

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO

DCI – Pertuzumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5553854	Perjeta	1 frasco para injetável, concentrado para solução para perfusão, 420 mg / 14 ml	Roche Registration GmbH

Data de indeferimento: 25/02/2019

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 Imunomoduladores

Indicações terapêuticas constantes do RCM:

Cancro da mama em estádios precoces: em associação com trastuzumab e quimioterapia para:

- tratamento neoadjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo, localmente avançado, inflamatório, ou em estádios precoces com elevado risco de recidiva;

- tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estágio precoce com elevado risco de recidiva.

Cancro da mama metastizado: 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 - em associação com trastuzumab e quimioterapia para tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estágio precoce com elevado risco de recidiva

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – em associação com trastuzumab e quimioterapia para tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estágio precoce com elevado risco de recidiva

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

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Tendo sido avaliado o benefício adicional de pertuzumab “em associação com trastuzumab e quimioterapia para o tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estágio precoce com elevado risco de recidiva”, foi concluído que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado do pertuzumab. Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 4.805 doentes, com cancro da mama HER2-positivo, não metastático, adequadamente excisado, não previamente tratado, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem pertuzumab (n= 2.400),

ou placebo (n=2.405), adicionalmente a quimioterapia e trastuzumab, mostrou que o pertuzumab esteve associado a maior sobrevivência livre de doença invasiva, sem diferença entre grupos em relação à sobrevivência livre de doença invasiva à distância.

- O efeito do pertuzumab na sobrevivência livre de doença invasiva (SLDI) parece marginal e de significado estatístico duvidoso, sendo o SLDI um outcome sub-rogado de sobrevivência global que nunca foi validado.
- O efeito dos tratamentos na sobrevivência global não é confiável por imaturidade dos dados.
- O pertuzumab parece apresentar um perfil de toxicidade desfavorável em relação ao comparador.

Deste modo, por força do disposto no artigo 25.º, n.º 11 e 12, e 26.º, n.º 2 do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, com as alterações introduzidas pelo Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro, este medicamento não pode ser adquirido pelos hospitais do SNS, constituindo a decisão fundamento para a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo. A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no incumprimento dos critérios definidos no n.º 3 do artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual, foi comunicada ao requerente, às comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais e Administrações Regionais da Saúde, ao abrigo do disposto nos números 1 e 3 do artigo 14.º da Portaria 195-A/2015 de 30 de junho, com as alterações introduzidas pela Portaria, n.º 270/2017, de 12 de setembro.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	Pertuzumab 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 membros da família HER, incluindo EGFR, HER3 e HER4. Como resultado, pertuzumab 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, pertuzumab medeia a citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC). Enquanto que pertuzumab isoladamente inibiu a proliferação de células tumorais humanas, a associação de pertuzumab com trastuzumab aumentou significativamente a atividade antitumoral em modelos de xenoenxertos com sobre-expressão HER2. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
------------------------------------	---

Comparador selecionado	Quimioterapia baseada em antraciclinas e taxanos + trastuzumab ± hormonoterapia (tamoxifeno ou inibidor da aromatase)
Valor terapêutico acrescentado	Não foi demonstrado Valor Terapêutica Acrescentado face ao comparador na indicação terapêutica para a qual esta avaliação é válida.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Não aplicável

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características dos medicamentos pertuzumab e trastuzumab
2. Heikki Joensuu. Cancer Treatment Reviews 52 (2017)11-11
3. Reshma Mahtani, DO; Ana Sandoval, MD; and Mohammad Jahanzeb, MD, UPDATE ON HER2-POSITIVE ADJUVANT THERAPY; VOL. 13, NO. 8 AJHO. 2017;13(8):11-18
4. IARC. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. GLOBOCAN 2012. 2012. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CANCRO DA MAMA
6. Patterns of breast cancer mortality trends in Europe. Amaro, Joana, Severo, Milton e Vilela, Sofia. 2013, Elsevier, pp. 244-253. 9.
7. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. 2017.
8. Harfouche A, Silva S, Faria J, Araújo R, Gouveia A, Lacerda M, et al. Cancro de mama: Valor em saúde, custos e financiamento. Acta Med Port. 2017;30(11):762–8.
9. ACOG. Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women. Obstet Gynecol [Internet]. 2017;2017(122). Disponível em: <https://www.acog.org/-/media/Practice-Bulletins/Committee-on-Practice-Bulletins---Gynecology/Public/pb179.pdf?dmc=1&ts=20171228T0839064732>
10. Rute I, Ribeiro S, Alves R, Ana C, Santos I, Ribeiro C. Cancro 2020: Humanização e Partilha - Relatório Final [draft]. 2016.
11. IARC. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. GLOBOCAN 2012. 2012. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
12. Bastos J, Barros H, Lunet N. Evolução da mortalidade por cancro da mama em Portugal (1955- 2002). Acta Med Port. 2007;20(2):139–44.
13. RORSul. Incidência, Sobrevivência e Mortalidade por cancro na região sul de Portugal – ISM 2008| 2009. Lisboa : Registo Oncológico Sul, 2014.
14. Radice D, Redaelli A. Breast cancer management: quality-of-life and cost considerations. Pharmacoeconomics [Internet]. 2003;21(6):383–96. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12678566>
15. Paskett ED, Naughton MJ, McCoy TP, Case LD, Abbott JM. The Epidemiology of Arm and Hand Swelling in Premenopausal Breast Cancer Survivors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 1 de Abril de 2007;16(4):775–82. Disponível em: <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-06-0168> Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. Psychooncology [Internet]. 10(1):19–28. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11180574>
16. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. Psychooncology, 2001 [Internet]. 10(1):19–28. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11180574>
17. Travado L, Ventura L, Martins C. Breast Cancer Patients' Psychosocial Profile – A Study with a Portuguese Population. Psychooncology. 2006;15(S2):1023.
18. Montazeri A, Vahdaninia M, Harirchi I, Ebrahimi M, Khaleghi F, Jarvandi S. Quality of life in patients with breast cancer before and after diagnosis: an eighteen months follow-up study.BMC Cancer [Internet]. 11 de Dezembro de 2008;8(1):330. Disponível em: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-8-330>
19. Montero AJ, Eapen S, Gorin B, Adler P. The economic burden of metastatic breast cancer: a U.S. managed care perspective. Breast Cancer Res Treat [Internet]. 9 de Julho de 2012;134(2):815–22. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-012-2097-2>
20. Neven P, Van Calster B, Van den Bempt I, Van Huffel S, Van Belle V, Hendrickx W, et al. Age interacts with the expression of steroid and HER-2 receptors in operable invasive breast cancer. Breast Cancer Res Treat [Internet]. 9 de Julho de 2008;110(1):153–9. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-007-9687-4>

-
21. Barnay T. Health, work and working conditions: a review of the European economic literature. Eur J Heal Econ [Internet]. 18 de Julho de 2016;17(6):693–709. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10198-015-0715-8>
 22. Zheng Z, Yabroff KR, Guy GP, Han X, Li C, Banegas MP, et al. Annual Medical Expenditure and Productivity Loss among Colorectal, Female Breast, and Prostate Cancer Survivors in the United States. J Natl Cancer Inst. 2016;108(5):1–9.
 23. Blumen H, Fitch K, Polkus V. Comparison of Treatment Costs for Breast Cancer, by Tumor Stage and Type of Service. Am Heal drug benefits [Internet]. Fevereiro de 2016;9(1):23–32. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27066193>
 24. Minckwitz G et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2017; 377: 122-131