



RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

PERTUZUMABE E TRASTUZUMABE EM DOSE FIXA SUBCUTÂNEA

para o tratamento metastático de pacientes com câncer de mama
HER2-positivo em primeira linha

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do

Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Ana Júlia Trovo da Mota

Marina de Paula Tiveron

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

PERTUZUMABE E TRASTUZUMABE EM DOSE FIXA SUBCUTÂNEA

para o tratamento metastático de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em primeira linha

O que é câncer de mama HER2-positivo metastático?

Câncer é um termo que nomeia várias doenças, cuja característica em comum é a multiplicação e o crescimento desordenados de células, dando origem a tumores. Metástase, por sua vez, é o processo que ocorre quando a doença se espalha para órgãos diferentes de onde teve início.

O câncer de mama (CM) pode se apresentar por meio de diferentes sintomas e perfis genéticos, gerando uma variação de respostas terapêuticas e chances de cura, o que dificulta a escolha da conduta médica mais adequada.

No Brasil, mais de 30% de todos os novos casos de câncer que atingem mulheres afetam as mamas, sendo este o tipo de câncer que mais mata mulheres em todo o mundo, principalmente em países em desenvolvimento. Em 2023, no país, foram estimados 73.610 novos casos de CM, o que representa uma média de 42 casos para cada 100.000 mulheres.



Diferenças nas taxas de adoecimento e cura entre países desenvolvidos e em desenvolvimento mostram a atuação de aspectos socioeconômicos, comportamentais e ambientais no campo da saúde. Dentre outros fatores, é preciso considerar que países em desenvolvimento sofrem com limitação de recursos, o que gera dificuldades para detectar precocemente os casos de câncer, por exemplo.

O diagnóstico da doença envolve a realização de exame físico das mamas, exames de imagem (como ultrassonografia e mamografia) e de citologia mamária, no qual, após a retirada de um líquido/secreção do tumor, é feito um exame das células para verificar a presença de anomalias. Além desses exames, avalia-se a concentração de três

receptores celulares: receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP) e receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Quando as células afetadas pelo câncer apresentam níveis elevados de HER2 (superexpressão), a doença tende a ser mais agressiva e difícil de tratar, o que ocorre em 18 a 30% dos casos.

A evolução e o tratamento do CM são definidos com base na localização do tumor, idade da paciente, extensão da lesão e fatores de risco que envolvem aspectos celulares, moleculares e genéticos.

De acordo com o risco de recaída, o CM pode ser classificado como de baixo, intermediário e alto risco. Esta classificação ajuda a definir se há necessidade de realização de quimioterapia após tratamento cirúrgico. Quanto maior o risco de recaída, maior a indicação do tratamento quimioterápico somado à cirurgia.

Quando o câncer se dissemina para outras partes do corpo, além da mama, temos o câncer de mama metastático (CMM). O tempo de vida de uma pessoa com CMM pode variar, a depender da localização e característica da(s) metástase(s). O tratamento, por sua vez, tem como objetivo o alívio dos sintomas e aumento do tempo de vida.

Como os pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático são tratados no SUS?

No Sistema Único de Saúde (SUS), o tratamento de CM é norteado pela Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama publicadas em 2019 e atualmente em atualização. A cirurgia é o principal tratamento do câncer de mama, podendo ocorrer a retirada do tumor, de parte da mama ou até mesmo de toda mama, nas situações mais graves. Em alguns casos, a intervenção cirúrgica pode se estender também às axilas. As outras opções terapêuticas consistem em radioterapia e tratamento medicamentoso sistêmico, que pode ser prévio (também chamado neoadjuvante) ou adjuvante (quando ocorre após a cirurgia e a radioterapia).

A conduta terapêutica para CMM depende de vários fatores que incluem as características do paciente e do tumor, a localização das metástases, a agressividade da doença, a resposta às terapias anteriores, o tempo desde a última exposição ao tratamento quimioterápico, os medicamentos usados anteriormente e as suas doses cumulativas.

O trastuzumabe é recomendado, em uso isolado ou associado, para a quimioterapia paliativa de 1ª linha de pacientes com superexpressão de HER2 e metástases viscerais (não exclusivamente cerebral). Pode ser associado a paclitaxel, docetaxel, cisplatina, carboplatina, gencitabina, vinorelbina, capecitabina, 5-fluorouracila, doxorubicina, epirrubicina, ciclofosfamida, metotrexato e outros antineoplásicos. O pertuzumabe também é recomendado como primeira linha de tratamento com HER2-positivo, isolados ou em combinação, com taxanos.

Trastuzumabe e pertuzumabe para uso intravenoso estão disponíveis no SUS, porém, de forma isolada.

Dessa forma, trastuzumabe e pertuzumabe (ambos de uso intravenoso), isolados ou em combinação, são as escolhas para o tratamento de primeira linha do CMM HER2-positivo, associados à quimioterapia com taxanos.

Tecnologia analisada: Pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea

A incorporação ao SUS da combinação em dose fixa, para uso subcutâneo, de pertuzumabe + trastuzumabe para o tratamento metastático de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em primeira linha foi demandada pela empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

O medicamento em avaliação combina dois anticorpos monoclonais (imunobiológicos), pertuzumabe e trastuzumabe. Essas moléculas atuam bloqueando os receptores HER2, presentes nas células afetadas pelo câncer, inibindo seu crescimento e causando a morte celular. Foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2021 e sua indicação de uso é para tratamento de câncer de mama inicial ou metastático.

As evidências demonstraram que a combinação de pertuzumabe + trastuzumabe para uso subcutâneo é pelo menos tão eficaz e segura quanto a administração dos dois medicamentos, de forma separada, por via intravenosa. A confiança nas evidências foi considerada entre baixa a moderada. A apresentação conjunta dos medicamentos também conta com a preferência dos usuários, devido ao conforto na aplicação e por demandar menos tempo para a administração.

Para a avaliação econômica, o demandante apresentou uma análise de custo-minimização, técnica que compara os custos de duas ou mais tecnologias cujo benefício para a saúde seja considerado similar, a qual estimou economia para o SUS. A avaliação foi refeita por um Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) parceiro do Ministério da Saúde e o resultado alcançado também estimou economia. No entanto, os resultados variaram de acordo com itens como, por exemplo, a forma de aquisição do trastuzumabe, cujo preço apresenta alteração a depender do formato da compra, que pode ocorrer por meio de parcerias ou contar com isenção fiscal, entre outras estratégias possíveis.

Para a análise de impacto orçamentário, foi utilizado o período de cinco anos como horizonte temporal. O quantitativo de pacientes aptos a fazerem uso da tecnologia em avaliação foi estimado com base em dados disponíveis no SUS, considerando que 40% dos pacientes usariam o medicamento em avaliação no primeiro ano, 70% no segundo ano e 90% nos anos seguintes. Com base nesses parâmetros, a análise conduzida pelo demandante sugeriu

economia entre R\$ 53 milhões e R\$ 833 milhões para o SUS. A análise conduzida pelo NATS parceiro estimou que a incorporação geraria uma economia entre R\$ 145,9 milhões e R\$ 288,7 milhões. A diferença nesses resultados deveu-se ao preço divergente das tecnologias em avaliação e à variação referente ao preço do trastuzumabe.

Perspectiva do Paciente

A Chamada Pública nº 49/2023 esteve aberta de 29/12/2023 a 21/01/2024 e recebeu três inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos de forma consensual pelo grupo de inscritos.

A representante titular iniciou o relato contando que em meados de 2015 descobriu um nódulo no quadrante superior direito da mama esquerda. Como tinha apenas 25 anos, na época, o médico considerou suficiente fazer uma punção, porém ela insistiu para que o caroço fosse retirado e submetido à biópsia. Com isso, acabou descobrindo um câncer de mama, que estava em estágio avançado, segundo ela, devido à sua condição clínica e perfil genético. Informou também que o tumor estava relacionado ao HER2.

Após o diagnóstico, fez tratamento cirúrgico e quimioterápico, ao qual foi acrescentado, “no final”, o uso de trastuzumabe e pertuzumabe. Relatou também que passou 5 anos tomando tamoxifeno, mas resolveu parar para tentar engravidar. Foi quando recebeu o diagnóstico de metástase óssea. Com isso, informou que não tem previsão de cessar o uso de trastuzumabe + pertuzumabe.

Após estabilizar seu quadro de saúde, retomou seu ritmo de vida, voltando a trabalhar. Durante dois anos recebeu a aplicação de pertuzumabe + trastuzumabe, por via endovenosa, a cada 21 dias. Por conta disso, periodicamente deixava o trabalho para ir ao hospital. Mencionou que, além do tempo da aplicação, que consumia cerca de duas horas, havia também o tempo de deslocamento, de esterilização do cateter que utilizava, da punção para receber o medicamento etc.

Por ter mudado a instituição em que fazia a aplicação, conheceu a apresentação subcutânea do medicamento, a qual considera mais vantajosa pois a aplicação dura apenas 10 minutos. Neste sentido, afirmou que a aplicação mais rápida possui vários benefícios, como a diminuição do tempo de permanência no hospital, além de promover impactos emocionais positivos. Explicou que, por ser autônoma, sobra tempo para atender mais pacientes, por exemplo, ou para se exercitar, o que ajuda a compensar a fadiga muscular causada pelo medicamento. Para finalizar, mencionou que a via de aplicação faz toda diferença pois lhe dá mais tempo para viver sua vida. Completou seu relato dizendo que toma um comprimido de tamoxifeno diariamente e que tem acesso por meio do plano de saúde.

Após o relato, a representante titular respondeu a perguntas, explicando que usa o medicamento em avaliação desde 2021, reafirmando a consideração do impacto positivo do tratamento pela via subcutânea, por otimizar seu tempo e facilitar a logística cotidiana. Explicou que não faz mais quimioterapia, a qual cessou após o tumor desaparecer, em dezembro de 2021, e que desde janeiro de 2022 utiliza somente a combinação dos medicamentos em avaliação. Em termos de efeitos adversos, mencionou a fadiga muscular e a diarreia, ressaltando que ocorrem independente do uso ser feito pela via subcutânea ou endovenosa.

Um dos integrantes do Comitê perguntou sobre reações no local da aplicação e ela informou que faz rodízio nos membros inferiores, alternado as aplicações entre a coxa esquerda e direita. Além disso, disse não observar nenhum grande incômodo e que utilizar o cateter era muito mais sofrido. Explicou que antes, a cada 21 dias, passava de 4 a 5 horas no hospital, enquanto hoje a aplicação é rápida. Por fim, informou que a utilização do medicamento a longo prazo interfere na condição cardíaca, então, se sobra tempo para se exercitar, consegue melhorar o funcionamento cardiovascular e isso acaba refletindo na multiplicação do seu tempo de vida.

O vídeo da 130ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação, ao SUS, do medicamento, pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea para o tratamento metastático de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em primeira linha. Esse tema foi discutido durante a 130ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 05, 06 e 07 de junho de 2024. No dia 05 de junho, o Comitê de Medicamentos considerou, para emitir sua recomendação, que os pacientes já possuem acesso às tecnologias e a existência de incertezas em relação à avaliação econômica.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 43, durante 20 dias, no período de 15/07/2024 a 05/08/2024, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 161 contribuições da sociedade. Dentre elas, a maioria (n=157) manifestou-se favorável à incorporação, ao SUS, da tecnologia em avaliação. Os respondentes enfatizaram argumentos como a facilidade de preparo, administração e manuseio do medicamento subcutâneo, a eficácia e a melhora da qualidade de vida, bem como o direito ao tratamento e a desigualdade entre os tratamentos ofertados entre as redes privada e pública. No campo

de evidências clínicas, os participantes citaram a redução de equipamentos necessários, resíduos, atividades de higienização de frascos e assistência de pessoal, além do aumento da flexibilidade do local de atendimento e o ganho de benefícios ao paciente, como qualidade de vida e melhora da comodidade posológica. As contribuições acerca da análise econômica mencionaram que a incorporação do medicamento apresentaria economia para o Sistema, além disso foi apresentada uma proposta de desconto pela empresa fabricante da tecnologia. Em nova análise econômica, identificou-se que a incorporação geraria economia para o SUS em diferentes cenários.

Recomendação final da Conitec

No dia 23 de agosto de 2024, durante a 20ª Reunião Extraordinária da Conitec, o Comitê de Medicamentos recomendou a não incorporação, ao SUS, do pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea para o tratamento metastático de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em primeira linha. Na ocasião, os membros do Comitê consideraram a não superioridade da combinação fixa quando comparada ao tratamento atualmente disponível no SUS, assim como o fato da tecnologia apresentar poucos benefícios adicionais relacionados à comodidade de uso.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela não incorporação, no âmbito do SUS, do pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea para o tratamento metastático de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em primeira linha.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).