte
Docetaxel		
“Doença estável” para “Toxicidade cardíaca grave”	0%	Marty <i>et al.</i> , 2005
“Doença estável” para “Toxicidade não-cardíaca grave”	0,0045	Marty <i>et al.</i> , 2005
“Doença estável” para “Progressão”	Tabela estimada a partir de curva de Kaplan-Meier de SLP	Marty <i>et al.</i> , 2005
“Doença estável” para “Morte”	0,000508084	IBGE Dados para a população brasileira em 2015
“Progressão” para “Morte”	Tabela estimada a partir de curva de Kaplan-Meier de SG	Marty <i>et al.</i> , 2005

Continua.

Quadro 8. Probabilidades de transição para análise de custo-efetividade (Continuação)

Transições	Probabilidades mensais	Fonte
Docetaxel + Trastuzumabe		
“Doença estável” para “Toxicidade cardíaca grave”	0,0004	Marty <i>et al.</i> , 2005
“Doença estável” para “Toxicidade não-cardíaca grave”	0,007	Marty <i>et al.</i> , 2005
“Doença estável” para “Progressão”	Tabela estimada a partir de curva de Kaplan-Meier de SLP	Marty <i>et al.</i> , 2005
“Doença estável” para “Morte”	0,000508084	IBGE Dados para a população brasileira em 2015
“Progressão” para “Morte”	Tabela estimada a partir de curva de Kaplan-Meier de SG	Marty <i>et al.</i> , 2005



4.4. Utilidade

Foram imputados o valor de 0,68 para doença estável (LIDGREN et al., 2007; 2008), 0,29 para progressão e -0,28 para toxicidade cardíaca grave/toxicidade grave (DURKEE et al., 2015).

4.5. Custos

Os custos avaliados foram referentes ao custo do docetaxel em primeira linha, custo do trastuzumabe em primeira linha, custo de tratamento em segunda linha, custos de hospitalização, custos de atendimento médico, custos de exames laboratoriais e custos de morte. Os custos imputados nas análises são mostrados nos Quadros 9 e 10.

Quadro 9. Valores imputados para o tratamento quimioterápico e fontes.

Estado	Valor (BRL/mês)	Fonte
Primeira linha de tratamento (docetaxel)	1.700,00	03.04.02.013-3 - Quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 1ª linha
Custo do trastuzumabe	Dose de ataque: 1.649,00 Dose de manutenção: 3.533,57	Quadro 10
Segunda linha de tratamento	2.378,90	03.04.02.014-1 - Quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 2ª linha

Para a composição do custo do tratamento com trastuzumabe foi considerado o valor do procedimento de poliquimioterapia para pacientes com câncer de mama HER-2 positivo em estágio III e o valor de aquisição do trastuzumabe mais recente. A dose considerada foi de 4 mg/Kg na primeira aplicação seguida de 2 mg/Kg por semana. Foi utilizado o peso de 62,5 Kg que é a média entre o peso mediano das mulheres de 45 a 54 anos e de 55 a 64 anos segundo a Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 (IBGE, 2017) (Quadro 10).

Quadro 10. Composição do trastuzumabe no SUS

Itens	Valor (R\$)	Fonte
Trastuzumabe 150 mg	989,40	DOU – 26/04/2016
Fórmula:		



Tratamento mensal:

Dose de ataque: 4 mg/kg (Marty *et al.*, 2005) x 62,5 kg (IBGE) x 6,596 BRL/g = 1649,00 BRL

Dose de manutenção: 2 mg/kg x 62,5 kg (IBGE) x 7dias/30dias x 6,596 BRL/g = 3533,57 BRL

Ao valor do trastuzumabe foi somado R\$ 1.700,00 referentes ao procedimento “Quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 1ª linha” quando esse medicamento medicamento foi utilizado em associação ao docetaxel. No estudo de Marty *et al.*, (2005), o período máximo de utilização de docetaxel em associação foi de 15 ciclos. Após esse período, ao valor do trastuzumabe foi acrescido R\$ 34,10 referente ao procedimento “Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio III (adjuvante)” até a progressão. No estudo de Marty *et al.*, (2005), o tratamento sem trastuzumabe teve duração máxima de 14 ciclos, sendo esse valor considerado na análise de custo-efetividade. Após a interrupção do tratamento incidiram apenas os custos de avaliação da resposta terapêutica (Quadro 11, descrito em seguida).

Segundo a Portaria SAS/MS 73 de janeiro de 2013, o valor mensal do procedimento “Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio III (adjuvante)” inclui (BRASIL, 2013d):

- Consulta médica;
- Medicamentos antitumorais (antineoplásicos), exceto o trastuzumabe;
- Medicamentos utilizados em concomitância à quimioterapia: antieméticos (antidopaminérgicos, anti-histamínicos, corticóides e antagonistas do receptor HT3), analgésicos, antiinflamatórios, diuréticos, antagonistas dos receptores H2 e outros; Soluções em geral (soros glicosado e fisiológico, ringer, eletrólitos e outros);
- Material em geral (equipos, luvas, escalpes, seringas, agulhas, dispositivos de microgotejamento, máscaras, aventais e outros);
- Impressos; Capela de fluxo laminar;
- Limpeza e manutenção do serviço.

O custo da monitorização do tratamento e avaliação da resposta terapêutica foi contabilizado tendo como base os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia (BRASIL, 2014d) (Quadro 11). A cada paciente que evoluiu para morte foi computado um custo



de 367,44 BRL (procedimento 03.04.10.002-1 – Tratamento clínico de paciente oncológico), referente ao cuidado terminal hospitalar.

Quadro 11. Valores da monitorização do tratamento e avaliação da resposta terapêutica

Exame	Periodicidade	Valor unitário (R\$)	Valor total mensal (R\$)	Fonte
Docetaxel + trastuzumabe (acompanhamento devido ao uso de trastuzumabe)				
Ecocardiografia	A cada 3 meses	39,94	13,31	02.05.01.003-2 - Ecocardiografia transtorácica
Docetaxel + trastuzumabe e Docetaxel				
Exame de imagem	A cada seis semanas	136,41	68,205	02.06.02.003-1 - Tomografia computadorizada de tórax
Hemograma	Mensal	4,11	4,11	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Ureia	Mensal	1,85	1,85	02.02.01.069-4 - Dosagem de uréia
Dosagem de Creatinina	Mensal	1,85	1,85	02.02.01.031-7 - Dosagem de creatinina
Contagem de Plaquetas	Mensal	2,73	2,73	02.02.02.002-9 - Contagem de Plaquetas
Determinação de Tempo de Trombina	Mensal	2,85	2,85	02.02.02.012-6 - Determinação de Tempo de Trombina
Determinação de Tempo e Atividade da Protrombina (Tap)	Mensal	2,73	2,73	02.02.02.014-2 - Determinação de Tempo e Atividade da Protrombina (Tap)
Tratamento Clínico de Paciente Oncológico	Mensal	367,00	367,00	03.04.10.002-1 - Tratamento Clínico de Paciente Oncológico



O custo das reações adversas graves foi composto conforme mostrado no Quadro 12.

Quadro 12. Valores imputados para o tratamento de reações adversas e fontes.

Reação adversa	Valor (R\$)	Fonte
Toxicidade cardíaca grave	774,50	Adendo 3 no Quadro 20
Toxicidade não cardíaca grave	527,64	Adendo 3 nos Quadros 21 e 22

4.6. Resultados

O custo total estimado para o tratamento com docetaxel foi de 56.560 BRL com uma efetividade associada de 0,9 Ano de Vida Ajustado por Qualidade (AVAQ). Para a associação, o custo total de tratamento foi de 116.045 BRL com uma efetividade associada de 1,25 AVAQ. A razão de custo-efetividade incremental (ICER) foi de 171.486 BRL/AVAQ (Figura 12). Os resultados estimados pelo modelo de *Markov* para a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) mostraram que para o medicamento trastuzumabe ser custo-efetivo, a disposição a pagar deve ser de um PIB per capita (*threshold*) com a tecnologia custando 91,45 BRL. Nesse sentido, em outros cenários a tecnologia não seria custo-efetiva (Figura 11).



Cost-Effectiveness Analysis

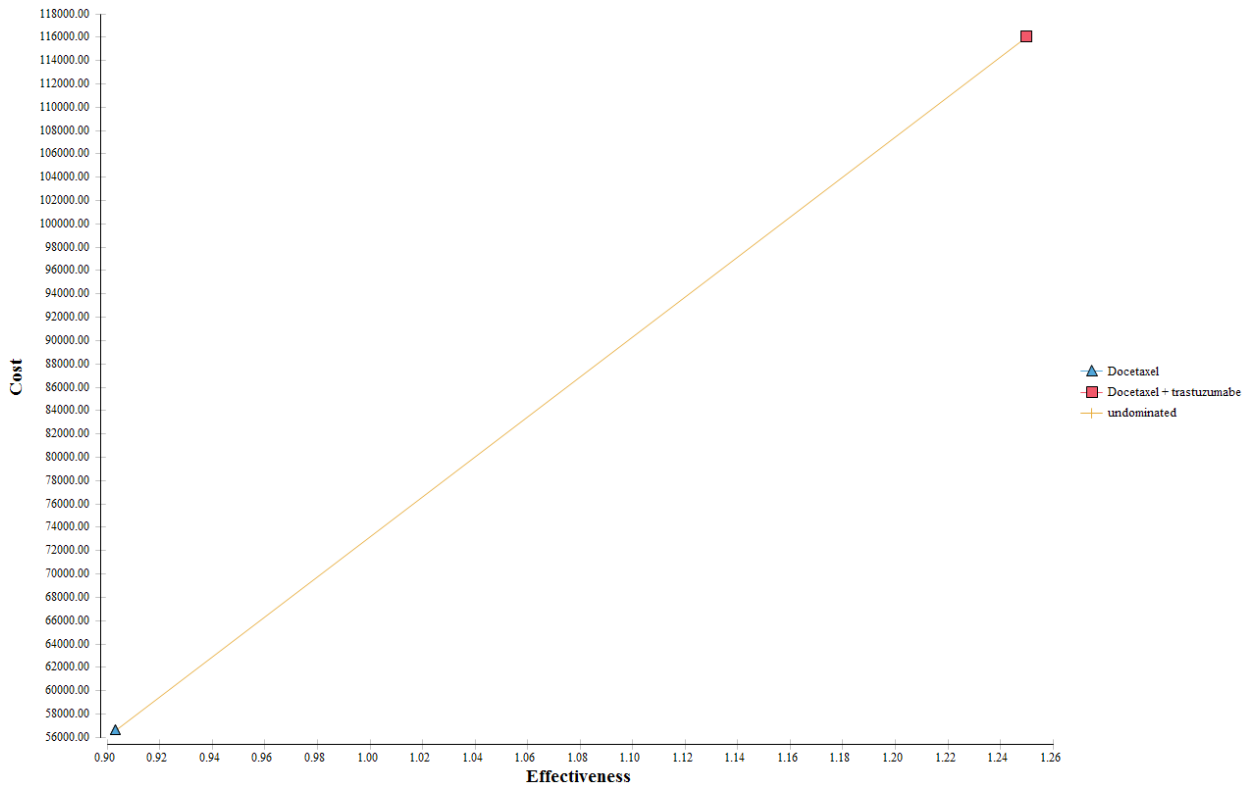


Figura 11. Diagrama de custo-efetividade do docetaxel vs. docetaxel + trastuzumabe.

Foi realizada uma análise de sensibilidade variando em 20% os parâmetros: toxicidade cardíaca grave, toxicidade não cardíaca grave, desutilidade do estado de toxicidade, utilidade do paciente estável, utilidade do paciente em progressão, custo do trastuzumabe e custo da quimioterapia em primeira linha.

Foi observado que o parâmetro que mais influi no valor de custo-efetividade da comparação entre docetaxel e trastuzumabe vs. docetaxel foi o valor de utilidade utilizado, seguido do custo do trastuzumabe, do valor de utilidade do estado de progressão e do custo do docetaxel (Figura 12).

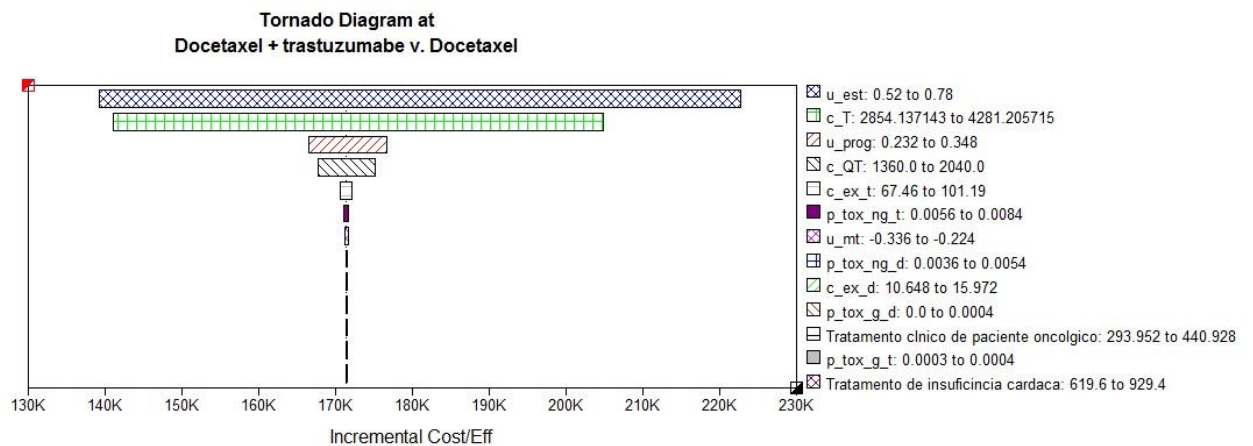




Figura 12. Diagrama de tornado com sensibilidade de 20% nos parâmetros de toxicidade cardíaca grave, toxicidade não cardíaca grave, desutilidade do estado de toxicidade, utilidade do paciente estável, utilidade do paciente em progressão, custo do trastuzumabe, e custo da quimioterapia em primeira linha.

Adicionalmente, foi realizada uma análise de sensibilidade univariada relacionando o ICER com o custo do trastuzumabe. Na análise foi considerado que, com um limiar de custo-efetividade de 3 PIB per capita, o medicamento poderia custar, no máximo, 1637 BRL/mês; com o limiar de 2 PIB per capita, o medicamento poderia custar até 991 BRL/mês; com o limiar de 1 PIB per capita, o medicamento poderia custar até 345 BRL/mês; e com o limiar de 0,5 PIB per capita, o medicamento poderia custar até 23 BRL/mês (Figura 13).

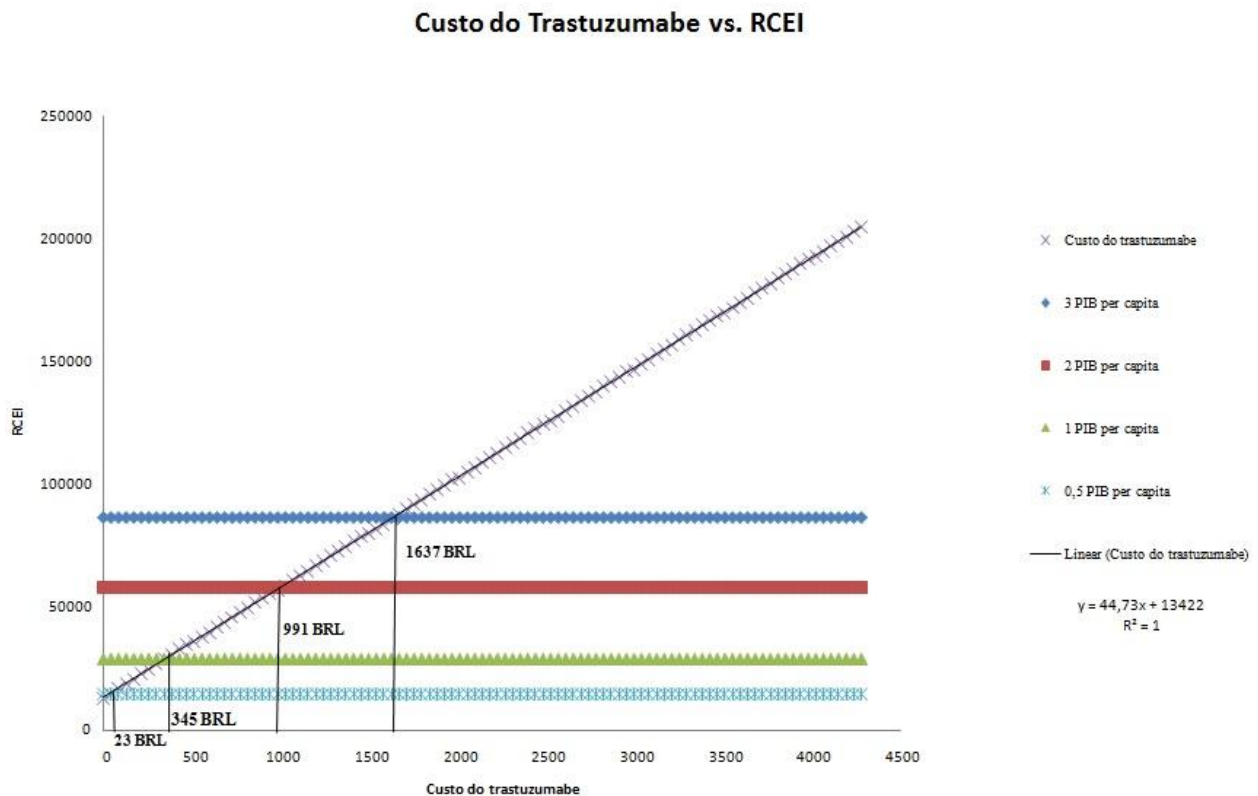


Figura 13. Análise de sensibilidade univariada relacionando o ICER com o custo do trastuzumabe.

A análise de custo-efetividade revelou que a associação de docetaxel e trastuzumabe proporcionou, em quatro anos, 1,25 ano de vida ganho com qualidade (AVAQ), e docetaxel em monoterapia, 0,9. Para estimar o custo médio por benefício adicional (tempo de sobrevida em



meses), dividiram-se os AVAQ dos dois tratamentos por quatro, obtendo-se assim o benefício de em um horizonte temporal de um ano, e esse valor por 12, para obter os benefícios obtidos com um mês de tratamento. Considerando-se que o benefício mensal com docetaxel em monoterapia é obtido com um custo de R\$ 1.700,00 (valor do procedimento 03.04.02.013-3 - Quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 1ª linha), calculou-se qual seria o custo do benefício incremental por mês com a adição de trastuzumabe. O acréscimo estimado com base no ganho médio de sobrevida seria de no máximo: R\$ 626,32 ao valor de repasse do procedimento atual (Tabela 3). Esse valor contrasta com o custo estimado do trastuzumabe com compartilhamento de dose sem perda (R\$ 3.533,57), considerado na análise de custo-efetividade, e com 20% de perda (R\$ 4.299,18).

Tabela 3. Cenário de estimativa do valor de trastuzumabe, considerando o benefício (meses de sobrevida) obtido na análise de custo-efetividade

Benefício e custo	docetaxel	docetaxel + trastuzumabe	Incremental
AVAQ			
4 anos	0,9	1,25	0,35
1 ano	0,255	0,313	0,088
1 mês	0,019	0,026	0,007
Custo por mês (R\$)	1.700,00	2326,32	626,32

5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário apresentada tem por objetivo avaliar as implicações financeiras (diferenças entre os gastos atuais, chamado de “Cenário Atual”, e gastos futuros a partir de 2018, chamado de “Cenário Incorporação”) da incorporação de trastuzumabe no planejamento de gastos da União, utilizando uma abordagem de crescimento estimado de número de APACs emitidas.

A população elegível foi baseada no número de APACs para Quimioterapia do câncer de mama avançado, em primeira linha de tratamento, aprovadas pelo SUS entre os anos de 2009 e 2015 (Quadro 13). Realizou-se com base na série histórica e na projeção da população de mulheres adultas no país para o mesmo período de tempo. Para realizar uma projeção do



aumento da população elegível foi proposta uma relação logarítmica entre os dados encontrados e o crescimento da população brasileira de mulheres, bem como uma estimativa de quantas pessoas seriam a população elegível com câncer de mama e a proporção de mulheres com a expressão de HER-2 (Quadro 14). Por se tratar de tecnologia já incorporada para outras indicações, considerou-se que 75% das mulheres com superexpressão de HER-2 utilizariam o trastuzumabe associado à quimioterapia já oferecida pelo SUS (Quadro 15).

Quadro 13. Número de pacientes sendo tratadas para câncer de mama avançado (DATASUS).

Pacientes em quimioterapia para o câncer de mama avançado - 1º linha (DATASUS)							
Ano	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Pacientes	5.940	6.446	7.789	8.553	9.270	9.736	10.361

Quadro 14. Estimativas da população elegível.

Estimativa da população elegível						
Ano	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Pacientes	11.241	11.924	12.589	13.245	13.873	14.474
% de pacientes HER2-positivo	20%	20%	20%	20%	20%	20%
Pacientes HER2-positivo	2.249	2.385	2.518	2.649	2.775	2.895

Quadro 15. Estimativa total do número de pacientes elegíveis para cada estratégia de tratamento no cenário projetado com a incorporação do trastuzumabe + quimioterapia por ano.

Ano	Pacientes Elegíveis (HER-2)	Market Share	T + QT	QT
2018	2.518	75%	1.889	630
2019	2.649	75%	1.987	662
2020	2.775	75%	2.081	694
2021	2.895	75%	2.171	724
2022	3.000	75%	2250	750



5.1. Dados de Custo e Resultados Incrementais

O custo inicial do trastuzumabe para a dose de ataque seria de R\$ 1649,00 somando a dose manutenção mensal R\$ 3.533,57, mais uma aplicação do medicamento de R\$ 34,10 e a dose para quimioterapia mensal é de R\$ 1.700,00. Considerou-se que o tratamento com trastuzumabe teria duração de 39 ciclos (seis em associação a quimioterapia disponível no SUS e o restante em monoterapia) e que o tratamento com quimioterapia teria duração de seis ciclos (MARTY *et al.*, 2005). Tomando esses valores em cinco anos o gasto incremental seria de R\$ 404.452.815,84 e no primeiro ano seriam gastos R\$ 91.709.400,56 incrementais (Quadro 16).

Quadro 16. Cenário projetado: Custo anual de tratamento com trastuzumabe + quimioterapia e quimioterapia isolada.

ANO	Preço da QT (R\$)	Preço da QT + T (R\$)	Total (R\$)	Incremental (R\$)
2018	6.079.200,00	97.788.600,56	103.867.800,56	91.709.400,56
2019	6.426.000,00	103.254.704,56	109.680.704,56	96.828.704,56
2020	6.752.400,00	108.611.486,48	115.363.886,48	101.859.086,48
2021	7.078.800,00	113.749.624,24	120.828.424,24	106.670.824,24
2022	7.384.800,00	118.669.117,84	126.053.917,84	111.284.317,84
TOTAL	33.721.200,00	542.073.533,68	575.794.733,68	404.452.815,84

6. EXPERIÊNCIAS INTERNACIONAIS

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendou o uso de trastuzumabe em um guia de prática clínica de 2002 que será atualizado em breve (NICE, 2002). O medicamento em associação ao paclitaxel é indicado para pacientes com tumores que expressam HER-2 em nível 3+, sem histórico de quimioterapia para câncer metastático, e com contraindicação para o uso de antraciclina. O trastuzumabe em monoterapia é recomendado para mulheres com tumores que expressam HER-2 em nível 3+ e que tenham histórico de pelo menos dois tratamentos quimioterápicos para o câncer metastático (com pelo menos uma antraciclina e um taxano - para mulheres com receptor hormonal positivo, o tratamento hormonal prévio também é requerido) (NICE, 2002).



O *Scottish Medical Consortium* (SMC) recomenda o uso de trastuzumabe (endovenoso ou subcutâneo) para o tratamento de câncer de mama metastático segundo os mesmos critérios que o NICE. O uso do trastuzumabe em associação a um inibidor da aromatase não é recomendado devido à não submissão pelo detentor do registro de avaliação quanto a esse regime terapêutico (SMC, 2013).

Não foi encontrada avaliação de trastuzumabe para câncer de mama metastático pela *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH). Busca complementar por dados reembolso/financiamento em duas províncias do país, *Ontario e British Columbia*, revelou que o trastuzumabe é fornecido em esquemas de primeira e segunda linhas de tratamento para mulheres com câncer de mama metastático HER-2 positivo (CADTH, 2016; BC Cancer Agency, 2017).

O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália lista o trastuzumabe como medicamento de uso hospitalar para primeira linha de tratamento de câncer de mama metastático em associação a medicamento que não seja nab-paclitaxel (*nanoparticle albumin-bound paclitaxel*). A paciente precisa apresentar superexpressão de HER-2 identificada por meio de *in situ hybridisation* e não pode apresentar fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 45% com ou sem falência cardíaca sintomática (PBAC, 2017). Autores sugerem que a incorporação do trastuzumabe na Austrália sofreu grande influência da mídia que apelou para a regra de resgate (MACKENZIE *et al.*, 2008).

Guia de prática clínica do *Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama* (GEICAM) incluído na Biblioteca de *Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud* da Espanha prevê o uso de trastuzumabe em primeira linha para pacientes com câncer de mama metastático HER-2 positivo em associação a pertuzumabe e docetaxel. Para locais sem acesso ao pertuzumabe sugere-se associar o trastuzumabe a um taxano (GEICAM, 2015).

7. ANÁLISE PRELIMINAR DAS USUÁRIAS DO SUS COM CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO

Com o intuito de avaliar a sobrevida das mulheres tratadas para câncer de mama metastático no SUS foi construída uma coorte de âmbito nacional obtida pelo pareamento probabilístico-determinístico das bases de dados de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial (APAC/SIA) de Autorização de



Internação Hospitalar do Sistema de Informação Hospitalar (AIH/SIH) e de Declaração de Óbito do Sistema de Informação sobre Mortalidade (DO/SIM).

Foram incluídas pacientes com 18 anos de idade ou mais que (i) receberam os procedimentos “Quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 1ª linha” (03.04.02.013-3) ou “Carcinoma de mama (ambos os sexos) - Quimioterapia” (29.03.109-5); (ii) receberam os procedimentos “Tratamento de carcinoma de mama por quimioterapia - 2ª linha” (03.04.02.014-1) ou “Carcinoma de mama (ambos os sexos) - Quimioterapia” (2904101-5) sem terem recebido os referidos tratamentos de primeira linha; (iii) com os CID-10 C500, C501, C502, C503, C504, C505, C506, C508, C509.

Pacientes que iniciaram o tratamento para doença metastática pela segunda linha foram incluídas devido à existência dessa possibilidade conforme apontado pelo Manual de Bases Técnicas em Oncologia de 2015 (BRASIL, 2015e)

“A autorização para cobrança de quimioterapia é independente do esquema terapêutico utilizado, desde que adequadamente indicado, e é possível a entrada de uma cobrança no sistema por procedimento de segunda linha, sem cobrança prévia do respectivo procedimento de primeira linha, sendo a autorização para isso uma prerrogativa do gestor local, sabendo-se que se retira do doente a chance de uma linha terapêutica, caso ele venha a necessitar e não tenha recebido a 1ª linha, dentro ou fora do SUS.”

O período de inclusão foi de 01/01/2008 a 31/12/2012. As pacientes foram observadas até 31/12/2014. Foi calculada a função de sobrevivência utilizando-se o método de *Kaplan-Meier* considerando o tempo em meses desde o início do tratamento até a morte. Utilizou-se o software Workbench para extração dos dados da base MySQL para a construção da coorte e o software livre R para as análises (pacotes ‘survival’ e ‘Olsurv’).

Foram avaliadas 37.573 mulheres com idade média de 55 anos no início do tratamento. A maioria das mulheres era do Sudeste (47,3%) e a minoria do Norte (2,7%). Durante o período de observação ocorreram 25.819 mortes (68,7%). A maioria das pacientes (59,7%) iniciou o tratamento para doença metastática com o procedimento de primeira linha. O tempo mediano de sobrevivência foi de 20 meses (IC95% 20 a 21) (Figura 14 e Tabela 3).



Sobrevida - câncer de mama metastático

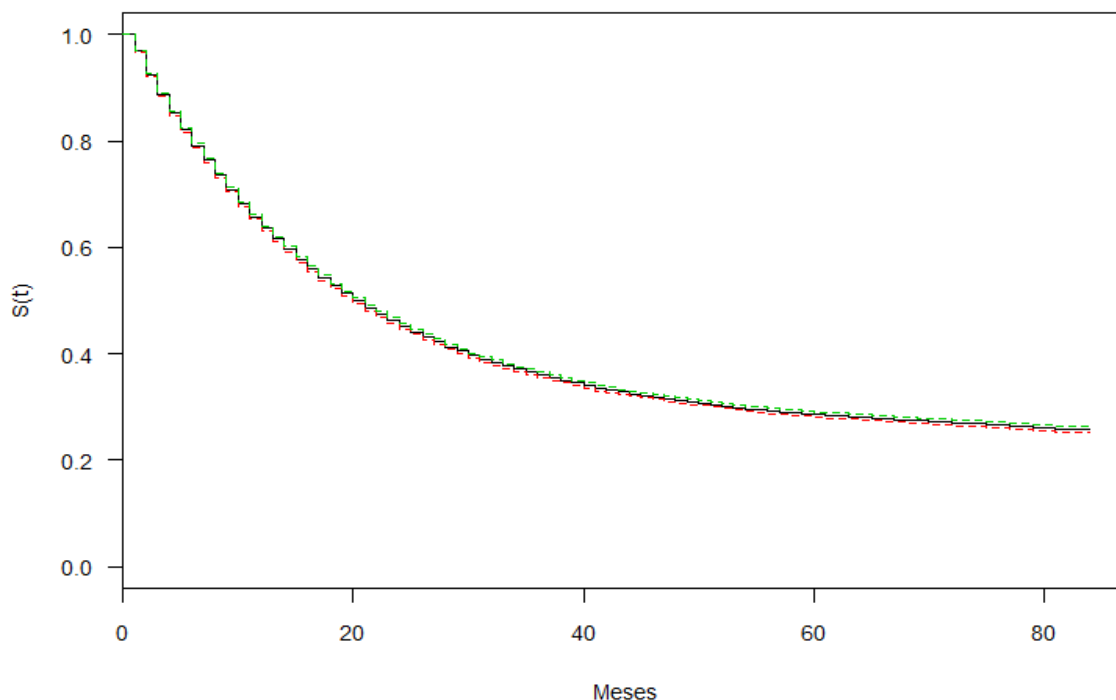


Figura 14. Curva de *Kaplan-Meier* - sobrevida das mulheres tratadas para câncer de mama metastático no Brasil (2008 a 2014)

Tabela 4. Probabilidade anual de sobrevida das mulheres tratadas para câncer de mama metastático no Brasil (2008 a 2014).

Tempo de acompanhamento (meses)	Probabilidade (IC95%)
12	0,635 (0,631 a 0,640)
24	0,452 (0,447 a 0,457)
36	0,360 (0,355 a 0,365)
48	0,312 (0,307 a 0,317)
60	0,285 (0,280 a 0,290)
72	0,270 (0,265 a 0,275)
84	0,257 (0,251 a 0,263)



8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente o câncer de mama metastático é considerado uma doença incurável. O tratamento paliativo tem como objetivo estender o tempo de vida com preservação ou melhora da qualidade de vida da paciente. Neste relatório foram incluídos quatro estudos que avaliaram o trastuzumabe em pacientes não previamente tratadas para doença metastática, desses, três avaliaram a sobrevida global. O melhor resultado em tempo mediano de sobrevida com trastuzumabe alcançado no estudo de Marty *et al.*, 2005 (docetaxel + trastuzumabe 31,2 meses vs. docetaxel 22,7 meses), e o pior no estudo de Slamon *et al.*, 2001 (paclitaxel + trastuzumabe 22,1 meses vs. paclitaxel 18,4 meses). A análise conjunta dos estudos revelou benefício com trastuzumabe (HR = 0,79; IC95% 0,67 a 0,94; I²= 0%, p= 0,86).

A continuação do trastuzumabe após a progressão, ou seja, em segunda linha de tratamento, foi avaliada por dois estudos, sendo que foi observado benefício dessa estratégia em sobrevida global quando o trastuzumabe foi utilizado com capacetabina (mediana 25,5 meses vs. 20,4 meses, p<0,05) no estudo GBG 26/BG (VON MINCKWITZ *et al.*, 2009; VON MINCKWITZ *et al.*, 2011). Não foi observado benefício em sobrevida global do duplo bloqueio de HER-2 (associação de trastuzumabe a lapatinibe, não disponível no SUS) sobre a utilização de lapatinibe em monoterapia no estudo EGF104900 (O'SHAUGHNESSY *et al.*, 2008; BLACKWELL *et al.*, 2010; WU *et al.*, 2010; BLACKWELL *et al.*, 2012). A análise conjunta revelou resultado global não significativo (HR= 0,80; IC95% 0,64 a 1,00; I²= 7%, p= 0,30).

Foi observada maior ocorrência de eventos adversos e eventos adversos graves com trastuzumabe. Destaca-se o aumento de três vezes na ocorrência de eventos adversos cardíacos com trastuzumabe utilizado em primeira linha (RR = 3,3 com IC95% 1,52 a 7,29; I²=0%, p=0,39). Esse resultado foi grandemente impactado pelo estudo H0648g (Slamon *et al.*, 2001), no qual o trastuzumabe foi utilizado em associação à antraciclina, um fármaco reconhecidamente cardiotoxíco. Apenas um estudo avaliou a qualidade de vida, que melhorou com uso de trastuzumabe, entretanto, esse desfecho, bem como outros de característica subjetiva, é sensível ao cegamento e todos os estudos incluídos foram abertos. Na análise de risco de viés todos os seis estudos demonstraram uma qualidade metodológica moderada.

Para análise de custo-efetividade optou-se por utilizar os resultados do estudo de Marty *et al.*, 2005, no qual docetaxel + trastuzumabe foi comparado a trastuzumabe em pacientes



que não haviam recebido tratamento para doença metastática com ECOG ≤ 2 , ou seja, pacientes completamente ativas à pacientes ambulatorias e pelo menos 50% do tempo acordadas. Esse foi o estudo no qual o trastuzumabe apresentou melhores resultados, dessa forma, o benefício observado na análise econômica é o resultado máximo que poderia ser alcançado (benefício superestimado). Nesse cenário a razão de custo-efetividade incremental foi R\$ 171.486,00/QALY. Dessa forma, nem mesmo sobre um limiar de três PIB/capita, o medicamento seria custo-efetivo. Considerando o benefício adicional de 0,35 AVAQ em quatro anos, foi calculado que o valor do trastuzumabe para câncer de mama seria de R\$ 626,32, o que contrasta com o custo estimado do trastuzumabe com compartilhamento de dose sem perda (R\$ 3.533,57), considerado na análise de custo-efetividade, e com 20% de perda (R\$ 4.299,18).

A utilização de trastuzumabe para mulheres que já utilizaram esse medicamento para doença metastática ainda não foi muito bem explorado, entretanto, parece não haver benefício quanto à sobrevida global da continuação do trastuzumabe após progressão. Merece destaque o fato de que o SUS já fornece trastuzumabe para câncer de mama inicial e estágio III e não foram encontrados estudos que avaliaram o trastuzumabe em primeira linha no contexto metastático para pacientes que já utilizaram esse medicamento. Por fim, tendo em vista a efetividade do tratamento, a existência de alternativas terapêuticas que apresentam melhor relação entre custo e efetividade e, principalmente, os benefícios esperados, esse PTC tem a recomendação fraca a favor da tecnologia.

9. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros do Plenário discutiram o fato do perfil das pacientes avaliadas nos estudos do trastuzumabe ser diferente do perfil das pacientes do mundo real e, por isso, sugeriram que, para a incorporação do medicamento, fossem definidos critérios bem claros de inclusão de pacientes, em Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas, e que houvesse negociação de preço com a empresa fabricante do medicamento. Ressaltaram também que a ampliação do diagnóstico precoce do câncer de mama seria uma alternativa muito mais custo-efetiva. Foi mencionado ainda que existe Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) para o trastuzumabe e que o medicamento já se encontra incorporado no SUS para as pacientes com câncer de mama inicial e localmente avançado.



A partir do exposto, os membros do Plenário da CONITEC, em sua 53ª reunião ordinária, no dia 8 de março de 2017, recomendaram que a matéria fosse enviada à Consulta Pública com manifestação preliminar favorável à incorporação do trastuzumabe para tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento conforme Diretrizes Terapêuticas e Diagnósticas e mediante negociação de preço com a empresa fabricante do medicamento.

10. CONSULTA PÚBLICA

O tema **“Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento”** foi colocado em consulta pública nº 13, realizada entre os dias 12/04/2017 e 02/05/2017, publicado no DOU 11/04/2017. Foram recebidas 73 contribuições de cunho técnico-científico e 383 contribuições de experiência ou opinião.

10.1 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 383 contribuições, 83% (n=318) concordam totalmente com o relatório técnico-científico da CONITEC. Em relação à origem, 35% (n=133) se referiram a interessado no tema, 27,2% (n= 104) aos familiares, amigos ou cuidadores dos pacientes; seguido de profissionais de saúde 20,6% (n=79); pacientes contribuíram com 16,4% (n=63); Grupos/associação/organização de pacientes foram responsáveis por 0,8% (n=3) e empresas com 0,2% (n=1) (Figura 15).



Figura 15. Principais contribuições sobre experiências e opinião.

Das 383 contribuições recebidas, 210 foram excluídas por estarem em branco, 139 por se tratarem de duplicatas (principalmente ratificando a importância do trastuzumabe no SUS) e 10 por se tratarem da consulta pública de outra doença. Permaneceram para serem analisados 26 contribuições, os principais motivos foram:

- Eficácia da associação entre trastuzumabe + pertuzumabe;
- Tecnologia obsoleta.

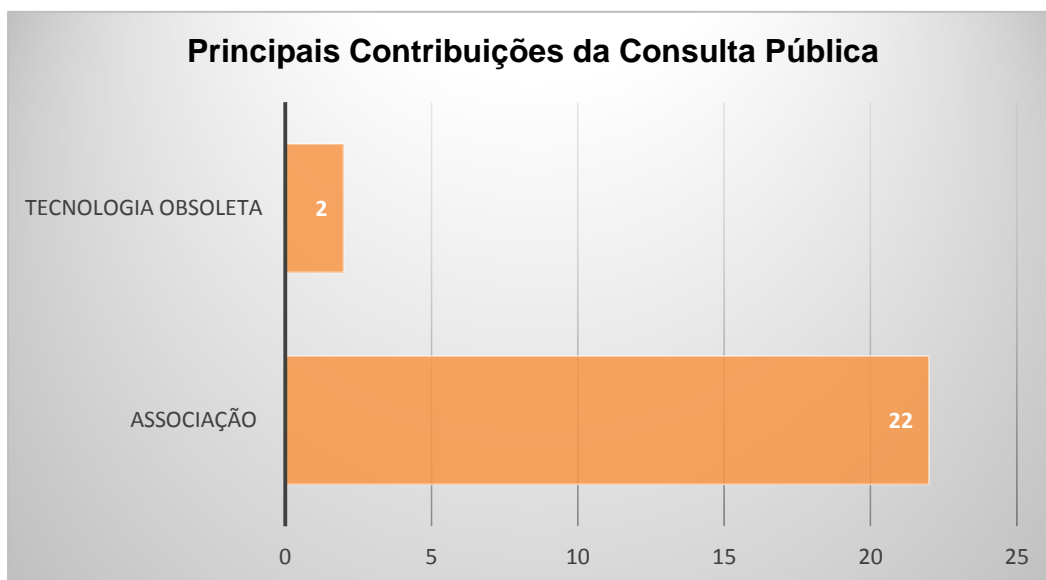


Figura 16. Principais assuntos abordados nas contribuições apresentados



A maioria das contribuições em relação a eficácia da associação entre pertuzumabe e trastuzumabe, relataram uma melhor eficácia no desfecho de sobrevida global com essa associação, quando se compara com trastuzumabe sozinho.

10.2 Contribuições técnico-científicas

Das 73 contribuições técnico-científicas, 84% (n=61) concordam totalmente com a recomendação preliminar da CONITEC. Em relação à origem, 47% (n=34) foram de profissionais de saúde; interessados no tema corresponderam com 27% (n=18); Familiar, amigo ou cuidador de paciente foram 10% (n=8); pacientes 9% (n=7); Grupos/associação/organização de pacientes 6% (n=4); outras contribuições 1% (n=2) (Figura 17).

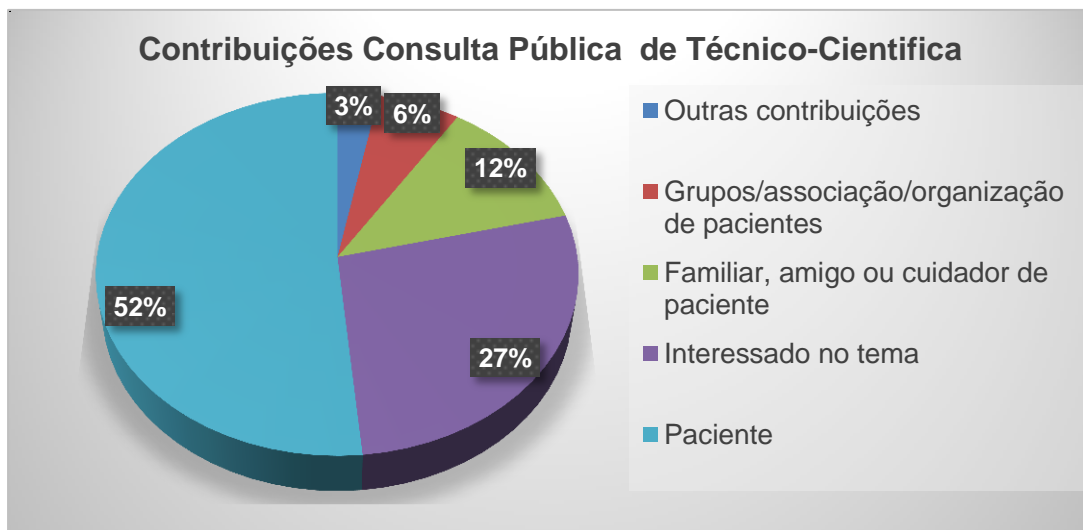


Figura 17. Principais contribuições técnico-científica.

Dessas, 59% (n=55) não apresentavam motivo ou embasamento técnico; 22% (n=16) foram experiências clínicas com o uso de trastuzumabe pelo profissional de saúde e 3% (n=2) apresentaram evidências científicas acerca da eficácia em conjunto do pertuzumabe associado ao trastuzumabe.

10.3 Contribuições Aglomeradas

Dentre todas as contribuições referentes a consulta pública, destacamos abaixo os principais pontos sobre o parecer técnico do Trastuzumabe.

1. Eficácia do tratamento em associação do pertuzumabe associado ao trastuzumabe



Gostaríamos de ressaltar que a recomendação não aborda a incorporação do pertuzumabe (perjeta) e sim do trastuzumabe. Todavia, o outro parecer intitulado **“Pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado ao trastuzumabe e docetaxel”**, não questiona a eficácia do perjeta, pois de fato ele aumenta a sobrevida das pacientes. Entretanto devido ao alto custo com o tratamento do monoclonal, ele não se mostra custo-efetivo, em um cenário, frente as demais tecnologias já disponibilizadas no SUS para o tratamento do câncer de mama, o que inviabilizaria sua incorporação no Sistema. Vale destacar, que o Sistema Único apresenta um recurso financeiro limitado para atender demandas de saúde infinitas, dessa forma, as incorporações devem ser tanto eficazes, efetivas e seguras quanto viáveis economicamente.

2. Tecnologia obsoleta

O tratamento para trastuzumabe é recomendado pelas principais agências internacionais de avaliação de tecnologia em saúde. Salienta-se que o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendou o uso de trastuzumabe em um guia de prática clínica desde 2002 para pacientes com tumores que expressam HER-2 em nível 3+, sem histórico de quimioterapia para câncer metastático, bem como em monoterapia é recomendado para mulheres com tumores que expressam HER-2 em nível 3+ e que tenham histórico de pelo menos dois tratamentos quimioterápicos para o câncer metastático. *Scottish Medical Consortium* (SMC) recomenda o uso de trastuzumabe (endovenoso ou subcutâneo) para o tratamento de câncer de mama metastático segundo os mesmos critérios que o NICE.

No contexto canadense, nas províncias de *Ontario e British Columbia*, usam o trastuzumabe em esquemas de primeira e segunda linhas de tratamento para mulheres com câncer de mama metastático HER-2 positivo. O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália lista o trastuzumabe como medicamento de uso hospitalar para primeira linha de tratamento de câncer de mama metastático em associação a medicamento que não seja paclitaxel. Por fim, o Grupo *Español de Investigación en Cáncer de Mama* (GEICAM). Prevê o uso de trastuzumabe em primeira linha para pacientes com câncer de mama metastático HER-2 positivo em associação a pertuzumabe e docetaxel. Para locais sem acesso ao pertuzumabe sugere-se associar o trastuzumabe a um taxano.



11. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 56ª reunião do plenário, no dia 08/06/2017, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação do trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 269/2017.



12.DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS Nº 29, DE 02 DE AGOSTO DE 2017

Torna pública a decisão de incorporar o trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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 trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO FIREMAN

Publicada no DOU Nº 148, do dia 03 de agosto de 2017, seção 1, pág. 114.



13. REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). HERCEPTIN®: Trastuzumabe. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz - CRF-RJ nº 6942, 2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2277822014&pIdAnexo=2000864>. Acessado em: 14 de Janeiro de 2017.

BALDUZZI, Sara *et al*, Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer, **Cochrane database of systematic reviews** , n. 6, p. CD006242, 2014.

BC Cancer Agency. Disponível em: http://www.bccancer.bc.ca/systemic-therapy-site/Documenes/advice/trastuzumab_Herceptin_FINAL_December_2013_for_website.pdf<. Acessado em: 31 de Janeiro de 2017.

BESLIJA, S. *et al*, Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer, **Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO**, v. 20, n. 11, p. 1771–1785, 2009.

BLACKWELL, K. L. *et al*, Randomized Study of Lapatinib Alone or in Combination With Trastuzumab in Women With ErbB2-Positive, Trastuzumab-Refractory Metastatic Breast Cancer, **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 28, n. 7, p. 1124–1130, 2010.

BLACKWELL, Kimberly L. *et al*, Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study, **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 30, n. 21, p. 2585–2592, 2012.

BRASILa. 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.

BRASILb. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília: **Ministério da Saúde**, 2014.

BRASILc. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.



Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – Manual de Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASILd. Ministério da Saúde. **PORTARIA Nº 73, DE 30 DE JANEIRO DE 2013.** Inclui procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS e estabelece protocolo de uso do trastuzumabe na quimioterapia do câncer de mama HER-2 positivo inicial e localmente avançado.

BRASILE. Ministério da Saúde/ Secretaria de Atenção à Saúde/ Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação – 21ª Edição. Setembro de 2015.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Cancer Care Ontario (CCO). New Drug Funding Program (NDFP) & Evidence Building Program (EBP). Disponível em: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=365106>. Acessado em: 31 de Janeiro de 2017.

Cancro da mama: um guia para o doente - Informações baseadas nas Diretrizes de Prática Clínica da ESMO - v.2013.1.

DENDUKURI, Nandini *et al*, Testing for HER2-positive breast cancer: a systematic review and cost-effectiveness analysis, **CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne**, v. 176, n. 10, p. 1429–1434, 2007.

DURKEE, Ben et al. Cost-Effectiveness of Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, v. 34, p. 902-909, 2015

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Disponível em: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>. Acessado em 7 de fevereiro de 2017.

Eiermann W, on behalf of the International Herceptin Study Group. Trastuzumab combined with chemotherapy for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: pivotal trial data. **Annals of Oncology**, v. 12, n. 1, p. 57–62, 2001.

European Database of Suspected Adverse Drug Reactions Reports (ADRREPORTS). Disponível



em: <http://www.adrreports.eu/en/eudravigilance.html>. Acessado em: 10 Fevereiro de 2017.

Extra J, Coggiotti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, *et al*. Long-term survival demonstrated with trastuzumab plus docetaxel: 24-month data from a randomised trial (M77001) in HER2-positive metastatic breast cancer [Abstract 555]. **American Society of Clinical Oncology**. 2005.

Hospice Patients Alliance (HPA) Karnofsky Performance Status Scale Definitions Rating. Disponível em: <http://www.hospicepatients.org/karnofsky.html>. Acessado em: 12 de Fevereiro de 2017.

GASPARINI, Giampietro *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 research and treatment**, v. 101, n. 3, p. 355–365, 2007.

GIORDANO, Sharon H. *et al*, Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline, **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 32, n. 19, p. 2078–2099, 2014.

Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM). Guía Resumida Para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. p. 1-142, M-8191-2015.

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

HIGGINS J. P. T.; GREEN S. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. **The Cochrane Collaboration, 2011**. Disponível em: www.handbook.cochrane.org. Acessado em: 11 de Janeiro de 2017.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em <http://brasilemsintese.ibge.gov.br>. Acessado em: 11 de Janeiro.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer_mama. Acessado em: 01 de Fevereiro de 2017.



KAUFMAN, Bella *et al*, Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study, **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 27, n. 33, p. 5529–5537, 2009.

LIDGREN, M.; WILKING, N.; JÖNSSON, B.; REHNBERG, C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Quality of Life Research* 2007

LIDGREN, M.; WILKING, N.; JÖNSSON, B.; REHNBERG, C. Cost-effectiveness of HER2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer, *Acta Oncologica*, v. 47, n. 6, p. 1018-1028, 2008

MACKENZIE, Ross *et al*, Media influence on Herceptin subsidization in Australia: application of the rule of rescue?, **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 101, n. 6, p. 305–312, 2008.

MARTY, Michel *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, **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 23, n. 19, p. 4265–4274, 2005.

National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer. **NICE**, 15 March 2002.

O'SHAUGHNESSY J., BLACKWELL K.L., BURSTEIN H, STORNILO AM, SLEDGE G, BASELGA J, *et al*. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy [Abstract 1015]. **American Society of Clinical Oncology**. 2008.

OSOBA, D., Effects on Quality of Life of Combined Trastuzumab and Chemotherapy in Women With Metastatic Breast Cancer, **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 20, n. 14, p. 3106–3113, 2002.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/10682F-10721G-10743K-10744L-10798H-10803N-10811B-10817H-10825R-10829Y>. Acessado em: 01 de Fevereiro de 2017.



Scottish Medicines Consortium (SMC). Disponível

em: https://www.scottishmedicines.org.uk/fits/Policy%20and%20Forms/Benefit%20Drug%20List_1Feb2017.pdf. Acessado em: 01 de Fevereiro de 2017.

VALABREGA, G.; MONTEMURRO, F.; AGLIETTA, M., Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer, **Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO**, v. 18, n. 6, p. 977–984, 2007.

VON MINCKWITZ, Gunter *et al*, Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study, **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 27, n. 12, p. 1999–2006, 2009.

VON MINCKWITZ, Gunter *et al*, Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer, **European journal of cancer**, v. 47, n. 15, p. 2273–2281, 2011.

World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Doses (DDD's). **Geneva: World Health Organization**; 2004.

WU, Y. *et al*, Impact of lapatinib plus trastuzumab versus single-agent lapatinib on quality of life of patients with trastuzumab-refractory HER2+ metastatic breast cancer, **Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO**



ADENDO 1 - Características Gerais da População dos Estudos Incluídos

Quadro 17. Características clínicas e sociodemográficas das pacientes incluídas no estudo.

ESTUDO	Variáveis							
H0648g (Eiermann, 2001; Slamon et al., 2001; Osoba et al., 2002)	Idade Média (anos)	KPSa >80	Locais da Metástase >3	Metástase no Fígado ou pulmão	HER-2 (3+)	REN^b	>4+ Nódulos	ILD^c (meses)
Trastuzumabe + Antraciclina + Ciclofosfamida (n=143)	54 (27-76)	34%	49%	76%	76%	46%	30%	25
Antraciclina + Ciclofosfamida (n=138)	54 (25-75)	34%	21%	71%	70%	49%	27%	23
Trastuzumabe + Paclitaxel (n=92)	51 (25-77)	*24%	31%	65%	74%	55%	59%	22
Paclitaxel (n=96)	51 (26-73)	*35%	35%	71%	80%	63%	64%	19
ESTUDO	Variáveis							
M77001 (Marty et al., 2005; Extra et al., 2005)	Idade Média (anos)	HER-2 (IHC3+)	HER-2 (FISH)	ECOGd(média)	RENb	Nº Metástases	Metástase em Tecido Mole	Metástase no Fígado
Trastuzumabe + Docetaxel (n=92)	53 (32-80)	81%	12%	0 (0-4)	41%	4 (1-12)	48%	54%
Docetaxel (n=94)	55 (24-79)	87%	10%	0 (0-2)	56%	4(1-12)	49%	50%

Continua.



Quadro 17. Características clínicas e sociodemográficas das pacientes incluídas no estudo.

Continuação

ESTUDO	Variáveis							
Gasparini et al., 2007	Idade Média (anos)	ECOG d (0-1)	Tipo Histológico (Ductal)	Receptor hormonal	Pós-menopausa	Nº Metástases (1-2)	HER-2 (3+)	FEVE^e
Paclitaxel (n=60)	54.27 (30-71)	95,1%	81,7%	36,7% (ER** + /PgR***+)	68.3%	73,4%	73,3%	63 (50-81)
Paclitaxel + trastuzumabe (n=63)	56.02 (32-72)	93,7%	84,1%	49.2% (ER-/PgR-)	66.8%	73%	63,4%	65 (51-79)
ESTUDO	Variáveis							
TAnDEM Kaufman (et al., 2009)	Idade Média (anos)	Receptor Hormonal (ER** e/ou PgR***+)	Tempo da Doença Metastática (meses)	Nº Metástases	Lesões por Pacientes	Metástase nos Ossos	Outros Locais	FEVE^e
Anastrozol + trastuzumabe (n=103)	56 (31-85)	100%	1.6 (0,3-67,1)	2 (1-5)	4 (1-14)	62,1%	69,9%	62 (50-82)
Anastrozol (n=104)	54 (27-77)	100%	1,2 (0,3-19,3)	2 (1-5)	4 (1-13)	51%	62,5%	63 (51-69)
ESTUDO	Variáveis							
GBG 26/BG (Von Minckwitz et al., 2009; Von Minckwitz et al., 2011)	Idade Média (anos)	KPSa>80	Pós-menopausa	Tamanho do Tumor Primário (1-2)	Metástase no primeiro diagnóstico (M0)	Grau do Câncer (3-4)	Receptor Hormonal (ER** e/ou PgR***+)	Metástase no Fígado
Capecitabine (n=78)	59 (33-82)	97%	84%	86%	76%	60%	62%	50%
Capecitabine + Trastuzumabe (n=78)	52,5 (28-78)	97%	77%	66%	82%	56%	56%	51%



Quadro 17. Características clínicas e sociodemográficas das pacientes incluídas no estudo.

Continuação

ESTUDO	Variáveis							
	Idade Média (anos)	ECOG ^d (0-1)	HER-2 (+)	ER e PgR (-)	Doença Visceral	-	-	-
EGF 104900 (O'Shaughnessy et al., 2008; Blackwell et al., 2010; Wu et al., 2010; Blackwell et al., 2012)						-	-	-
Lapatinibe (n=148)	51 (29-78)	96%	97,6%	51%	74%	-	-	-
Lapatinibe+ Trastuzumabe (n=148)	52 (26-81)	95%	99,3%	51%	71%	-	-	-

^aKarnofsky Performance Status

^bReceptor de Estrogênio negativo

^cIntervalo Livre da Doença

^dEastern Cooperative Oncology Group

^eFração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

*P < 0.05

**ER estrogen receptor

***PgR, progesterone receptor



ADENDO 2 -Eastern

Cooperative Oncology Group (ECOG) e Karnofsky Performance Status (KPS)

Segundo o *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*, a escala ECOG de status de desempenho é uma medida que descreve o nível de funcionamento do indivíduo: em termos da sua capacidade de cuidar de si, actividade diária e capacidade física (andar, trabalhar, etc.).

Pesquisadores de todo o mundo tomam em consideração o Status de Desempenho do ECOG ao planejar estudos para estudar um novo método de tratamento. Essa escala de numeração é uma maneira de definir a população de pacientes a serem estudados no ensaio, de modo que possa ser reproduzida uniformemente entre os médicos que inscrevem pacientes. É também uma maneira para que os médicos rastreiem mudanças no nível do funcionamento de um paciente como resultado do tratamento durante o julgamento. A escala foi desenvolvida pelo ECOG, agora faz parte do ECOG-ACRIN *Cancer Research Group*, e publicado em 1982, (Quadro 18).

Quadro18. ECOG Performance Status.

GRAU	ECOG PERFORMANCE STATUS
0	Totalmente ativo, capaz de realizar todo o desempenho pré-doença sem restrição
1	Restringido em atividade fisicamente extenuante, mas ambulatorio e capaz de realizar trabalhos de natureza leve ou sedentária, por exemplo, trabalho de luz, trabalho de escritório
2	Ambulatorio e capaz de todo autocuidado mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; E cerca de mais de 50% das horas de vigília
3	Capaz de apenas selfcare limitado; Confinado na cama ou na cadeira mais de 50% das horas de vigília
4	Completamente desativado; Não pode exercer qualquer auto-cuidado; Totalmente confinado à cama ou cadeira
5	Morto

O Índice de Escala de Desempenho de *Karnofsky* permite que os pacientes sejam classificados quanto ao seu comprometimento funcional. Isto pode ser usado para comparar a eficácia de diferentes terapias e para avaliar o prognóstico em pacientes individuais. Quanto menor a pontuação *Karnofsky*, pior a sobrevivência para as doenças mais graves. O índice de *Karnofsky*, entre 100 e 0, foi introduzido em um livro de texto em 1949 (Quadro 19).

Quadro 19. *Karnofsky Performance Status* definições da Escala classificação (%) critérios.



Capaz de exercer atividade normal e de trabalhar; Nenhum cuidado especial necessário.	100	Normal não reclamações; Nenhuma evidência de doença.
	90	Capaz de exercer atividade normal; Sinais ou sintomas menores de doença.
	80	Atividade normal com esforço; Alguns sinais ou sintomas de doença.
Incapaz de trabalhar; Capaz de viver em casa e cuidar das necessidades mais pessoais; Variando a quantidade de assistência necessária.	70	Cuida de si mesmo; Incapaz de exercer uma actividade normal ou de realizar um trabalho activo.
	60	Requer assistência ocasional, mas é capaz de cuidar da maioria de suas necessidades pessoais.
	50	Requer assistência considerável e cuidados médicos frequentes.
Incapaz de cuidar de si mesmo; Requer o equivalente de cuidados institucionais ou hospitalares; Doença pode estar progredindo rapidamente.	40	Desativado; Requer cuidados e assistência especiais.
	30	Severamente incapacitado; A admissão hospitalar é indicada embora a morte não seja iminente.
	20	Muito doente; Hospitalização necessária; Necessário um tratamento de suporte activo.
	10	Moribundo; Processos fatais progredindo rapidamente.
	0	Morto



ADENDO 3

Quadro 20. Custo da toxicidade cardíaca pelas recomendações da prefeitura de Belo Horizonte.

Item	Utilização (%)	Quantidade por evento	Valor total (R\$)	Fonte
Consulta com especialista	100	1	10,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Hospitalização	100	1	699,46	03.03.06.021-2 - Tratamento de insuficiência cardíaca
Hemograma	100	2	8,22	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Glicemia	100	2	3,70	02.02.01.047-3 - Dosagem de glicose
Creatinina	100	2	3,70	02.02.01.031-7 - Dosagem de creatinina
Ureia	100	2	3,70	02.02.01.069-4 - Dosagem de uréia
Sódio	100	2	3,70	02.02.01.063-5 - Dosagem de sódio
Potássio	100	2	3,70	02.02.01.060-0 - Dosagem de potássio
Urina-rotina	100	1	3,70	02.02.05.001-7 - Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina
Radiografia de tórax	100	1	9,50	02.04.03.015-3 - Radiografia de tórax (PA e perfil)
Eletrocardiograma	100	1	5,15	02.11.02.003-6 - Eletrocardiograma
Ecocardiograma	100	1	19,97	02.05.01.003-2 - Ecocardiografia transtorácica
TOTAL (R\$)			774,5	

Quadro 21. Composição do custo de neutropenia ou leucopenia graves



Item	Utilização (%)	Quantidade por evento	Valor total (R\$)	Fonte
Hospitalização	100	1	367,44	03.04.10.002-1 - Tratamento clínico de paciente oncológico
Consulta com especialista	100	1	10,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Hemograma	100	2	8,22	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Tempo de protrombina ativada (TAP)	100	2	5,46	02.02.02.014-2 - Determinação de tempo e atividade da protrombina (TAP)
Tempo de tromboplastina parcial (TTP)	100	2	11,54	02.02.02.013-4 - Determinação de tempo de protromblastina parcial ativada (TTP ativada)
Plaquetas	100	2	5,46	02.02.02.002-9 - Contagem de plaquetas
VHS	100	2	5,46	02.02.02.015-0 - Determinação de velocidade de hemossedimentação (VHS)
Proteína C reativa	100	2	5,66	02.02.03.020-2 - Dosagem de proteína C reativa
Hemocultura	100	1	11,49	02.02.08.015-3 - Hemocultura
Radiografia de tórax	100	1	9,50	02.04.03.015-3 - Radiografia de tórax (PA e perfil)
TC de tórax	50	1	68,21	02.06.02.003-1 - Tomografia computadorizada de tórax
Eletrocardiograma	100	1	5,15	02.11.02.003-6 - Eletrocardiograma
Urina-rotina	100	2	7,40	02.02.05.001-7 - Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina
Ecocardiograma	50	1	19,97	02.05.01.003-2 - Ecocardiografia transtorácica
Cultura de urina	100	1	5,62	02.02.08.008-0 - Cultura de bactérias p/ identificação
TOTAL (R\$)			546,58	

Quadro 22. Composição do custo de diarreia grave



Item	Utilização (%)	Quantidade por evento	Valor total (R\$)	Fonte
Hospitalização	100	1	329,34	03.03.07.009-9 - Tratamento de enterites e colites não infecciosa
Consulta com especialista	100	1	10,00	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada
Hemograma	100	2	8,22	02.02.02.038-0 - Hemograma completo
Glicose	100	2	3,70	02.02.01.047-3 - Dosagem de glicose
Ureia	100	2	3,70	02.02.01.069-4 - Dosagem de uréia
Creatinina	100	2	3,70	02.02.01.031-7 - Dosagem de creatinina
Sódio	100	2	3,70	02.02.01.063-5 - Dosagem de sódio
Potássio	100	2	3,70	02.02.01.060-0 - Dosagem de potássio
Eletrcardiograma	100	1	5,15	02.11.02.003-6 - Eletrcardiograma
TOTAL (R\$)			371,21	