

Nota Técnica 94029

Data de conclusão: 06/09/2022 15:43:53

Paciente

Idade: 30 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: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 94029

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): laudos médicos

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: TRASTUZUMABE

Via de administração: IV

Posologia: Trastuzumabe entansina, usar 3,6 mg/kg a cada 21 dias - 200mg, uso contínuo

Uso contínuo? Sim

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: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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 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 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 agosto 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)

A Conitec emitiu relatório preliminar em maio de 2022. Como parte da análise, foi desenvolvido um modelo de sobrevida particionada para a comparação de trastuzumabe entansina versus quimioterapia ou trastuzumabe + quimioterapia em pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irresssecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano (7). No cenário principal em que foi empregado o preço proposto pelo fabricante do Kadcylyl®, houve um ganho em ano de vida de 0,84 e em ano de vida ajustado pela qualidade de 0,56, a um custo adicional de R\$ 256.137, resultadondo nas RCEI de R\$ 305.282 por ano de vida salvo e R\$ 458.370 por ano de vida salvo ajustado pela qualidade. É importante ressaltar que, apesar de os resultados de RCEI serem apresentados por ano de vida salvo ou ano de vida salvo ajustado pela qualidade, a sobrevida adicional é inferior a 12 meses. No mesmo relatório foi estimado um impacto de R\$ R\$ 483.110.715 em cinco anos com a incorporação de trastuzumabe entansina quando o comparador é somente quimioterapia e de R\$ 541.160.632 quando o comparador utilizado é trastuzumabe + quimioterapia.

Os membros da Conitec, em sua 108ª reunião ordinária, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação; considerou-se após apreciação inicial que o custo da tecnologia é substancialmente elevado com alto impacto orçamentário.

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 Recomendada

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).

No entanto, o medicamento apresenta um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. Estudos econômicos conduzidos em países de maior renda que o Brasil, como Estados Unidos, Inglaterra e Canadá, apontaram para valores de

razão incremental de custo-efetividade acima da disposição a pagar de seus sistemas, fazendo com que agências de incorporação de tecnologias somente recomendassem seu uso mediante acordo de redução de preço. Também a Conitec estimou RCEI de mais de 450 mil reais por QALY ganho, além de elevado impacto orçamentário, impedindo assim a incorporação dessa tecnologia no cenário nacional.

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 P, 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/imagens/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 entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irrissecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220603_relatorio_trastuzumabe_tdm_1_cp37.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/sbtopicId/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 laudos médicos (Evento 1, ATESTMED9, Página 1; Evento 7, ATESTMED10, Página 1; Evento 12, ATESTMED2, Página 1), trata-se de paciente de 29 anos, com diagnóstico de carcinoma de mama em março de 2020, receptores hormonais negativos e HER 2 3+. Realizou quimioterapia neoadjuvante, seguida de mastectomia radical e esvaziamento axilar direito em setembro de 2020, seguindo então com radioterapia adjuvante e quimioterapia adjuvante por 12 ciclos. Em janeiro de 2022 apresentou progressão da doença, com metástases ósseas e em sistema nervoso central, tendo então realizado radiocirurgia. Não fica clara a temporalidade precisa, mas laudo (Evento 12, ATESTMED2, Página 1) refere que progressão teria ocorrido após uso de trastuzumabe, e paciente então iniciou uso de trastuzumabe entansina em março de 2022 (todo esse tratamento ocorreu na Argentina, paciente mudou-se para Brasil posteriormente). No momento da emissão do laudo (mais recente de 06/07/2022) com persistência das lesões, sem crescimento e sem novas identificadas. Nesse cenário, pleiteia recebimento via judicial do fármaco trastuzumabe entansina para manutenção do tratamento, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. 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).