

Nota Técnica 58100

Data de conclusão: 13/12/2021 16:16:20

Paciente

Idade: 69 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: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 58100

CID: C16.9 - Neoplasia maligna do estômago, não especificado

Diagnóstico: Neoplasia maligna do estômago, não especificada

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: TRASTUZUMABE

Via de administração: IV

Posologia: trastuzumabe deruxtecana-nxki 390mg via intravenosa a cada 21 dias

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: quimioterapia paliativa com associação de fluoropirimidina e derivados da platina. Esclarece-se que para o tratamento de câncer no Sistema Único de Saúde, não há uma lista específica de medicamentos, uma vez que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia – CACON. Nesses estabelecimentos de saúde, o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. Assim, esses hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente, sendo ressarcidos pelo gestor federal quando da realização dessa assistência, inclusive farmacêutica, de acordo com valores pré-estabelecidos na Tabela de Procedimentos do SUS.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TRASTUZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 56.921,73

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TRASTUZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: TRASTUZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O trastuzumabe deruxtecano-nxki é um conjugado anticorpo-fármaco com três componentes: (i) o trastuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que liga-se ao domínio extracelular do receptor do HER2 e bloqueia o crescimento das células tumorais, (ii) o deruxtecano, um agente citotóxico derivado do exatecano cuja ação é baseada na inibição da topoisomerase I, comprometendo assim o processo de replicação e empacotamento do DNA das células tumorais e (iii) um tetrapeptídeo responsável por conjugar os dois componentes supracitados (7).

O uso do trastuzumabe deruxtecano-nxki como tratamento do adenocarcinoma de estômago foi avaliado por um único ensaio clínico, pivotal, denominado DESTINY. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, aberto, de fase II, realizado no Japão e Coreia do Sul. Este estudo avaliou o trastuzumabe deruxtecano-nxki em comparação com quimioterapia em pacientes com câncer gástrico avançado HER2-positivo. Foram incluídos 187 pacientes com adenocarcinoma gástrico ou gastroesofágico HER positivo que progrediram mesmo após, pelo menos, duas terapias, incluindo trastuzumabe. Estes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber trastuzumabe deruxtecano-nxki (6,4 mg por quilograma de peso corporal a cada 21 dias) (grupo tratamento, N=125) ou a quimioterapia de escolha do médico assistente (grupo controle, N=62). O desfecho primário foi a resposta objetiva, avaliada por investigadores independentes, cegados. Os desfechos secundários incluíram sobrevida global, duração da resposta, sobrevida livre de progressão, resposta confirmada (resposta persistente ≥ 4 semanas) e segurança. A resposta objetiva foi confirmada em 51% dos pacientes do grupo tratamento e em 14% do grupo controle ($P < 0,001$). A análise de subgrupo, entretanto, mostrou incerteza quanto à diferença na resposta objetiva quando considerados os pacientes que haviam sido submetidos a procedimento cirúrgico para ressecção tumoral e naqueles que receberam quatro, ou mais, linhas de tratamento anteriores, características comuns ao caso em tela. A sobrevida global foi maior no grupo tratado, quando metade dos pacientes deste grupo sobreviveram por 12,5 meses ou mais, enquanto 50% dos pacientes do grupo controle viveram 8,4 meses ou mais (razão de riscos/HR 0,59 IC95%, 0,39-0,88; $P=0,01$). A análise de subgrupo deste desfecho também não encontrou diferença na sobrevida global se considerados aqueles submetidos a mais de quatro linhas de tratamento. Os eventos adversos mais comuns, de grau 3 ou superior, foram diminuição da contagem de neutrófilos (51% no grupo tratado vs 24% grupo controle), anemia (38% e 23%, respectivamente) e diminuição dos glóbulos brancos (21% e 11%). Um total de 12 pacientes tinha doença pulmonar intersticial relacionada ao trastuzumabe deruxtecano-nxki ou pneumonite (grau 1 ou 2 em 9 pacientes e grau 3 ou 4 em 3), conforme julgado por um comitê independente. Uma morte relacionada ao medicamento (devido a pneumonia) foi observada no grupo tratamento; nenhuma morte relacionada ao medicamento ocorreu no grupo controle (8).

É digno de nota que o estudo supracitado trata-se de um estudo de fase II, ensaios realizados com número limitado de pacientes, quando confirma-se se o medicamento tem um efeito terapêutico e avalia-se a toxicidade do mesmo, permitindo selecionar um regime terapêutico otimizado para os ensaios de fase III. Estes últimos são geralmente multicêntricos, envolvendo um número maior de participantes; são necessários para demonstrar a segurança, eficácia e benefício terapêutico de um novo medicamento por comparação com um medicamento padrão ou placebo (9). Ainda, merece destaque o fato do estudo DESTINY ter sido restrito à população asiática, que pode apresentar diferente expressão de enzimas que participam dos processos de metabolização de fármacos, provocando diferentes respostas farmacocinéticas e farmacodinâmicas aos medicamentos (10).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos.

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

Conclusão

Tecnologia: TRASTUZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências disponíveis quanto ao uso do trastuzumabe deruxtecano-nxkino como alternativa terapêutica em pacientes adultos com adenocarcinoma gástrico ou gastroesofágico (GEJ) HER positivo localmente avançado ou metastático que tenham recebido regime anterior à base de trastuzumab são promissores. Entretanto, as evidências que os sustentam são provenientes de um único estudo clínico, de fase II, realizado em um número limitado de pessoas e restrito a pacientes asiáticos. Desta forma, podem ser considerados resultados preliminares, que ainda carecem de estudos comparados, com população de diferentes etnias e em maior número, para que sejam considerados robustos. Ainda, é importante salientar que se trata de um medicamento que não está aprovado na ANVISA, de maneira que seus potenciais riscos não foram avaliados pelo nosso órgão regulador.

Por fim, o custo do tratamento com trastuzumabe deruxtecano-nxki está estimado em, aproximadamente, 3,8 milhões de reais, imprimindo uma relação de custo-efetividade muito superior ao limiar de 3 PIB per capita por ano de vida ganho, sugerido pela OMS como valor máximo que um sistema de saúde poderia arcar. Assim, devemos considerar que o importante impacto orçamentário gerado pelo seu custo, mesmo em decisão isolada, poderá trazer prejuízos indiretos à saúde da população assistida pelo SUS.

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.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Câncer no Brasil: dados dos

registros de base populacional. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

3. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 494 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tumor do Estroma Gastrointestinal. Diário Oficial da União, 18 de junho de 2014.
4. Mansfield PF. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. [Internet]. 10 mar. 2017 [citado em janeiro de 2021] Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer>
5. Wang W, Li YF, Sun XW, Chen YB, Li W, Xu DZ, et al. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. Chin J Cancer. 2010 Nov;29(11):923-30.
6. Xiao LB, Yu JX, Wu WH, Xu FF, Yang SB. Superiority of metastatic lymph node ratio to the 7th edition UICC N staging in gastric cancer. World J Gastroenterol. 2011 Dec 14;17(46):5123-30.
7. Trastuzumab deruxtecan. [Internet]. Drugbank. [citado em janeiro de 2021]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14962>
8. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, Chung HC, Kawakami H, Yabusaki H, Lee J, Saito K, Kawaguchi Y, Kamio T, Kojima A, Sugihara M, Yamaguchi K; DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2419-2430. doi: 10.1056/NEJMoa2004413. Epub 2020 May 29. PMID: 32469182.
9. Borges M. Ensaios Clínicos em Medicamentos. Rev. Port. Cir. [Internet]. 2013 Mar; (24): 57-64. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-69182013000100010&lng=pt.
10. Phan VH, Moore MM, McLachlan AJ, Piquette-Miller M, Xu H, Clarke SJ. Ethnic differences in drug metabolism and toxicity from chemotherapy. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009 Mar;5(3):243-57. doi: 10.1517/17425250902800153. PMID: 19331590.

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 médico atestando diagnóstico de adenocarcinoma de estômago em estágio IV, avançado, HER positivo superexpresso. De acordo com as informações juntadas aos autos, iniciou tratamento para a condição em 2017, tendo sido submetida à cirurgia de retirada do estômago e quimioterapia com fluorouracil, oxaliplatina, irinotecano, paclitaxel, trastuzumabe e ramucirumabe. Atualmente, a doença encontra-se disseminada no abdome (carcinomatose peritoneal), inviabilizando intervenções cirúrgicas. Frente ao quadro, foi prescrito o uso de trastuzumabe deruxtecano-nxki, um

medicamento novo no mercado, associado à pegfilgrastima, iniciado no mês de novembro de 2020. De acordo com o médico assistente, a partir do seu uso, foi observada resposta clínica com resolução de uma suboclusão intestinal secundária à carcinomatose peritoneal. Desta forma, a parte pleiteia a continuidade do tratamento com a referida tecnologia, por tempo indeterminado, até observado crescimento tumoral ou efeitos colaterais proibitivos.

O adenocarcinoma de estômago é o tipo histológico mais comum do câncer gástrico, corresponde a mais de 90% dos casos de neoplasia maligna do estômago (1). A incidência desse tipo de tumor vem diminuindo, mas a taxa de mortalidade permanece alta. Apesar das diferenças de incidência e dos programas de detecção precoce diferentes entre o Oriente e o Ocidente, a sobrevida em 5 anos é de cerca de 30% nos países desenvolvidos e de 20% nos países em desenvolvimento (2).

Este tipo de tumor pode ser subdividido entre: difuso de Lauren ou intestinal. O primeiro apresenta-se com padrão infiltrativo, com extensão submucosa e metástases precoces, acomete mais mulheres em idade jovem, do tipo sanguíneo A e está associado a pior prognóstico. O tipo intestinal apresenta-se como um tumor mais diferenciado, acomete mais homens, em especial, idosos, e evolui principalmente de lesões pré-malignas (3).

De modo geral, o câncer gástrico tem seu prognóstico e tratamento (intervenção cirúrgica e terapia medicamentosa) definidos pela localização e estadiamento do tumor, número de linfonodos ressecados e acometidos e presença de metástases. Pode apresentar-se difusamente no órgão ou localizar-se na porção proximal do estômago, envolvendo ou não a junção gastroesofágica, ou na porção mais distal, junto ao piloro. Diversas séries mostram que mais de 50% dos pacientes com câncer inicial na porção distal podem ser curados quando o tumor tiver sido totalmente ressecado, enquanto pacientes com tumores da porção proximal podem ser curados em menos de 20% das vezes, mesmo que iniciais (4-6).