Nota Técnica 304044

Data de conclusão: 22/01/2025 22:17:19

Paciente

Idade: 83 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Novo Hamburgo/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 Novo Hamburgo

Tecnologia 304044

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

Diagnóstico: Neoplasia maligna da mama, não especificada

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: TRASTUZUMABE + PERTUZUMABE

Via de administração: EV

Posologia: Trastuzumabe receber 6mg/kg (372mg) EV a cada 21 dias até a toxicidade ou progressão de doença. Pertuzumabe receber 840mg (dose ataque) EV, seguido de 420mg a cada 21 dias até a toxicidade ou progressão de doença. Uso contínuo.

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 sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TRASTUZUMABE + 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: TRASTUZUMABE + PERTUZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TRASTUZUMABE + PERTUZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: TRASTUZUMABE + 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 e pertuzumabe apresenta efeito sinérgico (ou seja, aumento da eficácia quando comparada com a eficácia dos medicamentos 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 de 8 para prevenir um óbito em 50 meses. 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 incluiu 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).
O estudo pivotal descrito acima avaliou pertuzumabe em combinação com trastuzumabe associando esse tratamento à quimioterapia citotóxica (baseada em taxano). Não existem estudos que realizaram a avaliação dessa combinação sem a adição de quimioterapia; porém, é razoável pontuar que uma vez que os estudos descritos incluem o tratamento com quimioterapia em ambos braços de avaliação, é possível considerar que a diferença de benefício entre grupos decorre da adição de pertuzumabe ao tratamento de pacientes com câncer de mama HER2 positivo metastático ou com doença irressecável.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
PERTUZUMABE	420 MG SOL DIL19 INFUS CT FA VD TRANS X 14 ML		R$ 11.065,93	R$ 210.252,67
TRASTUZUMABE	440 MG PO LIOF17 SOL INJ IV CT FA VD TRANS + DIL FA VD TRANS X 20 ML		R$ 5.478,72	R$ 93.138,24
Total	R$ 303.390,91			

* 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 março de 2024, e considerou-se a dose prescrita no processo.
Inexistem estudos de custo-efetividade nacionais ou internacionais que avaliaram o tratamento com a combinação trastuzumabe e pertuzumabe para pacientes com câncer de mama HER2 positivo com doença metastática ou irressecável.
No entanto, a CONITEC discutiu diversos aspectos da custo-efetividade da incorporação do pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama metastático ou irressecável em combinação com trastuzumabe e quimioterapia baseada em taxano no SUS. 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

haja 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).
Já o Instituto Nacional de Excelência em Cuidados de Saúde (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence, NICE), do governo britânico, recomenda o pertuzumabe para o tratamento de câncer de mama HER2 positivo, localmente recorrente ou metastático que não tenha sido tratado com quimioterapia ou terapia alvo contra HER2 previamente (6). A incorporação do pertuzumabe nas recomendações do NICE só foi feita após acordo de preço com o fabricante (7). A agência canadense CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) apresenta indicação de uso de pertuzumabe semelhante (8).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: extrapolando de evidências que não incluem especificamente o cenário em tela, potencial aumento no tempo de sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: TRASTUZUMABE + PERTUZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A adição do pertuzumabe ao tratamento de primeira linha com trastuzumabe e docetaxel está associada ao aumento de sobrevida global mediana dos pacientes com neoplasia metastática de mama positiva para o receptor HER2. Diferentemente do caso em tela, a maioria dos pacientes incluídos no estudo pivotal não tinham exposição prévia ao trastuzumabe. Além disso, não existem estudos avaliando a combinação de pertuzumabe e trastuzumabe sem a adição de quimioterapia citotóxica com taxano como prescrito para a parte autora.
Por fim, dada a relação de custo-efetividade desfavorável do tratamento pleiteado, a avaliação realizada pela CONITEC recomendou reserva do tratamento para os casos com metástase visceral, perfil com maior gravidade e que representava 80% dos participantes do estudo pivotal e, mesmo assim, condicionada a negociação de preço que, conforme valores na CMED, ainda não ocorreu.

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.
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. 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. 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
7. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE draft guidance recommends pertuzumab for new breast cancer indication after improved price offer from company. Disponível em https://www.nice.org.uk/news/article/nice-draft-guidance-recommends-pertuzumab-for-new-breast-cancer-indication-after-improved-price-offer-from-company
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: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatórios (Evento 1 - ATESTMED5), trata-se de paciente com diagnóstico de neoplasia maligna de mama, estágio clínico IV, em recidiva após terapia inicial. Resultado de imuno-histoquímica de 01/06/22 aponta HER2 positivo, receptor de progesterona de 30%, receptor de estrogênio 70%, Ki67 40%. Submetida a tratamento adjuvante com anastrozol e trastuzumabe após cirurgia com intenção curativa, porém com recidiva de doença em plastrão. Apresenta negativa administrativa para o fornecimento de trastuzumabe desde outubro de 2023 por não possuir acometimento visceral. Atualmente está em uso de tamoxifeno. Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com pertuzumabe a ser utilizado em combinação com trastuzumabe.
O câncer de mama é o mais comum entre as mulheres. No Brasil, o risco estimado é de 56,2 casos a cada 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 comportamento e tratamento do câncer de mama são 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 para o tratamento 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 a 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).