Nota Técnica 297905

Data de conclusão: 07/01/2025 10:11:40

Paciente

Idade: 49 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Três Passos/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santo Ângelo

Tecnologia 297905

CID: C50 - Neoplasia maligna da mama

Diagnóstico: Neoplasia maligna da mama.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PERTUZUMABE

Via de administração: EV

Posologia: pertuzumabe - Uma dose de ataque de 840 mg EV, seguida de 420 mg EV, a cada 3 semanas por 18 ciclos.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(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? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PERTUZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: está disponível o esquema quimioterápico sem o pertuzumabe, contendo trastuzumabe em associação com demais medicamentos quimioterápicos (5).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PERTUZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

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 e 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 dos medicamentos isoladamente) (6).

A adição do pertuzumabe ao esquema que a paciente vem em uso (trastuzumabe + quimioterapia) no contexto de neoadjuvância foi avaliada em um ensaio clínico randomizado, de fase 2, aberto, que incluiu pacientes sem tratamento prévio com câncer de mama HER2-positivo (estudo NeoSphere) (7). De 417 pacientes elegíveis, 107 foram randomizadas para o grupo A (trastuzumabe + docetaxel), 107 para o grupo B (pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel), 107 para o grupo C (pertuzumabe + trastuzumabe) e 96 para o grupo D (pertuzumabe + docetaxel). Todos os esquemas terapêuticos tinham duração de quatro ciclos em 12 semanas. Após a cirurgia, todas as pacientes receberam quimioterapia adjuvante à base de antraciclina (aqueles randomizados para trastuzumabe e pertuzumabe sozinho também receberam docetaxel adjuvante) e completaram um ano de tratamento com trastuzumabe. O desfecho primário, examinado na população por intenção de tratar, foi a resposta patológica completa na mama. As pacientes que receberam pertuzumabe e trastuzumabe mais docetaxel (grupo B) tiveram uma maior taxa de resposta patológica completa (49 de 107 pacientes; 45,8%; IC95% 36,1 a 55,7) em comparação com aqueles que receberam trastuzumabe mais docetaxel (grupo A): 31 de 107; 29,0%; IC95% 20,6 a 38,5; P=0,0141). Com estes dados é possível calcular um número necessário para tratar (NNT) de 6. Por sua vez, 23 de 96 (24%) das mulheres que receberam pertuzumabe mais docetaxel (grupo D) tiveram uma resposta patológica completa, assim como 18 de 107 (16,8%) das que receberam pertuzumabe e trastuzumabe (grupo C). Os eventos adversos mais comuns de grau 3 ou superior foram neutropenia (61 de 107 mulheres no grupo A, 48 de 107 no grupo B, 1 de 108 no grupo C e 52 de 94 no grupo D), neutropenia febril (oito, nove, nenhuma e sete, respectivamente) e leucopenia (treze, cinco, nenhuma e sete, respectivamente). O número de eventos adversos graves foi semelhante nos grupos A, B e D (15-20 eventos adversos graves por grupo em 10-17% dos pacientes), mas menor no grupo C (quatro eventos adversos graves em 4% dos pacientes).

Uma segunda publicação deste mesmo estudo relatou sobrevida livre de progressão em 5 anos, sobrevida livre de doença e segurança (8). Os desfechos secundários relatados neste estudo são a sobrevida livre de progressão em 5 anos (analisada na população com intenção de tratar) e a sobrevida livre de doença (analisada em pacientes submetidos à cirurgia). Ocorreram 87 desfechos de progressão da doença ou óbitos entre as pacientes do estudo. As taxas de sobrevida livre de progressão em 5 anos foram 81% (IC95% 71 a 87) para o grupo A, 86% (IC95% 77 a 91) para o grupo B, 73% (IC95% 64 a 81) para o grupo C e 73% (IC95% 63 a

81) para o grupo D. A comparação do grupo B (pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel) com o grupo A (trastuzumabe + docetaxel) mostrou razão de riscos de 0,69 (IC95% 0,34 a 1,40) sem diferença entre os dois esquemas de tratamento para este desfecho. Os resultados de sobrevida livre de doença foram consistentes com os resultados de sobrevida livre de progressão e foram 81% (IC95% 72 a 88) para o grupo A, 84% (IC95% 72 a 91) para o grupo B, 80% (IC95% 70 a 86) para o grupo C , e 75% (IC95% 64 a 83) para o grupo D. Novamente não foram observadas diferenças entre os grupos. Os pacientes que alcançaram a resposta patológica total completa (todos os grupos combinados) tiveram uma sobrevida livre de progressão mais longa em comparação com os pacientes que não o fizeram: 85% (IC95% 76 a 91) em pacientes que alcançaram o total resposta patológica vs. 76% (IC95% 71 a 81) em pacientes que não obtiveram resposta patológica total (HR 0,54; IC95% 0,29 a 1,00). Não foram observados efeitos adversos novos ou de longo prazo e a tolerabilidade foi semelhante entre os grupos (períodos de tratamento neoadjuvante e adjuvante combinados). Os eventos adversos de grau 3 mais comuns foram neutropenia, neutropenia febril e leucopenia. O número de pacientes com um ou mais eventos adversos graves foi semelhante entre os grupos.
Uma revisão sistemática publicada em 2019 também avaliou a adição de pertuzumabe ao tratamento neoadjuvante (10). Foram incluídos quatro estudos controlados, incluindo 1.448 pacientes (383 pacientes nos grupos pertuzumabe e 1065 nos grupos controle). Os resultados combinados usando um modelo de efeitos fixos demonstraram que a taxa de resposta patológica completa de terapia combinada foi significativamente maior do que a do grupo trastuzumabe (OR 1,33; IC95% 1,08 a 1,63; P=0,006).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
PERTUZUMABE	420 MG SOL DIL20 INFUS CT FA VD TRANS X 14 ML		R$ 11.065,93	R$ 221.318,60

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O medicamento pertuzumabe é produzido pelo laboratório Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. É comercializado em frasco-ampola contendo 420 mg/14mL de solução para diluição para infusão. Para a elaboração da tabela acima, foi realizada consulta na tabela CMED, no site da ANVISA, em fevereiro de 2024, e considerou-se a dose prescrita no processo.
No seu relatório, a CONITEC discutiu diversos aspectos da custo-efetividade da incorporação do pertuzumabe no SUS, para o tratamento de primeira linha do câncer de mama metastático (diferente da indicação pleiteada no processo) (11) . No modelo apresentado pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) encontrada foi de R$ 343.151,78 por ano de vida ganho. Este valor cai para R$ 150.124,40 por ano de vida ganho para a avaliação adotando os descontos negociados com o fabricante do medicamento. Foi também calculado que para o medicamento ser custo-efetivo no Brasil o

valor ideal da ampola do medicamento deve ser de R$ 1.735,68. Após as contribuições da consulta pública, o Plenário da CONITEC entendeu que houve argumentação suficiente para retificar sua recomendação inicialmente contrária, desde que houvesse negociação de preço com a empresa fabricante do medicamento. Foi proposto que o preço máximo permitido para a incorporação do pertuzumabe fosse baseado no valor terapêutico pago pela sua adição à terapia padrão utilizada atualmente no SUS (docetaxel e trastuzumabe), ou seja, proporcional ao benefício adicional que o pertuzumabe traz além do trastuzumabe já incorporado. Diante das ponderações realizadas, os membros do Plenário da CONITEC recomendaram que o pertuzumabe fosse incorporado para tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, somente para os pacientes com metástase visceral, desde que seu preço não ultrapassasse, proporcionalmente, o valor terapêutico pago pela adição do mesmo à terapia padrão (docetaxel e trastuzumabe), condição acolhida pelo Ministério da Saúde, que incorporou o medicamento e atualizou o PCDT da condição incluindo este enquanto alternativa terapêutica.
O Instituto Nacional de Excelência em Cuidados de Saúde (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence, NICE), do governo britânico, recomenda que o pertuzumabe, em combinação com trastuzumabe e quimioterapia, como uma opção para o tratamento neoadjuvante de adultos com neoplasia de mama HER2 positivo localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com alto risco de recorrência. Entretanto, esta recomendação é condicionada ao fornecimento do medicamento com desconto no preço pelo fabricante (12).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da taxa de resposta patológica completa, sem impacto em sobrevida livre de progressão ou sobrevida global.

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

Conclusão

Tecnologia: PERTUZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A adição do pertuzumabe ao tratamento neoadjuvante com trastuzumabe acarreta aumento da resposta patológica completa, mas sem benefícios demonstrados em termos de sobrevida livre de doença ou sobrevida global. Dessa forma, não há evidência em desfechos primordiais, com maior impacto na vida do paciente.
Além disso, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado para o cenário de neoadjuvância apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a incorporação do tratamento apenas após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Este posicionamento está alinhado com o PCDT de neoplasia de mama e com a avaliação da CONITEC que reservam o uso do pertuzumabe para pacientes com neoplasia de mama e metástases viscerais.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. INCA. Estimativa 2020 - Incidência de câncer no Brasil [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 7]. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology—Breast Cancer (version 2.2023). [Internet]. 2023. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
3. Schott A. Systemic treatment for HER2-positive metastatic breast cancer. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2023;
4. McAndrew NP, Finn RS. Management of ER positive metastatic breast cancer. Elsevier; 2020.
5. 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. [Internet]. Brasília, DF; 2018. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama_PORTARIA-CONJUNTA-N--5.pdf.
6. Sikov WM. Neoadjuvant therapy for patients with HER2-positive breast cancer. Topic 106774 Version 31.0;
7. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im S-A, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13:25–32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9. Cited: in: : PMID: 22153890.
8. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, Staros?awska E, de la Haba-Rodriguez J, Im S-A, Pedrini JL, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol. 2016;17:791–800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7. Cited: in: : PMID: 27179402.
9. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2017;377:122–131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643. Cited: in: : PMID: 28581356.
10. 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;19:973. doi: 10.1186/s12885-019-6132-0. Cited: in: : PMID: 31638935.
11. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado ao trastuzumabe e docetaxel. Relatório número 319. [Internet]. 2017. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_PertuzumabeTrastuzumabe_CA_Mama.pdf.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. Technology appraisal guidance [TA424]. [Internet]. 2016. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta424.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatórios (Evento 1 - LAUDO3; Evento 15 - LAUDO2), trata-se de paciente com diagnóstico de neoplasia de mama estádio clínico IIIB, com exame de imunohistoquímica indicando positividade para HER2, receptor de estrogênio e receptor de progesterona. Está em tratamento quimioterápico neoadjuvante, já tendo feito uso de doxorrubicina e ciclofosfamida e, atualmente, está em tratamento com paclitaxel e trastuzumabe. Nesse contexto, pleiteia adição de pertuzumabe ao seu esquema terapêutico.
O câncer de mama é o segundo tipo de neoplasia mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil, ficando atrás apenas do câncer de pele não melanoma. É considerado um câncer de bom prognóstico, quando diagnosticado e tratado precocemente. No entanto, quando diagnosticado em estágios avançados, com metástases sistêmicas, é considerado como incurável. O câncer de mama tem seu comportamento e tratamento definidos pela localização, características histopatológicas e imunohistoquímicas do tumor, idade de apresentação e estadiamento. Os fatores de risco levam em consideração critérios histopatológicos, biológicos e, mais recentemente, moleculares e genéticos. A sobrevida média após cinco anos do diagnóstico, em países desenvolvidos, é de aproximadamente 85%. No Brasil, a sobrevida aproximada é de 80% (1).
As opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, linfonodos regionais e, em casos selecionados, das metástases; radioterapia; hormonioterapia; quimioterapia; e tratamento com drogas alvo tais como anticorpos monoclonais (2). O tratamento sistêmico pode ser prévio (também dito neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). Quando o status do HER-2 tumoral é categorizado como positivo pode ser utilizado tratamento com este alvo terapêutico. 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 e medicações alvo (3,4).