



NOTA TÉCNICA Nº 95

Solicitante: Juiz (a) da 12ª Vara da Fazenda Pública
da Comarca de Fortaleza

Número do processo: 0105181-8.2018.8.06.0001

Data: 05/04/2018

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas-----	2
3. Eficácia do medicamento-----	2
4. Evidências científicas-----	3
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	5
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	5
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	6
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	6
9. Custo da medicação-----	7
10. Conclusões-----	8
11. Referências-----	8

NOTA TÉCNICA RÁPIDA

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



1) Tema:

Uso do Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático

2) Considerações teóricas

Trata-se de nota técnica rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação((ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios bem estabelecidos na literatura.

3) Eficácia do medicamento

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que atinge seletivamente o domínio extracelular da proteína do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2).

O anticorpo é um isótopo da IgG1 que contém regiões de estrutura humana e regiões que determinam a complementaridade, provenientes de um anticorpo murino anti-p185 HER2 que se liga ao HER2 humano.

O proto-oncogene HER2 ou c-erbB2 codifica uma proteína transmembrana de 185 kDa, semelhante ao receptor, que está estruturalmente relacionada ao receptor do fator de crescimento epidérmico. A superexpressão do HER2 é observada em 25% a 30% dos cânceres de mama primários e 6,8% a 42,6% dos cânceres gástricos avançados. Uma consequência da amplificação do gene HER2 é o aumento da expressão da proteína HER2 na superfície dessas células tumorais, resultando em uma proteína HER2 constitutivamente ativada.

Os estudos indicam que pacientes com câncer de mama com amplificação ou superexpressão do HER2 apresentam menor sobrevida livre de doença, comparados a pacientes que não apresentam amplificação ou superexpressão do HER2.



Foi demonstrado, tanto nos estudos *in vitro* quanto em animais, que o trastuzumabe inibe a proliferação das células tumorais humanas com superexpressão HER2. *In vitro*, demonstrou-se que a citotoxicidade mediada pela célula anticorpo dependente (ADCC), provocada pelo trastuzumabe, é exercida preferencialmente nas células cancerígenas com superexpressão do HER2 em relação às células cancerígenas sem superexpressão do HER2.

4) Evidências científicas

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.

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).

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. O status de HER2 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.

A medicação pode ser utilizada em um dos seguintes esquemas:

- **Uso semanal:** As seguintes doses iniciais (de ataque) e de manutenção são recomendadas em monoterapia e em combinação com paclitaxel ou docetaxel (Herceptin®).

o 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.

o 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.

Pacientes com câncer de mama metastático devem ser tratados com trastuzumabe até progressão da doença.

O benefício do trastuzumabe na quimioterapia prévia foi demonstrado por uma análise combinada de dois estudos clínicos aleatorizados, em que os pacientes foram submetidos a tratamento com quimioterapia isolada ou quimioterapia associada ao trastuzumabe. Foi demonstrado um ganho estatisticamente significativo na taxa de resposta patológica completa (RPC) - 43% versus 20% -, redução na taxa de recorrência



de doença (26% versus 39%) e uma tendência para redução de mortalidade (13% versus 20%), para a combinação de quimioterapia com trastuzumabe.

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O próprio medicamento solicitado está incorporado ao SUS (maiores informações a seguir).

6) Sobre a liberação pela ANVISA

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®).

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.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Em abril de 2017, a CONITEC emitiu o relatório de recomendação Trastuzumabe para o



tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, em que emitem 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, considerando que o impacto orçamentário para o SUS seria de R\$ 404.452.815,84 com a incorporação.

A incorporação do trastuzumabe foi aprovada pela CONITEC para a quimioterapia do câncer de mama HER-2 positivo, confirmado por exame molecular, com alto risco de recidiva, em terapia adjuvante (câncer inicial ou câncer locorregionalmente avançado) ou prévia (câncer locorregionalmente avançado), conforme os critérios abaixo:

- Ausência de doença cardíaca sintomática;
- Fração de ejeção cardíaca igual ou superior a 55% demonstrada no mês anterior ao início da quimioterapia com trastuzumabe;
- Comorbidades compatíveis com expectativa de vida para além de 5 anos.

Em se aplicando a quimioterapia prévia (com ou sem trastuzumabe), não se faz necessária ou indicada a quimioterapia adjuvante, estando a modalidade de tratamento “adjuvante” recomendada quando não houve exposição prévia à quimioterapia.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

Atualmente, a medicação trastuzumabe é fornecida pelo SUS mediante , com as seguintes condições:

§ 6º Para a primeira autorização de quimioterapia com trastuzumabe, nos casos em que o exame imuno-histoquímico tiver resultado de duas cruzes será necessária a demonstração de confirmação da superexpressão HER-2 em exame por técnica molecular com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois).

§ 7º Nos casos em que o exame imuno-histoquímico tiver resultado de três cruzes, será necessária a demonstração, em um prazo de até 3 meses do início de quimioterapia com



trastuzumabe, de confirmação da superexpressão HER-2 por técnica molecular com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois), para autorização da continuidade dessa quimioterapia.

§ 8º Cópias dos resultados dos exames do HER-2 por imuno-histoquímica e de confirmação por técnica molecular com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois) deverão ser apresentadas anexadas ao Laudo para Solicitação/Autorização de Procedimento Ambulatorial para a liberação da primeira APAC Inicial de quimioterapia com trastuzumabe, nos casos em que a expressão HER-2 for de duas cruces ao exame imuno-histoquímico, e por ocasião da liberação da segunda APAC Inicial, nos casos onde a expressão HER-2 tiver resultado de três cruces.

9) Custo da medicação

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, que foi regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor. Conforme CONITEC, o custo pode ser calculado com as seguintes fórmulas:

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

Sendo o custo mensal estimado em R\$ 3533,57. Não há previsão exata da duração do tratamento.

10) Conclusões



Com as evidências disponíveis até a presente data a CONITEC emitiu manifestação 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, considerando que o impacto orçamentário para o SUS seria de R\$ 404.452.815,84 em cinco anos com a incorporação, tendo a medicação sido incorporada conforme PORTARIA CONJUNTA Nº 04, DE 23 DE JANEIRO DE 2018. Entretanto, não foram encontrados nos documentos acostados no caso em tela confirmação diagnóstica da superexpressão de HER-2 (imunoistoquímica), nem detalhes sobre existência de tratamentos anteriores, que são solicitados pelo Ministério da Saúde para autorização da medicação, não permitindo conclusão sobre a pertinência da solicitação.

11) Referências

CONITEC. Relatório de Recomendação. Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento. Ministério da Saúde. BRASIL. 2017.

PORTARIA CONJUNTA Nº 04, DE 23 DE JANEIRO DE 2018. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Ministério da Saúde. BRASIL. 2018.

Bula da medicação Herceptin® (trastuzumabe). Roche. 14/04/2014.