

Nota Técnica 94126

Data de conclusão: 06/09/2022 18:42:48

Paciente

Idade: 60 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Gravataí/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 94126

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: IV

Posologia: trastuzumabe deruxtecana 5,4 mg/Kg (330 mg), administrada em infusão intravenosa a cada 3 semanas (ciclo de 21 dias), até progressão da doença ou toxicidade não manejável.

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 sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TRASTUZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: tratamentos paliativos que incluem diversos quimioterápicos.

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-deruxtecana é um conjugado de anticorpo e medicamento, onde um inibidor citotóxico da topoisomerase I, derivado da exatecana é covalentemente ligado através de um ligante tetrapeptídico clivável a um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 que tem como alvo receptor HER2. A ligação desse composto ao receptor HER2 nas células tumorais faz com que a molécula seja internalizada na célula e conseqüentemente clivada por meio de enzimas lisossomais em células cancerígenas. Essa clivagem libera o inibidor da topoisomerase I, que atua causando dano ao DNA levando a morte celular por apoptose (4).

Esse medicamento foi testado em pacientes com câncer de mama HER2-positivo com doença metastática ou irrissecável que já haviam recebido dois ou mais tratamentos anti-HER2 (aqui incluídos os tratamentos com trastuzumabe entansina, trastuzumabe e pertuzumabe) no estudo DESTINY-Breast01. Trata-se de um ensaio clínico, de fase 2, com apenas um braço, aberto e multicêntrico (4). Na primeira parte do estudo, o medicamento foi testado em três diferentes doses com a intenção de avaliar a mais adequada. Na segunda parte do estudo, o trastuzumabe-dextrana foi testado em 184 pacientes. Sua administração foi por infusão intravenosa na dose de 5,4 mg/kg a cada três semanas a ser utilizado até o momento de progressão da doença, óbito, retirada de consentimento ou toxicidade não manejável. Após uma mediana de acompanhamento de 11,1 meses, a resposta à terapia, avaliada independentemente, foi relatada em 112 pacientes (60,9%; IC95% de 53,4 a 68,0) na intenção de tratar. A mediana de resposta ao tratamento foi de 14,8 meses (IC95 % de 12,7 até não alcançado). O efeito adverso grave mais comum foi a diminuição de neutrófilos (20,7%), anemia (8,7%) e náusea (7,6%).

Um segundo estudo, de fase 3, multicêntrico, aberto, randomizou 524 pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático, que já haviam sido tratadas com um taxano e trastuzumabe, para tratamento com trastuzumabe-deruxtecana ou trastuzumabe entansina (5). Após um acompanhamento de 12 meses 75,78% das pacientes do grupo trastuzumabe-deruxtecana estavam vivas e sem progressão (IC95% de 69,8 a 80,7%) em comparação a 34,1% (IC95% de 27,7 a 40,5%) no grupo trastuzumabe entansina (HR para morte ou progressão de 0,29; IC95% de 0,22 a 0,37; P<0,001). Já a porcentagem de pacientes que estavam vivas em 12 meses era de 94,1% no grupo trastuzumabe-deruxtecana (IC95% de 90,3 a 96,4%) em comparação a 85,9% (IC95% de 80,9 a 89,7%) no grupo trastuzumabe entansina (HR para morte de 0,55; IC95% de 0,36 a 0,86; com P pré-especificado não alcançado). Eventos adversos de qualquer grau relacionados às intervenções foram de 98,1% no grupo randomizado para trastuzumabe-deruxtecana e 86,6% para o grupo trastuzumabe entansina.

O trastuzumabe-deruxtecana é produzido pela empresa Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Enhertu® na forma farmacêutica de pó liofilizado para solução injetável em frascos de 100 mg. A partir de consulta à tabela da CMED, no site da ANVISA, realizada no momento de criação desta nota e considerando a prescrição médica, foi construída a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.

Não estão disponíveis avaliações econômicas para o cenário clínico em tela no contexto brasileiro.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido publicou recomendação sobre uso do trastuzumabe-deruxtecana em adultos com câncer de mama

HER2-positivo previamente tratado com pelo menos duas drogas anti-HER2 (6). No documento em que publica a sua decisão, foi avaliado um modelo econômico criado pela própria empresa farmacêutica. Esse modelo é classificado como incerto já que extrapola dados de outros tratamentos utilizados nessa situação clínica. Outra observação apontada pelo comitê em relação ao modelo foi o uso de dados de HR de trastuzumabe-deruxtecana do estudo DESTINY-Breast01 em relação a dados extrapolados de sobrevida de trastuzumabe entansina de um outro estudo (7), já que os dados do estudo DESTINY-Breast01 foram considerados imaturos. Esse modelo foi questionado, porém foi concluído que não haviam alternativas devido a falta de evidências clínicas de melhor qualidade para uma melhor avaliação. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) em comparação com capecitabina (um dos tratamentos quimioterápicos que podem ser utilizados nessa situação clínica) foi de £ 47.230 por ano de vida ajustado para qualidade (QALY) ganho baseado no modelo econômico apresentado pelo fabricante. O comitê também avaliou outras análises do grupo de avaliação de evidências e chegou a valores de até £ 78.142 por QALY, sendo que este valor não foi considerado implausível. Após todas essas considerações, o fármaco foi recomendado para uso através do financiamento de um fundo para drogas anti-cancer (Cancer Drug Fund) e apenas mediante acordo comercial que prevê fornecimento do fármaco com desconto confidencial.

O Comitê Pan-canadense de Revisão de Medicamentos Oncológicos (pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee pERC), órgão consultivo pan-canadense nomeado para o CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), não apresenta informações de custo-efetividade a respeito do trastuzumabe-deruxtecana em seu site. Um pedido para incorporação foi submetido e encontra-se em avaliação (8).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: taxa de resposta de cerca de 60% em um ano e questionável ganho de sobrevida livre de progressão.

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

Conclusão

Tecnologia: TRASTUZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existem dois estudos utilizando trastuzumabe-deruxtecana em pacientes com câncer de mama HER2-positivo com doença metastática e irrissecável já submetidas ao tratamento com drogas anti-HER2. Um deles é um estudo de fase 2 e apresenta apenas resultados de taxa de resposta, não possuindo um comparador adequado. O segundo estudo é um estudo de fase 3 comparando o trastuzumabe-deruxtecana com o trastuzumabe entansina mostrando-se mais eficaz do que esse último, porém ainda com dados imaturos para sobrevida global.

Além disso, o trastuzumabe-deruxtecana apresenta um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. Agência de país de alta renda, como o Reino Unido, recomenda a incorporação dessa tecnologia 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. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa de Câncer no Brasil, 2020 [Internet]; 2020. Disponível em <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* maio de 2021;71(3):209–49.
3. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta No. 5 de 18 de abril de 2019. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do carcinoma de mama. [Internet] Brasília, DF. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama_PORTARIA-CONJUNTA-N--5.pdf
4. [Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 13 de fevereiro de 2020;382\(7\):610–21.](#)
5. [Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 24 de março de 2022;386\(12\):1143–54.](#)
6. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance - Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies. [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta704>
7. [Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. 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.* junho de 2014;15\(7\):689–99.](#)
8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Trastuzumab deruxtecan. Disponível em <https://www.cadth.ca/trastuzumab-deruxtecan>.

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, LAUDO5), a parte autora possui diagnóstico de câncer de mama (CID 10: C50) com metástases ósseas, linfonodais e em sistema nervoso central desde 2018. Já foi tratada com anastrozol e trastuzumabe,

tamoxifeno e trastuzumabe, fulvestranto e trastuzumabe e paclitaxel, trastuzumabe e pertuzumabe até março de 2022 com progressão a todas essas linhas de tratamento. Atualmente apresenta progressão de doença em axila e em sistema nervoso central. Nesta situação, pleiteia em processo o tratamento com trastuzumabe-deruxtecana.

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres no Brasil e no mundo. 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 aproximadamente 80% (1,2).

As opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário e de possível acometimento axilar, radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia, hormonioterapia e anticorpos monoclonais). Na presença de metástases a doença é considerada incurável e o tratamento objetiva a melhora da qualidade de vida e o aumento da sobrevida, utilizando terapias que incluem quimioterapia, hormonioterapia, radioterapia terapia alvo (3). Além disso, pacientes com metástase(s) óssea(s) devem receber inibidores de osteólise, associado ao tratamento sistêmico. Já para pacientes com câncer de mama triplo-negativo, ou seja, aquelas que não apresentam receptores hormonais ou hiperexpressão de HER2, as opções terapêuticas se restringem à quimioterapia e radioterapia.