

# Nota Técnica 90000

Data de conclusão: 15/08/2022 13:24:53

## Paciente

---

**Idade:** 70 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Caxias do Sul/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

## Tecnologia 90000

---

**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:** usar, por via endovenosa, trastuzumabe entansina na dose de 3,6 mg/kg (200 mg) a cada 21 dias por tempo indeterminado

**Uso contínuo?** -

**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

**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:** 5.978,83

**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 HER2 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 (8).

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. É digno de nota que o fármaco lapatinibe não está disponível no SUS. 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;  $P < 0,001$ ) e sobrevida livre de progressão (9,6 vs. 6,4 meses;  $P < 0,001$ ). 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 grau 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 Kadcylla® 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 março de 2022, e considerando a prescrição médica, foi construída a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.

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, 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 NHS”. Mesmo após nova proposta pelo fabricante, que incorporou à análise desconto confidencial de preço, novamente a medicação não pode ser considerada como custo-efetiva, e o tratamento não foi recomendado para uso no NHS 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, e foi 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 com status de desempenho ECOG de 0 ou 1. 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 (12)

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 citadas. 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 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** aumento da taxa de resposta, ganho em sobrevida livre de progressão da doença e ganho em sobrevida global estimado em cerca de 6 meses 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:** O uso de trastuzumabe entansina como terapia sistêmica para pacientes com diagnóstico de carcinoma de mama HER2 positivo, previamente tratados com trastuzumabe, está embasado em um estudo de comparação com a combinação lapatinibe mais capecitabina, demonstrando benefícios clínicos nos desfechos de eficácia e segurança avaliados, com aumento marginal da sobrevida global (cerca de 6 meses) e sobrevida livre de progressão (cerca de 3 meses) (8).

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 de três vezes o PIB per capita. 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](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:** Conforme consta em laudo médico (Evento 1, INIC1, Página 12), a parte autora possui diagnóstico de câncer de mama desde abril de 2015. Realizou tratamento com anastrozol até setembro de 2019, quando se verificou presença de metástases pulmonares (biópsia com imunohistoquímica compatível com tumor HER2 positivo). Foi submetida à quimioterapia de primeira linha (capecitabina, docetaxel e trastuzumabe) e, diante da progressão da doença, à quimioterapia de segunda linha (paclitaxel, pertuzumabe, trastuzumabe e ácido zoledrônico). Trata-se, portanto, de doença refratária à trastuzumabe e à pertuzumabe para a qual se pleiteia em processo o tratamento quimioterápico com trastuzumabe entansina.

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).