

Nota Técnica 10440

Data de conclusão: 11/08/2020 09:32:42

Paciente

Idade: 41 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Arroio dos Ratos/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 10440

CID: C50 - Neoplasia maligna da mama

Diagnóstico: Neoplasia maligna da mama.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico relatando resultados de exames.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PERTUZUMABE

Via de administração: ENDOVENOSA

Posologia: Pertuzumabe na dose 840 mg endovenoso no primeiro ciclo seguido da dose de 420 mg a cada 21 dias nos próximos ciclos. Uso contínuo.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: -

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PERTUZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Diversos esquemas citotóxicos, terapias hormonais e terapias alvo (1).

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PERTUZUMABE

Laboratório: PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.

Marca Comercial: Perjeta®

Apresentação: PERTUZUMABE 420 MG SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 14 ML

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 9.121,43

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PERTUZUMABE

Dose Diária Recomendada: VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PERTUZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O pertuzumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que age no HER2. Diferentemente do trastuzumabe, o pertuzumabe inibe a sinalização intracelular iniciada por ligante, através do bloqueio da heterodimerização com HER3. Essa inibição pode resultar em parada de crescimento celular e morte da célula tumoral. Além disso, o pertuzumabe é um mediador de citotoxicidade dependente de anticorpos, ou seja, ele ocasiona a lise de células-alvo cujas superfícies das membranas foram recobertas por anticorpos específicos. Há evidência apontando que a combinação de trastuzumabe + pertuzumabe apresenta efeito sinérgico (ou seja, aumento da eficácia quando comparada com a eficácia de ambas as drogas isoladamente) [\(3,4\)](#).

Uma revisão sistemática com metanálise publicada em 2019 avaliou o papel do bloqueio duplo de HER2 com trastuzumabe e pertuzumabe em comparação com monoterapia com trastuzumabe no tratamento de neoplasia de mama positiva para HER2 (5). Foram incluídos 26 estudos (9.872 pacientes) em dois cenários de doença: quimioterapia neoadjuvante e doença metastática. No cenário metastático, 13 estudos relataram a sobrevida livre de doença e 4 desses estudos também relataram sobrevida global. A combinação de trastuzumabe e pertuzumabe melhorou a sobrevida livre de progressão: taxas de risco (HR)=0,75; IC95% 0,68-0,84; $P<0,001$. Em relação a sobrevida global, não houve melhora com o uso da associação (HR=0,81; IC95% 0,64-1,03; $P=0,082$). Erupção cutânea, diarreia, epistaxe, inflamação da mucosa e anemia foram observadas significativamente mais frequentemente na associação dos dois medicamentos. Não foi observada diferença na toxicidade cardíaca entre essas terapias.

Dentre os estudos incluídos nesta revisão sistemática, destaca-se um ensaio clínico de fase III, que incluiu pacientes com neoplasia de mama metastático e que apresentaram progressão da doença durante ou após terapia de primeira linha com base em trastuzumabe (6). Todas as pacientes incluídas precisavam ter boa reserva funcional (ECOG 0 ou 1). Foram randomizados 224 pacientes para tratamento com trastuzumabe associado a capecitabina e 228 pacientes para tratamento com pertuzumabe, trastuzumabe e capecitabina. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão. Os desfechos secundários incluíram sobrevida global e desfechos de segurança. Não foi observada diferença no desfecho primário (sobrevida livre de progressão): 9 vs. 11 meses (HR 0,82; IC95% 0,65 a 1,02). Por sua vez sobrevida global apresentou uma melhora no grupo da associação (28 vs. 36 meses, HR 0,68 IC95% 0,51 a 0,90), porém os autores do estudo relatam que a análise estatística deveria ser feita de forma hierárquica (ou seja, só se considera positivo o desfecho secundário positivo se o desfecho primário fosse positivo, o que não ocorreu). Os eventos adversos mais comuns (todos os graus; incidência de $\geq 10\%$ no braço e $\geq 5\%$ de diferença entre os braços) foram síndrome mão-pé, náusea e neutropenia no braço monoterapia e diarreia, erupção cutânea e nasofaringite no braço associação.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Conclusão

Tecnologia: PERTUZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A adição de pertuzumabe a esquema de quimioterapia contendo trastuzumabe em pacientes com neoplasia de mama HER2 positivo metastática já tratadas com quimioterapia e expostas a trastuzumabe não parece ter benefícios clínicos, uma vez que o estudo que avaliou esta questão não demonstrou aumento da sobrevida livre de progressão. Por essa razão, esta indicação de uso não é recomendada pelas principais agências regulatórias, incluindo a CONITEC e nem está registrado na bula do medicamento.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta No. 19 de 3 de julho de 2018. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do carcinoma de mama. Brasília, DF. 2018. Disponível em <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/16/Portaria-Conjunta-n-19--PCDT-Carcinoma-de-Mama.pdf>.

2. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. [Pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado ao trastuzumabe e docetaxel](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_PertuzumabeTrastuzumabe_CA_Mama.pdf). Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_PertuzumabeTrastuzumabe_CA_Mama.pdf

3. [Nahta R, Hung M-C, Esteva FJ. The HER-2-Targeting Antibodies Trastuzumab and Pertuzumab Synergistically Inhibit the Survival of Breast Cancer Cells. Vol. 64, Cancer Research. 2004. p. 2343–6.](#)

4. [Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. Vol. 366, New England Journal of Medicine. 2012. p. 109–19.](#)

5. Chen S, Liang Y, Feng Z, Wang M. Efficacy and safety of HER2 inhibitors in combination with or without pertuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2019,19(1):973.

6. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA, Ruiz ACS, Láng I, Tomasello G, Douthwaite H, Badovinac Crnjevic T, Heeson S, Eng-Wong J, Muñoz M. Randomized Phase III Trial of Trastuzumab Plus Capecitabine With or Without Pertuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Who Experienced Disease Progression During or After Trastuzumab-Based Therapy. J Clin Oncol. 2017 Sep 10; 35(26):3030-3038.

7. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pertuzumab with trastuzumab and docetaxel for treating HER2-positive breast cancer. Technology appraisal guidance [TA509]. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta509>

8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Perjeta for Metastatic Breast Cancer. Disponível em <https://www.cadth.ca/perjeta-metastatic-breast-cancer-details>

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico afirmando ser portadora de neoplasia de mama com receptores hormonais positivos e superexpressão de HER2 desde 2018. Realizou quimioterapia neoadjuvante (antes do tratamento cirúrgico) com taxano, doxorubicina e trastuzumabe. Seguiu o tratamento com cirurgia, radioterapia e tamoxifeno. No seguimento, apresentou recidiva da doença na mesma mama em uso de fármaco para bloqueio HER2 e tamoxifeno. Além disso, foram diagnosticadas metástases a distância em ossos, fígado e pulmão. Neste momento foi iniciado tratamento com quimioterapia paliativa associada a trastuzumabe. Neste contexto (neoplasia de mama metastática, com progressão da doença após primeira linha de tratamento e já exposta a tratamento direcionado contra HER2) é pleiteado o tratamento com pertuzumabe para realizar duplo bloqueio sobre o HER2 (trastuzumabe + pertuzumabe).

O câncer de mama é o mais comum entre as mulheres. No Brasil, o risco estimado é de 56,2 casos a 100.000 mulheres. Sem considerar os tumores não melanóticos de pele, ele é o mais comum nas regiões sul, sudeste, centro-oeste e nordeste. Quando diagnosticado precocemente, é considerado de bom prognóstico, mas, em estágios avançados, com metástase sistêmica, a cura não é possível. A sobrevida média após cinco anos do diagnóstico, em países desenvolvidos, é de aproximadamente 85% (1).

O câncer de mama tem seu comportamento e tratamento definidos pela localização, idade de apresentação e estadiamento. Os fatores de risco levam em consideração critérios histopatológicos, biológicos e, mais recentemente, moleculares e genéticos. As implicações prognósticas desse câncer têm relação com o status de receptores - estrogênio, progesterona e o receptor de fator de crescimento epidérmico do tipo 2 (HER2). De 15 a 20% dos casos de câncer de mama apresentam superexpressão da proteína HER2, codificada pelo gene ERBB2, que é a condição de pior prognóstico, já que confere à célula tumoral comportamento agressivo com aumento do crescimento e proliferação, maior capacidade invasiva e de metastatização.

Inexiste um consenso mundial sobre a melhor conduta terapêutica para pacientes com câncer de mama avançado (metastático ou recidivado), e também não há diretrizes que definam um tratamento específico. Contudo existem conceitos importantes para a seleção da melhor conduta terapêutica de acordo com cada situação. Essa seleção depende de vários fatores que incluem as características do paciente e do tumor, a localização da(s) metástases(s), a agressividade da doença, a resposta às terapias anteriores, o tempo desde a última exposição quimioterápica (inclusive hormonioterapia), os agentes antineoplásicos usados no passado e as suas doses cumulativas.

Em pacientes com condições clínicas suficientes, a quimioterapia paliativa pode ser indicada no caso de progressão tumoral na vigência da terapia hormonal. A terapia citotóxica (quimioterapia) 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 (1).