

Nota Técnica 98717

Data de conclusão: 04/10/2022 14:26:23

Paciente

Idade: 72 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: Juízo Federal da 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 98717

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: IV

Posologia: 1 frasco-ampola de 100mg + 1 frasco-ampola de 160mg, 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: -

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 Kadcyła® 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 21 de setembro 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 inglês concluiu 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 Kadcyla®, 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, resultados 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/s_u_btopicId/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: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - ATSTMED8 e Evento 10 - LAUDO7) descrevendo ser portadora de câncer de mama (CID10: C50.9) com metástases ósseas e diagnóstico em 2018. Possui perfil hormonal luminal B com superexpressão de HER2. Foi inicialmente tratada com quimioterapia (doxorubicina e ciclofosfamida) e posteriormente hormonioterapia (letrozol) e trastuzumabe. Em 2019 apresentou progressão local de doença com alteração em perfil hormonal, passando a não apresentar mais receptores hormonais, porém mantendo superexpressão HER2. Devido a essa progressão passou a realizar tratamento com capecitabina e trastuzumabe. Após nova progressão iniciou tratamento em um protocolo de pesquisa fazendo uso de trastuzumabe deruxtecan, porém apresentou progressão de doença em sistema nervoso central em junho de 2022 com necessidade de ressecção de lesão cerebelar em junho de 2022. Nessa situação pleiteia tratamento paliativo 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).