

Nota Técnica 89834

Data de conclusão: 12/08/2022 16:45:09

Paciente

Idade: 60 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Guaíba/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 89834

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 entansina 277 mg 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: quimioterapia com outros agentes citotóxicos.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TRASTUZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 10.534,30

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: -

Tecnologia: TRASTUZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O trastuzumabe entansina (T-DM1) é um composto que envolve o trastuzumabe, um anticorpo monoclonal que tem ação contra o alvo HER2 (T), e a entansina, um fármaco citotóxico (DM1). A conjugação de trastuzumabe com a entansina confere seletividade do agente citotóxico para células tumorais que superexpressam HER2, aumentando a veiculação intracelular de DM1, que tem ação direta nas células malignas (8).

O estudo científico que embasa a indicação do tratamento pleiteado ao caso em tela é o EMILIA. Trata-se de um ensaio clínico aberto (não cegado), de fase III, que avaliou a quimioterapia de segunda linha do câncer de mama avançado, e em progressão, após o uso de trastuzumabe em primeira linha. Foram randomizados 991 pacientes para receber T-DM1 ou a associação de lapatinibe (não disponível na rede pública) com capecitabina (disponível na rede pública). O seguimento mediano foi de 19 meses. Considerando o desfecho primário de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, foi observada diferença estatística entre os grupos que receberam o tratamento pleiteado e aquele que não o recebeu, identificando-se ganho incremental mediano de 4 meses para sobrevida global (30,9 vs. 25,1 meses; $P < 0,001$) e de seis meses para sobrevida livre de progressão (9,6 vs. 6,4 meses; $P < 0,001$). Além disso, a taxa de resposta objetiva foi maior no grupo que recebeu T-DM1: 43,6% vs. 30,8% ($P < 0,001$). 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 (9).

O trastuzumabe entansina é produzido pela empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A, sob o nome comercial Kadcyla®, na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa, em frascos de 100 mg/5mL e 160 mg/8mL. A partir de consulta à tabela da CMED, no site da ANVISA, realizada em maio de 2022, e considerando a prescrição médica, foi construída a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.

Quanto ao custo do tratamento pleiteado, citamos 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, 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 (do inglês quality adjusted life years, anos de vida ajustados por qualidade) ganho, concluindo que o T-DM1 não foi custo efetivo 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. No entanto, a razão incremental de custo-efetividade foi estimada em cerca de £ 167.000,00 por QALY ganho, valor considerado muito acima do usualmente considerado como “uso custo-efetivo dos recursos do sistema público de saúde”. Mesmo após nova proposta feita pelo fabricante, que ofereceu desconto confidencial de preço, o tratamento pleiteado não foi considerado custo-efetivo, não sendo recomendado para uso naquele momento. Houve então uma re-submissão da proposta pelo fabricante, considerando novo esquema de preços e financiamento pelo Cancer Drug

Fund . Após essa nova submissão, considerado novos esquemas de preço e de acesso, o comitê concluiu que a RCEI mais plausível para trastuzumabe entansina, em comparação com trastuzumabe mais capecitabina, estava dentro da faixa que normalmente seria considerada custo-efetiva quando eram aplicados critérios de fim de vida, sendo autorizado o uso do fármaco no sistema (11).

O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canadá reconheceu o benefício do uso do T-DM1 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 que tivessem status de desempenho (ECOG) entre 0 e 1 (11). Entretanto, a razão incremental de custo efetividade apresentou valores sempre acima do limiar 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), previamente citados. Cabe mencionar que a Conitec avaliou o uso do fármaco para primeira linha de tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático (7). Nesse cenário, cujo ganho de sobrevida é potencialmente maior (a efetividade foi estimada em 1,25 QALY para o grupo de uso do trastuzumabe, versus 0,9 QALY para o grupo de comparação docetaxel) do que no cenário de segunda linha de tratamento, a RCEI foi estimada em R\$ 172.460,00 por QALY ganho e, portanto, o tratamento não seria custo-efetivo quando considerado um limiar de três PIB/capita. Após discussão sobre a necessidade de se estabelecer critérios bem definidos de inclusão de pacientes, além de negociação de preço com a empresa fabricante do medicamento, houve decisão de recomendar a incorporação do trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, conforme Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da taxa de resposta, ganho mediano de aproximadamente 3 meses em sobrevida livre de progressão da doença, e ganho mediano de aproximadamente 6 meses em sobrevida global, em relação a outra linha de tratamento.

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

Conclusão

Tecnologia: TRASTUZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidências que comprovam a eficácia e segurança do tratamento com TDM-1 para a condição em tela. No entanto, 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 do limite máximo desejado. Agências de incorporação de tecnologias 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. CONITEC. Relatório de Recomendação: Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento [Internet]. 2018. [citado em 15 de agosto de 2020]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Trastuzumabe_CA-Mama_Metastatico_final.pdf
8. 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>.
9. 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.

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: Segundo laudo médico, trata-se de paciente com diagnóstico de carcinoma ductal invasor de mama esquerda em 2019 - doença receptor hormonal positiva e HER2 positiva. Atualmente em estágio clínico IV, com metástases hepáticas e ósseas. Realizou quimioterapia com docetaxel associada a duplo bloqueio HER por 12 ciclos, com resposta parcial em lesões metastáticas e mama. Após, foi realizado bloqueio HER2 com trastuzumabe e pertuzumabe, e hormonioterapia com anastrozol, com bom controle da doença, por 30 ciclos. Em dezembro de 2021 houve progressão da doença, com aumento das lesões hepáticas, da lesão óssea em T8 e da lesão mamária e linfonodomegalias axilares. Nesse contexto, pleiteia tratamento com trastuzumabe etansina.

O câncer de mama é o tipo de neoplasia mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil. 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 HER2 tumoral é categorizado como positivo em duas ou três cruzes ao exame de imunohistoquímica (IHQ), está indicada a terapia direcionada ao receptor HER2 (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).