

Nota Técnica 20640

Data de conclusão: 05/11/2020 11:14:48

Paciente

Idade: 58 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 20640

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

Diagnóstico: Neoplasia maligna da mama.

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 Entansina

Via de administração: ENDOVENOSA

Posologia: Trastuzumabe entansina 20 mg/mL solução injetável, sendo necessária uma dose de 200mg (dois frascos de 100 mg/5mL), aplicado de forma endovenosa a cada 21 dias, por tempo indeterminado, conforme receita atualizada nos documentos anexados no auto.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Trastuzumabe Entansina

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: A alternativa seria quimioterapia convencional.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Trastuzumabe Entansina

Laboratório: PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.

Marca Comercial: Kadcylla®

Apresentação: Trastuzumabe Entansina 100 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 5.741,53

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Trastuzumabe Entansina

Dose Diária Recomendada: VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Trastuzumabe Entansina

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O trastuzumabe entansina (T-DM1) é um composto que envolve o trastuzumabe (anticorpo monoclonal) contra o alvo HER-2 e a entansina (DM1- quimioterápico). A conjugação de DM1 a trastuzumabe confere seletividade do agente citotóxico para células tumorais que superexpressam HER2, aumentando assim a veiculação intracelular de DM1 diretamente às células malignas (7).

O estudo EMILIA, não cegado, de fase III, sobre a quimioterapia de segunda linha do câncer de mama avançado e em progressão após o uso de trastuzumabe em primeira linha, avaliou 991 pacientes para receber T-DM1 ou a combinação lapatinibe mais capecitabina. Com seguimento mediano de 19 meses, o estudo mostrou-se positivo em seus desfechos primários com diferença estatisticamente significativa em sobrevida global (30,9 vs. 25,1 meses; HR=0,68; P<0,001) e sobrevida livre de progressão (9,6 vs. 6,4 meses; HR=0,66; P<0,001). Além disso, a taxa de resposta objetiva foi maior no grupo T-DM1: 43,6% vs. 30,8% (P<0,001), com um número necessário para tratar de aproximadamente 8 pacientes para atingir uma resposta objetiva. Neste estudo, os eventos adversos de graus 3 ou 4 foram maiores no grupo tratado com lapatinibe e capecitabina do que com T-DM1 (57% vs. 41%). A incidência de trombocitopenia e aumento de enzimas hepáticas foi maior com T-DM1 (na maioria dos casos de fácil manejo e sem necessidade de redução/interrupção de tratamento); enquanto que pacientes tratados com lapatinibe e capecitabina apresentaram maior incidência de síndrome mão-pé, náusea, vômito e diarreia (8).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

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

Conclusão

Tecnologia: Trastuzumabe Entansina

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso de trastuzumabe entansina como terapia sistêmica de segunda linha em pacientes com carcinoma de mama HER-2 positivo está embasado em estudo de comparação com a combinação lapatinibe mais capecitabina até então considerado padrão, demonstrando benefícios clínicos através dos desfechos de eficácia e segurança avaliados, com aumento média de sobrevida global de apenas quatro meses (8). Entretanto, conforme dados acostados no auto, cabe ressaltar que a tecnologia pleiteada na condição em tela é para tratamento de terceira linha, diferente do que foi avaliado nos estudos, que avaliaram o tratamento como segunda linha.

Vale também mencionar que o medicamento apresenta um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. Apesar de não termos encontrado estudos econômicos para a realidade brasileira, se considerarmos os estudos previamente descritos para realidades de diferentes países, podemos observar que os valores da razão incremental de custo-efetividade estão sempre muito além limite máximo desejado de três

vezes o nosso PIB per capita, que em 2019 foi de US\$ 8.752,40 (9-11). Ainda, as agências de países de alta renda, como o Canadá e o Reino Unido, chegaram a razões incrementais de custo-efetividade muito elevadas, fazendo com que recomendassem seu uso 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. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015. 122p.
2. Bray F, Ferlay J, Pisani, Parkin DM, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424.
3. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta No. 19 de 3 de julho de 2018. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do carcinoma de mama. Brasília, DF. 2018. [acesso em 22 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/16/Portaria-Conjunta-n-19--PCDT-Carcinoma-de-Mama.pdf> .
4. Tolaney SM, Krop IE. Mechanisms of trastuzumab resistance in breast cancer. *Anticancer Agents Med Chem.* 2009 ;9(3):348-55.
5. [Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update](#). Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, et al. *Journal of Clinical Oncology.* 2018; 36(26): 2736-2740.
6. Reinert T, Cruz M, Barrios CH. Mama- Doença Metastática. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes SBOC. 2020.
7. MICROMEDEX® Healthcare Series [base de dados na Internet]. DRUGDEX® Evaluations. TRASTUZUMAB EMTANSINE. [acesso em 22 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFActionId/hcs.external.RetrieveDocument/ContentSetCode/DRUGDEX-EVALS/DocId/3006/topicId/dosingInformationSection/subtopicId/adultDosageSection/ssl/true#close>.
8. Verma S, Miles D, Gianni L, et al.: Trastuzumab emtansine for HER-2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 367 (19): 1783-9.
9. Le QA, Bae YH, Kang JH. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab emtansine (T-DM1) in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2): positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2016; 159(3):565-573.

10. Overview | Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive advanced breast cancer after trastuzumab and a taxane | Guidance | NICE. 2017. [acesso em 22 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta458/chapter/1-Recommendations>.
11. Trastuzumab emtansine for Metastatic Breast Cancer - Details.[Internet]. CADTH.ca. 2014. [acesso em 22 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/trastuzumab-emtansine-metastatic-breast-cancer-details>.

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico afirmando o diagnóstico de neoplasia maligna de mama tratada inicialmente em 2005, com receptor hormonal e HER-2 positivo. Realizou quimioterapia neoadjuvante em 2005, seguindo de tratamento cirúrgico (mastectomia radical à esquerda) em abril de 2006. Foi submetida à radioterapia local na sequência, realizando hormonioterapia com tamoxifeno entre 2006 a 2011. Em dezembro de 2016, foi evidenciada metástase óssea, sendo iniciado uso de anastrozol e, posteriormente, associado trastuzumabe em março de 2017. Em agosto de 2017, apresentou metástase em calota craniana e em sistema nervoso central, sendo mantido tratamento anterior e realizada radioterapia em tal região. Em julho de 2018, foi evidenciada maior progressão das metástases ósseas, sendo realizado quimioterapia (paclitaxel) até janeiro de 2019, com suspensão após toxicidade importante ao medicamento. Posteriormente, foi iniciado hormonioterapia com exemestano e tratamento com trastuzumabe. Em setembro de 2019, apresentou aumento expressivo das lesões metastáticas, tanto das lesões ósseas quanto aparecimento de lesões pulmonares. Por conseguinte, iniciou o uso de trastuzumabe entansina em novembro de 2019, medicamento pleiteado nesse processo e concedido em antecipação de tutela. A paciente apresenta resposta satisfatória ao tratamento, evidenciada em exames tomográficos de reavaliação de março e agosto de 2020. Segue em acompanhamento ambulatorial a cada 21 dias, sem outras comorbidades associadas e sem internações há mais de doze meses.

Câncer de mama é o tipo de neoplasia mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil. Para 2020, estima-se que o Brasil terá 66.280 casos novos de câncer da mama. 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 80% (1-2).

As opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia, inclusive hormonioterapia). O tratamento sistêmico pode ser prévio (também dito neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). Quando o status do HER-2 tumoral é categorizado como positivo em duas ou três cruzes ao

exame de imunohistoquímica (IHQ), está indicada a terapia direcionada ao receptor HER-2 (3). Embora o trastuzumabe, em combinação com quimioterapia, seja considerado o tratamento de primeira linha para os pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo, aproximadamente 15% dos pacientes terão a progressão da doença após a terapia com trastuzumabe adjuvante (4). Nestes casos de falha do tratamento de primeira linha alvo-HER2 e progressão durante ou após a terapia com trastuzumabe e taxano, as diretrizes da American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomendam uma segunda linha de tratamento, também baseada em terapia-alvo para o HER2, combinada à quimioterapia, ou em combinação de duas terapias-alvo HER2 (5).

A diretriz da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica recomenda para pacientes que apresentam progressão de doença após trastuzumabe e pertuzumabe, suspender tal terapia e iniciar tratamento de segunda linha com trastuzumabe entansina (T-DM1). Outra alternativa descrita naquele documento, em caso de indisponibilidade do T-DM1, seria a combinação de lapatinibe e capecitabina (6). No entanto, conforme as Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para câncer de mama, o uso de trastuzumabe entansina no tratamento do câncer de mama avançado (metastático ou recidivado) com progressão tumoral após o uso de trastuzumabe deve ser submetido à análise pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), para avaliar sua eficácia, efetividade, custo-efetividade e custo-oportunidade (3).