

PORTARIA Nº 73, DE 30 DE JANEIRO DE 2013

Legislações - SAS

Qui, 31 de Janeiro de 2013

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.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, que altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS);

Considerando o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, e dá outras providências;

Considerando a Portaria GM/MS nº 2.848, de 06 de novembro de 2007, que publica a Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS;

Considerando as Portarias nº 346/SAS/MS, de 23 de junho de 2008, e nº 420/SAS/MS, de 25 de agosto de 2010, que atualizam procedimentos radioterápicos e quimioterápicos dessa Tabela;

Considerando a avaliação da CONITEC e as Portarias SCTIE/MS nº 18 e 19, de 25 de julho de 2012, que incorporam o trastuzumabe no SUS para, respectivamente, a quimioterapia do câncer de mama localmente avançado e do câncer de mama inicial;

Considerando que devem ser observadas as normas de autorização e codificação dos respectivos procedimentos e aplicados os mecanismos de monitoramento e de avaliação de resultados; e

Considerando a avaliação do Departamento de Atenção Especializada (DAE/SAS/MS), do Departamento de Regulação, Controle e Avaliação (DRAC/SAS/MS) e do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos

Estratégicos (DAF/SCTIE/MS), resolve:

Art. 1º Fica aprovado o protocolo de uso do trastuzumabe conforme estabelecido no Anexo desta Portaria. Parágrafo único O protocolo referido no caput deste Artigo será válido até a publicação das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Mama.

Art. 2º Fica incluído no Grupo 02-Procedimentos com Finalidade Diagnóstica Subgrupo 02-Diagnóstico em Laboratório Clínico o seguinte procedimento na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS:

Procedimento	02.02.10.004-9- QUANTIFICAÇÃO/AMPLI- FICAÇÃO DO HER-2
Descrição	Consiste da quantificação/amplificação do re-ceptor do fator de crescimento epidérmico hu- mano 2 (HER-2) por técnica molecular em amostra de câncer de mama em estágios I,II
	ou III clínico ou patológico para confirmação de exame imuno-histoquímico com resultado de 2 ou 3 cruces para o HER-2.
Complexidade	MC - Média Complexidade
Modalidade	01 - Ambulatorial, 02 - Hospitalar
Instrumento de Re-	02 - BPA (Individualizado),

gistro		04- AIH (Proc.Especial)
Tipo de Financiamento		06 - Média e Alta Complexidade (MAC)
Atributo Complementar		009 - Exige CNS
Valor SA	Ambulatorial	120,00
Valor Total	Ambulatorial	120,00
Valor Hospitalar SP		0
Valor Hospitalar SH		120,00
Total Hospitalar		120,00
Quantidade Máxima		1
Sexo		Ambos
Idade Mínima		16 anos
Idade Máxima		110 anos
CBO		221105, 221205, 223410, 225335.
Serviço / Classificação		145 -Serviço de diagnóstico por laboratórioclínico - 011 - Exames de genética.

§ 1º O procedimento 02.02.10.004-9 - Quantificação/amplificação do HER-2 não se aplica para a confirmação do exame por imuno-histoquímica com resultado uma

cruz, este considerado resultado negativo.

§ 2º Será considerado confirmatório de HER-2 o exame por técnica molecular com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois).

Art. 3º Fica incluído no Grupo 03-Procedimentos Clínicos Subgrupo 04-Tratamento em Oncologia os seguintes procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS:

Procedimento:	03.04.04.018-5 - POLIQUIMIOTERAPIADO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO EM ESTÁDIO III (PRÉ-VIA)
Descrição:	Poliqumioterapia prévia a cirurgia do carcinoma de mama HER-2 positivo emestádio III clínico ou patológico com exa-me imuno-histoquímico de 2 ou 3 cruzesconfirmado por exame molecular. Máximo de 06 meses. Exclu-
	dente com o procedimento 0304040029 -Quimioterapia do carcinoma de mama (prévia).
Origem:	0304040029
Complexidade:	AC - Alta Complexidade
Modalidade:	01 - Ambulatorial
Instrumento de Registro:	06 - APAC (Proc. Principal)

Tipo de Financiamento:	06 -Média e Alta Complexidade(MAC)
Valor Ambulatorial SA:	1.400,00
Valor Ambulatorial Total:	1.400,00
Valor Hospitalar SP:	0,00
Valor Hospitalar SH:	0,00
Valor Hospitalar Total:	0,00
Atributo Complementar:	009 - Exige CNS, 014 - Admite APAC deContinuidade, 022 -Exige registro naAPAC de dados complementares
Sexo:	Ambos
Idade Mínima	19 Ano(s)
Idade Máxima:	110 Ano(s)
Quantidade Máxima:	1

ANEXO

§ 1º O valor dos procedimentos de poliquimioterapia é mensal e inclui os itens abaixo relacionados, das aplicações, fases e ciclos que se repitam dentro de um mesmo mês, para os respectivos tumores: 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.

§ 2º O valor dos procedimentos de monoquimioterapia é mensal e inclui os itens abaixo relacionados, das aplicações, fases e ciclos que se repitam dentro de um mesmo mês, para os respectivos tumores: Consulta médica;

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.

§ 3º A aquisição e fornecimento do trastuzumabe às Secretarias Estaduais de Saúde ocorrerão de forma centralizada pelo Ministério da Saúde, por meio do DAF/SCTIE, sendo que:

I O fornecimento do trastuzumabe aos hospitais habilitados será feito pelas Secretarias de Estado da Saúde, a partir da distribuição realizada pelo DAF/SCTIE; e. II O quantitativo a ser distribuído pelo DAF será definido a partir das informações sobre o número de doentes em tratamento e a respectiva demanda de consumo, sistematizadas pelas Secretarias Estaduais de Saúde, de forma articulada com os hospitais habilitados em oncologia no SUS.

§ 4º A utilização dos procedimentos de poli- e de monoquimioterapia dar-se-á conforme os esquemas terapêuticos estabelecidos no Anexo I desta Portaria.

§ 5º A autorização da APAC, para os procedimentos de polie de monoquimioterapia terá validade de até 3 (três) competências. Dependendo do esquema quimioterápico adotado e da evolução do caso, poderá ocorrer a continuidade, a suspensão ou a substituição da quimioterapia inicialmente programada.

§ 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 imunohistoquímica 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 cruzes ao exame imuno-histoquímico; e por ocasião da liberação da segunda APAC Inicial, nos casos onde a expressão HER-2 tiver resultado de três cruzes.

Art. 4º Fica estabelecido o seguinte parâmetro para a inclusão de advertência no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS - SIA/SUS para a aprovação da produção dos procedimentos de poli- e de monoquimioterapia especificados no Art. 3º desta Portaria: máximo de 30% para os procedimentos 03.04.04.018-5, 03.04.05.026-1, 03.04.05.027-0, 03.04.05.028-8, 03.04.05.029-6, 03.04.05.030-0 e 03.04.05.031-8, considerando o total de procedimentos de quimioterapia do câncer de mama, quais sejam: 03.04.02.013-3, 03.04.02.014-1, 03.04.02.033-8, 03.04.02.034-6, 03.04.04.002-9, 03.04.05.004-0, 03.04.05.006-7, 03.04.05.007-5, 03.04.05.011-3, 03.04.05.012-1, 03.04.05.013-0, 03.04.04.018-5, 03.04.05.026-1, 03.04.05.027-0, 03.04.05.028-8, 03.04.05.029-6, 03.04.05.030-0, 03.04.05.031-8.

Art. 5º Os recursos orçamentários necessários à implementação desta Portaria

correm por conta do orçamento do Ministério da Saúde, onerando o Programa de Trabalho 10.302.12.20.8585 Atenção à Saúde da População para Procedimentos de Média e Alta Complexidade.

Art. 6º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, com efeitos operacionais a partir da competência seguinte à sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTOCOLO DE USO DE TRASTUZUMABE NA QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA HER-2 POSITIVO INTRODUÇÃO

Em 2012 e 2013, segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), do Ministério da Saúde, esperam-se, para o Brasil, 52.680 casos novos anuais de câncer da mama, com uma incidência estimada de 52 casos a cada 100 mil mulheres. Um subtipo desta doença pode ser identificado pela superexpressão do gene HER-2, perfazendo 15% a 20% dos casos de carcinoma mamário.

O trastuzumabe é um medicamento antineoplásico biológico (anticorpo monoclonal humanizado anti-HER-2), utilizado na quimioterapia do carcinoma de mama que superexpressa o HER-2, um tipo de receptor celular transmembrânico com domínios de tirosinoquinase.

A incorporação do trastuzumabe foi aprovada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) para o tratamento do câncer de mama inicial (quimioterapia adjuvante) e localmente avançado (quimioterapia prévia ou adjuvante).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- 1- Caso de carcinoma mamário de alto risco para recidiva, com superexpressão

tumoral do HER-2.

1.1- Entende-se como carcinoma mamário de alto risco para recidiva os casos de tumor classificado como igual ou superior a T1b ou com acometimento linfonodal.

1.2- A superexpressão do HER-2 deve ser demonstrada por exame por técnica molecular (FISH, CISH ou SISHI) com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois).

1.3- O exame molecular está indicado para casos em que foi detectada por técnica imuno-histoquímica a expressão tumoral HER2 em intensidade de duas ou de três cruzes.

1.4- Nem o exame molecular nem o trastuzumabe são indicados para casos de carcinoma mamário com resultado de uma cruz ao exame imuno-histoquímico.

2- Capacidade funcional (performance status) de no máximo 2 pela escala de Zubrod.

3- Clinicamente apto para receber pelo menos quatro ciclos de quimioterapia com esquema que contenha antraciclina ou taxano.

4- Ausência de doença cardíaca sintomática.

5- Fração de ejeção cardíaca igual ou superior a 55% demonstrada no mês anterior ao início da quimioterapia com trastuzumabe.

6- Comorbidades compatíveis com expectativa de vida para além de 5 anos.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1- Doença cardiovascular sintomática ou fração de ejeção (FE) cardíaca inferior a 55%.

2- Doentes não candidatos à quimioterapia baseada em antraciclina ou taxano, ainda que com indicação para hormonioterapia adjuvante.

AVALIAÇÃO PRÉ-QUIMIOTERAPIA COM TRASTUZUMABE

1- Peso corporal: pré-tratamento e mensal durante o tratamento.

2- Hemograma Completo.

3- Ecocardiograma transtorácico ou cintilografia das câmaras cardíacas: antes da primeira dose de trastuzumabe e, dependendo da duração do uso deste

medicamento, a cada 12 semanas durante o tratamento, até o seu término.

MEDICAÇÃO CONCOMITANTE

1- Quando o trastuzumabe for usado em poliquimioterapia, deve-se empregar a mesma medicação de suporte que seria indicada sem o uso deste medicamento.

2- Rotineiramente, não é indicada medicação de suporte para administração do trastuzumabe em monoterapia. MANIPULAÇÃO, PREPARO, ADMINISTRAÇÃO E ARMAZENAGEM. As orientações dadas pelo fabricante devem ser rigorosamente observadas pelos profissionais da equipe de saúde envolvidas com a manipulação, preparo, administração e armazenagem do trastuzumabe. ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO O trastuzumabe pode ser administrado em diversas posologias e combinações quimioterápicas, na dependência da condição clínica do doente (dentro dos critérios de inclusão), da finalidade da quimioterapia (prévia ou adjuvante) e da conduta institucional dotada.

1- Quimioterapia Prévia (neoadjuvante ou citorrredutora, préoperatória) - O trastuzumabe pode ser usado em associação à quimioterapia do carcinoma mamário em estágio III com antraciclina ou taxano: Dose Inicial: 4 mg/Kg, IV, em 250 mL de soro fisiológico administrados durante 1 hora. Doses Subsequentes: 2 mg/Kg, IV, em 250 mL de soro fisiológico administrados durante 30 minutos, semanalmente durante 23 semanas. Duração do uso de trastuzumabe: 24 semanas (1 dose inicial e 23 doses subsequentes). NOTA: 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.

2- Quimioterapia Adjuvante (profilática, pós-operatória) – O trastuzumabe pode ser usado de forma abreviada (durante 9 semanas) ou estendida (26 ou 52 semanas):

2.1 - Protocolo abreviado (concomitante à quimioterapia com docetaxel ou vinorelbina): Dose Inicial: 4 mg/Kg, IV, em 250 mL de soro fisiológico administrados durante 1 hora. Doses Subsequentes: 2 mg//Kg, IV, em 250 mL de soro fisiológico administrados durante 30 minutos, semanalmente durante 8 semanas. Duração do uso de trastuzumabe: 9 semanas (1 dose inicial e 8 subsequentes).

2.2 - Protocolo estendido (início concomitante à quimioterapia com taxano):

2.2.1 - Uso em 26 semanas (6 meses) Dose Inicial: 8 mg/Kg, IV, em 250 mL de soro fisiológico administrados durante 1 hora. Doses Subsequentes: 6 mg//Kg, IV, em

250 mL de soro fisiológico administrados durante 30 minutos, a cada 3 semanas. Duração do uso de trastuzumabe: 26 semanas (1 dose inicial e 8 doses subsequentes).

2.2.2 - Uso em 52 semanas (12 meses) Dose Inicial: 8 mg/Kg, IV, em 250 mL de soro fisiológico administrados durante 1 hora. Doses Subsequentes: 6 mg//Kg, IV, em 250 mL de soro fisiológico administrados durante 30 minutos, a cada 3 semanas. Duração do uso de trastuzumabe: 52 semanas (1 dose inicial e 16 doses subsequentes). MODIFICAÇÃO DE DOSES 1- O peso corporal deve ser verificado em periodicidade mínima mensal, procedendo-se ao devido ajuste na dose do medicamento.

2- A dose de trastuzumabe não precisa ser ajustada à ocorrência de mielodepressão provocada pela quimioterapia, podendo os doentes continuarem a receber este medicamento nos períodos de citopenia(s), adotando-se o ajuste de doses do(s) outro(s) antineoplásicos conforme recomendado.

SUPERDOSAGEM

Inexiste informação sobre superdosagem de trastuzumabe e doses acima de 10mg/Kg não foram experimentadas nos estudos clínicos realizados e publicados. REAÇÕES INFUSIONAIS 1- Nas primeiras três doses de trastuzumabe, é recomendado a observação clínica por 30 minutos após a sua administração, pelo risco de reações adversas imediatas por hipersensibilidade.

2- Sintomas como febre e calafrio podem ocorrer em 30% a 40% dos pacientes após a primeira administração de trastuzumabe, sendo menos comum nas administrações subsequentes. Podem ocorrer ainda náusea, vômitos, astenia, dor local, cefaleia, tontura, dispneia, hipotensão e erupção cutânea. Recomenda-se para estes pacientes o uso de medicamentos sintomáticos (antihistamínicos e analgésicos) e reduzir a velocidade de infusão do trastuzumabe.

3- Reações infusionais graves são infrequentes (3 por 1.000 pacientes), podendo resultar em óbito (4 por 10.000 pacientes), e incluem dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia e hipoxemia. Recomenda-se para estes pacientes a interrupção imediata do uso do trastuzumabe e medidas de suporte clínico apropriadas. MANUTENÇÃO/SUSPENSÃO DO USO

1- Toxicidade cardíaca assintomática (baseada na avaliação seriada da FE):

1.1- FE normal, porém redução absoluta menor que 16% em comparação ao exame prévio à quimioterapia com trastuzumabe: continuar a quimioterapia com

trastuzumabe.

1.2- FE normal, porém redução absoluta maior ou igual a 16% em comparação ao exame prévio à quimioterapia com trastuzumabe: suspender a quimioterapia com trastuzumabe e reavaliar a FE em 3-4 semanas.

1.3- FE abaixo do limite inferior normal, com redução absoluta menor que 10% em comparação ao exame prévio à quimioterapia com trastuzumabe: continuar a quimioterapia com trastuzumabe e reavaliar a FE em 3-4 semanas.

1.4- FE abaixo do limite inferior normal, com redução absoluta maior ou igual a 10% em comparação ao exame prévio à quimioterapia com trastuzumabe: suspender a quimioterapia com trastuzumabe e reavaliar a FE em 3-4 semanas.

1.5- A quimioterapia suspensa poderá ser reiniciada se na reavaliação da FE houver critério para sua continuidade.

1.6- Ocorrendo duas interrupções sucessivas, ou três a qualquer tempo, o uso do trastuzumabe deve ser permanentemente interrompido.

2- Toxicidade cardíaca sintomática:

O uso de trastuzumabe deve ser definitivamente interrompido nos pacientes que apresentarem sintomas de insuficiência cardíaca e evidência de diminuição da FE de qualquer magnitude.

3- Havendo interrupção do uso de trastuzumabe por intervalo igual ou superior a 6 semanas, por qualquer motivo, pode ser repetida a dose inicial.

ASSOCIAÇÃO COM RADIOTERAPIA

1- Inexiste relato de maior toxicidade com o uso do trastuzumabe durante a radioterapia, que, quando indicada, pode ser aplicada no intervalo de tempo usual após a quimioterapia.

2- Pacientes com indicação de irradiação da cadeia linfonodal mamária interna devem ser esclarecidos quanto à inexistência de informação sobre a segurança cardíaca a longo prazo do tratamento combinado.

METÁSTASE CEREBRAL

1- Tem sido observado nos pacientes com câncer de mama HER- 2 positivo um

risco maior do que o habitual de desenvolver metástase(s) no sistema nervoso central (SNC). O SNC é uma região santuário, não alcançado pela maioria dos medicamentos antineoplásicos usados na quimioterapia adjuvante.

2- Se um paciente desenvolver metástase isolada no SNC durante a quimioterapia adjuvante com trastuzumabe, o tratamento precisa ser interrompido para o tratamento médico apropriado – cirurgia ou radioterapia. Se toda a lesão metastática tiver sido ressecada,

proporcionando a chance de remissão a longo prazo, cabe ao médico oncologista definir se a quimioterapia adjuvante deve ser retomada de modo a completar período de uso do trastuzumabe originalmente programado.

3- Se um paciente desenvolver metástase no SNC e em outro órgão durante a quimioterapia adjuvante com trastuzumabe, o uso deste medicamento deve ser interrompido e não reiniciado. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

1- Há risco de aumento do Índice Internacional Normalizado (INR, sigla em Inglês) e de sangramento nos pacientes com níveis de anticoagulação previamente estabilizados com a varfarina. A interação foi observada após 8-10 doses de trastuzumabe, pelo que se recomenda a avaliação do tempo de protrombina e INR antes de se iniciar uso do trastuzumabe para doentes sob anticoagulação oral, exame que deve ser repetido a cada 2 semanas durante os 3 primeiros meses e depois mensal, se estabilizados. BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. Bria E et al. Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: the dark side of the moon? A metaanalysis of the randomized trials. *Breast Cancer Res Treat*, 109:231-9, 2008.

2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa da Incidência de Câncer no Brasil - 2012. Rio de Janeiro:INCA, 2011. 118p.

3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). International Union Against Cancer (UICC). TNM - Classificação de Tumores Malignos. Rio de Janeiro: INCA, 2012. xxv, 325p. (Tradução autorizada da 7a Edição).

4. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and

concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer:

an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 13:228-233, 2007.

5. Chen T, et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 37:312-20, 2011.

6. Dendukuri N, Khetani K, McIsaac M e Brophy J. Testing for HER2-positive breast cancer: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Can. Med. Assoc. J.*, 176:1429-1434, 2007.

7. Gianni L, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 12(3):236-244, 2011.

8. Hudis C. Trastuzumab - Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *N Engl J Med*, 357:39-51, 2007.

9. Icli F, et al. Nine versus 52 weeks of adjuvant trastuzumab in early breast cancer: An observational study of the Turkish Oncology Group. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl. abstract 629).

10. Joensuu H, et al. Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer. *N Engl J Med* 354:809-20, 2006.

11. Joensuu H, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol*, 27(34):5685-92, 2009.

12. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, Colleoni M, Denkert C, Eiermann W, Jackesz R, Makris A, Miller W, Pierga JY, Semiglazov V, Schneeweiss A, Souchon R, Stearns V, Untch M, Loibl S. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol.*, 18(12):1927-34, 2007.

13. Klein JP & Moeschberger ML. Survival analysis: techniques for censored and truncated data. Springer: New York, 2003.

14. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V,

D'Amico R. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 4:CD006243.

15. Nissenblatt MJ, Karp GI. Bleeding risk with trastuzumab (Herceptin) treatment. *JAMA* 1999; 282:2299-301.

16. Perez A, Rodeheffer R. Clinical Cardiac Tolerability of Trastuzumab. *J Clin Oncol*; 22:322-329, 2004.

17. Piccart-Gebhart MJ, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 353(16):1659-72, 2005.

18. Pivot X, et al: PHARE trial results comparing 6 to 12 months of trastuzumab in adjuvant early breast cancer. 2012 ESMO Congress. Abstract LBA5. Apresentado em 1/10/2012.

19. Slamon DJ, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344:783-92, 2001.

20. Smith I, et al . 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 369(9555):29-36, 2007.

21. Tanner M et al. Chromogenic in situ hybridization: a practical alternative for fluorescence in situ hybridization to detect HER-2/neu oncogene amplification in archival breast cancer samples. *Am J Pathol*, 157:1467-1472, 2000.

22. Thomssen C. St. Gallen 2011: summary of the consensus conference. *Breast Care*, 6:136-41, 2011.

23. Tocchetti CG, Ragone G, Coppola C, Rea D, Piscopo G, Scala S, De Lorenzo C, Iaffaioli RV, Arra C, Maurea N. Detection, monitoring, and management of trastuzumab-induced left ventricular dysfunction: an actual challenge. *Eur J Heart Fail.*; 14(2):130-7, 2012.

24. Untch M, et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Annals of Oncology* 19; 1090-1096, 2008.

25. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Chlouverakis G, Mavroudis D, Georgoulas V. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast*; 20(6):485-

90, 2011.

26. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. BMC Cancer, 7:153, 2007. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE TRASTUZUMABE Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de trastuzumabe, indicada para a quimioterapia do câncer de mama HER-2 positivo em estágio inicial (com finalidade adjuvante) ou localmente avançado (com finalidade ou prévia ou adjuvante), conforme protocolo de uso estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico oncologista clínico prescritor). Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras: aumento da operabilidade (finalidade prévia), aumento da expectativa de vida (finalidade adjuvante) e prevenção de recaídas (finalidades prévia e adjuvante). Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- na gravidez, há evidências de riscos para o feto, mas um benefício potencial para a mãe pode ser maior do que esses riscos; assim, fiquei ciente de que, em caso de estar em idade fértil, a mulher deve adotar método(s) contraceptivo(s) durante o uso de trastuzumabe e, caso engravide, deve avisar imediatamente o médico;

- como não se sabe se o trastuzumabe é excretado no leite humano, mas, por analogia com a excreção da imunoglobulina Ghumana, que o é, e como é desconhecido o potencial risco de efeitos adversos para os lactentes, as mães não devem amamentar quando em uso de trastuzumabe;

- efeitos adversos gerais: astenia, fadiga, aumento de peso; letargia, síndrome gripal, dor torácica, calafrios, febre, cefaleia, dor, inflamação mucosa, dor mamária;

- efeitos adversos hematológicos: leucopenia (diminuição das células brancas do sangue);

- efeitos adversos gastrointestinais: anorexia (falta de apetite), estomatite (inflamação da mucosa bucal), náusea, vômitos, dispepsia (mal-estar gástrico), diarreia,

constipação intestinal, dor abdominal;

- efeitos adversos cardiovasculares: diminuição da fração de ejeção, vasodilatação, taquicardia, palpitações, taquiarritmia supraventricular, hipotensão, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, palpitação, fogachos, hipertensão arterial,

edema periférico, edema, linfedema;

- efeitos adversos musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: mialgia (dor muscular), artralgia (dor articular), dor nas extremidades, dor nas costas, dor óssea;

- efeitos adversos neurológicos e psíquicos: ansiedade, depressã ,

vertigem, insônia, parestesia, hipoestesia, sonolência, hipertonia, neuropatia periférica, alteração do paladar;

- efeitos adversos respiratórios: epistaxe (sangramento nasal), rinorreia (secreção nasal), dor faringolaríngea (dor na garganta), asma, tosse, exacerbação da tosse, dispneia, epistaxe, dispneia aos esforços, distúrbios pulmonares, derrame pleural, faringite, rinite, sinusite;

- efeitos adversos oculares: lacrimejamento, conjuntivite;

- efeitos adversos urogenitais: disúria (dor ao urinar), infecção do trato urinário;

- efeitos adversos cutâneos e dos anexos à pele: prurido, sudorese, alterações ungueais, pele seca, alopecia, acne, exantema maculopapular, eritema. Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () SIM () NÃO

Local: Data:

Nome do paciente:

Cartão Nacional de Saúde:

Nome do responsável legal:

Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
Assinatura e carimbo do médico		
Data: _____		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se prescrever o trastuzumabe e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada no prontuário e a outra, entregue ao usuário ou ao seu responsável legal.