

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA-BIOQUÍMICA**

**Jornada da paciente com câncer de mama HER 2 positivo: barreiras no
acesso ao tratamento e a novas tecnologias**

Cibele Rosalin Fraga De Oliveira

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade de
São Paulo.

Orientadora:
Prof^a. Dra. Maria Aparecida Nicoletti

São Paulo
2018

SUMÁRIO

SUMÁRIO	1
LISTA DE FIGURAS	3
LISTA DE TABELAS	4
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS	5
RESUMO	6
1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	10
3 MATERIAIS E MÉTODOS	10
4 RESULTADOS	11
4.1 Jornada da paciente com câncer de mama: barreiras e acesso ao tratamento	11
4.2 O tratamento do câncer de mama metastático HER2 positivo	13
4.3 Pertuzumabe + Trastuzumabe + Docetaxel para tratamento do Câncer de Mama Metastático HER2 positivo	17
4.4 CONITEC e a Incorporação de uma nova tecnologia	20
4.5 O processo de incorporação do Pertuzumabe + Trastuzumabe + Docetaxel no Sistema Público de Saúde	23
4.5.1 Documentos sobre evidências clínicas e econômicas enviados pelos demandantes à CONITEC:	24
4.5.2 Parecer conclusivo da CONITEC referente às análises dos documentos enviados sobre evidências clínicas e econômicas	29
4.5.3 Consulta Pública	31
4.5.4 Transferência de tecnologia	37
4.5.5 Avaliação global das contribuições pelo Plenário da CONITEC e Deliberação Final	37
4.5.6 Disponibilização do medicamento à população	38
5 DISCUSSÃO	38

6 CONCLUSÕES.....	41
BIBLIOGRAFIA.....	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Histórico de aprovações e incorporações do trastuzumabe e pertuzumabe

Figura 2 - Mecanismos complementares de Pertuzumabe e Trastuzumabe

Figura 3 - Sobrevida média das pacientes de acordo com o tratamento

Figura 4 - Prazos de análise e disponibilização de tecnologias no sistema público de saúde

Figura 5 - Fluxograma do processo de avaliação de demandas de incorporação de novas tecnologias no sistema público de saúde

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Formulação da pergunta no formato PICOTS

Tabela 2 - Estimativa de custos de tratamento Pertuzumabe + Trastuzumabe e Docetaxel

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
SISCAN	Sistema de Informações do Câncer
SUS	Sistema Único de Saúde
HER2	<i>Human Epidermal growth factor receptor - type 2</i>
UBS	Unidade Básica de Saúde
CACON	Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
UNACOM	Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
INCA	Instituto Nacional do Câncer
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
CNS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
CFM	Conselho Federal de Medicina
CONASS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
CONASEMS	Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde
ONG	Organização Não Governamental
RCEI	Razão Custo-efetividade Incremental
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

RESUMO

ROSALIN FRAGA DE OLIVEIRA, C. Jornada da paciente com câncer de mama HER 2 positivo: barreiras no acesso ao tratamento e a novas tecnologias. 2018. no. 53. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Palavras-chave: “câncer de mama”; “HER2+”; “trastuzumabe”; “pertuzumabe”; “docetaxel”; “SUS”; “CONITEC”; “incorporação”.

INTRODUÇÃO: [O câncer de mama é o mais incidente entre as mulheres e o tipo HER positivo representa a condição de pior prognóstico. Uma série de limitações e ineficiências no sistema público de saúde dificultam a jornada da paciente e o acesso aos melhores tratamentos, ou a uma maior opção desses. Em um contexto no qual os recursos econômicos do País são limitados, a correta incorporação das tecnologias em saúde demonstra ser um desafio, ao mesmo tempo que seu processo é de extrema importância para a sociedade]. **OBJETIVO:** [O presente documento visa identificar as principais problemáticas relacionadas à jornada da paciente com câncer de mama HER2 positivo no Brasil em cenário público de saúde e, nesse contexto, demonstrar e justificar o processo de incorporação de uma nova tecnologia medicamentosa para esta condição]. **MATERIAIS E MÉTODOS:** [Efetuou-se compilação bibliográfica empregando palavras-chave como: “câncer de mama”; “HER2+”; “trastuzumabe”; “pertuzumabe”; “docetaxel”; “SUS”; “CONITEC”; “incorporação”, entre outras, selecionando e lendo, na íntegra, artigos e outros documentos publicados em inglês ou português]. **RESULTADOS:** [A introdução da terapia alvo com pertuzumabe revolucionou a prática clínica, apresentando-se como mais uma opção de última geração para o tratamento do câncer mama avançado do tipo HER2+. O engajamento da sociedade e da comunidade científica mostrou-se extremamente influente e significativo para que a incorporação desta terapia ao SUS fosse uma possibilidade, representando um instrumento de pressão sobre o sistema público de saúde, no sentido de que a nova tecnologia pudesse ser disponibilizada de forma justa à toda sociedade.]

O processo de incorporação do pertuzumabe respeitou devidamente os conceitos englobados pela ATS, exceto no que diz respeito aos prazos, o que sugere falta de eficiência na agilidade das análises e na disponibilização do medicamento. De qualquer forma, a incorporação representou uma grande conquista para a sociedade e a diminuição da defasagem entre os tratamentos de saúde público e privado nesta condição, além de oferecer uma nova perspectiva às pacientes do SUS, que terão acesso a melhor terapia]. **CONCLUSÃO:** [As incorporações de tecnologias inovadoras no SUS surgem como uma forma de proporcionar acesso igualitário à sociedade, desde que se encaixem de forma sustentável no sistema. A análise e discussão deste trabalho permitiram um bom conhecimento a respeito da realidade da jornada da paciente com câncer de mama no sistema público de saúde, importância da ATS, dos processos de incorporação e transferência de tecnologias e da participação da sociedade neste cenário. Considerar a conjuntura social, política e econômica do País é fundamental para a compreensão e crítica das condições e limitações dos sistemas que envolvem a jornada do paciente e o acesso a um tratamento de saúde mais próximo do ideal].

1 INTRODUÇÃO

O sistema público de saúde no Brasil apresenta uma série de ineficiências, principalmente, em termos de atendimento básico e, especialmente, em relação à Oncologia. Essas limitações podem estar relacionadas a muitos fatores, que dificultam a jornada do paciente e o acesso aos melhores tratamentos ou a uma maior opção desses. As barreiras encontradas pelo paciente com câncer impactam fortemente sua qualidade de vida e mostram falhas que poderiam ser discutidas e melhor compreendidas a fim de gerar uma consciência mais profunda e uma análise crítica a respeito do Sistema Único de Saúde (SUS) no País, além de suscitar discussões permanentes no sentido de colocar a problemática vivenciada como tema de importância fundamental à saúde do cidadão.

De um modo geral, a problemática relacionada à oncologia no sistema público de saúde torna-se grave devido à falta de acesso aos serviços primários de saúde, ao tempo prolongado entre o diagnóstico e o início do tratamento e à indisponibilidade de tratamentos de alto padrão (CONCEIÇÃO GONÇALVES et al., 2014). Assim, muitas vezes, os tratamentos se iniciam quando os tumores já estão em estágios muito avançados e, nem sempre, a terapia disponível no SUS é a ideal para a condição em questão, uma vez que pode não ser uma terapia de alto padrão já aprovada pela ANVISA e disponível para comercialização no sistema privado, por exemplo (GUIMARÃES TIEZZI 2013; DEBIASI et al., 2017).

Nas mulheres brasileiras o câncer de mama é o mais incidente: para o ano de 2016 foram estimados 57.960 casos novos, que representam uma taxa de incidência de 56,2 casos por 100.000 mulheres. A taxa de mortalidade no Brasil representa a primeira causa de morte por câncer na população feminina, com 13,68 óbitos/100.000 mulheres em 2015 (INCA, 2016).

O prognóstico desse câncer pode variar dependendo da relação com o *status* de receptores, que podem ser: estrogênio, progesterona e o Receptor de Fator de Crescimento Epidérmico do Tipo 2 (HER2). Cerca 15 a 20% dos casos de câncer de mama apresentam superexpressão da proteína HER2 e representa a condição de pior prognóstico, por provocar aumento do crescimento do tumor e maior capacidade

invasiva e de metastatização (SLAMON et al., 1989). Após o diagnóstico de câncer de mama, a sobrevida média pode variar de 18 a 24 meses e, no caso de pacientes com superexpressão de HER2, a sobrevida ainda pode ser 50% menor (CONITEC, 2017).

Em um contexto no qual os recursos econômicos do País são limitados, inclusive para a área da saúde pública, a correta incorporação das tecnologias em saúde, demonstra ser um desafio, especialmente quando se tratam de tecnologias relacionadas ao tratamento de câncer que, geralmente, apresentam maior custo (CAROLINE RIFE NOBREGA et al., 2014).

O conceito de tecnologia em saúde é amplo e representa todas as intervenções que podem ser utilizadas para promover a saúde e para prevenir, diagnosticar e tratar doenças. Estas intervenções incluem medicamentos, dispositivos, procedimentos e sistemas de organização e suporte dentro dos quais se fornece o atendimento. A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é um processo que tem como objetivo analisar as consequências da utilização de uma tecnologia relacionada à saúde, em curto e longo prazo, baseando-se em evidências clínicas, sociais, econômicas e éticas. Dessa forma, a ATS constitui subsídio técnico importante para a tomada de decisão sobre a incorporação de tecnologias em saúde (SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE. GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2016).

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS, tornando a ATS como critério indispensável para a tomada de decisão sobre a incorporação de tecnologias em saúde no SUS. Essa Lei também representa um marco para o SUS, pois define os critérios e os prazos para a devida incorporação de tecnologias (PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Casa Civil, 2011; CONITEC, 2017).

Muito ainda pode-se propor para o favorecimento da qualidade da saúde das mulheres que dependem das tecnologias oferecidas pelo SUS, considerando as dificuldades que o próprio sistema impõe, desde o diagnóstico até o acesso ao tratamento ideal, o que têm representado uma grande discrepância em comparação às condições do sistema privado.

Por meio de revisão bibliográfica, do tipo narrativa, e outros documentos que vão

ao encontro desse tema, será exposta a jornada da paciente do SUS com câncer de mama HER2 positivo e o processo de incorporação de uma nova tecnologia medicamentosa destinada a estas pacientes.

2 OBJETIVOS

O trabalho visa identificar as principais problemáticas que acompanham a jornada de uma paciente com câncer de mama HER2 positivo no Brasil em cenário público de atendimento à saúde e, nesse contexto, demonstrar e justificar o processo de incorporação de uma nova tecnologia medicamentosa, que visa diminuir a defasagem em tecnologias disponíveis entre os segmentos público e privado em saúde, incitando, por fim, uma avaliação crítica a respeito deste tema.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Tanto para a compreensão da jornada da paciente com câncer de mama HER2 positivo, que contextualizou os objetivos estabelecidos nesse estudo, quanto para a demonstração do processo de incorporação da tecnologia medicamentosa em questão, foram utilizados dados provenientes do Instituto Nacional do Câncer (INCA), que fornece dados estatísticos a respeito do câncer, e as informações contidas no Relatório de Recomendação da CONITEC - nº 319, que descreve todas as justificativas e condições para a aprovação da incorporação da tecnologia medicamentosa mencionada. Dessa forma, Relatório de Recomendação da CONITEC - nº 319 foi a fonte principal de revisão bibliográfica.

Também, foram realizadas consultas a sites técnico-científicos institucionais internacionais e nacionais, bem como, o levantamento junto às bases científicas de dados *US National Library of Medicine* (PubMed) e *Cochrane Library* para revisão bibliográfica do tipo narrativa para consulta de artigos referentes aos estudos clínicos

realizados em pacientes com câncer de mama HER2 positivo e os desfechos terapêuticos obtidos.

Para a consulta de artigos, as buscas foram realizadas utilizando-se as seguintes palavras chaves, isoladamente ou combinadas entre si: “breast cancer”, “HER2 breast cancer”, “patient journey breast cancer”, “jornada da paciente com câncer de mama no sistema público”, “incorporação Perjeta”, “CONITEC e Perjeta”, “CONITEC”, “SUS e câncer de mama” e “pertuzumabe”.

Os artigos foram inicialmente selecionados por meio da leitura dos resumos e, com base naqueles relacionados ao tema do trabalho, tiveram a leitura do texto na íntegra. Como critérios de inclusão foram considerados artigos redigidos em idiomas inglês e português.

4 RESULTADOS

4.1 Jornada da paciente com câncer de mama: barreiras e acesso ao tratamento

No Brasil, a jornada da paciente com câncer inicia com a suspeita do diagnóstico, devido ao aparecimento dos primeiros sintomas, e a partir desse momento, vai em busca da Unidade Básica de Saúde (UBS) mais próxima para receber avaliação médica e poder agendar os primeiros exames. Uma vez que as UBS geralmente não apresentam condições e estrutura para atender casos mais complexos, a paciente pode ser encaminhada para um hospital, uma clínica que seja uma Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), para um Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), ou ainda para um centro de excelência como o Instituto Nacional do Câncer (INCA) ou o Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Para ser aceita em um desses estabelecimentos, também, é necessário apresentar os exames específicos que comprovem o diagnóstico de câncer (SITONIO, 2016).

Em seguida, a paciente é cadastrada e passa por nova triagem para determinar o tratamento oncológico necessário e receber autorização para iniciá-lo. Este tratamento deve estar incluído nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do

Carcinoma de Mama, que consiste em um documento publicado oficialmente pelo Ministério da Saúde e baseado em evidência científica com objetivo de nortear as melhores condutas na área da Oncologia (CONITEC, 2016).

Para que o tratamento esteja disponível em âmbito nacional e seu fornecimento ocorra de forma centralizada pelo Ministério da Saúde é necessário que a sua incorporação no Sistema Público de Saúde seja aprovada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC, 2015). Caso o tratamento ideal não esteja aprovado pela CONITEC e disponível no Sistema Público de Saúde, o paciente ainda pode solicitá-lo via ação judicial e, caso a causa do processo seja ganha, irá receber o medicamento gratuitamente por meio governo (SITONIO, 2016).

Desde a suspeita do diagnóstico de câncer de mama até o recebimento do tratamento adequado, a paciente já pode enfrentar muitas barreiras no sistema público de saúde (CONCEIÇÃO GONÇALVES et al., 2014). De modo geral, podem-se estabelecer três principais problemas/barreiras impactantes nesta jornada abordados a seguir.

O primeiro problema a ser superado é a dificuldade em receber o diagnóstico precoce e correto, uma vez que muitas vezes a cidadã desconhece formas de procurar ajuda quando começa a notar os primeiros sintomas e, mesmo quando se dirige a uma Unidade Básica de Saúde, depara-se com a demora em realizar os exames comprobatórios de um diagnóstico, bem como, com a demora em ser encaminhada a um Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) (CONCEIÇÃO GONÇALVES et al., 2014; BATISTA et al., 2015).

A próxima barreira é o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento. De acordo com o Ministério da Saúde, os dados de fevereiro de 2017 do Sistema de Informações do Câncer (Siscan) mostram que somente 60,6% dos pacientes registrados tiveram o primeiro tratamento no prazo de 60 dias, a partir do recebimento do diagnóstico, cumprindo a Lei Nº 12.732 (“Lei dos 60 dias”). Para os demais pacientes, o não cumprimento da Lei ocorre, principalmente, devido à grande burocracia envolvida, incluindo exames comprobatórios e autorizações, além da falta de estrutura e atualizações das instituições públicas (CONCEIÇÃO GONÇALVES et al., 2014; BATISTA et al., 2015).

A terceira e última barreira, foco da apresentação deste trabalho, está relacionada à impossibilidade de a paciente receber um tratamento de alto padrão já aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, que poderia já estar aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. É fato que há problemas de gestão, estrutura e falta de atualizações tanto no Sistema Único de Saúde quanto privado, mas quando esses são comparados, a defasagem é grande. A probabilidade de a paciente receber uma terapia de alto padrão no sistema público é significativamente menor (DEBIASI, et al., 2017; FEMAMA).

Para que uma nova tecnologia medicamentosa seja incorporada no Sistema Público de Saúde é necessário que ela seja avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), que exige documentos e estudos que comprovem evidência clínica consolidada, eficácia, eficiência e custo-benefício dos produtos. O requerimento de uma avaliação pode ser feito por laboratórios farmacêuticos, Organizações Não Governamentais (ONG), pelo próprio Ministério da Saúde e, também, pela sociedade civil em geral (SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE. Governo do Estado do Paraná; CONITEC, 2013).

A incorporação de um novo medicamento de alto padrão é impactante, principalmente, porque poderá reduzir as complicações decorrentes do agravamento da doença, trazer melhor qualidade de vida aos pacientes e também reduzir os gastos com internações e ações judiciais (DEBIASI et al., 2017).

4.2 O tratamento do câncer de mama metastático HER2 positivo.

O câncer de mama é um dos tipos de câncer mais frequentes no mundo e o mais comum entre as mulheres. No Brasil, em 2016, eram esperados 57.960 casos novos de câncer de mama, com risco estimado de 56,20 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2016) além de ser a primeira causa de morte por câncer na população em feminina, com 13,68 óbitos/100.000 mulheres em 2015 (INCA, 2016).

Os tumores mamários são classificados em nível molecular de acordo com o tipo de marcador presente na superfície das células da epiderme mamária: luminal A (positivos para receptores de estrógeno – RE, para receptores de progesterona – RP e

negativos para HER-2); luminal B (RE +, RP + e HER-2 +); tipo basal (triplo-negativos: RE-, RP- e HER-2-; e também positivos); tumores com superexpressão do HER-2 (RE -, RP – e HER-2 +) e não classificável (tumores com negatividade para todos estes marcadores) (DE BROT et al. 2009).

As células de câncer do tipo HER-2 positivo caracterizam-se por apresentarem uma grande quantidade de genes HER-2 e, consequentemente, aumento dos receptores nas superfícies das células tumorais. Esse fenômeno é conhecido como superexpressão do receptor HER-2 (HUDIS, 2007).

Entre 15 e 20% dos casos de câncer de mama apresentam superexpressão da proteína HER2, cuja sigla significa *Human Epidermal growth factor Receptor-2* (Receptor-2 do fator de crescimento da Epiderme Humana) e é codificada pelo gene ERBB2. Essa é a condição de pior prognóstico, pois garante um comportamento mais agressivo à célula tumoral, que se apresenta com maior capacidade invasiva e de metastatização (SLAMON et al., 1989).

De acordo com a Portaria n. 1.008, de 30 de setembro de 2015, não há consenso a respeito da melhor conduta terapêutica para esses pacientes, além de não existir também diretrizes que definam um tratamento específico. Há, entretanto, alguns consensos que auxiliam na seleção da melhor conduta de tratamento a ser seguida em cada situação (MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde, 2015).

De modo geral, o tratamento tem como objetivo a melhora da qualidade de vida e o prolongamento da sobrevida das pacientes, e as terapias utilizadas são a radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia, além de medicações alvo (THERIAUL et al., 2013).

As medicações alvo, ou terapias alvo, são aquelas que agem em sítios específicos nas células tumorais e devido aos avanços genéticos e à crescente compreensão das bases moleculares do câncer, têm se apresentado como novas e efetivas opções terapêuticas (HADDAD, 2010).

A detecção da superexpressão de HER-2 é realizada no mesmo material da biópsia mamária em que foi diagnosticado o câncer de mama por meio dos testes de ImunoHistoquímica e Hibridização *in Situ* por Fluorescência (LOUREIRO, et al.)

A primeira terapia alvo aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de câncer de mama metastático com superexpressão de HER-2 foi o trastuzumabe (Herceptin®), em setembro de 1999, sendo a empresa Roche detentora do registro (ANVISA, 1999).

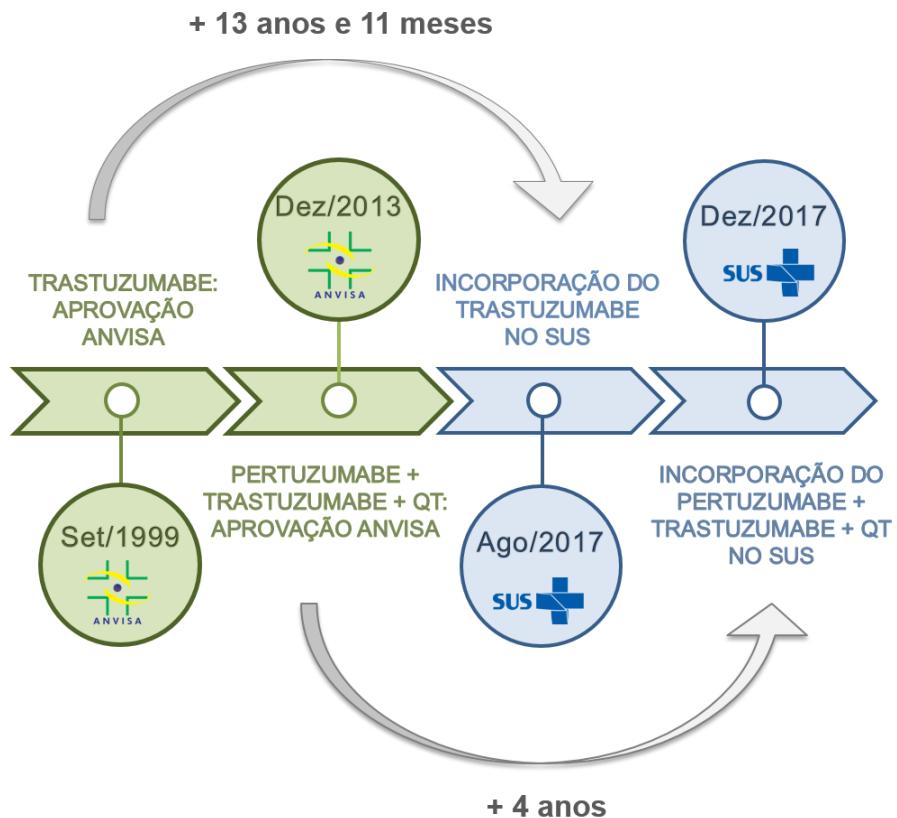
Somente no ano de 2012 o trastuzumabe foi incorporado ao SUS, mas, até então, apenas para tratar pacientes em outra indicação: com câncer de mama nos estágios inicial e localmente avançado (CONITEC, 2017). Já em agosto de 2017 foi publicada, no Diário Oficial da União, a Portaria Nº 29, que tornou pública a decisão de incorporar o trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde. Antes desta última incorporação, as pacientes da condição mencionada tinham acesso somente à quimioterapia e hormonioterapia no sistema público (MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de atenção à Saúde, 2015).

O trastuzumabe é considerado pela Organização Mundial da Saúde como um dos medicamentos essenciais para combater o câncer e mudou a forma como o câncer de mama é tratado em diversos países (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

No ano de 2013 a ANVISA aprovou mais uma inovadora terapia alvo para essa mesma condição: o pertuzumabe (Perjeta®), também pertencente a empresa Roche e que é utilizado em associação terapêutica com o trastuzumabe (Herceptin®) e o docetaxel. No entanto, essa associação terapêutica só foi finalmente incorporada ao SUS, em dezembro de 2017 (ANVISA, 2013).

A Figura 1 mostra o histórico de aprovações regulatórias e incorporações das principais terapias alvo para o câncer de mama metastático HER2+.

Figura 1 - Histórico de aprovações e incorporações do trastuzumabe e pertuzumabe



Fonte: Elaborado pelo autor

1. Setembro de 1999: Aprovação ANVISA do trastuzumabe como primeira terapia alvo para câncer de mama metastático HER-2 + em 1ª linha de tratamento.
2. Dezembro de 2013: Aprovação ANVISA do trastuzumabe + pertuzumabe + QT para câncer de mama metastático HER-2 + em 1ª linha de tratamento.
3. Agosto de 2017: Incorporação do trastuzumabe para câncer de mama metastático HER-2 + em 1ª linha de tratamento no SUS.
4. Dezembro de 2017: Incorporação trastuzumabe + pertuzumabe + QT para câncer de mama metastático HER-2 + em 1ª linha de tratamento no SUS.

4.3 Pertuzumabe + Trastuzumabe + Docetaxel para tratamento do Câncer de Mama Metastático HER2 positivo.

A introdução do trastuzumabe (Herceptin®) na prática clínica significou uma revolução no tratamento do câncer de mama HER-2 positivo, sendo, inclusive, considerado como medicamento essencial pela OMS. No entanto, a progressão da doença em muitas pacientes e o interesse contínuo em desenvolver novas moléculas que agissem como terapia alvo levou ao desenvolvimento do pertuzumabe, o primeiro agente pertencente à classe dos inibidores da dimerização de HER (RICHARD et al., 2016).

O Pertuzumabe (Perjeta®) é um anticorpo monoclonal recombinante, humanizado, que age no domínio de dimerização extracelular de HER2, localizado no lado oposto ao domínio onde o trastuzumabe se liga. O pertuzumabe inibe a heterodimerização de HER2 com EGFR, HER3, HER4 (NAHTA et al., 2004; AGUS et al., 2002; METZGER-FILHO et al., 2013) e IGF-1R (NAHTA et al., 2005), enquanto o trastuzumabe é preferencialmente ativo contra tumores dirigidos por homodímeros HER2 (GHOSH et al., 2011). Além disso, o pertuzumabe é um mediador de citotoxicidade dependente de anticorpos, o que significa que ele ocasiona a lise de células-alvo cujas superfícies das membranas foram recobertas por anticorpos específicos (ALVAREZ & HORTOBAGYI, 2013).

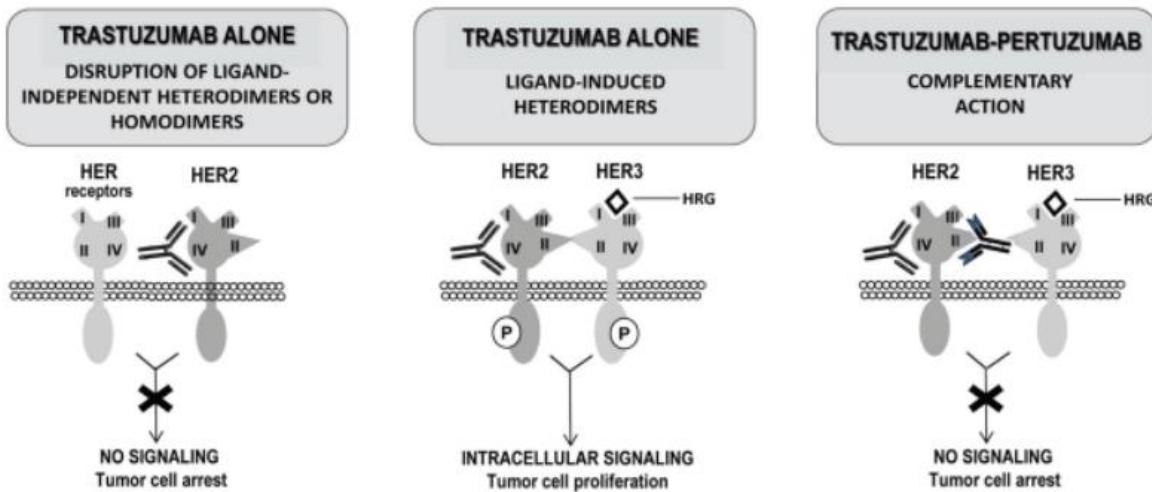
De modo geral, o pertuzumabe evita a dimerização induzida por ligante de HER2 com HER3 inibindo, assim, a ativação de vias de sinalização celular que provocam o crescimento tumoral (AGUS et al., 2002).

Dessa forma, os mecanismos de ação de trastuzumabe e pertuzumabe são complementares e, quando combinados, representam um bloqueio mais completo da sinalização responsável pela ativação do crescimento tumoral, conforme mostra a Figura 2 - Mecanismos complementares de Pertuzumabe e Trastuzumabe.

Foi observado que a combinação de trastuzumabe e pertuzumabe resulta em uma perda de até 60% das células cancerígenas, enquanto as drogas individuais, nessas mesmas doses, não conseguem alterar a sobrevivência celular (NAHTA et al., 2004).

Além disso, a combinação entre trastuzumabe e pertuzumabe, associados ao docetaxel, mostra-se capaz de prolongar a sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo (BASELGA et al., 2012).

Figura 2 - Mecanismos complementares de Pertuzumabe e Trastuzumabe



Fonte: RICHARD et al., 2016.

Como mencionado anteriormente, a ANVISA aprovou e registrou o pertuzumabe (Perjeta®), associado ao trastuzumabe (Herceptin®) e docetaxel em dezembro de 2013, com indicação destinada a pacientes com câncer de mama HER-2 positivo metastático ou localmente recorrente não ressecável, que não tivessem recebido tratamento prévio com medicamentos anti-HER-2 ou quimioterapia para doença metastática (ANVISA, 2013).

Para sua administração, o fabricante recomenda, em bula, uma dose de ataque de 840 mg em infusão intravenosa durante 60 minutos com repetição, a cada 3 semanas, com uma dose de 420 mg de manutenção, administrada por um período de 30 a 60 minutos (Bula Perjeta HER, 2013).

Até o ano de 2017, as pacientes usuárias do sistema privado de saúde já tinham acesso a todos os agentes anti-HER2 aprovados pela ANVISA (desde a doença em fase inicial até a metastática), que incluem trastuzumabe, pertuzumabe, trastuzumabe emtansina (T-DM1) e lapatinibe. Já as pacientes dependentes do SUS, que abrange

aproximadamente 75% da população do País, tinham acesso somente ao trastuzumabe para a fase inicial da doença (LEE et al., 2012; BRAZIL HEALTH SYSTEMS AND SERVICES PROFILE - Monitoring and Analysis of Health Systems Change/Reform, 2008).

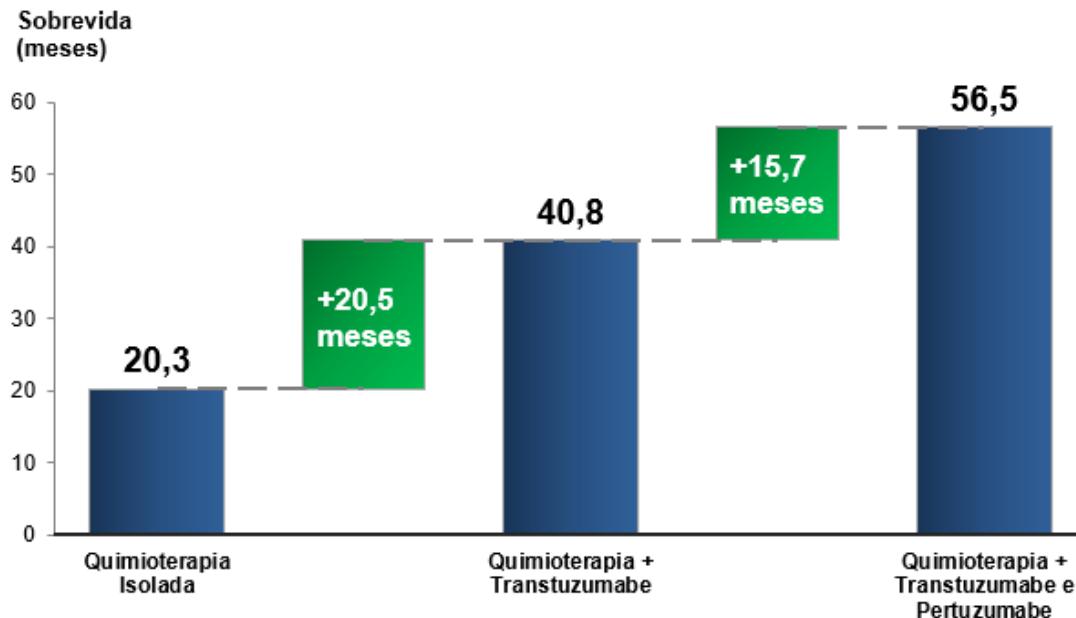
Além disso, conforme apresentado inicialmente, a existência das barreiras no sistema público de saúde, torna difícil a detecção precoce da doença, contribuindo para um pior prognóstico. Em mais de 50% dos casos, os tumores de mama são diagnosticados em estágios mais avançados, que são aqueles em que geralmente ocorrem as metástases, ou seja, o diagnóstico tardio está intimamente relacionado à doença metastática (ASSIS et al., 2016).

Dessa forma, a falta de acesso à terapia considerada padrão de tratamento representava um problema comum em pacientes com doença metastática e com baixa condição econômica, tornando a taxa de mortalidade mais elevada neste grupo (STEIN et al., 2009). Sendo assim, tornava-se urgente que um medicamento considerado de alto padrão para essa condição, também, estivesse disponível para as pacientes dependentes do sistema público.

Sobre essa questão, oncologistas membros da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) publicaram um importante artigo, no qual demonstram como a falta de acesso ao medicamento pertuzumabe para tratamento do câncer de mama metastático HER2-positivo no SUS resultava no aumento do número de mortes precoces das pacientes que apresentavam a doença. No estudo, eles afirmaram que "*a introdução de trastuzumabe e pertuzumabe (no sistema público) aumentaria significativamente o tempo de vida de mulheres com câncer de mama metastático HER2-positivo no Brasil, evitando 768 mortes prematuras nos próximos dois anos*" (DEBIASI et al., 2017).

A Figura 3 compara o tempo esperado de sobrevida das pacientes, após o diagnóstico da doença, de acordo com o tipo de tratamento realizado.

Figura 3 - Sobrevida média das pacientes de acordo com o tratamento



Fonte: Elaborado pelo autor, com base em DEBIASI et al., 2017 e SITONIO 2016

Com essa condição exposta, a fabricante do produto, Roche, e a SBOC enviaram, em forma de dossiê técnico, o pedido de incorporação do Pertuzumabe em associação com trastuzumabe e docetaxel no SUS, cujo processo será apresentado em detalhes a partir do item 4.5.

4.4 CONITEC e a Incorporação de uma nova tecnologia

De acordo com o estabelecido pela Lei n. 12.401, para que um novo medicamento, procedimento e/ou equipamento sejam incorporados no Sistema Público de Saúde é necessário que CONITEC faça uma análise da tecnologia em questão a fim de concluir se esta é tão boa quanto, ou melhor, do que aquelas já incorporadas e utilizadas.

A solicitação de avaliação de tecnologias pode ser feita por qualquer instituição ou pessoa física, como por exemplo, por uma empresa fabricante da tecnologia, uma sociedade médica ou de pacientes, Organizações Não Governamentais (ONG), pelo

próprio Ministério da Saúde e, também, pela sociedade civil em geral. No entanto, segundo a legislação, o demandante deve apresentar à CONITEC os estudos de eficácia, segurança, avaliação econômica e de impacto orçamentário para que seja possível avaliar a incorporação.

O prazo entre a análise dos documentos, enviados em forma de dossiê técnico, e a publicação oficial da decisão é de 180 dias, contados a partir da data do protocolo de solicitação do pedido. Esse prazo pode ser prorrogado por mais 90 dias. (PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Casa Civil, 2011).

A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva. A Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), sendo responsável pela gestão e coordenação das atividades da CONITEC. O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina – CFM (MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2016).

O Plenário avalia as documentações referentes à nova tecnologia e solicita que um relatório técnico, contendo as avaliações e recomendações, seja disponibilizado em consulta pública, para que a sociedade possa opinar e processo de tomada de decisão para a inclusão de medicamentos e outras tecnologias no SUS. Os cidadãos e instituições podem emitir suas sugestões e comentários sobre a tecnologia avaliada e sobre a recomendação inicial proferida pela CONITEC. Essas contribuições devem ser inseridas via formulário eletrônico, que permanece disponível no portal eletrônico da

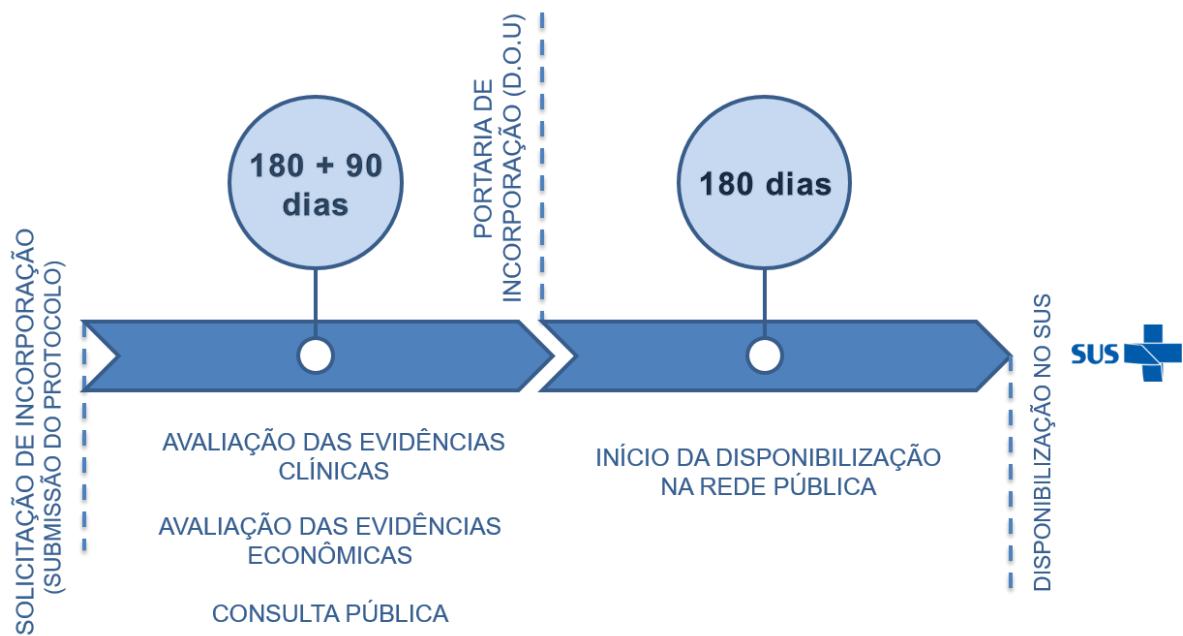
CONITEC. A cada consulta pública, são disponibilizados dois formulários eletrônicos: um para contribuições de cunho técnico-científico e outro, para contribuições de pacientes ou responsáveis pelos mesmos (CONITEC, 2017).

Após avaliar as contribuições recebidas durante o período de 20 dias de Consulta Pública, o plenário vota e emite uma Recomendação Final, que pode ser favorável, ou contrária à inclusão da nova tecnologia no SUS (CONITEC, 2015).

Com o Relatório de Recomendação Final, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde decide se concorda com a Comissão e publica a decisão no Diário Oficial da União. Caso a decisão seja favorável à incorporação, os órgãos do SUS têm 180 dias para disponibilizar a tecnologia a toda a população (PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Casa Civil, 2011)

A Figura 4 - Prazos de análise e disponibilização de tecnologias no sistema público de saúde demonstra de forma simplificada os prazos relacionados ao processo de incorporação:

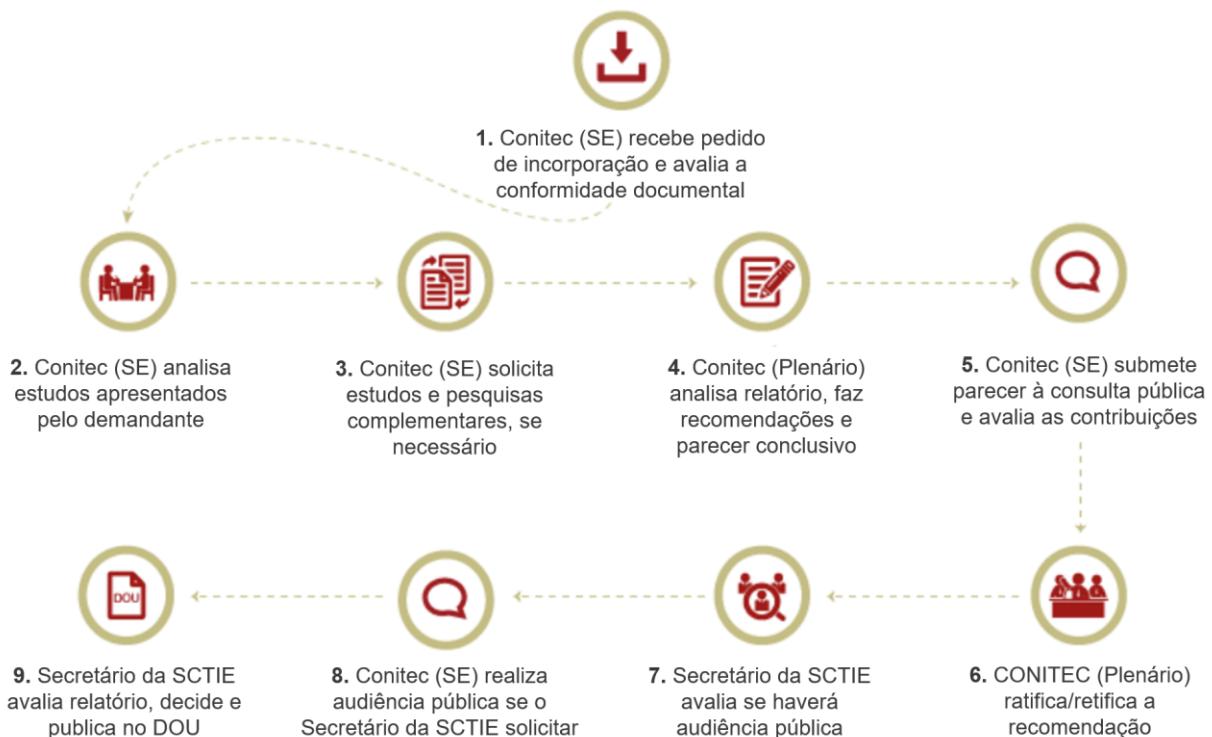
Figura 4 - Prazos de análise e disponibilização de tecnologias no sistema público de saúde



Fonte: Elaborado pelo autor com base em CONITEC, 2013.

Assim, conforme descrito, os processos de solicitação de incorporação de uma nova tecnologia em saúde devem obedecer ao fluxograma geral apresentado na Figura 5 - Fluxograma do processo de avaliação de demandas de incorporação de novas tecnologias no sistema público de saúde:

Figura 5 - Fluxograma do processo de avaliação de demandas de incorporação de novas tecnologias no sistema público de saúde



Fonte: CONITEC, 2015

4.5 O processo de incorporação do Pertuzumabe + Trastuzumabe + Docetaxel no Sistema PÚblico de Saúde

Uma vez que as datas de submissão dos dossiês técnicos com pedidos de incorporação de novas tecnologias não são públicas, não é possível saber quando exatamente uma demandante submete um protocolo com pedido de incorporação. No entanto, a CONITEC disponibiliza publicamente em seu *site* todas as pautas e atas de

reuniões referentes às discussões das tecnologias demandadas, desde o ano de 2015 até o momento atual (CONITEC, 2015).

A ata referente à reunião de discussão sobre a incorporação do Pertuzumabe + Trastuzumabe + Docetaxel (março de 2017) descreve a análise e o parecer conclusivo inicial da CONITEC a respeito do pedido de incorporação pelas demandantes: Roche Produtos Químicos e Farmacêuticos S.A. e SBOC. Portanto, é possível inferir que a data de submissão do dossiê técnico foi, evidentemente, anterior a este período e, possivelmente, próximo a ele. (Ata da 53^a Reunião da CONITEC, março 2017).

4.5.1 Documentos sobre evidências clínicas e econômicas enviados pelos demandantes à CONITEC:

A partir da demanda do fabricante do produto, Roche e da SBOC pela incorporação do pertuzumabe associado ao trastuzumabe e quimioterapia para pacientes com câncer de mama metastático HER2+ em primeira linha de tratamento, a CONITEC realizou uma revisão de literatura, a fim de conferir as evidências clínicas e econômicas enviadas pelos demandantes.

A busca para a revisão de literatura considerou estudos publicados, principalmente, nas bases de dados *Medline* (via Pubmed), LILACS (via BVS) e *The Cochrane Library*. Neste processo, a pergunta da pesquisa foi elaborada através do método PICOTS, conforme Tabela 1, e descrita como: “O uso de pertuzumabe associado a trastuzumabe e quimioterapia é eficaz, seguro e custo-efetivo para a primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de mama metastático HER2+ comparado às terapias atualmente disponíveis no SUS?”.

Tabela 1 - Formulação da pergunta no formato PICOTS

P – População	Pacientes com câncer de mama metastático HER+.
I – Intervenção	Pertuzumabe + trastuzumabe + QT
C - Comparaçao	Terapias utilizadas atualmente no SUS (QT).
O – Outcomes (Desfechos)	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, segurança e qualidade de vida.
T – Timing (Tempo)	Primeira linha de tratamento.
S - Desenho do estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas completas.

Fonte: CONITEC, 2017

Nesta revisão foram analisados nove ensaios clínicos randomizados que se referiam ao estudo clínico Cleopatra, uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e um estudo econômico. Não foram encontrados estudos que utilizavam o pertuzumabe + trastuzumabe para tratamento de câncer de mama metastático HER2+ associados a um quimioterápico diferente do docetaxel e não foi encontrada uma análise comparativa entre a quimioterapia isolada e a associação de pertuzumabe + trastuzumabe + QT.

Para que a comparabilidade entre os resultados disponíveis fosse possível, foi incluída uma análise comparando o uso de trastuzumabe + QT versus QT; um ensaio clínico randomizado comparando o uso de trastuzumabe + docetaxel versus trastuzumabe e uma comparação de trastuzumabe + QT versus QT, todos indicados para câncer de mama metastático HER2+ em primeira linha.

4.5.1.1 Evidências Clínicas: Eficácia, Qualidade de Vida e Segurança

O principal estudo que serviu de base às demandantes foi o estudo Cleopatra, o mesmo que embasou a aprovação regulatória do pertuzumabe pela ANVISA. Esse

estudo foi randomizado, duplo-cego, de fase III e financiado pela demandante e fabricante do produto (Roche), com o objetivo de comparar a associação de pertuzumabe + trastuzumabe + docetaxel a placebo + trastuzumabe + docetaxel para primeira linha de tratamento de pacientes com câncer de mama metastático HER2+ (BASELGA et al., 2012; Bula Perjeta HER, abril 2013). Um total de 808 pacientes (406 no grupo do placebo e 402 no grupo do pertuzumabe), homens e mulheres maiores de 18 anos participaram do estudo, com diagnóstico confirmado de adenocarcinoma de mama localmente recorrente não ressecável ou metastático HER2+. Os pacientes poderiam ter recebido quimioterapia com ou sem trastuzumabe antes da randomização, com um intervalo de pelo menos 12 meses entre o fim do tratamento e o diagnóstico de doença metastática. Pacientes com câncer de mama metastático previamente tratados não foram elegíveis, exceto aqueles tratados apenas com hormonioterapia (BASELGA et al., 2012; SWAIN et al., 2015).

4.5.1.2 Eficácia: Sobrevida Global

O tratamento com pertuzumabe associado a trastuzumabe e docetaxel proporciona uma sobrevida global de 56,5 meses, um aumento de 15,7 meses quando comparado ao tratamento com trastuzumabe e docetaxel (40,8 meses vs. 56,5 meses) (SWAIN et al., 2015).

4.5.1.3 Eficácia: Sobrevida Livre de Progressão

Em termos de sobrevida livre de progressão, a associação de pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel promoveu um incremento de 51% comparado ao regime com trastuzumabe e docetaxel (12,4 meses vs. 18,7 meses) (SWAIN et al., 2015)

A taxa de resposta objetiva (TRO) foi de 80,8% em pacientes tratados com o regime combinado de pertuzumabe associado a trastuzumabe e docetaxel, comparado a 69,3% no grupo tratado com trastuzumabe e docetaxel (BASELGA et al., 2012).

4.5.1.4 Qualidade de Vida

Pacientes tratadas com a tripla associação viveram por mais tempo sem apresentar sintomas específicos do câncer de mama e apresentam dados de qualidade de vida semelhantes ao tratamento com trastuzumabe e docetaxel (CORTÉS et al., 2013).

4.5.1.5 Segurança

Pertuzumabe combinado a trastuzumabe e docetaxel apresenta um perfil de segurança semelhante ao tratamento com trastuzumabe e docetaxel e a descontinuação do tratamento devido aos eventos adversos foi semelhante em ambos os grupos de tratamento (BASELGA et al., 2012). A terapia combinada triplamente não aumentou a ocorrência de disfunções cardíacas (BASELGA et al., 2012), e a porcentagem de eventos adversos de grau maior que 3 caiu após a descontinuação de docetaxel.

4.5.1.6 Estimativa do custo do tratamento

A fim de realizar uma estimativa do custo do tratamento, foram consideradas as apresentações farmacêuticas registradas na ANVISA, os preços pagos pelo Ministério da Saúde e os propostos pela Roche. A Tabela 2 apresenta as estimativas de custo mensal e anual considerando as apresentações disponíveis. Os cálculos foram feitos com base em mulher de 60 kg peso corpóreo e 1,60 m de altura, resultando numa superfície corporal 1,622 m².

Tabela 2 - Estimativa de custos de tratamento Pertuzumabe + Trastuzumabe e Docetaxel

Medicamento		Preço	Posologia	Custo mensal	Custo anual
Pertuzumabe 420 mg	Tarifa cheia	R\$ 8.398,68	1 frasco-ampola a cada 3 semanas	R\$ 12.164,75	R\$ 145.977,10
	50% de desconto sugerido pela Roche	R\$ 4.199,34	1 frasco-ampola a cada 3 semanas	R\$ 6.082,38	R\$ 72.988,53
Transtuzumabe 150 mg		R\$ 989,40	2 mg/kg corpóreo semanalmente (120 mg)	R\$ 3.533,57	R\$ 42.402,84
Docetaxel 1mg		R\$ 21,65	100 mg/m ² a cada 3 semanas (162,2 mg) em monoterapia	R\$ 3.511,63	R\$ 60.868,25
			75 mg/m ² a cada 3 semanas (121,7 mg) em terapia combinada	R\$ 2.634,81	R\$ 45.670,04

Fonte: Adaptado de CONITEC, 2017

4.5.1.7 Custo-Efetividade:

Para a demonstração do custo-efetividade, a demandante SBOC encontrou um resultado de RCEI (Razão Custo-efetividade Incremental) igual a R\$ 343.151,78/ano de vida ganho para a avaliação principal e de R\$ 150.124,40/ano de vida ganho para a avaliação adotando os descontos negociados com o fabricante do medicamento pela própria SBOC.

Já a demandante Roche estimou, com horizonte temporal de 10 anos, um RCEI de R\$ 260.440/ano de vida ganho, baseando-se em mulheres com câncer de mama metastático HER-2 positivo ou localmente avançado não ressecável em primeira linha de tratamento.

4.5.1.8 Impacto Orçamentário

A demandante Roche projetou um estudo cujo valor de impacto orçamentário foi de R\$ 884.937.188. Considerando um cenário alternativo, no qual podem ocorrer investimentos das Secretarias Estaduais de Saúde (SES) com ações judiciais ou negociações diretas entre SES, fabricante e estabelecimentos, a demandante argumentou que o impacto orçamentário real seria em torno de R\$ 201.442.436 em

cinco anos. A SBOC também indicou em seus documentos que a judicialização seria um motivo para recomendar a incorporação.

Além disso, a análise apresentada pela Roche apresentou que muitos serviços têm reconhecido o potencial da terapia com pertuzumabe associado ao trastuzumabe, apesar de somente a quimioterapia padrão ser recomendada pela Diretriz Diagnóstica e Terapêutica do câncer de mama metastático. Além disso, a Roche concluiu que a incorporação proporcionaria maior sobrevida às pacientes e que a adição dessa terapia levaria a um aumento de aproximadamente 24% do gasto atual com quimioterapia padrão e com pertuzumabe + trastuzumabe já adquiridos por serviços públicos.

Na documentação enviada, a demandante também descreveu que na ausência de um valor estabelecido, os estudos de custo-efetividade desenvolvidos no país têm, geralmente, adotado o padrão da OMS, que se baseia no valor de um Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* (R\$ 28.876, para 2015) por DALY (anos de vida perdidos ajustados por incapacidade), para tecnologias muito custo-efetivas, e de até três vezes o PIB *per capita* para tecnologias custo-efetivas.

4.5.2 Parecer conclusivo da CONITEC referente às análises dos documentos enviados sobre evidências clínicas e econômicas

Após a análise dos documentos enviados pelos demandantes, a CONITEC conclui seu parecer técnico a respeito das evidências clínicas e econômicas e estabeleceu seu parecer conclusivo.

Através da avaliação dos dados de evidências clínicas apresentadas, a CONITEC compreendeu que havia apenas um ensaio clínico randomizado utilizando o pertuzumabe para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático HER2+, o CLEOPATRA, financiado pelo detentor da patente do medicamento (Roche), cujos dados mostraram melhora na sobrevida global e sobrevida livre de progressão. No entanto, não existiam comparações diretas entre pertuzumabe + trastuzumabe + QT vs. QT sozinha e, portanto, foi utilizada comparação indireta a partir de estudos com populações similares, apesar das limitações metodológicas. Para a CONITEC, as meta-análises indiretas não são ideais para decisões de incorporação, pois as aproximações

utilizadas podem não representar bem a realidade. Uma comparação direta teria sido importante para ter como comparação a quimioterapia, tecnologia já incorporada no SUS. Além disso, por se tratar de um medicamento novo, os estudos de segurança ainda são incipientes.

A análise documental permitiu ao plenário da CONITEC concluir que a qualidade dos estudos incluídos variou entre moderada e muito baixa e que os estudos clínicos selecionaram uma população muito restrita de pacientes. Além disso, com relação ao estudo CLEOPATRA, a proporção de pacientes que recebeu terapia prévia com trastuzumabe foi menor do que o esperado na prática clínica: 12% no grupo pertuzumabe e 10% no grupo placebo, fazendo o plenário afirmar que essa população restrita dificulta a transposição e validação dos dados do estudo para a vida real. Dessa forma, a análise de eficácia/segurança gerou uma recomendação fraca a favor da tecnologia.

Na análise de custo-efetividade, o parecer da CONITEC também assumiu que o medicamento não é custo-efetivo no Brasil, uma vez que as análises de impacto orçamentário indicam altos valores necessários à incorporação da tecnologia.

A CONITEC ressaltou que o impacto orçamentário da incorporação da tecnologia em questão, no Brasil, seria possivelmente mais alto do que em países desenvolvidos, pois há maior número de mulheres diagnosticadas em estádios avançados, desfavorecendo, mais uma vez, uma recomendação a favor da incorporação.

A demandante SBOC indicou em seus documentos que a judicialização seria um motivo para recomendar a incorporação. Sobre as considerações a respeito de impactos com ações judiciais, a CONITEC comenta que os processos judiciais em saúde, realmente, podem prejudicar a distribuição dos recursos e a sustentabilidade do sistema público de saúde, em contrapartida, também há consequências prejudiciais com incorporações de medicamentos não custo-efetivos e com eficiência baixa.

Sobre a utilização de um limiar de até 3 vezes o PIB *per capita* recomendado pela OMS, a CONITEC afirma que esse valor tem sido bastante criticado na área da saúde e que não deveria ser usado com um referencial para os países (MARSEILLE et al., 2015). Para a CONITEC, um limiar de custo-efetividade definido de forma inadequada pode resultar em aumento significativo dos preços dos medicamentos

cobrados pelas empresas. A CONITEC ressalta ainda que independentemente da definição de um valor de limiar de custo-efetividade para a avaliação de estudos econômicos, as análises de impacto orçamentário, conjuntura político-econômica e valores sociais devem ser consideradas na tomada de decisão.

Além desses posicionamentos, o plenário da CONITEC declarou que nenhum dos demandantes incluiu em suas análises uma avaliação de custo de oportunidade, que seria muito importante, pois poderia indicar qual o melhor emprego dos investimentos financeiros em vistas aos benefícios para a população.

Devido ao alto preço de venda do pertuzumabe representar o principal parâmetro que afetava a relação de custo-efetividade do medicamento, a CONITEC sugeriu a possibilidade de negociação de preços com o fabricante a fim de possibilitar a incorporação no SUS.

Diante deste exposto, durante a 53^a reunião ordinária realizada pela CONITEC, os membros do Plenário recomendaram que a matéria fosse enviada à Consulta Pública com manifestação preliminar não favorável à incorporação do pertuzumabe associado ao trastuzumabe e docetaxel no tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático, em primeira linha de tratamento.

4.5.3 Consulta Pública

Entre os dias 12 de abril de 2017 e 02 de maio de 2017, o relatório “Pertuzumabe associado ao trastuzumabe e docetaxel para o tratamento do câncer de mama HER-2 positivo metastático em primeira linha de tratamento” foi colocado em consulta pública nº 13 (PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. DOU, 2017).

Durante este período, foram recebidas 208 contribuições de cunho técnico-científico e 427 contribuições de experiência ou opinião (Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico CONITEC, 2017; Contribuições da Consulta Pública - Formulário Experiência ou Opinião CONITEC, 2017).

4.5.3.1 Contribuições sobre experiência ou opinião:

Das 427 contribuições de experiência ou opinião, 91,2% (n=388) discordaram parcialmente ou totalmente do relatório técnico-científico da CONITEC. Do total das 427 contribuições, 16,9% (n=71) eram contribuições de pacientes, 24,1% (n=101) de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, 25,1% (n=105) de profissionais de saúde, e 33,9% (n=142) de interessados no tema. Ainda sobre este total, 175 foram excluídas por serem duplicatas ou estarem em branco.

4.5.3.2 Contribuições técnico-científicas

As contribuições técnico-científicas totalizaram em 208 e desse total, 67 (32,2%) foram excluídas (duplicatas ou sem conteúdo). Do total das contribuições, 175 (84,1%) foram de profissionais de saúde; seis de pacientes (2,9%); cinco (2,4%) de familiares, amigos ou cuidadores; 11 (5,3%) de pessoas interessadas no tema (Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico CONITEC, 2017).

Das 141 contribuições que foram consideradas, 83,7% (n=118) não apresentavam motivo ou embasamento técnico, 7,8% (n=11) foram experiências clínicas com o uso de pertuzumabe por profissional de saúde e 8,5% (n=12) apresentaram evidências científicas já consideradas no relatório.

Dentre as contribuições técnico científicas destacam-se as enviadas pela demandante Roche, demandante SBOC, Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO), Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) e Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio a Saúde da Mama (FEMAMA) (Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico CONITEC, 2017).

4.5.3.3 Principais contribuições referentes às evidências clínicas

4.5.3.3.1 Avaliação de outros quimioterápicos, além do docetaxel.

Uma das observações feitas pelo Plenário da CONITEC em seu parecer conclusivo, se referia à ausência de estudo que avaliassem o uso de outros quimioterápicos, que não o docetaxel, em associação ao pertuzumabe + trastuzumabe. A demandante Roche citou, em sua contribuição, os estudos PERUSE (BACHELOT et al. 2016) e VELVET (PEREZ et al., 2016), que avaliam o uso de outros taxanos e vinorelbina, respectivamente. A FEMAMA, apresentou os estudos CLEOPATRA (SWAIN et al., 2015 e SWAIN et al., 2014), PERUSE (BACHELOT et al., 2014), NEOSPHERE (GIANNI et al., 2012) e TRYPHAENA (SCHNEEWEISS et al., 2014; SCHNEEWEISS et al., 2013 e SCHNEEWEISS et al., 2011).

4.5.3.3.2 Considerações à contribuição:

O relatório de recomendação da CONITEC reconheceu que o tratamento em questão apresentou benefícios superiores ao do comparador trastuzumabe + docetaxel para os desfechos sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

Os estudos citados pela demandante Roche, PERUSE e VELVET, não foram selecionados por não fazerem parte do escopo de avaliação de evidências do relatório, uma vez que o estudo PERUSE foi apresentado em forma pôster em um congresso e o estudo VELVET ainda se encontrava em fase II. Os estudos apresentados pela FEMAMA (PERUSE, NEOSPHERE e TRYPHAENA) também não foram selecionados, por também terem sido apresentados em fase II.

4.5.3.3.3 População do estudo CLEOPATRA

Após a análise documental, a CONITEC havia destacado a possível diferença entre o perfil dos pacientes incluídos no estudo e o perfil dos pacientes da vida real. A demandante Roche, durante o período de contribuições, argumentou que mais de 10% das pacientes do estudo CLEOPATRA eram brasileiras e, predominantemente, de centros pertencentes ao SUS, concluindo que a população brasileira estaria

devidamente representada (ROCHE, abril 2017). Já a SBOC defendeu que os critérios de seleção utilizados no estudo CLEOPATRA poderiam ser utilizados na prática clínica e que vários critérios restritivos descritos constavam na bula aprovada pela ANVISA (SBOC, maio 2017).

Com relação ao fato de que a maioria dos pacientes no estudo principal era virgem de tratamento com trastuzumabe, a demandante Roche discutiu que a característica refletia o perfil das pacientes na época do recrutamento, em fevereiro de 2008. Acrescentou, ainda, que não foi observada nenhuma evidência no estudo CLEOPATRA de que essas pacientes não se beneficiassem da mesma forma que os outros subgrupos avaliados (ROCHE, abril 2017). Além disso, apresentaram que a manutenção do benefício mesmo em pacientes previamente tratadas com trastuzumabe foi corroborada por um estudo americano de vida real (ROBERT et al., 2017), que segundo os autores, mesmo a população avaliada sendo discretamente diferente da do estudo CLEOPATRA, os resultados de eficácia (16,9 meses de SLP) e segurança estão em linha com os observados no estudo pivotal.

A SBOC argumentou que, no Brasil, grande parte das pacientes com câncer de mama HER2+ faz diagnóstico com doença já avançada e não tem oportunidade de utilizar nenhum anticorpo monoclonal (SBOC, maio 2017).

4.5.3.3.4 Considerações à Contribuição:

Para a CONITEC, o argumento em torno da possível diferença entre os pacientes do ensaio clínico e aqueles da vida real dizem respeito à inclusão, no ensaio, de pacientes com melhor prognóstico, sem outras complicações, que poderiam influenciar negativamente o resultado final observado, reduzindo a expectativa de SG e SLP. O resultado do estudo de Robert et al (2017) corrobora esta afirmativa, demonstrando uma SLP de 16,9 meses. No estudo CLEOPATRA a SLP foi de 20,2 meses (ROBERT et al., 2017).

4.5.3.4 Principais Contribuições Referentes às Evidências Econômicas:

4.5.3.4.1 Limiar de custo-efetividade

Em seu parecer conclusivo, a CONITEC havia criticado o uso do limiar de custo efetividade de 3 PIB *per capita*, já reconhecido pela própria OMS como não adequado em avaliações econômicas que visem a incorporação de tecnologias, pois tornaram o processo demasiadamente simplista (MARSEILLE et al., 2015).

A demandante Roche reconheceu esse limite e esclarece que utilizou o limiar de 3 PIB *per capita* apenas como fator balizador, sem a intensão de tê-lo como fator determinante da decisão de incorporação (ROCHE, abril 2017). Já a SBOC argumentou que não havia um modelo econômico, ou uma sugestão, sobre qual seria o limiar de custo-efetividade no Brasil e que, portanto, algum valor deveria ser definido para que as decisões sobre incorporação não fossem feitas de forma arbitrária (SBOC, maio 2017).

4.5.3.4.2 Considerações à contribuição

Para a CONITEC, definir a disposição a pagar por acréscimo de efetividade é umas das dificuldades das avaliações de tecnologias em saúde, principalmente, as de custo efetividade. Além disso, o Plenário da CONITEC contra-argumentou afirmando que determinar um limiar único (que não leve em conta as especificidades da tecnologia, da doença e dos pacientes a que se destina) pode provocar um colapso financeiro no sistema ou causar a não inclusão de tecnologias que de fato poderiam beneficiar grupos específicos, como aqueles que apresentam doenças raras (CONITEC, 2017).

4.5.3.4.3 Contribuições referentes à análise de impacto orçamentário:

Sobre o fato de a CONITEC ter afirmado que não seria possível mensurar e descontar da análise de impacto orçamentário a possível redução de gastos com a judicialização da saúde, a demandante Roche argumentou que, baseando-se em dados

da Interfarma, apenas 3% das ações judiciais, em saúde, no Brasil, são referentes a terapias já incorporadas (Redação AME, 2017) e que segundo dados do Ministério da Saúde, em mais de 60% dos processos judiciais, a demanda é por medicamentos não disponíveis pelo SUS, e o restante refere-se a medicamentos de última geração, muitos dos quais ainda não aprovados pela ANVISA (NUNES, 2009). Assim, a demandante conclui fazer sentido descontar gastos com judicialização (ROCHE, abril 2017).

4.5.3.4.4 Considerações à contribuição

Com essa contribuição, a CONITEC alegou em seu relatório de recomendação ter realizado a revisão dos artigos e dados citados pela demandante a fim de avaliar a informação apresentada. A mesma fonte utilizada pelo demandante para justificar a valia do cenário de redução da judicialização a partir da incorporação da tecnologia realmente relata que mais da metade dos processos judiciais relaciona-se a medicamentos não disponíveis no SUS. No entanto, esta mesma fonte afirma que os autores das ações poderiam ter sido tratados com medicamentos já oferecidos no SUS. “A não aprovação de medicamentos de última geração tecnológica pela ANVISA indica a falta de comprovação de eficácia e de segurança para o usuário” (NUNES, 2009).

4.5.3.4.5 Custo oportunidade

Sobre a necessidade de uma análise de custo oportunidade, que não havia sido enviada por nenhum dos demandantes inicialmente, a Roche concordou que uma avaliação de custo de oportunidade seria de grande valia para melhor alocação de investimentos e se mostrou à disposição para parcerias com o poder público visando melhorar a eficiência do sistema; aumentar prevenção e diagnóstico precoce do câncer; além da alocação efetiva de recursos públicos em saúde (ROCHE, abril 2017). A demandante SBOC teve posicionamento similar, se manifestando receptiva a

participações de discussões sobre aplicações do orçamento em saúde (SBOC, maio 2017).

4.5.3.4.6 Considerações à contribuição

A CONITEC reembrou a aprovação da PEC 55/2016 (Câmara dos Deputados, 2016), que não prevê o incremento das despesas orçamentárias nos próximos 20 anos, incluindo as da saúde e, nesse contexto, permaneceu destacando que a incorporação de tecnologias deve ser avaliada com vistas ao custo oportunidade, uma vez que a inclusão de uma tecnologia significa, necessariamente, a exclusão de outros benefícios.

4.5.4 Transferência de tecnologia

Como adição às suas contribuições, a demandante Roche enviou um documento aditivo, apresentando sua proposta de transferência de tecnologia, por meio de uma parceria entre instituição pública e privada (CONITEC, 2017).

4.5.5 Avaliação global das contribuições pelo Plenário da CONITEC e Deliberação Final

Após realizar toda a análise das contribuições enviadas durante o período de consulta pública, as quais foram, em maioria, discordantes da recomendação inicial da CONITEC, os membros do Plenário entenderam que a adição do pertuzumabe à terapia padrão com trastuzumabe + docetaxel no tratamento do câncer de mama metastático HER-2 positivo traz ganho de sobrevida para as pacientes com metástase visceral e com metástase não visceral. No entanto, concordaram que os pacientes com metástase visceral, por serem mais graves, se beneficiariam mais da incorporação do medicamento.

Assim, o Plenário da CONITEC concordou que houve argumentação suficiente e retificou sua recomendação inicial, mas que, ainda assim, seria necessária uma negociação de preço com a empresa fabricante do medicamento, uma vez que a tecnologia não se apresentava custo-efetiva.

Foi proposto que o preço máximo permitido fosse proporcional ao benefício adicional que o pertuzumabe traz além do trastuzumabe já incorporado, ou seja, o valor a ser pago pela adição do pertuzumabe à terapia padrão deveria ser diretamente proporcional ao ganho de sobrevida trazido pela tecnologia.

Dessa forma, a “Portaria Nº 57, de 4 de dezembro de 2017” tornou pública a decisão de incorporar o pertuzumabe no tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, condicionado à negociação de preço, no âmbito do SUS.

4.5.6 Disponibilização do medicamento à população

Até o momento de realização deste trabalho, em setembro de 2018, não foram encontrados dados referentes às compras realizadas pelo governo federal. Foi realizada uma busca digital através do site do Portal da Transparência, no qual são disponibilizados todos os gastos do governo federal em saúde e, ao utilizar as palavras chaves “pertuzumbe” e/ou “perjeta”, nenhum dado sobre compras federais foi encontrado.

5 DISCUSSÃO

No sistema público de saúde, em especial na área oncológica, a jornada do paciente representa uma problemática que compromete um tratamento justo e igualitário à população como um todo (CONCEIÇÃO GONÇALVES et al., 2014). O câncer de mama avançado do tipo HER2 positivo pôde exemplificar bem este cenário. Como demonstrado, as barreiras que o paciente enfrenta no SUS acabam resultando

em um diagnóstico tardio da doença, o que geralmente requer tratamentos e assistências que causam maiores gastos ao governo (CAROLINE RIFE NOBREGA et al., 2014). Além disso, a falta de acesso a terapias de novas gerações já aprovadas pela ANVISA e que não estão incorporadas representam uma grande defasagem quando é feita uma comparação com às possibilidades oferecidas num sistema privado (DEBIASI et al., 2017).

A introdução da terapia alvo com pertuzumabe (Perjeta®) revolucionou a prática clínica, apresentando-se como mais uma opção de última geração para o tratamento do câncer mama avançado do tipo HER2+ (NAHTA et al., 2004). O engajamento de grupos de pacientes, ONG e da comunidade médica mostrou-se extremamente influente e significativo para que a incorporação desta terapia ao SUS fosse uma possibilidade, representando, dessa forma, um instrumento de pressão sobre o sistema público de saúde, no sentido de que a nova tecnologia pudesse ser disponibilizada de forma justa à toda sociedade (CONITEC, 2017).

Sendo assim, as incorporações de novas tecnologias em saúde surgem como uma forma de garantir o acesso da população às tecnologias que melhor se encaixam em um contexto, não só de necessidades em saúde, mas também, econômico e sustentável para o SUS (SILVA ELIAS, 2013).

A solicitação de incorporação do pertuzumabe foi devidamente analisada sob os conceitos englobados pela Avaliação de Tecnologias em Saúde, nos quais são consideradas as questões clínicas, sociais, econômicas, éticas e organizacionais relacionadas ao uso da tecnologia em questão, por meio de uma metodologia robusta, imparcial, transparente e sistemática. Isso significa que a ATS representa um critério indispensável para a tomada de decisão sobre a incorporação de tecnologias em saúde no SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2016; Presidência da República - Casa Civil, 2011).

A transparência na maior parte das informações obtidas foi um fator importante a ser observado. Tanto o relatório técnico, contendo a disponibilização das análises processuais, quanto os documentos enviados no período de consulta pública, podem ser encontrados de forma fácil e acessível por qualquer cidadão. A própria consulta pública representa a possibilidade de participação da sociedade, que tem seu direito,

garantido por lei, de contribuir com o processo de ATS. No processo de incorporação do pertuzumabe, cerca de 90% do total de contribuições relacionadas à “experiências ou opiniões” discordou parcialmente ou totalmente da decisão inicial do plenário da CONITEC, o que demonstra o forte engajamento da sociedade civil à favor da incorporação em questão (CONITEC, 2018; SILVEIRA SILVA, 2017).

Mesmo com todos os benefícios clínicos apresentados e demonstrações das consequências positivas da incorporação, o plenário da CONITEC mostrou-se bastante relutante à incorporação do pertuzumabe, principalmente, devido ao seu alto preço, baixo custo-efetividade e grande impacto orçamentário, o que poderia prejudicar a sustentabilidade econômica do sistema público de saúde. No entanto, o envio de uma proposta sobre a transferência de tecnologia a partir da fabricante do produto possibilitou melhores negociações para que a incorporação se tornasse possível (CONITEC, 2017).

As Transferências de Tecnologias trazem impactos importantes para o sistema público do País e sua regulação consta no decreto nº 9.245, de 20 de dezembro de 2017, que institui a Política Nacional de Inovação Tecnológica na Saúde – PNITS e regulamenta o uso do poder de compra do Estado em contratações e aquisições que envolvam produtos e serviços estratégicos para SUS. Assim, a PNITS tem como objetivo reduzir a dependência externa e a vulnerabilidade produtiva e tecnológica do País em relação aos produtos e serviços estratégicos para o SUS, além de promover a sustentabilidade tecnológica e econômica e aumentar a capacidade produtiva e de inovação no Brasil (PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A análise de toda a descrição do processo de incorporação do pertuzumabe torna possível afirmar que o processo respeitou parcialmente a Lei 12.401, que define os fluxos, os prazos e os critérios para a incorporação.

Os fluxos foram devidamente respeitados, conforme demonstrado na figura 5 e descrito a partir do item 4.5. Os critérios de análise também respeitaram os conceitos relacionados à ATS. No entanto, o mesmo não ocorreu com o cumprimento dos prazos: a data de submissão do dossiê técnico ocorreu em data anterior à apresentação do parecer conclusivo da CONITEC, como descrito no item 4.5, ou seja, anterior ao mês de

março de 2017. Já a data de publicação da portaria com a decisão final do processo foi em dezembro de 2017, totalizando um período superior de 180 dias (+90 dias) permitidos por lei. Além disso, após a publicação da decisão favorável no Diário Oficial da União, os órgãos do SUS têm até 180 dias para disponibilizar a tecnologia à população, ou seja, uma vez que a portaria de incorporação do pertuzumabe foi publicada em dezembro de 2017, a oferta do mesmo deveria ter sido iniciada até junho do ano de 2018. No entanto, conforme descrito no item 4.5.6, até o momento de realização deste trabalho, em setembro de 2018, não foram encontrados dados referentes às compras realizadas pelo governo federal.

Dessa forma, o descumprimento da Lei 12.401/2011 e do Decreto 7.646 (art. nº 25) pelo governo sugere a falta de eficiência na agilidade das análises e na disponibilização do medicamento.

De qualquer forma, a publicação da Portaria n. 57, de 4 de dezembro de 2017, que tornou pública a incorporação do pertuzumabe no SUS representou uma grande conquista para a sociedade e a diminuição da defasagem entre os tratamentos de saúde público e privado nesta condição, além de oferecer uma nova perspectiva às pacientes com câncer de mama metastático HER2 positivo do SUS, que terão acesso a melhor terapia.

6 CONCLUSÕES

O sistema público de saúde enfrenta grandes obstáculos e problemáticas que trazem consequências bastante prejudiciais e ferem os Direitos Humanos no que diz respeito ao dever do Estado de proporcionar acesso à saúde justo e igualitário a todos. As incorporações de tecnologias inovadoras no SUS surgem como uma forma de proporcionar esse acesso igualitário, desde que se encaixem de forma sustentável no sistema.

A análise e discussão deste trabalho permitiram um bom conhecimento a respeito da realidade da jornada da paciente com câncer de mama no sistema público de saúde; bem como a conscientização da importância da ATS, dos processos de

incorporação e transferência de tecnologias e da participação da sociedade neste cenário.

Considerar a conjuntura social, política e econômica do País é fundamental para a compreensão e crítica das condições e limitações dos sistemas que envolvem a jornada do paciente e o acesso a um tratamento de saúde mais próximo do ideal.

BIBLIOGRAFIA

1. **Agus, DB e al, et. 2002.** Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. *Cancer Cell.* 2(2), 2002, p. 127-137.
2. **ANVISA. 1999.** Consultas - Medicamentos - HERCEPTIN. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária.* [Online] 16 de setembro de 1999. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000233539912/?substancia=23119>.
3. **—. 2013.** Consultas - Medicamentos - Perjeta. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária.* [Online] 19 de dezembro de 2013. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351711863201269/?substancia=25338>.
4. **Assis, Claudia Ferreira e Mamede, Marcelo. 2016.** *A Mamografia e seus Desafios: Fatores Socioeducacionais Associados ao Diagnóstico Tardio do Câncer de Mama.* 2016. Iniciação Científica Cesumar.
5. **Bachelot, Thomas, et al. 2016.** Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent/metastatic breast cancer (PERUSE). s.l. : SABCS, 2016. Poster 4-21-04.

6. **Baselga, José, Cortés, Javier e Sung-Bae, Kim et al.** janeiro 2012. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel. *The New England Journal of Medicine*. n2, janeiro 2012, Vol. v366, pág. 109-119.
7. **Baselga, José, et al.** 2012. Adverse events with pertuzumab and trastuzumab: Evolution during treatment with and without docetaxel in CLEOPATRA. *Journal of Clinical Oncology - American Society of Clinical Oncology*. USA-1-5, 2012.
8. **Batista, Rebouças, et al.** 2015. CONVIVENDO COM O CÂNCER: DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO. *Revista de Enfermagem da Universidade Federal de Santa Maria*. julho, 2015, Vol. 5(3), pág. 499-510.
9. **BRAZIL HEALTH SYSTEMS AND SERVICES PROFILE - Monitoring and Analysis of Health Systems Change/Reform. Health Systems and Services Area (HSS) of the Pan American Health Organization/World Health Organization (PAHO/WHO).** 2008. Brasília : Health Systems Strengthening in Latin American and the Caribbean, 2008.
10. **Bula Perjeta HER. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.** abril 2013. abril 2013.
11. **Câmara dos Deputados.** 2016. Proposta de Emenda à Constituição nº 55, de 2016 - PEC DO TETO DOS GASTOS PÚBLICOS. *Senado Federal*. [Online] dezembro de 2016. <https://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias-/materia/127337>.
12. **Caroline Rife Nobrega, Antônio Fernandes Costa Lima.** 2014. Custo de procedimentos relacionados ao tratamento quimioterápico ambulatorial de mulheres portadoras de câncer de mama. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. Junho de 2014.

13. **Conceição Gonçalves, Leila Luiza, et al.** 2014. Barreiras na atenção em saúde ao câncer de mama: percepção de mulheres. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. Junho de 2014.
14. **CONITEC.** 2015. A Comissão. [Online] 13 de Abril de 2015. [Citado em: 16 de Julho de 2018.] <http://CONITEC.gov.br/entenda-a-CONITEC-2/>.
15. —. março 2017. Ata da 53^a Reunião da CONITEC. s.l. : Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, março 2017.
16. —. 2017. Consultas Públícas. [Online] Dezembro de 2017. <http://CONITEC.gov.br/consultas-publicas>.
17. —. 2017. Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Pertuzumabe para câncer de mama HER2. *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*. [Online] 2017. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2017/CP_CONITEC_13_2017_Tecnico_Pertuzumabe_para_c%C3%A2ncer_de_mama_HER2.pdf.
18. —. 2017. Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Pertuzumabe para câncer de mama HER2. *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*. [Online] 2017. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2017/CP_CONITEC_13_2017_Experiencia_Opiniao_Pertuzumabe_para_c%C3%A2ncer_de_mama_HER2.pdf.
19. —. 2017. Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Pertuzumabe para câncer de mama HER2 -. CONITEC. [Online] 2017. http://CONITEC.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2017/CP_CONITEC_13_2017_Tecnico_Pertuzumabe_para_c%C3%A2ncer_de_mama_HER2.pdf.

20. —. 2013. Perguntas Frequentes. [Online] 23 de Outubro de 2013. [Citado em: 5 de Setembro de 2018.] <http://conitec.gov.br/perguntas-frequentes>.
21. —. 2016. Protocolos e Diretrizes. [Online] 07 de Março de 2016. [Citado em: 05 de Julho de 2018.] <http://CONITEC.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes/>.
22. —. 2017. Relatório de Recomendação Nº 319. GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO. [Online] abril de 2017. http://CONITEC.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_PertuzumabeTrastuzumabe_CA_Mama.pdf.
23. —. 2015. Reuniões da CONITEC. *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*. [Online] 27 de maio de 2015. <http://conitec.gov.br/reunioes-conitec>.
24. —. 2018. Trastuzumabe chega ao SUS para tratar câncer de mama metastático. [Online] 2 de Fevereiro de 2018. <http://CONITEC.gov.br/ultimas-noticias-3/trastuzumabe-chega-ao-sus-para-tratar-cancer-de-mama-metastatico>.
25. Cortés, J, et al. 2013. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 24(10), 2013, p. 2630-5.
26. Debiasi, Márcio, et al. 2017. Estimation of Premature Deaths From Lack of Access to Anti-HER2 Therapy for Advanced Breast Cancer in the Brazilian Public Health System. *Journal of Global Oncology* 3. Junho de 2017, pp. 201-207.
27. Femama. 2017. Consulta Pública CONITEC/SCTIE Nº 13/2017 - Formulário técnico-científico. DataSUS. [Online] 2017. http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/31137/5681557_312361.pdf.

28. **FEMAMA.** DATASUS. [Online]
http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/31139/5672812_312361.pdf.
29. **Ghosh, R e al., et. 2011.** Trastuzumab has preferential activity against breast cancers driven by HER2 homodimers. *Cancer Research*. 71(5), 2011, p. 1871-82.
30. **Gianni, L. et al. 2012.** Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced , infl ammatory , or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial . *Lancet Oncology*. 2012. Vol. v. 13, n. 1. p. 25-32.
31. **Guimarães Tiezzi, Daniel. 2013.** Rastreamento do câncer de mama no Brasil: Ainda há tempo para refletirmos. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 35, 2013, Vols. pág. 385-387.
32. **Haddad, Cassio Furtini. 2010.** Trastuzumab no câncer de mama. *Femina - Revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. Fevereiro de 2010.
33. **INCA. 2016.** Mortalidade. *Instituto Nacional do Câncer*. [Online] Janeiro de 2016.
<http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/>.
34. **Lee, Brittany L, et al. 2012.** Breast cancer in Brazil: present status and future goals. *The Lancet Oncology*. 2012, Vol. v13, e95-102.
35. **Loureiro, Bethânia Rodrigues, et al.** CÂNCER DE MAMA HER2+ E TRATAMENTO COM TRASTUZUMABE. Gvernador Valadares : UNVALE. TCC.
36. **Marseille, Elliot, et al. 2015.** Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ*. 93(2), 2015, p. 118-124.

37. **Metzger-Filho, O., Winer, EP e Krop, I.** 2013. Pertuzumab: optimizing HER2 blockade. *Clinical Cancer Research*. 19(20), 2013, p. 5552-6.
38. **Ministério da Saúde - Secretaria de atenção à Saúde.** 2015. PORTARIA Nº 1.008, DE 30 DE SETEMBRO DE 2015. [Online] 30 de Setembro de 2015. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt1008_30_09_2015.html.
39. **Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.** 2016. Entendendo a Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS : como se envolver. [Online] 2016. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/entendendo_incorporacao_tecnologia_sus_envolver.pdf.
40. **Ministério da Saúde.** 2017. Política Nacional de Inovação Tecnológica na Saúde regula a transferência de tecnologias essenciais para o SUS. *Ministério da Saúde*. [Online] dezembro de 2017. <http://portalsms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42253-politica-nacional-de-inovacao-tecnologica-na-saude-regula-a-transferencia-de-tecnologias-essenciais-para-o-sus>.
41. **Nahta, R, Hung, MC e Esteva, FJ.** 2004. The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. *Cancer Research*. 64(7), 2004, p. 2343-6.
42. **Nahta, R. e al., et.** 2005. nsulin-like Growth Factor-I Receptor/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Heterodimerization Contributes to Trastuzumab Resistance of Breast Cancer Cells. *Cancer Research*. 65(23), 2005, p. 11118-11128.

43. **Nahta, Rita, Hung, Mien-Chie e J. Esteva, Francisco.** abril 2004. The HER-2-Targeting Antibodies Trastuzumab and Pertuzumab Synergistically. *American Association for Cancer Research*. v.64, abril 2004, Vols. 2343-2346.
44. **Nunes, Luciana Gonçalves.** 2009. A judicialização da Saúde no Brasil: Tentativas para reduzir (conter) o fenômeno. *Revista do CAAP*. 2, 2009, p. 313-337.
45. **Perez, Edith A., et al.** 2016. Safety and efficacy of vinorelbine in combination with pertuzumab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: VELVET Cohort 1 final results. *Breast Cancer Research*. 2016. p. 18-126.
46. **Presidência da República - Casa Civil.** 2011. DA ASSISTÊNCIA TERAPÊUTICA E DA INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE. [Online] Abril de 2011. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm.
47. **Presidência da República - Casa Civil.** 2011. DO PROCESSO ADMINISTRATIVO. [Online] Dezembro de 2011. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7646.htm
48. **Presidência da República - DOU.** 2017. Diário Oficial da União - Seção 1. Brasília : Imprensa Nacional, 11 de Abril de 2017.
49. **Presidência da República.** 2017. DECRETO Nº 9.245, DE 20 DE DEZEMBRO DE 2017. *DOU*. Seção 1, 2017.
50. **Redação AME.** 2017. Judicialização da Saúde - Problemas e Números no Brasil. *Interfarma*. [Online] fevereiro de 2017. <https://www.interfarma.org.br/noticias/1206>.

51. **Richard, Sandrine, et al. 2016.** Pertuzumab and trastuzumab: the rationale way to synergy. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2016, pp. 565-577.
52. **Robert, NJ, et al. 2017.** HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients Receiving Pertuzumab in a Community Oncology Practice Setting: Treatment Patterns and Outcomes. *Drugs Real World Outcomes*. 4(1), 2017, p. 1-7.
53. **ROCHE. abril 2017.** Recomendação sobre proposta de incorporação no SUS do medicamento pertuzumabe para o tratamento. Assunto: *Consulta Pública da CONITEC/SCTIE nº 13/2017*. São Paulo : s.n., abril 2017.
54. **SBOC. maio 2017.** Resposta à consulta pública referente ao relatório de recomendação da CONITEC número 13 - 2017. *Pertuzumabe para o tratamento de câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado ao trastuzumabe e docetaxel*. Campinas : s.n., maio 2017.
55. **SCHNEEWEISS, A. e al, et. 2014.** Evaluating the predictive value of biomarkers for efficacy outcomes in response to pertuzumab- and trastuzumab-based therapy: an exploratory analysis of the TRYphaena study. *Breast Cancer Research*. 2014. Vol. v. 16, n. 4. p. R73.
56. **SCHNEEWEISS, A. e al., et. 2011.** Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab concurrent or sequential with an anthracycline-containing or concurrent with an anthracycline free standard regimen: A randomized phase II study (TRYphaena). *Cancer Research*. 2011.
57. **—. 2013.** Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYphaena). v. 24, 2013, Vol. n. 9, p. 2278-2284.

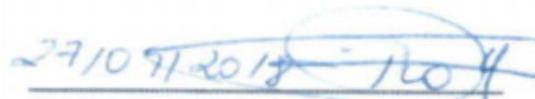
58. **Secretaria Estadual De Saúde. Governo do Estado de São Paulo. 2018.** Avaliação de tecnologias em saúde. GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO. [Online] Agosto de 2018. <http://www.saude.sp.gov.br/instituto-de-saude/homepage/acesso-rapido/avaliacao-de-tecnologias-em-saude-ats/avaliacao-de-tecnologias-em-saude-ats>.
59. **Secretaria Estadual De Saúde. Governo do Estado do Paraná.** Incorporação de Medicamentos no SUS. [Online] [Citado em: 14 de Setembro de 2018.] <http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=3065>.
60. **Silva Elias, Flávia T. 2013.** A importância da Avaliação de Tecnologias para o Sistema Único de Saúde. *Avaliação de Tecnologias de Saúde*. 2013, Vol. v. 14, p. 143-150.
61. **Silveira Silva, Aline. 2017.** Envolvendo público e pacientes no processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Brasil. *ISPOR News Across Latin America*. [Online] setembro de 2017. <http://press.ispor.org/LatinAmerica/2017/09/envolvendo-publico-e-pacientes-no-processo-de-avaliacao-de-tecnologias-em-saude-do-brasil/>.
62. **Sitonio, Fabianny Tomaz. 2016.** Acesso ao tratamento oncológico no município de São Paulo: o câncer de mama como condição traçadora. São Paulo : Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo, 2016. Dissertação de Mestrado.
63. **SLAMON, D. J. et al. 1989.** *Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer*. Science, v.244, n.4905, p:707-712, 1989
64. **Stein, Airton Tetelbon, Zelmanowicz, Alice de M. e P. Zerwes, Felipe et al. outubro 2009.** Prática médica: Rastreamento do câncer de mama:

- recomendações baseadas em evidências. *Revista da Associação Médica Rio Grande do Sul.* n. 4, outubro 2009, Vol. v. 53, p. 438-446.
65. **Swain, SM, et al. fevereiro 2015.** Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine.* 372(8), fevereiro 2015, p. 724-734.
 66. **Theriaul, Richard L. e al., et. 2013.** Breast Cancer, Version 3.2013. *NCCN Guidelines.* 3, 2013, Vol. v.11, págs. 753-761.
 67. **WHO. 2018.** Health statistics and information systems - Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). *World Health Organization.* [Online] maio de 2018. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/.
 68. **World Health Organization. 2015.** WHO Model List of Essential Medicines. WHO. [Online] Abril de 2015. http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML_2015_FINAL_amended_NOV2015.pdf?ua=1.



Taibele Rosalin

Data e assinatura do aluno(a)



27/10/2018 - No 11

Data e assinatura do orientador(a)