

Nota Técnica 88977

Data de conclusão: 08/08/2022 16:39:49

Paciente

Idade: 65 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Sananduva/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 Erechim

Tecnologia 88977

CID: C50 - Neoplasia maligna da mama

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

Via de administração: EV

Posologia: trastuzumabe entansina 06 meses ou até progressão da doença ou toxicidade importantes. Aplicar 250mg endovenoso 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

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TRASTUZUMABE

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

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 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 com ECOG entre 0 e 1 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).

Um segundo ensaio clínico multicêntrico, não cegado, de fase III, chamado TH3RESA, avaliou o uso da tecnologia pleiteada como tratamento em pacientes com 18 anos ou mais, diagnóstico de neoplasia mamária HER2 positiva e avançada e escore de capacidade funcional entre 0 e 2 que já tivessem sido submetidos à tratamentos prévios, independente da sua quantidade. Os pacientes foram randomizados em uma proporção 2:1 para receber trastuzumabe entansina (3,6 mg / kg por via intravenosa a cada 21 dias; n=404) ou tratamento de escolha do médico administrado por prática local (n=198). Ao longo do seguimento, o protocolo do estudo foi alterado para permitir que os pacientes com progressão da doença passassem do tratamento de escolha do médico para o trastuzumabe entansina. Os desfechos primários foram sobrevida livre de progressão e sobrevida global na população com intenção de tratar. O estudo previu a análise de subgrupo que incluiu continente de residência, número de tratamentos prévios e presença de metástase visceral. A sobrevida geral foi significativamente maior com trastuzumabe entansina versus tratamento de escolha do médico (mediana de 22,7 vs 15,8 meses (IC 95% 19,4–27,5 e 13,5–18,7, respectivamente; razão de riscos/HR 0,69 IC 95% 0,55–0,86; P = 0,0007). A significância estatística manteve-se dentre aqueles já submetidos a mais de 3 tratamentos prévios (HR 0,65 IC95% 0,50-0,86) e que apresentavam doença visceral (HR 0,71 IC95% 0,55-0,92); não foi observada diferença na sobrevida global entre os tratamentos nos subgrupos submetidos a 3 ou menos tratamentos anteriores. Eventos adversos graves foram relatados em 102 (25%) de 403 pacientes no grupo de trastuzumabe-entansina e 41 (22%) de 184 no grupo de escolha do médico. Mortes por eventos adversos foram relatadas em três pacientes (2%) no grupo de escolha do médico (dos quais um foi considerado relacionado ao tratamento) e nove (2%) no grupo de trastuzumabe entansina (dos quais três foram considerados relacionados ao tratamento) (9).

O trastuzumabe entansina é produzido pela empresa Produtos Roche Químicos e

Farmacêuticos S.A sob o nome comercial Kadcylla® na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa em frascos de 100 mg/5mL e 160 mg/8mL. Em consulta à tabela da CMED, no site da ANVISA, em março de 2021, e considerando o período previsto de seis meses de tratamento, foi construída a tabela acima.

Encontramos um estudo que avaliou a custo-efetividade de T-DM1 como tratamento de segunda linha para câncer de mama avançado, HER2 positivo, em pacientes previamente tratados com trastuzumabe e taxano em comparação a combinação lapatinibe mais capecitabina (LC), sob as perspectivas do pagador e da sociedade norte-americana. A razão de custo-efetividade Incremental (ICER) foi de US\$ 220.385,00 e US\$ 183.828,00 por QALY ganho, concluindo que o T-DM1 não foi custo efetivo quando comparado à terapia combinada de LC com um limite de disposição para pagar de US \$ 150.000 por QALY ganho (10).

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico conclui que o T-DM1 foi eficaz em aumentar a sobrevida global em 4 meses, com maior tolerabilidade ao tratamento e menor incidência de eventos adversos. A razão incremental de custo-efetividade foi de £ 167.200,00 por QALY ganho, limiar considerado favorável à incorporação naquele sistema de saúde se os critérios de fim de vida se aplicarem (11).

O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canadá reconheceu o benefício do uso do T-DM1 para a condição do caso em tela, recomendando como tratamento de segunda linha para pacientes com HER2-positivo metastático ou localmente avançado não ressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano e com status de desempenho ECOG de 0 ou 1 (12). Entretanto, a razão incremental de custo efetividade apresentou valores sempre acima de CA\$ 145.403,00 por QALY ganho e, por conta disso, a recomendação final foi aprovar seu uso apenas após redução de custo.

Não encontramos estudos de custo-efetividade para o uso de T-DM1 na condição em questão para a realidade brasileira, apenas para a realidade de países de alta renda, como EUA, Reino Unido e Canadá (10-12).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão e sobrevida global em pacientes com neoplasia de mama metastática avançada, HER2 positivo, já submetidos a tratamentos anteriores e com escore de capacidade funcional entre 0 e 2.

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

Conclusão

Tecnologia: TRASTUZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso de trastuzumabe entansina como terapia sistêmica de segunda linha em pacientes com neoplasia de mama HER-2 positivo, metastática, está embasado em estudo de comparação com a combinação lapatinibe mais capecitabina, demonstrando benefícios clínicos através dos desfechos de eficácia e segurança avaliados, com aumento da média de sobrevida global de quatro meses (8).

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 janeiro de 2021]. 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. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, Yu R, Leung

AC, Wildiers H; TH3RESA study collaborators. 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.* 2014 Jun;15(7):689-99. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70178-0. Epub 2014 May 2. PMID: 24793816.

10. 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.
11. Overview | Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive advanced breast cancer after trastuzumab and a taxane | Guidance | NICE. 2017. [acesso em janeiro de 2021]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta458/chapter/1-Recommendations>.
12. Trastuzumab emtansine for Metastatic Breast Cancer - Details.[Internet]. CADTH.ca. 2014. [acesso em janeiro de 2021]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/trastuzumab-emtansine-metastatic-breast-cancer-details>.

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 que atesta diagnóstico de neoplasia mamária. De acordo com a médica assistente, foi submetida a tratamento cirúrgico, radioterapia e quimioterapia com trastuzumabe e pertuzumabe. Há cerca de 4 meses apresentou metástase cerebral, sendo tratada com radiocirurgia. Atualmente apresenta nova progressão, com metástase gástrica e pancreática. Pleiteia acesso à tratamento com trastuzumabe emtansina, que deve ser mantido até a progressão da doença. Enquanto aguarda, encontra-se em tratamento com capecitabina.

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).