Nota Técnica 101765

Data de conclusão: 21/10/2022 17:25:50

Paciente

Idade: 57 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Sapiranga/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Novo Hamburgo

Tecnologia 101765

CID: C50.9 - Neoplasia maligna da mama, não especificada

Diagnóstico: Neoplasia maligna da mama, não especificada

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: TRASTUZUMABE

Via de administração: EV

Posologia: Trastuzumabe deruxtecana 459 mg (5,4 mg/kg) endovenoso a cada 21 dias de forma ininterrupta. 4,5 frascos a cada 21 dias

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TRASTUZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: tratamentos paliativos que incluem diversos quimioterápicos.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TRASTUZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TRASTUZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: TRASTUZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O trastuzumabe-deruxtecana é um conjugado de anticorpo e medicamento, onde um inibidor citotóxico da topoisomerase I, derivado da exatecana é covalentemente ligado através de um ligante tetrapeptídico clivável a um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 que tem como alvo receptor HER2. A ligação desse composto ao receptor HER2 nas células tumorais faz com que a molécula seja internalizada na célula e conseqüentemente clivada por meio de enzimas lisossomais em células cancerígenas. Essa clivagem libera o inibidor da topoisomerase I, que atua causando dano ao DNA levando a morte celular por apoptose (4).

Esse medicamento foi testada em pacientes com câncer de mama HER2-positivo com doença metastática ou irrissecável que já haviam recebido dois ou mais tratamentos anti-HER2 (aqui incluídos os tratamentos com trastuzumabe entansina, trastuzumabe e pertuzumabe) no estudo DESTINY-Breast01. Trata-se de um ensaio clínico, de fase 2, com apenas um braço, aberto e multicêntrico (4). Na primeira parte do estudo, o medicamento foi testado em três diferentes doses com a intenção de avaliar a mais adequada. Na segunda parte do estudo, o trastuzumabe-dextrana foi testado em 184 pacientes. Sua administração foi por infusão intravenosa na dose de 5,4 mg/kg a cada três semanas a ser utilizado até o momento de progressão da doença, óbito, retirada de consentimento ou toxicidade não manejável. Após uma mediana de acompanhamento de 11,1 meses, a resposta à terapia, avaliada independentemente, foi relatada em 112 pacientes (60,9%; IC95% de 53,4 a 68,0) na intenção de tratar. A mediana de resposta ao tratamento foi de 14,8 meses (IC95 % de 12,7 até não alcançado). O efeito adverso grave mais comum foi a diminuição de neutrófilos (20,7%), anemia (8,7%) e náusea (7,6%).

Um segundo estudo, de fase 3, multicêntrico, aberto, randomizou 524 pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático, que já haviam sido tratadas com um taxano e trastuzumabe, para tratamento com trastuzumabe-deruxtecana ou trastuzumabe entansina (5). Após um acompanhamento de 12 meses 75,78% das pacientes do grupo trastuzumabe-deruxtecana estavam vivas e sem progressão (IC95% de 69,8 a 80,7%) em comparação a 34,1% (IC95% de 27,7 a 40,5%) no grupo trastuzumabe entansina (HR para morte ou progressão de 0,29; IC95% de 0,22 a 0,37; P<0,001). Já a porcentagem de pacientes que estavam vivas em 12 meses era de 94,1% no grupo trastuzumabe-deruxtecana (IC95% de 90,3 a 96,4%) em comparação a 85,9% (IC95% de 80,9 a 89,7%) no grupo trastuzumabe entansina (HR para morte de 0,55; IC95% de 0,36 a 0,86; com P pré-especificado não alcançado). Eventos adversos de qualquer grau relacionados às intervenções foram de 98,1% no grupo randomizado para trastuzumabe-deruxtecana e 86,6% para o grupo trastuzumabe entansina.

O trastuzumabe-deruxtecana é produzido pela empresa Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Enhertu® na forma farmacêutica de pó liofilizado para solução injetável em frascos de 100 mg. A partir de consulta à tabela da CMED, no site da ANVISA, em outubro de 2022 e considerando a prescrição médica, foi construída a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.

Não estão disponíveis avaliações econômicas para o cenário clínico em tela no contexto brasileiro.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido publicou recomendação sobre uso do trastuzumabe-deruxtecana em adultos com câncer de mama

HER2-positivo previamente tratado com pelo menos duas drogas anti-HER2 (6). No documento em que publica a sua decisão, foi avaliado um modelo econômico criado pela própria empresa farmacêutica. Esse modelo é classificado como incerto já que extrapola dados de outros tratamentos utilizados nessa situação clínica. Outra observação apontada pelo comitê em relação ao modelo foi o uso de dados de HR de trastuzumabe-deruxtecana do estudo DESTINY-Breast01 em relação a dados extrapolados de sobrevida de trastuzumabe entansina de um outro estudo (7), já que os dados do estudo DESTINY-Breast01 foram considerados imaturos. Esse modelo foi questionado, porém foi concluído que não haviam alternativas devido a falta de evidências clínicas de melhor qualidade para uma melhor avaliação. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) em comparação com capecitabina (um dos tratamentos quimioterápicos que podem ser utilizados nessa situação clínica) foi de £ 47.230 por ano de vida ajustado para qualidade (QALY) ganho baseado no modelo econômico apresentado pelo fabricante. O comitê também avaliou outras análises do grupo de avaliação de evidências e chegou a valores de até £ 78.142 por QALY, sendo que este valor não foi considerado implausível. Após todas essas considerações, o fármaco foi recomendado para uso através do financiamento de um fundo para drogas anti-cancer (Cancer Drug Fund) e apenas mediante acordo comercial que prevê fornecimento do fármaco com desconto confidencial.

O Comitê Pan-canadense de Revisão de Medicamentos Oncológicos (pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee pERC), órgão consultivo pan-canadense nomeado para o CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), não apresenta informações de custo-efetividade a respeito do trastuzumabe-deruxtecana em seu site. Um pedido para incorporação foi submetido e encontra-se em avaliação (8).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: taxa de resposta de cerca de 60% em um ano e questionável ganho de sobrevida livre de progressão.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: TRASTUZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existem dois estudos utilizando trastuzumabe-deruxtecana em pacientes com câncer de mama HER2-positivo com doença metastática e irrisecável já submetidas ao tratamento com drogas anti-HER2. Um deles é um estudo de fase 2 e apresenta apenas resultados de taxa de resposta, não possuindo um comparador adequado. O segundo estudo é um estudo de fase 3 comparando o trastuzumabe-deruxtecana com o trastuzumabe entansina, no qual o fármaco pleiteado mostrando-se mais eficaz, porém ainda com dados imaturos para avaliar sobrevida global.

Além de apresentar evidências ainda iniciais, o trastuzumabe-deruxtecana apresenta um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. Agência de país de alta renda, como o Reino Unido, recomenda a incorporação dessa tecnologia apenas mediante acordo de redução de preço. É razoável ponderar que, em um país de média renda, como o Brasil, esse tratamento também não seja custo-efetivo com os valores atualmente praticados.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa de Câncer no Brasil, 2020 [Internet]; 2020. Disponível em <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* maio de 2021;71(3):209–49.
3. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta No. 5 de 18 de abril de 2019. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do carcinoma de mama. [Internet] Brasília, DF. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama_PORTARIA-CONJUNTA-N--5.pdf
4. [Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 13 de fevereiro de 2020;382\(7\):610–21.](#)
5. [Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 24 de março de 2022;386\(12\):1143–54.](#)
6. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance - Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies. [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta704>
7. [Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer \(TH3RESA\): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* junho de 2014;15\(7\):689–99.](#)
8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Trastuzumab deruxtecan. Disponível em <https://www.cadth.ca/trastuzumab-deruxtecan>.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo (Evento 1 - ATESTMED8) descrevendo ser portadora de câncer de mama (CID10: C50.9) com metástases pulmonares, com doença com expressão de HER2 e com expressão de receptores hormonais, com diagnóstico em

dezembro de 2016. Inicialmente foi tratada com docetaxel de dezembro de 2017 a maio de 2017. Devido à resposta clínica iniciou tratamento de manutenção com trastuzumabe, pertuzumabe, e tamoxifeno, o qual fez uso até janeiro de 2021. Por progressão de doença locorregional passou a realizar tratamento com trastuzumabe, pertuzumabe, e anastrozol. Por nova progressão de doença passou a ser tratada com trastuzumabe, pertuzumabe, e capecitabina até janeiro de 2022. Trocou tratamento para trastuzumabe, pertuzumabe, e paclitaxel, utilizando-o até abril de 2022 quando apresentou nova progressão de doença trocando a quimioterapia de paclitaxel para gemcitabina. Nessa situação pleiteia o tratamento paliativo com trastuzumabe deruxtecana.

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres no Brasil e no mundo. É considerado um câncer de relativo bom prognóstico, quando diagnosticado e tratado precocemente. No entanto, quando diagnosticado em estágios avançados, com metástases sistêmicas, a cura não é possível. O câncer de mama tem seu comportamento e tratamento definidos pela localização, idade de apresentação e estadiamento. Os fatores de risco levam em consideração critérios histopatológicos, biológicos e, mais recentemente, moleculares e genéticos. A sobrevida média após cinco anos do diagnóstico, em países desenvolvidos, é de aproximadamente 85%. No Brasil a sobrevida aproximada é de aproximadamente 80% (1,2).

As opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário e de possível acometimento axilar, radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia, hormonioterapia e anticorpos monoclonais). Na presença de metástases a doença é considerada incurável e o tratamento objetiva a melhora da qualidade de vida e o aumento da sobrevida, utilizando terapias que incluem quimioterapia, hormonioterapia, radioterapia e terapia alvo (3). Além disso, pacientes com metástase(s) óssea(s) devem receber inibidores de osteólise, associado ao tratamento sistêmico. Já para pacientes com câncer de mama triplo-negativo, ou seja, aquelas que não apresentam receptores hormonais ou hiperexpressão de HER2, as opções terapêuticas se restringem à quimioterapia e radioterapia.