

# O tratamento do câncer de mama HER2 positivo e o acesso ao trastuzumabe em um Hospital Público Universitário

## AUTORES

Aila Mabla Azarias de Castro. Aluna no mestrado profissional em Gestão em Organizações de Saúde

Rinaldo Eduardo Machado de Oliveira. Doutorando em Saúde Pública pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Julietta Ueta. Docente Sênior da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto

## RESUMO

No Brasil, em 2018, foram registradas 200 mil mortes devido ao câncer, mais de 16.000 mulheres com câncer de mama, em um total de 103 mil mulheres que morreram por neoplasias. O tratamento pode ser local por cirurgia e/ou radioterapia, e/ou sistêmico, com medicamentos quimioterápicos, hormonais ou com terapia-alvo, grupo que se encontra o trastuzumabe, o primeiro anticorpo monoclonal aplicado com sucesso no tratamento de mulheres com câncer de mama que superexpressam a proteína HER2 (HER2 positivo). Através da Rede de Atenção Oncológica formada por hospitais e centros de assistência de alta complexidade em Oncologia busca-se ofertar cuidados aos pacientes oncológicos. O objetivo deste trabalho foi descrever o uso de trastuzumabe por pacientes com câncer de mama HER2 positivo em um Hospital Público Universitário do estado de São Paulo. Com os dados disponíveis, pela informatização incompleta, foram caracterizadas as pacientes em relação ao uso do trastuzumabe, registrado a cada requisição em resposta a uma prescrição identificada. Contabilizaram-se 390 pacientes que receberam 6158 ciclos de 2007 a 2018 com uma média de 63 ciclos/mês, com aumento para 72 ciclos/mês em 2018. As mulheres jovens, com menos de 39 anos (5,9%) apresentaram taxa de óbito de 47,8%, maior que 20% de outras faixas etárias. Estudos indicam que mulheres jovens são mais refratárias ao sucesso do tratamento com trastuzumabe. O custo do tratamento com trastuzumabe utilizou recursos da ordem de R\$29 milhões, sem considerar aquelas atendidas por processos judiciais, geralmente mulheres HER2 positivas apresentando metástases.

**Palavras-chave:** Neoplasias da Mama; Acesso a Medicamentos essenciais e Tecnologias em Saúde; Judicialização da Saúde; Trastuzumabe; Receptor ErbB-2.

## INTRODUÇÃO

O câncer é uma das causas de maior mortalidade e morbidade no mundo, com mais de 14 milhões de casos novos e mais de 8 milhões de mortes estimadas (INCA, 2018)<sup>1</sup>. No Brasil, registraram-se cerca de 200 mil mortes por câncer em 2018 sendo 16.724 por câncer de mama, em um total de 103 mil mulheres por todas as neoplasias<sup>2</sup>. O tratamento dos indivíduos com a doença é complexo e altamente oneroso, mas novas tecnologias e medicamentos buscam revolucionar a qualidade do tratamento.

A classificação molecular do câncer de mama é feita geralmente por imunohistoquímica, através do material histopatológico. Na prática clínica, para direcionamento do tratamento utiliza-se o status dos receptores hormonais de estrógeno (RE), progesterona (RP) e do HER2. Tumores com receptores hormonais positivos correspondem a 75% dos casos. A descoberta destes elementos que definem a heterogeneidade do câncer de mama impactou na prevenção e sinalizam para estratégias de tratamento que permitem aprimorar índices de morbimortalidade.<sup>3,4,5</sup>

O gene ERBB2 (HER2), receptor de tirosina quinase que controla a proteína na superfície da célula, em quantidades normais, é responsável pela duplicação e crescimento das células epiteliais. Quando mutado, aumenta a produção da proteína HER2, que acelera a multiplicação celular definindo um subtipo de câncer de mama: HER2+ 6,7,8. Portanto, um marcador importante é o oncogene c-erbB-2 que determina a produção da proteína HER-29. O câncer de mama HER2+ está relacionado à maior agressividade, pior prognóstico e, conseqüentemente, maior número de óbitos.

## TRATAMENTO

A cirurgia, a radioterapia ou procedimentos sistêmicos como a quimioterapia, terapia hormonal e/ou terapias-alvo são empregados no tratamento, mas terapias combinadas podem ser empregadas como curativas ou paliativas<sup>10</sup>.

## TERAPIA-ALVO: TRASTUZUMABE, ANTI HER2

A amplificação do gene HER2 descrita por Slamon e colaboradores, alertou pesquisadores que, apesar do mau prognóstico, a superexpressão da proteína HER2 seria um alvo terapêutico potencial para o tratamento de pacientes HER2+<sup>11</sup>. A biossíntese e produção de anticorpo monoclonal como um agente terapêutico imunobiológico contra este câncer foi inovadora e revolucionou o tratamento<sup>10,12</sup>. O TZB foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), em 1998 para pacientes com câncer de mama invasivo que superexpressam o HER-2<sup>13</sup>. Aprovado em agosto de 2000 na Europa e registrado no Brasil em 2003, habilitou sua distribuição na Europa e em território nacional<sup>14</sup>.

Em tratamento adjuvante, as taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos foram de 75% entre as pacientes que receberam doxorubicina+ciclofosfamida+docetaxel, 84% com TZB e 81% para docetaxel+carboplatina+trastuzumabe<sup>4</sup>. Seu uso promove uma redução no risco de recidiva de 25% a 52%<sup>9</sup>. Como agente único, TZB apresenta taxas superiores a 35% em casos metastáticos<sup>15</sup>. Para quadro metastático, TZB pode ser utilizado em monoquimioterapia paliativa ou associado com pertuzumabe<sup>6</sup>.

O ponto fundamental para esta farmacoterapia e outras inovadoras é o acesso que requer registro do medicamento no país de origem, além do custo do tratamento. No Brasil, os cidadãos têm direito aos medicamentos que necessitam e em caso de indisponibilidade pelo SUS, recorre-se à Justiça<sup>16</sup>.

## ACESSO A NOVAS TECNOLOGIAS NO SUS

A lei 12.401 (2011) determina que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos são de responsabilidade do Ministério da Saúde (MS) com a assessoria da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC)<sup>17</sup>, órgão colegiado de caráter permanente e integrante da estrutura regimental do MS. Esta lei também inclui análise baseada em evidências para embasamento científico quanto a incorporação<sup>18</sup>.

## ASSISTÊNCIA À SAÚDE DO PACIENTE ONCOLÓGICO

O Instituto Nacional do Câncer (INCA), órgão do MS estrutura a Rede de Atenção Oncológica, dentro da Política Nacional de Atenção Oncológica (PNAO) (2005), para reduzir a incidência e a mortalidade por câncer e garantir qualidade de vida aos pacientes em tratamento. A Rede inclui hospitais, como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) para assistência especializada integral, integrada para os pacientes com câncer através de diagnóstico e tratamento (lista disponível em <https://www.inca.gov.br/onde-tratar-pelo-sus>)

Desta forma, não se padronizam medicamentos quimioterápicos cuja responsabilidade é da unidade habilitada da Rede que adquire e fornece medicamentos padronizados na instituição. O MS, no entanto, adquire certos medicamentos oncológicos para atendimento da PNAO: imatinibe, dasatinibe e nilotinibe (leucemia mielóide crônica), rituximabe (linfoma difuso e folicular) e trastuzumabe (câncer de mama HER2+). O custo destes biológicos é elevadíssimo, mas atualmente encontram-se na linha de acesso potencial devido a redução dos custos do tratamento, que consumia até US\$ 1 milhão por paciente<sup>19</sup>.

## ACESSO AO TRASTUZUMABE PELO SUS

Relatório da CONITEC (2012) apontou que resultados da busca ativa por evidências científicas demonstraram eficácia do TZB em termos de sobrevida livre de doença em mulheres com câncer de mama inicial HER2+, o que fez a CONITEC recomendar a incorporação do TZB somente para câncer de mama inicial e localmente avançado. Assim, somente a partir de 2013 a aquisição e o fornecimento, às Secretarias Estaduais de Saúde (SES), de TZB para o tratamento do câncer de mama localmente avançado e inicial ocorreram de forma centralizada pelo MS20.

Pacientes adjuvantes do estado de São Paulo obtinham TZB através do programa estadual da SES, desde 2007 até a implantação do fornecimento via MS.

Pacientes com câncer de mama HER2+ metastático, sem acesso, batalhavam pelo medicamento via judicial ou por Processo Administrativo (Resolução SS-54, de 11 de maio de 2012)<sup>18</sup>.

Frente a elevada demanda judicial e o custo desembolsado para pagamento do TZB, a CONITEC sugeriu, em 2017, sua incorporação para o tratamento do câncer de mama HER2+ metastático em primeira linha de tratamento, em uso isolado ou associado, para a quimioterapia paliativa de 1ª linha de pacientes com carcinoma de mama HER2+ e metástase (s) visceral (ais), exceto exclusivamente cerebral<sup>17</sup>.

No estado de São Paulo, o medicamento era fornecido através de Programa estadual, via SES desde 2014 para pacientes metastáticas. A Figura 2 apresenta a linha do tempo para acesso ao TZB.

A incorporação do pertuzumabe, outro monoclonal antiHER2, foi recomendada pela CONITEC em 2017, porém a aquisição não foi finalizada<sup>21</sup>.

O objetivo deste artigo é descrever o impacto do trastuzumabe (TZB) no tratamento das pacientes com câncer de mama HER2+. Alguns aspectos da prescrição, acesso, preparação e administração de TZB em pacientes HER2+ em uma unidade hospitalar estão em estudo.

## **O TRATAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA HER2+ NO HCFMRP-USP**

O HCFMRP\_USP é uma UNACON que oferece atenção aos pacientes oncológicos. Mulheres são avaliadas preventivamente para câncer de mama e se diagnosticadas com a doença recebem tratamento. Aquelas HER2+ se qualificam para receber tratamento, utilizam o TZB. Um estudo sobre a utilização de TZB no hospital está em execução para analisar diversos aspectos de tratamento, uso de TZB, custos e impactos sobre as pacientes.

## **ASPECTOS METODOLÓGICOS**

O HCFMRP-USP tem um sistema informatizado que recebe, transmite e transfere todos os dados sobre o atendimento dos pacientes, mas não contempla toda a área oncológica, dificultando a obtenção de dados para análise. A partir de dados informatizados e aqueles em prontuários ou documentos em papel foram analisadas aquelas (codificadas) com câncer de mama HER2+ que receberam ciclos de TZB.

Selecionaram-se pacientes que receberam TZB desde 2007 até junho de 2019. Através do registro HC da paciente, realizou-se pesquisa em prontuário eletrônico, considerando-se para inclusão no estudo diagnóstico de câncer de mama HER2+ e uso de pelo menos uma dose de TZB.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP e aprovado em 03/12/2018, CAAE: 03741218.0.0000.5440.

Cada requisição de um ciclo do TZB para um paciente em data discriminada era registrada no sistema, permitindo sua seleção para criar um banco de dados com todas as requisições nominadas. Outras informações indisponíveis eletronicamente continuam sendo introduzidas no banco de dados.

Os dados permitiram analisar dados de cada paciente, TZB prescrito, preparado e administrado com as datas especificadas, custo do tratamento e dados demográficos.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O banco de dados identificou a presença de 390 pacientes com câncer de mama HER2+, provenientes de diferentes locais, que receberam pelo menos um ciclo do TZB desde 2007 até junho de 2019. Realizaram-se tratamento adjuvante, neoadjuvante e/ou paliativo para as pacientes que se distribuíram ao longo dos anos conforme Tabela 1, que mostra também o número de indivíduos que iniciaram tratamento, o acumulado dos anos e o número de óbitos. Após 3 anos do início, o número de casos novos e acumulados mostrou tendência a estabilidade.

Os ciclos são prescritos a cada 21 dias e o tratamento adjuvante e neoadjuvante completo dura um ano, com 17 ciclos, em geral. Nos casos metastáticos, o uso paliativo não restringe um período, mas são geralmente superiores aos 17 ciclos. Em casos excepcionais suspende-se o tratamento, as vezes com um único ciclo.

**Tabela 1 – Distribuição das pacientes que utilizaram trastuzumabe no HCFMRP**

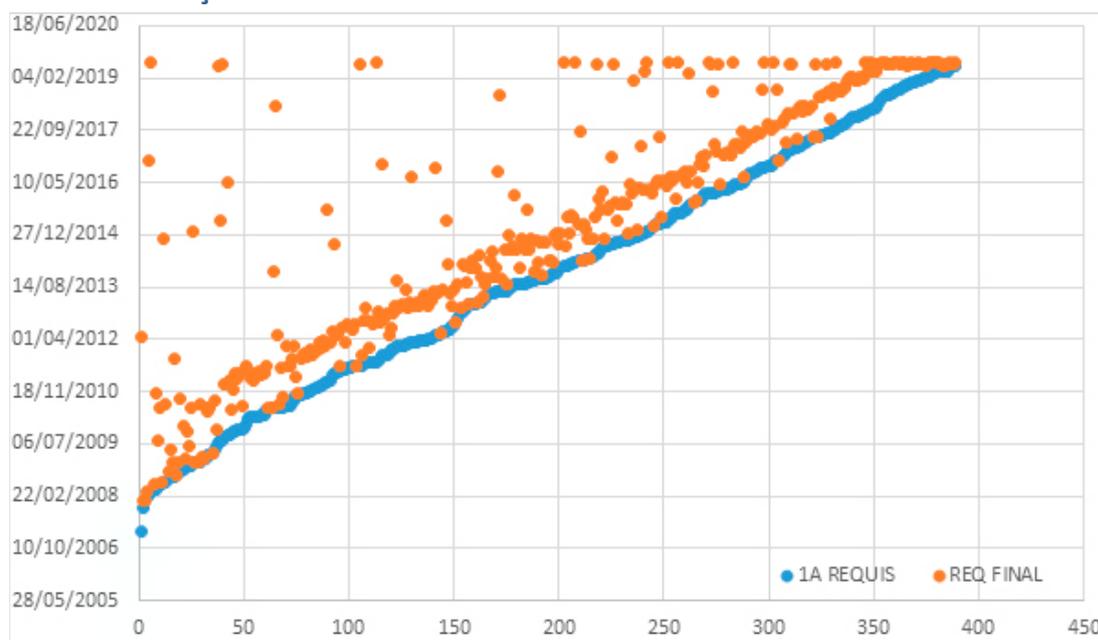
ANO	PACIENTES ATENDIDAS	Nº INICIO DE TRATAMENTO	Neoadjuvante	Adjuvante	Neoadjuvante + Adjuvante	Paliativo	% Adjuvante/ Paliativo	Nº DE ÓBITOS
2007	2	2	0	2	2	0	100	0
2008	26	23	5	15	20	3	87	1
2009	38	25	8	17	25	0	100	3
2010	61	37	7	23	30	7	81,1	4
2011	79	35	4	28	32	3	91,4	4
2012	76	33	7	17	24	9	72,7	6
2013	86	47	13	26	39	8	83	7
2014	92	41	10	17	27	14	65,9	13
2015	81	30	11	12	23	7	76,7	13
2016	85	39	6	24	30	9	76,9	12
2017	85	37	6	21	27	10	73	13
2018	84	32	4	20	24	8	75	6
Jun-19	78	20					79,5	
TOTAL	873	401	81	222	303	78		82

A determinação de número de ciclos para cada paciente, em datas específicas foi contabilizado e a distribuição dos ciclos variou de 1 a 136 ciclos por paciente com média de 16,6 e mediana de 17. Estes valores são condizentes com a prevalência de tratamento adjuvante e neoadjuvante.

No total foram preparadas pelo Serviço de Quimioterapia do HCFMRP 6158 ciclos com uma média de 63 ciclos/mês, com aumento para 72 ciclos/mês em 2018.

A partir das datas de início e final de tratamento de cada indivíduo pode-se verificar a distribuição das datas de início e final do tratamento de cada paciente ao longo do tempo. A figura 1 apresenta a representação gráfica desta distribuição que permite observar a regularidade da maioria dos ciclos em intervalos em torno de 1 ano. Algumas pacientes com metástase permaneceram em tratamento paliativo por mais de um ano até 11 anos, com interrupções, enquanto outras interromperam rapidamente o tratamento.

**Figura 1 – Distribuição da data de início e final do tratamento com trastuzumabe**



A distribuição da faixa etária e sua relação aos óbitos mostraram os resultados apresentados na Tabela 2. As mulheres jovens, com até 39 anos (5,9%), apresentaram uma taxa de óbito de 47,8%. Estudos tem mostrado que mulheres jovens são mais refratárias ao sucesso do tratamento com trastuzumabe<sup>15</sup>. No entanto, 367 (94%) das pacientes com 40 ou mais anos apresentaram taxa de mortalidade de 20%. A faixa mais idosa apresentou baixa taxa, mas como o registro de óbitos é local, o número pode estar subestimado. A comprovação dos dados permitirá conclusões sobre os potenciais efeitos do tratamento em sobrevivência global.

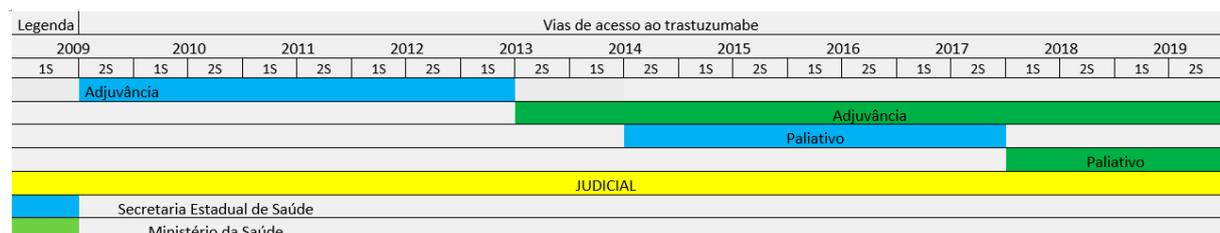
**Tabela 2 – Faixa etária das pacientes e distribuição em relação aos óbitos**

Faixa Etária	SBV	OBITOS	TT	%TT	%OB
ATE 39	12	11	23	5,9	47,8
40-49	58	16	74	19,0	21,6
50-59	90	28	118	30,3	23,7
60-69	94	23	117	30,0	19,7
>70	51	7	58	14,9	12,1

## O ACESSO E O CUSTO DO TRASTUZUMABE

Desde o início da disponibilização do TZB pela SES de São Paulo em 2007, o HCFMRP-USP vem preparando os ciclos de TZB para as pacientes. Foi somente em agosto de 2013 que o MS disponibilizou o medicamento para pacientes sem metástases (Fig. 2). A via judicial esteve ativa no período e atualmente há indivíduos que mantêm seu tratamento através desta via. Algumas que dela dependiam, passaram a receber a medicação pela SES-SP. Evitar a falta para as pacientes e garantir um acesso de qualidade tem sido uma tarefa árdua e complexa para as equipes de saúde e o gestor do hospital, pois não se equacionam problemas de atraso decorrentes de mudanças nas formas de acesso.

**Figura 2 – Linha do tempo da via de acesso ao trastuzumabe**



O cálculo do custo total até junho de 2019 foi da ordem de R\$29 milhões para o hospital, sem considerar aqueles de processos judiciais. O impacto financeiro é elevado quando se trata de produto inovador que requer uma análise mais detalhada.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este artigo sobre o tratamento de pacientes com câncer de mama HER2+ apresentou aspectos dos tratamentos desta condição e do uso do trastuzumabe como farmacoterapia revolucionária. Os dados informatizados do HCFMRP-USP permitiram analisar algumas características das pacientes e seu tratamento. Foram caracterizadas as pacientes em relação ao tempo de uso do medicamento e o tipo de tratamento. A falta da informatização completa desde que TZB foi introduzido no hospital tem exigido a coleta manual de dados para análises mais aprofundadas.

Estas análises poderão apontar para os impactos do uso de TZB nos indivíduos do estudo. Um recorte temporal realizado anteriormente indicou a necessidade de se buscar dados desde o início da manipulação deste medicamento pela Farmácia de Quimioterapia.

A complexidade da disponibilização do TZB no processo do acesso é um fator que pode comprometer o tratamento preconizado pelas diretrizes mundiais. Existem discussões sobre o tempo efetivamente necessário<sup>22</sup> para se alcançar a qualidade terapêutica necessária, mas não há consenso mundial e os tratamentos ofertados pelo hospital não podem se sustentar na mera disponibilidade oportuna e sim nas melhores evidências.

## REFERÊNCIAS

1. INSTITUTO NACIONAL DO CANCER (INCA) CONTROLE DO CÂNCER DE MAMA. Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2017. Disponível <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/introducao.asp>. Acesso em 26/09/2019.
2. INSTITUTO NACIONAL DO CANCER (INCA) ESTATÍSTICAS DE CÂNCER. INCA, 2019. Disponível em <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em 25/09/2019.
3. CHALASANI, P.; KILUK, J. V. Breast Cancer. Medscape, 2018. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1947145-overview>. Acesso em 01/10/2018.
4. SENKUS, E. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Committee, 2015. Disponível em [https://academic.oup.com/annonc/article/26/suppl\\_5/v8/344805](https://academic.oup.com/annonc/article/26/suppl_5/v8/344805). Acesso em 10/10/2018.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 04 de 23 de janeiro de 2018. Brasília, 2018. Disponível em <http://www.brasilsus.com.br/images/portarias/fevereiro2018/dia01/portconj4.pdf>. Acesso em 01/11/2018.
6. CANADIAN CANCER SOCIETY. Breast Cancer (The breasts). Canadá, 2018. Disponível em <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/breast/breast-cancer/the-breasts/?region=on><http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/breast/breast-cancer/the-breasts/?region=on>. Acesso em 22/10/2018.
7. MARKMAN, M. Breast Cancer and HER2 Overview of HER2 Breast Cancer. Medscape, 2018. Disponível em <https://emedicine.medscape.com/article/1689966-overview>. Acesso em 11/10/2018.
8. ROCHE®. Cancro da Mama HER2+: O que é o HER2? Portugal, 2018. disponível em: [https://www.roche.pt/sites-tematicos/her2/index.cfm/her2\\_e\\_o\\_cancro/o-que-e-o-her2](https://www.roche.pt/sites-tematicos/her2/index.cfm/her2_e_o_cancro/o-que-e-o-her2)[https://www.roche.pt/sites-tematicos/her2/index.cfm/her2\\_e\\_o\\_cancro/o-que-e-o-her2](https://www.roche.pt/sites-tematicos/her2/index.cfm/her2_e_o_cancro/o-que-e-o-her2). Acesso em 24/10/2018.
9. NEVES, S. P. O. Impacto do trastuzumabe no tratamento do cancro da mama metastático HER2+. Universidade de Coimbra, setembro de 2013. Disponível em <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/32192/1/Monografia%20Sara%20Neves.pdf>. Acesso em 25/10/18
10. MARKMAN, M. Breast Cancer and HER2 Overview of HER2 Breast Cancer. Medscape, 2018. Disponível em <https://emedicine.medscape.com/article/1689966-overview>. Acesso em 11/10/2018.

11. SLAMON, D. J. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. v. 235, n. 4785, p. 177-182, Nova York, 1987. Disponível em <http://science.sciencemag.org/content/235/4785/177/tab-pdf>. Acesso em 01/10/2018.
12. HOWARD A. B. Mechanisms and Actions of HER2 – Targeting Agents in Breast Cancer. *Medscape*, 2018. Disponível em [https://www.medscape.org/viewarticle/781391\\_2https://www.medscape.org/viewarticle/781391](https://www.medscape.org/viewarticle/781391_2https://www.medscape.org/viewarticle/781391). Acesso em 10/10/2018.
13. HADDAD, C. F. Trastuzumabe no câncer de mama. *FEMMA*, Lavras-MG, v.38, n.2, Fev. 2010. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2010/v38n2/a001.pdf>. Acesso em 02/11/17.
14. EUROPEAN UNION AGENCIES NETWORK. herceptin. disponível em: [https://www.roche.pt/sites-tematicos/her2/index.cfm/her2\\_e\\_o\\_cancro/o-que-e-o-her2](https://www.roche.pt/sites-tematicos/her2/index.cfm/her2_e_o_cancro/o-que-e-o-her2) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin>. Acesso em 24/09/2019.
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Nº 73 de 30 de janeiro de 2013. Brasília, 2013. Disponível em [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0073\\_30\\_01\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0073_30_01_2013.html). Acesso em 25/10/2018.
16. ADES, Felipe. Access to Oncology drugs in Brazil: juggling innovation and sustainability in developing countries. Center of Oncology and Hematology. Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo – SP. Janeiro, 2017. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.5301/maapoc.0000004>. Acesso em 20/09/19.
17. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (nº 287). Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento. Brasília, agosto de 2017. [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Trastuzumabe\\_cainicial\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Trastuzumabe_cainicial_final.pdf). Acesso em 10/10/2018.
18. BRASIL. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Resolução SS-54, de 11 de maio de 2012. São Paulo, 2012. Disponível em [http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/comissao-farmacologia/resolucao\\_ss\\_54\\_de\\_11\\_de\\_maio\\_2012.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/comissao-farmacologia/resolucao_ss_54_de_11_de_maio_2012.pdf). Acesso em 07/11/2018.
19. GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO. Secretaria da Saúde. Medicamentos. Medicamentos Oncológicos. Disponível em <http://www.saude.sp.gov.br/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/medicamentos-oncologicos>. Acesso em 12/11/18.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC 07). Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama inicial. Brasília, 2012. Disponível em [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Trastuzumabe\\_cainicial\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Trastuzumabe_cainicial_final.pdf). Acesso em 12/11/2018.
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC 07). Pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo

---

metastático em primeira linha de tratamento associado ao trastuzumabe e docetaxel. Brasília, 2017. Disponível em [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio\\_PertuzumabeTrastuzumabe\\_CA\\_Mama.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_PertuzumabeTrastuzumabe_CA_Mama.pdf). Acesso em 07/09/2019.

22. GOLDHIRSCH, A. et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomized controlled trial. *Lancet* volume 382, issue 9897, p1021-1028, 2013. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23871490>. Acesso em 29/09/2019.