# Nota Técnica 188772

Data de conclusão: 28/12/2023 13:44:12

## Paciente

**Idade:** 43 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Porto Velho/RO

## Dados do Advogado do Autor

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

**Esfera/Órgão:** Justiça Estadual

**Vara/Serventia:** 1ª Vara de Fazenda Pública de Porto Velho

## Tecnologia 188772

**CID:** C50.0 - Neoplasia maligna do mamilo e aréola

**Diagnóstico:** Neoplasia maligna do mamilo e aréola

**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 ENTANSINA

**Via de administração:** uso endovenoso

**Posologia:** trastuzumabe entansina, uso endovenoso, 100mg, 2 frascos a cada 3 semanas, período indeterminado

**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 ENTANSINA

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** quimioterapia convencional

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

## Custo da Tecnologia

**Tecnologia:** TRASTUZUMABE ENTANSINA

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

**Tecnologia:** TRASTUZUMABE ENTANSINA

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** -

## Evidências e resultados esperados

**Tecnologia:** TRASTUZUMABE ENTANSINA

**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 (10).
O T-DM1 foi avaliado teve sua eficácia avaliada no estudo aberto, de fase III denominado EMILIA. Esse estudo randomizou 991 pacientes para o tratamento de segunda linha do câncer de mama avançado e em progressão após o uso de trastuzumabe com T-DM1 ou a combinação lapatinibe em associação com 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) a favor do tratamento com T-DM1. 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 diarréia (11).
O ensaio clínico TH3RESA, randomizou 602 pacientes com câncer de mama localmente avançado, recorrente ou metastático, irressecável, em uma proporção de 2:1 para receber T-DM1 ou uma terapia escolhida pelo médico (12,13). Todos os pacientes tiveram progressão em pelo menos dois regimes terapêuticos direcionados ao HER2 (com progressão em ambos os regimes contendo trastuzumabe e lapatinibe). A maioria dos pacientes designados para escolha do médico recebeu trastuzumabe em associação à quimioterapia citotóxica (68%). Comparados ao tratamento com a escolha do médico, os pacientes tratados com T-DM1 apresentaram melhora na sobrevida livre de progressão (mediana de 6,2 versus 3,3 meses; hazard ratio [HR] 0,53; IC95% de 0,42 a 0,66). Essa melhora na sobrevida livre de progressão foi observada tanto em relação aos pacientes expostos ao trastuzumabe como nos não expostos quando avaliamos o grupo randomizado para a escolha do médico. Também houve melhora na sobrevida global (mediana de 22,7 versus 15,8 meses; HR 0,68, IC95% de 0,54 a 0,85). Além disso, o tratamento com T-DM1 não foi associado a um aumento na incidência de eventos adversos graves (grau 3/4).

| Item | Descrição | Quantidade | Valor unitário | Valor Total |
|---|---|---|---|---|
| TRASTUZUMABE ENTANSINA | 100 MG PO LIOF34 SOL INJ IV CT FA VD AMB | | R$ 7.001,20 | R$ 238.040,80 |

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) em Rondônia (ICMS 17,5%). O PMVG é o resultado da aplicação

do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

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 novembro de 2023, e considerando a prescrição médica, foi construída a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.
Um estudo de custo-efetividade avaliou o tratamento com T-DM1 em 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 (14). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) 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.
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 em relação ao tratamento com lapatinibe e capecitabina para o cenário de segunda linha de tratamento (15). 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 um desconto confidencial de preço, 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, considerando 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 nesse sistema de saúde.
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 (16).
A Conitec emitiu relatório preliminar em maio de 2022. Como parte da análise, foi construído um modelo de sobrevida particionada para a comparação de trastuzumabe entansina versus quimioterapia ou trastuzumabe em associação com quimioterapia em pacientes com câncer de mama HER2 positivo metastático ou localmente avançado irressecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano (8). No cenário principal em que foi empregado, 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, resultando 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$ 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 em associação com quimioterapia.
Os membros da CONITEC, em sua 110ª reunião ordinária de 06 de julho de 2022, deliberaram por maioria simples pela recomendação de não incorporação do trastuzumabe entansina para o tratamento de pacientes com câncer de mama HER2 positivo metastático ou localmente avançado e irressecável que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano (8).

**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 ao tratamento com lapatinibe e capecitabina.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não Recomendada

## Conclusão

**Tecnologia:** TRASTUZUMABE ENTANSINA

**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 da 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. INCA. Estimativa 2020 - Incidência de câncer no Brasil [Internet]. 2019 [citado 7 de março de 2023]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology—Breast Cancer (version 2.2023). [Internet]. 2023. Disponível em:

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
3. Schott A. Systemic treatment for HER2-positive metastatic breast cancer. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2023;
4. McAndrew NP, Finn RS. Management of ER positive metastatic breast cancer. Em Elsevier; 2020.
5. Tolaney SM, Krop IE. Mechanisms of trastuzumab resistance in breast cancer. Anticancer Agents Med Chem. março de 2009;9(3):348–55.
6. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de setembro de 2018;36(26):2736–40.
7. Reinert T, Cruz M, Barrios CH. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - Mama: Doença Metastática. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; 2020.
8. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação: Trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irressecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220912_relatorio_752_t-dm1_metastatico.pdf
9. 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 [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/16/Portaria-Conjunta-n-19--PCDT-Carcinoma-de-Mama.pdf
10. Ado-trastuzumab emtansine: Drug information - UpToDate [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. [citado 3 de março de 2023]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/ado-trastuzumab-emtansine-drug-information
11. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 8 de novembro de 2012;367(19):1783–91.
12. 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.
13. Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. junho de 2017;18(6):743–54.
14. 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 Res Treat. outubro de 2016;159(3):565–73.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive advanced breast cancer after trastuzumab and a taxane. Technology appraisal guidance [TA458]. [Internet]. 2017. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta458/chapter/1-Recommendations.
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Trastuzumab emtansine for Metastatic Breast Cancer – Details (pCODR 10024) [Internet]. 2014. Disponível em: https://www.cadth.ca/kisqali-fulvestrant-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details

**NatJus Responsável:** RO - Rondônia

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Trata-se de paciente de 43 anos de idade portadora de carcinoma ductal invasivo da mama direita com metástases em mama, fígado, osso e linfonodos, com diagnóstico em 2021. Tem receptores hormonais e HER2 positivos. Realizou salpingooforectomia bilateral e tratamento quimioterápico com docetaxel, trastuzumabe e pertuzumabe e posteriormente anastrozol, com progressão de doença em sistema nervoso central e na mama direita em fevereiro de 2023. Realizou tratamento com capecitabina e foi submetida a craniectomia com ressecção de lesão cerebelar, seguida de radioterapia, em abril deste ano; em setembro, foi suspensa capecitabina por eventos adversos e progressão de doença mamária e hepática. Neste contexto, pleiteia tratamento paliativo com trastuzumabe entansina.

O câncer de mama é o segundo tipo de neoplasia mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil, ficando atrás apenas do câncer de pele não melanoma. Apenas no ano de 2020, estimou-se a ocorrência de 66.280 casos novos de câncer da mama no Brasil. É considerado um câncer de bom prognóstico, quando diagnosticado e tratado precocemente. No entanto, quando diagnosticado em estágios avançados, com metástases sistêmicas, é considerado como incurável. O câncer de mama tem seu comportamento e tratamento definidos pela localização, características histopatológicas e imunohistoquímicas do tumor, 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).
As opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, linfonodos regionais e, em casos selecionados, das metástases; radioterapia; hormonioterapia; quimioterapia; e tratamento com drogas alvo tais como anticorpos monoclonais (2). O tratamento sistêmico pode ser prévio (também dito neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). Quando o status do HER-2 tumoral é categorizado como positivo está indicada a terapia direcionada a esse alvo. Em mulheres com câncer de mama metastático HER2-positivo, o tratamento objetiva a melhora da qualidade de vida e o aumento da sobrevida, usando terapias que incluem quimioterapia, hormonioterapia e medicações alvo (3,4).
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 (5). Nestes casos de falha ao tratamento de primeira linha tendo como alvo o receptor 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 (6).
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 (7). 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 (8).