

NOTA TÉCNICA Nº 216/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 3ª Vara Federal de Franca – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5002522-15.2022.4.03.6113
- 1.4. Data da Solicitação: 24/01/2023
- 1.5. Data da Resposta: 01/02/2023

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 11/02/1983 – 39 anos
- 2.2. Sexo: feminino
- 2.3. Cidade/UF: Franca/SP
- 2.4. Histórico da doença: Câncer primário de mama metastático – CID C79

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: medicamento

Transtuzumabe Deruxtecana

- 4.3. Registro na ANVISA: 1010005520048
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: não há uma lista específica de medicamentos, pois o cuidado ao paciente deve ser realizado nas Unidades ou Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONS ou CACONS) em parceria com Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Tais estabelecimentos de saúde devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, tais como: diagnóstico, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte, cuidados paliativos e tratamento. O fornecimento de medicamentos é realizado via autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. A tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independente de esquema terapêutico utilizado (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/inicio.jsp>). Assim, compete aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia (público ou privado, com ou sem

fins lucrativos) o planejamento de incorporação e fornecimento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição.

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: Não

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: TRASTUZUMABE DERUXTECANA

4.7.2. Laboratório: DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA.

4.7.3. Marca comercial: ENHERTU

4.7.3. Apresentação: 100 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD AMB

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 12.343,02

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: não disponível

4.8. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CEMED.

Referência janeiro de 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.9. Recomendações da CONITEC: não avaliado.

5. Discussão e Conclusão

5.1. 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 consequentemente clivada por meio de enzimas lisossomais em células cancerígenas. Essa clivagem libera o inibidor da topoisomerase I, que atua causando danos ao DNA levando a morte celular por apoptose.

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. 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. 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 trastuzumabederuxtecana 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, 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-câncer (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.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Taxa de resposta de cerca de 60% em um ano e questionável ganho de sobrevida livre de progressão.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

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.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(X) NÃO

5.5. 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. http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama_PORTARIACONJUNTA-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. <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.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP