Nota Técnica 7632

Data de conclusão: 30/07/2020 11:24:49

Paciente

Idade: 52 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Bagé/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 Bagé

Tecnologia 7632

CID: C50.5 - Neoplasia maligna do quadrante inferior externo da mama

Diagnóstico: Neoplasia maligna de mama.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico, exames de imagem e exame anatomopatológico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: TRASTUZUMABE ENTANSINA

Via de administração: ENDOVENA

Posologia: Trastuzumabe entansina 20 mg/mL solução injetável, em dois frascos de 160 mg/8mL, sendo necessária uma dose de 320 mg (3,6 mg/kg) aplicado de forma endovenosa a cada 21 dias, por tempo indeterminado.

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: No SUS, 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: Kadcyla

Apresentação: TRASTUZUMABE 160 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS (160mg/8mL solução injetável)

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 9.186,43

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: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

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 cego, 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 até então considerada o tratamento padrão. 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 pacientes tratados com lapatinibe e capecitabina apresentaram maior incidência de síndrome mão-pé, náusea, vômito e diarréia (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 em pacientes com carcinoma de mama receptor hormonal negativo e 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 (8). Embora o estudo não tenha cegado os participantes, médicos ou investigadores para atribuição do tratamento, para a mensuração de sobrevida global o cegamento do estudo não é essencial por ser um desfecho inequívoco (12).
Entretanto, 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. E 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. 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. 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. Disponivel em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta458/chapter/1-Recommendations.

11. Trastuzumab emtansine for Metastatic Breast Cancer - Details.[Internet]. CADTH.ca. 2014. Disponível em: https://www.cadth.ca/trastuzumab-emtansine-metastatic-breast-cancer-details.

12. Guia nº 03/2015 versão 2 - Guia para Desfechos para estudo clínicos de medicamentos oncológicos. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2738043/Desfechos+para+estudos+cl%C3%ADnicos+de+medicamentos+oncol%C3%B3gicos.pdf/d56e4459-3f35-452b-a89e-62126ceab2b4.

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 feito em 2019. Desde então a paciente realizou cirurgia e quimioterapia com protocolos de medicamentos disponíveis no SUS. Em janeiro de 2020, foi submetida a tratamento radioterápico. Entretanto, em exame de imunohistoquímica, verificou-se que paciente apresenta super expressão da oncoproteína HER-2, iniciando tratamento com 18 ciclos de trastuzumabe solução injetável, disponibilizado pelo SUS. Porém, na vigência do tratamento a paciente apresentou progressão da doença na outra mama e na pele da região mamária.
Câncer de mama é o tipo de câncer 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, 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, em caso de indisponibilidade do T-DM1, seria a combinação lapatinibe e capecitabina (6). No entanto, conforme a 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), em termos de eficácia, efetividade, custo-efetividade e custo-oportunidade (3).