Nota Técnica 3846

Data de conclusão: 09/06/2020 17:20:52

Paciente

Idade: 51 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Pelotas/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 Pelotas

Tecnologia 3846

CID: C50.9 - Neoplasia maligna da mama, não especificada

Diagnóstico: Câncer de mama

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Exame histopatológico e imunohistoquímico.

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 (Perjeta®) Primeira aplicação 840mg. Segunda até décima aplicação: 420mg - será aplicado de 21/21 dias. Tempo de tratamento de até um ano.

Uso contínuo? Não

Duração do tratamento: 1 ano(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

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: Roche Químicos e Farmacêuticos

Marca Comercial: Perjeta®

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

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 8.836,04

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Pertuzumabe

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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+ 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).
Um segundo estudo que avaliou a adição de pertuzumabe à quimioterapia padrão após cirurgia, randomizou 2400 pacientes para receber quimioterapia com trastuzumabe mais pertuzumabe e 2405 pacientes para quimioterapia e trastuzumabe mais placebo foi o estudo APHINITY (6). Estes pacientes precisavam ter feito a cirurgia com excisão completa do tumor (condição que a paciente em tela ainda não tem) e recebiam o tratamento por um ano. O desfecho primário, sobrevida livre de doença invasiva, foi definido como o tempo desde a randomização até a data da primeira ocorrência de um dos seguintes eventos: recorrência de tumor mamário invasivo ipsilateral, recorrência de doença invasiva locorregional ipsilateral

ipsilateral, recorrência distante da doença, câncer de mama invasivo contralateral ou morte por qualquer causa. A recorrência da doença ocorreu em 171 pacientes (7,1%) no grupo pertuzumabe e 210 pacientes (8,7%) no grupo placebo (HR 0,81 IC95% 0,66 a 1,00; P = 0,045). As estimativas das taxas de sobrevida livre de doença em três anos foram de 94,1% no grupo pertuzumabe e 93,2% no grupo placebo. Na coorte de pacientes com doença positiva para linfonodos, a taxa de sobrevida livre de doença invasiva em três anos foi de 92,0% no grupo pertuzumabe, em comparação com 90,2% no grupo placebo (HR 0,77 IC95% 0,62 a 0,96; P = 0,02).
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).

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: Há evidências de que a adição de pertuzumabe ao esquema de quimioterapia de primeira linha composto por trastuzumabe e docetaxel traz benefícios para pacientes com neoplasia de mama HER2 positivo, em especial para pacientes com metástases. A paciente em tela não apresenta metástases a distância viscerais e, por isso, estes benefícios podem não ser observados. Além disso, o tratamento proposto para a paciente (doxorrubicina, ciclofosfamida e trastuzumabe) difere daquele avaliado no estudo que demonstrou os benefícios da adição de pertuzumabe.
Ademais, a CONITEC avaliou essa mesma questão e, após análise dos resultados, consulta pública e debate em plenário, concluiu pela incorporação somente para os pacientes com metástase visceral e, ainda assim, após negociação de preço, uma vez que com o valor atualmente praticado o tratamento não é custo-efetivo.

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. 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. Available from: http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.can-03-3856
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. Available from: http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1113216
5. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2015 Feb 19;372(8):724–34.
6. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2017 Jul 13;377(2):122–31.

NatJus Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de neoplasia de mama, em estágio III (localmente avançado, com acometimento de nódulos linfáticos e/ou para outros tecidos da mama, mas sem metástases a distância), com hiperexpressão de HER2, caracterizando uma doença de alto risco. Neste mesmo laudo é informada a necessidade de quimioterapia neoadjuvante (prévia ao tratamento cirúrgico) com os fármacos doxorrubicina, ciclofosfamida e trastuzumabe. Associado a estes três fármacos (todos fornecidos pelo SUS), é pleiteado o pertuzumabe com os objetivos de melhorar a taxa de resposta e diminuir a chance de recidiva. Após a terapia neoajuvante, tem plano de cirurgia e, conforme resultado desta, quimioterapia de manutenção também usando pertuzumabe por até 1 ano. O tratamento tem objetivo curativo.
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.

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).