



RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

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

PERTUZUMABE E TRASTUZUMABE

em combinação de dose fixa subcutânea no tratamento neoadjuvante de pacientes
com câncer de mama HER2-positivo

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 combinação de dose fixa subcutânea no tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo

O que é o câncer de mama?

O câncer de mama (CM) começa nas partes internas da mama e pode ser do tipo que não se espalha muito (carcinoma in situ) ou do tipo que se espalha para outras partes do corpo (carcinoma invasivo). Ele é classificado usando um sistema chamado TNM, que olha para o tamanho do tumor, se os gânglios linfáticos próximos têm câncer e se o câncer se espalhou para outras partes do corpo. Além de considerar a anatomia do tumor, a classificação atual também leva em conta fatores como o aspecto microscópico do tecido e a presença de biomarcadores moleculares avaliados por uma técnica chamada imuno-histoquímica. Essa análise permite identificar a expressão de três principais receptores celulares, chamados receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP) e receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Essa informação é importante para orientar o tratamento e os cuidados com o paciente. Cerca de 75% dos casos de câncer de mama apresentam receptores hormonais positivos.

O gene ERBB2 é responsável pelo crescimento normal das células, mas quando mutado, pode levar a uma produção aumentada da proteína HER2. Isso define um tipo específico de CM chamado HER2-positivo. Este tipo de câncer representa cerca de 15 a 20% dos casos de CM e é considerado mais agressivo, com maior probabilidade de recorrência e menor sobrevida. No entanto, o tratamento adequado com terapia anti-HER2 pode melhorar os resultados e reduzir as taxas de mortalidade.

O CM é o tipo mais comum de câncer em mulheres em todo o mundo e uma das principais causas de morte relacionadas ao câncer. Em 2020, foram diagnosticados



cerca de 2,3 milhões de casos, resultando em aproximadamente 685.000 mortes. No Brasil, a mortalidade por CM aumentou em 27,7% entre 1990 e 2019, principalmente entre mulheres próximas aos 40 anos de idade. Estima-se que em 2023 tenham ocorrido 73.610 novos casos de CM no Brasil, sendo cerca de 25% HER2-positivos. Ainda se observa que, em países em desenvolvimento como o Brasil, cerca de 41,6% dos pacientes com CM HER2-positivo estão no estágio avançado II e 27% no estágio III, sem que tenha ocorrido disseminação para outras partes do corpo (metástases). Essas taxas são mais altas do que as registradas em regiões desenvolvidas, que geralmente variam de 10% a 30%. Aproximadamente 90% da população com esse tipo de câncer pode receber tratamento neoadjuvante, que é administrado antes da cirurgia.

Como os pacientes com câncer de mama são tratados no SUS?

No Brasil, o tratamento para CM segue as tendências de diretrizes clínicas e terapêuticas internacionais. Em geral, indica-se o tratamento cirúrgico, sem tratamento sistêmico prévio (neoadjuvância), para aqueles pacientes com CM inicial, HER2-positivo, com tumores menores que dois centímetros e que não apresentem comprometimentos de linfonodos. Para os outros casos, recomenda-se o seguinte protocolo de tratamento: intervenções neoadjuvantes, intervenções locais (cirurgia e radioterapia), terapias sistêmicas antineoplásicas (quimioterapia, terapias dirigidas) e medidas de suporte.

O tratamento neoadjuvante é padrão para os casos de CM inflamatório, localmente avançado e pacientes com CM operável em estágio inicial II III. Os seus benefícios estão relacionados à possibilidade de se avaliar precocemente a resposta ao tratamento, podendo servir de subsídio para eventuais mudanças, assim como um melhor planejamento cirúrgico ou de intervenções posteriores. Com isso, este tratamento pode contribuir para diminuir o tamanho do tumor, levando a um tratamento mais conservador (não radical). Além disso, seu uso está relacionado a um menor risco de reaparecimento do tumor e de morte.

No Sistema Único de Saúde (SUS), o tratamento de CM é norteado pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Carcinoma de Mama, publicadas em 2019 e atualmente em atualização. O trastuzumabe, para uso intravenoso, associado ao tratamento quimioterápico está disponível no SUS para tratamento neoadjuvante. A versão preliminar das DDT, de 2022, recomenda o seguinte esquema para pacientes com tumores HER2-positivo maiores que 2 cm ou com axila positiva (quando as células cancerígenas se espalharam nos linfonodos da área da axila): quimioterapia + trastuzumabe à cirurgia à trastuzumabe em regime de adjuvância.

Esta abordagem pode ser realizada de duas maneiras:

- 1) docetaxel, carboplatina, trastuzumabe - TCH (durante 6 semanas) + cirurgia +

trastuzumabe intravenoso (a cada três semanas até completar 1 ano)

2) adriamicina e ciclofosfamida – AC (durante 4 semanas) + paclitaxel e trastuzumabe – TH + cirurgia + trastuzumabe intravenoso (a cada três semanas até completar 1 ano)

Considerando o uso da quimioterapia neoadjuvante associada ao trastuzumabe e à terapia adjuvante (isto é, aquela que acontece após a cirurgia), há preferências pelo primeiro esquema de tratamento. Isso porque, estudos têm mostrado ganhos importantes de sobrevida livre de eventos e de progressão da doença, assim como uma boa resposta ao tratamento para os pacientes que o utilizam.

O trastuzumabe endovenoso foi incorporado, ao SUS, em 2012 para tratamento de CM localmente avançado.

Medicamentos analisados: pertuzumabe e trastuzumabe

A incorporação, ao SUS, do pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea no tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo foi demandada pela Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

O medicamento em avaliação é uma combinação de dois anticorpos monoclonais (imunobiológicos), o pertuzumabe e o trastuzumabe. Essas duas moléculas atuam bloqueando o receptor HER2, presentes nas células cancerígenas, e com isso, inibindo o seu crescimento e causando a morte celular. Registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2021, a sua indicação de uso é para:

- câncer de mama inicial em combinação com quimioterapia, para: tratamento neoadjuvante de pacientes com CM HER2-positivo localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com elevado risco de recorrência (tanto para > 2 cm de diâmetro quanto para linfonodo positivo) como parte de um esquema terapêutico completo para o CM inicial; e, tratamento adjuvante de pacientes com CM HER2-positivo em estágio inicial com elevado risco de recorrência.

- câncer de mama metastático, em combinação com docetaxel, para pacientes com CM HER2- positivo metastático ou localmente recorrente não ressecável, que não tenham recebido tratamento prévio com medicamentos anti-HER2 ou quimioterapia para doença metastática.

A apresentação da combinação do pertuzumabe e trastuzumabe é em solução injetável para administração subcutânea, que deve ser utilizado a cada 3 semanas de três a seis ciclos, como parte de um regime de tratamento.

Na análise de evidências científicas, verificou-se o uso combinado do pertuzumabe e do trastuzumabe com a quimioterapia em comparação com o uso isolado do trastuzumabe no tratamento neoadjuvante. Foram considerados os seguintes aspectos: sobrevida (tempo que as pessoas sobrevivem após o tratamento), progressão da doença (se o câncer retorna), resposta ao tratamento, eventos adversos e qualidade de vida. Nenhum estudo comparou diretamente a forma subcutânea com a forma intravenosa de trastuzumabe, mas sugeriu-se que as duas formas devem ser semelhantes. Em geral, observou-se que a combinação dos dois medicamentos aumentou a chance de o câncer desaparecer completamente após 12 meses, mas não houve diferença clara na sobrevida em 5 anos entre os tratamentos. Os efeitos colaterais foram semelhantes entre os dois grupos, e os pacientes geralmente toleraram bem os tratamentos. Todavia, é importante ressaltar que a qualidade da evidência foi considerada de muito baixa a moderada.

Na análise econômica, o demandante utilizou um modelo que verifica a progressão da doença ao longo do tempo, considerando os custos e os benefícios (modelo de Markov). Os resultados mostraram que, em média, o tratamento custaria cerca de R\$ 98 mil por ano de vida ajustado pela qualidade (medida que combina tempo de vida com qualidade de vida) e R\$ 111 mil por ano de vida. No entanto, após reanálise feita pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) parceiro do Ministério da Saúde, com ajuste de preço do comparador e de dados clínicos, os dados foram alterados para cerca de R\$ 158 mil por ano de vida ajustado pela qualidade e R\$ 168 mil por ano de vida ganho com o tratamento.

Em relação ao impacto econômico, ao SUS, com a incorporação do pertuzumabe e trastuzumabe para tratamento neoadjuvante de CM associado à quimioterapia, o demandante estimou que este seria de R\$ 33 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 114 milhões, no quinto ano, e acumulando R\$ 433 milhões, em cinco anos. Na reanálise realizada pelo NATS, este impacto orçamentário seria de R\$ 55 milhões, no primeiro ano, chegando a R\$ 190 milhões no quinto ano, acumulando, em cinco anos, o total de R\$ 720 milhões.

Perspectiva do Paciente

Foi aberta a Chamada Pública nº 48/2023 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 29/12/2023 a 21/01/2024, e quatro pessoas se inscreveram. A seleção dos representantes titular e suplente ocorreu a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

Durante a sua participação, a representante titular informou que foi diagnosticada em dezembro de 2018, com 36 anos de idade, com um câncer de mama na mama esquerda e já estava com um linfonodo comprometido. Na época, por conta de sua idade, foi indicado realizar

testes genéticos e ela descobriu ter uma mutação no gene BRCA-2. No seu caso, foi indicado começar o tratamento neoadjuvante antes da cirurgia. Assim, ela realizou quatro sessões de quimioterapia vermelha e, em fevereiro de 2019, começou a realizar as quimioterapias brancas, associadas ao uso de pertuzumabe e trastuzumabe intravenoso (por infusão). Na aplicação, teve uma reação alérgica, sendo necessário fazer uso de medicamentos antialérgicos. Na segunda sessão da quimioterapia branca, ela foi convidada a fazer parte do estudo do uso subcutâneo dessa tecnologia. Relata que na época aceitou o convite, pois por infusão ela permanecia na clínica durante, pelo menos, quatro horas, tendo em vista que eram duas horas só para uso do pertuzumabe e trastuzumabe, e ainda precisava realizar a quimioterapia.

A participante relatou que com o uso de pertuzumabe e trastuzumabe, associado à quimioterapia, percebeu uma grande regressão do tumor. Por ter uma boa resposta ao tratamento, a equipe reduziu de seis para quatro as sessões de quimioterapia branca. Como ainda não havia saído o resultado do teste genético, ela realizou a cirurgia de quadrantectomia e a retirada do linfonodo sentinela, não sendo necessário o esvaziamento da axila, pois não havia mais comprometimento dos linfonodos.

No estudo que ela participou havia a possibilidade de a paciente escolher qual a via de administração do medicamento. Assim, ela optou pela subcutânea, pois era um tratamento mais rápido. No dia da aplicação, reforçou que ia até mais animada, pois sabia que isso não ia impactar tanto suas atividades cotidianas e o único evento adverso era a vermelhidão no local da aplicação.

A participante ainda destacou que, após a cirurgia, realizou 30 sessões de radioterapia. Foi nesse momento que descobriu a mutação do gene BRCA-2, sendo indicado, no seu caso, a retirada total da mama e do ovário. Como ela havia acabado de finalizar as radioterapias, foi sugerido aguardar um período, pois a região ficou muito sensível e não era indicado realizar a cirurgia naquele momento.

Após finalizar as radioterapias, ainda fez uso do pertuzumabe e trastuzumabe por mais um ano, tendo uma crise de sinusite e uma colite que acredita serem eventos adversos do uso do medicamento. Porém, relata que não teve impactos na sua qualidade de vida, pois logo buscou atendimento médico. Por fim, relatou que em 2022 fez a retirada das mamas e atualmente aguarda para realizar a retirada do ovário.

A participante foi questionada por quanto tempo fez uso do pertuzumabe e trastuzumabe. Na ocasião, relatou que durante um ano e um mês, aproximadamente, interrompeu o uso apenas para realizar a cirurgia de quadrantectomia e a radioterapia. Como eram ciclos de 21 dias, acredita que ficou sem fazer uso do medicamento durante um período muito curto. Além disso, ao ser indagada sobre o impacto do medicamento na avaliação da sua qualidade de vida,

destacou, novamente, o curto tempo de aplicação da via subcutânea, que teve um impacto positivo, pois passou de duas horas para dez minutos, sendo este aspecto muito importante para alguém que já realiza quimioterapia, o que leva um tempo considerável.

O vídeo da 130ª Reunião Ordinária da Conitec com o relato da participante pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação, ao SUS, do pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea no tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo. Esse tema foi discutido durante a 130ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 5, 6 e 7 de junho de 2024. Na ocasião, o Comitê de Medicamentos destacou as incertezas em relação aos aspectos econômicos e considerou elevado o impacto orçamentário para a sua incorporação ao SUS.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 48, 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 124 contribuições. Entre os participantes, 96% discordaram da recomendação inicial da Conitec e se posicionaram favoráveis a incorporação, ao SUS, do pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea no tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo. Entre os argumentos, destacaram a eficácia, a segurança, a comodidade do uso da tecnologia avaliada, o acesso e a melhora na qualidade de vida. Ademais, aqueles com experiência com o pertuzumabe e trastuzumabe também pontuaram que seu uso implica em menor tempo no ambiente hospitalar e menos eventos adversos, embora haja dor e desconforto no local da aplicação. Em relação à experiência com outras tecnologias, os participantes destacaram como efeitos positivos o seu impacto na qualidade de vida e como efeitos negativos a presença de eventos adversos como: reações infusionais, maior tempo de infusão e dificuldade de punção. As contribuições técnico-científicas reforçaram os resultados dos estudos clínicos apresentados na avaliação da tecnologia realizada pela Conitec.

Recomendação final da Conitec

A 20ª Reunião Extraordinária da Conitec foi realizada dia 23 de agosto de 2024. Na ocasião,

o Comitê de Medicamentos recomendou a não incorporação, ao SUS, do pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea para o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo. Os membros do Comitê de Medicamentos reconheceram a importância da tecnologia avaliada como opção terapêutica para esta indicação. No entanto, consideraram que há incertezas relacionadas aos aspectos econômicos, especialmente pela ausência de comparação com o pertuzumabe intravenoso, que atualmente não está incorporado para a neoadjuvância de pacientes no SUS, mas que tem potencial de ser mais uma opção a compor o esquema terapêutico. Dessa forma, o Comitê concordou que é pertinente que pertuzumabe e trastuzumabe, ambos intravenosos, futuramente sejam avaliados em conjunto com a associação fixa subcutânea, quanto a aspectos econômicos.

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 – substituto, no uso de suas atribuições legais, decidiu pela não incorporação do pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea para o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo.

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