

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Pertuzumab

| N.º Registo | Nome Comercial | Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem                                         | PVH | PVH com IVA | Titular de AIM           |
|-------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------|--------------------------|
| 5553854     | Perjeta        | 1 frasco para injetável, concentrado para solução para perfusão, 420 mg / 14 ml | *   | *           | Roche Registration, Ltd. |

\* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data do relatório: 06/08/2015

Data de autorização de utilização: 06/08/2015

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim ☐ Não ☒

Classificação Farmacoterapêutica: 16.3 Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores - Imunomoduladores

Código ATC: L01XC Monoclonal Antibodies

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Perjeta é indicado para utilização, em associação com trastuzumab e docetaxel, em doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo, metastizado ou localmente recorrente não ressecável, que não tenham recebido previamente tratamento anti-HER2 ou quimioterapia para a sua doença metastática.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A associação Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab apresenta vantagem terapêutica relativamente ao regime comparador Docetaxel + Trastuzumab.

No que concerne ao custo-efetividade associado à introdução do medicamento, os respetivos valores foram considerados aceitáveis, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da patologia em causa.

### 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Propriedades farmacológicas | Perjeta é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que tem como alvo específico o domínio de dimerização extracelular (sub-domínio II) da proteína do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) e, desse modo, bloqueia a heterodimerização dependente de ligando do HER2 com os outros |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       | <p>membros da família HER, incluindo EGFR, HER3 e HER4. Como resultado, Perjeta inibe a sinalização intracelular iniciada pelo ligando através de duas vias de sinalização principais, a proteína cinase ativada pelo mitogénio (MAP) e o fosfoinosítideo 3-cinase (PI3K). A inibição destas vias de sinalização pode levar ao impedimento do crescimento celular e à apoptose, respetivamente. Adicionalmente, Perjeta medeia a citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC).</p> <p>Enquanto que Perjeta isoladamente inibiu a proliferação de células tumorais humanas, a associação de Perjeta com trastuzumab aumentou significativamente a atividade antitumoral em modelos de xenoenxertos com sobre-expressão HER2.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Comparador selecionado</b>         | <p>Docetaxel (concentrado e solvente para solução para perfusão, 20 mg/0.5 ml ou 20 mg/ml, 1 frasco para injetáveis 0.5 ml ou 1 ml) + Trastuzumab (pó para concentrado para solução para perfusão, 150mg, 1 frasco para injetáveis 20 ml)</p> <p>O docetaxel e trastuzumab têm Indicação aprovada para o tratamento de doentes com cancro da mama metastático HER2 positivo.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Valor terapêutico acrescentado</b> | <p>A evidência do pertuzumab surge do estudo fase III – CLEOPATRA, em que 808 doentes com cancro da mama HER2 positivo metastático ou localmente recorrente irresssecável, que não tinham recebido tratamento prévio anti-HER2 para a doença metastizada, foram aleatorizados para o braço trastuzumab + docetaxel + pertuzumab (D+T+Pertuz; n=402 doentes) ou para o braço trastuzumab + docetaxel + placebo (D+T+Plac; n= 406 doentes).</p> <p>No grupo D+T+Plac só 47,3 % fez quimioterapia em adjuvante e 10.1% com trastuzumab (TZ); no D+T+Pertuz só 45,8 % fez quimioterapia em adjuvante e 11.7% com TZ.</p> <p>A variável primária foi a sobrevivência livre de progressão (SLP) avaliada de forma independente. No braço D+T+Pertuz a SLP foi de 18,5 meses e no braço D+T+Plac foi de 12,4 meses (diferença de 6,1 meses; HR 0,62; IC 95%: 0,51-0,75; p &lt;0,0001). A análise da SLP por subgrupos mostra: i) nos 88 doentes que receberam previamente TZ em terap. neoadjuvante ou adjuvante, a mediana da SLP no grupo D+T+Pertuz foi de 16,9 meses e no grupo D+T+Plac foi de 10,4 meses (HR 0,62; IC 95%: 0,35-1,07; p &lt;0,0001); ii) nos 288 doentes que receberam previamente quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante sem TZ a mediana da SLP no grupo D+T+Pertuz foi de 21,6 meses e no grupo D+T+Plac foi</p> |

de 12,6 meses (HR 0,60; IC 95%: 0,43-0,83;  $p < 0,0001$ ).

Na publicação do NEJM foi presente uma análise interina da SG, com 165 eventos (43% do total pré-especificado para análise final): o número de mortes no grupo D+T+Pertuz foi 68 (17.2%) vs 96 (23.6%) no grupo D+T+Plac (HR 0.64 ;95% CI, 0.47-0.88;  $p=0.005$ ) (diferença não foi estatisticamente significativa). O RCM inclui uma análise posterior da SG com 267 eventos (69% do número pré-especificado para análise final): o número de mortes no grupo D+T+Pertuz foi 113 (28.1%) vs 154 (37,9%) no grupo D+T+Plac (HR = 0,66 (IC95%: 0,52-0,84;  $P = 0,0008$  (aqui a diferença já foi estatisticamente significativa); a mediana da SG grupo D+T+Plac foi de 37,6 meses, e no grupo D+T+Pertuz não tinha sido atingida na altura desta análise.

Posteriormente foram apresentados na ASCO de 2014 os resultados finais da análise da SG. A análise final da SG estava planeada quando fossem atingidos  $\geq 385$  eventos fatais. Tratava-se de uma análise pré-especificada. A mediana de seguimento foi de 50 meses, e observou-se um aumento estatisticamente significativo da SG a favor do braço D+T+ Pertuz vs D+T+placebo: a mediana da SG no braço placebo foi de 40.8 meses vs 56.5 meses no braço pertuzumab (diferença de 15.7 meses; HR 0.68, 95% CI 0.56–0.84;  $p = 0.0002$ ).

Na segurança verificou-se no braço D+T+ Pertuz aumento de casos de diarreia (68.4% vs 47.8%), rash (37.5% vs 25%), inflamação mucosas (27.2% vs 19.9%), neutropenia febril (13,7% vs 6,7%), mas não houve aumento de cardiotoxicidade.

A superioridade demonstrada pela associação na SG D+T+ Pertuz sobre D+T+placebo verificou-se com a mesma magnitude quer nos doentes que fizeram quimioterapia em contexto adjuvante, quer nos que não fizeram quimioterapia em contexto adjuvante; todavia não foram presentes dados separados da SG para o subgrupo que fez TZ em adjuvante. Contudo os dados da SLP para este pequeno subgrupo mostram vantagem do braço D+T+ Pertuz, embora a magnitude fosse menor quer para a população total do ensaio, quer para o subgrupo que recebeu previamente quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante sem TZ (dados acima indicados), mas mesmo assim relevantes. Este facto foi tido em conta na valoração do tempo de tratamento previsto. Reconhecendo que a diminuta utilização do TZ em adjuvante no CLEOPATRA não corresponde à realidade nacional, admite-se alguma potencial limitação na validade externa dos dados do CLEOPATRA, mas não impeditiva de se reconhecer valor terapêutico acrescentado nesta indicação.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Termos de comparação</b> | Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel vs. trastuzumab + docetaxel<br><br>Considerou-se um horizonte temporal de 15 anos. A medida de consequência principal foram os anos de vida ganhos e os anos de vida ajustados à qualidade.                                                                                            |
| <b>Tipo de análise</b>      | Análise de custo-efetividade e custo-utilidade                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Vantagem económica</b>   | De acordo com as conclusões do relatório farmacoeconómico, e atendendo à aos resultados de custo efetividade incremental, que foram considerados aceitáveis tendo em atenção as características específicas do medicamento e da patologia em causa, admite-se a inclusão do medicamento para utilização em meio hospitalar. |

### 4. OBSERVAÇÕES

Dada a necessidade de uma melhor definição do valor do medicamento quando utilizado na prática clínica corrente, incluído na árvore de decisão terapêutica global e em doentes comuns, optou-se por celebrar um contrato de partilha de risco com o Titular de AIM.

Assim, e para efeitos de monitorização do contrato deverão os hospitais reportar ao INFARMED, I.P. os dados relativos aos doentes tratados com o referido medicamento, nos termos definidos num formulário de partilha de risco, que deverá ser enviado para o endereço de e-mail [avalia.hospitalar@infarmed.pt](mailto:avalia.hospitalar@infarmed.pt) e posteriormente reportado via Portal a ser designado pelo INFARMED, I.P.

### 5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho.

### 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Perjeta, Herceptin e Taxotere
2. European Public Assesment Report do medicamento Perjeta, Herceptin e Taxotere
3. Baselga J, Cortés J, Sim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2012; 366(2):109-19
4. Guidelines ESMO e NCCN, 2013
5. Recomendações nacionais para o diagnóstico e tratamento do cancro da mama. Alto Comissariado da Saúde, 2009
6. Swain et al. Final overall survival (OS) analysis from the CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (Ptz), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). ASCO, 2014

- 
7. Loff, J F (2013). “Avaliação económica de pertuzumab no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro da mama metastático HER2+, em associação com trastuzumab e docetaxel”. phiStat [não publicado].