

Nota Técnica 17706

Data de conclusão: 15/09/2020 10:30:02

Paciente

Idade: 53 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Alvorada/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 4ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 17706

CID: C50.8 - Neoplasia maligna da mama com lesão invasiva

Diagnóstico: Neoplasia maligna da mama com lesão invasiva.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Exame histopatológico e imuno-histoquímica determinando a etiologia do nódulo mamário. Tomografias revelando as metástase.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PERTUZUMABE

Via de administração: INTRAVENOSA

Posologia: Pertuzumabe 30 mg/ml solução injetável. Aplicar, intravenoso, no 1º dia do ciclo de quimioterapia, diluições conforme fabricante, 840 mg. Nos demais ciclos aplicar, intravenoso, no 1º dia do ciclo de quimioterapia 420 mg, a cada 21 dias.

Uso até progressão da doença ou toxicidade.

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: Quimioterapia paliativa, como vem sendo feito atualmente no manejo deste caso.

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) [\(3,4\)](#).

A associação de pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel, comparada a placebo + trastuzumabe + docetaxel para primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de mama HER2 positivo localmente avançado, irressecável ou metastático, foi avaliada por meio de um grande ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase III, financiado pela fabricante do produto (Roche) [\(4\)](#). O estudo, denominado CLEOPATRA, incluiu 808 pacientes (406 no grupo do placebo e 402 no grupo do pertuzumabe), homens e mulheres maiores de 18 anos, com diagnóstico histológico ou citológico confirmado de adenocarcinoma de mama localmente avançado ou metastático e com hiperexpressão de HER2. O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão (SLP). Na primeira análise interina, a mediana da SLP independentemente avaliada foi prolongada em 6,1 meses no grupo pertuzumabe em relação ao grupo placebo (12,4 vs. 18,5, HR 0,62, IC95% 0,51 a 0,75, $P < 0,001$). Na segunda análise, o grupo pertuzumabe demonstrou superioridade em relação ao grupo placebo no número de pessoas livres de progressão (296 [73%] vs. 257 [64%], HR 0,69, IC95% 0,58 a 0,81). Nessa análise, a SLP mediana foi de 12,4 meses (IC95% 10,4 a 13,5) no grupo placebo e 18,7 meses (IC95% 16,6 a 21,6) no grupo intervenção. Na análise final, a progressão ocorreu em 284 (70,6%) pacientes que utilizaram o pertuzumabe e em 320 (78,8%) pacientes do grupo placebo (HR 0,68 IC95% 0,58 a 0,80, $P < 0,001$), resultando em um número necessário para tratar (NNT) para prevenir uma progressão de 13. Além disso, com acompanhamento médio de 50 meses, 168 (41,8%) pacientes no grupo do pertuzumabe e 221 (54,4%) pacientes no grupo controle foram a óbito (HR 0,68, IC95% 0,56 a 0,84, $P < 0,001$), resultando em um NNT para prevenir um óbito de 8. A sobrevida global mediana foi de 56,5 meses no grupo do pertuzumabe e 40,8 meses no grupo controle, com uma diferença entre grupos de 15,7 meses [\(5\)](#).

Em 2017, a CONITEC avaliou se o uso de pertuzumabe associado ao trastuzumabe e à quimioterapia já oferecida pelo SUS é eficaz, seguro e custo-efetivo para a primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de mama metastático HER2+ comparado às terapias já disponíveis no SUS. Após revisão sistemática da literatura que inclui 11 artigos, sendo nove ensaios clínicos randomizados referentes ao estudo já citado acima (CLEOPATRA), uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e um estudo econômico a CONITEC

recomendou pela incorporação no SUS do pertuzumabe para tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático (somente para os pacientes com metástase visceral) em primeira linha de tratamento, conforme estabelecido pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde e condicionado à negociação de preço (2).

Deve-se ressaltar que o caso em tela não pode ser comparado com os demais indivíduos nesse estudo, por já ter recebido tratamento cirúrgico, radioterápico, anti-HER2 e quimioterapia para doença metastática.

A situação mais próxima à realidade do caso em tela foi avaliada em ensaio clínico randomizado de fase III que estudou o impacto da adição do pertuzumabe ao tratamento com trastuzumabe e capecitabina em pacientes com câncer de mama metastático positivo para o receptor HER2 que tenham tido progressão da doença durante ou após a quimioterapia com trastuzumabe e que tenham recebido quimioterapia prévia com taxanos. O grupo que recebeu pertuzumabe não teve aumento significativo da sobrevida livre de progressão da doença (razão de risco 0,82; IC 95% 0,65 a 1,02). O grupo que recebeu pertuzumabe teve aumento da sobrevida global em 8 meses quando comparado ao grupo controle, entretanto, pela metodologia de testagem hierárquica adotada, não se pode considerar o resultado estatisticamente significativo (6).

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

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

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. New England Journal of Medicine. Vol. 366, 2012. p. 109–19.](#)
5. Swain SM. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. New England Journal of Medicine, v. 372, n. 8. 2015. p. 724-734.
6. Urruticoechea A et al. 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. Journal of Clinical Oncology, v. 35, n. 26, 2017. p. 3030-3038.

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora teve diagnóstico de carcinoma ductal invasivo em 2017 a partir de exame histopatológico. A avaliação por imuno-histoquímica na biópsia inicial demonstrou haver hiperexpressão do receptor HER2. Iniciado tratamento neoadjuvante, que foi suspenso por progressão da doença (crescimento da lesão) e realizada mastectomia radical em abril de 2018. O exame histopatológico da lesão retirada cirurgicamente foi compatível com o inicial mas a imuno-histoquímica não mostrou hiperexpressão do receptor HER2. Após a retirada da mama, foi feito tratamento adjuvante com radioterapia e trastuzumabe. No mesmo ano teve nova progressão da doença com metástase em pele, fígado e pulmão. Iniciado então tratamento quimioterápico com capecitabina e radioterapia. Novamente evoluiu desfavoravelmente, sendo então iniciado tratamento com gencitabina. Da mesma forma, teve nova progressão da doença. Nova biópsia foi feita em junho de 2020 que confirmou o diagnóstico de carcinoma invasor grau 2 com hiperexpressão do receptor HER2. Atualmente está em tratamento com vinorelbina e trastuzumabe.

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 sobrevivência 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 condição de pior prognóstico, já que confere à célula tumoral comportamento agressivo com aumento do crescimento e proliferação, maior capacidade invasiva e de metastatização.

As opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia, incluindo hormonioterapia). O tratamento sistêmico

pode ser prévio (também dito neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). Quando o status do HER2 tumoral é categorizado como positivo está indicada a terapia direcionada à esse alvo. Em mulheres com câncer de mama metastático HER2-positivo, o tratamento objetiva a melhora da qualidade de vida e o aumento da sobrevida, usando terapias que incluem quimioterapia, hormonioterapia, além de medicações alvo [\(2\)](#).