

# Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Maio 2022

**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.**

Brasília –DF

2022

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

## MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

**Quadro 1-** Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Descrição</b>
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

1. APRESENTAÇÃO .....	Erro! Indicador não definido.
2. CONFLITOS DE INTERESSE .....	1
3. RESUMO EXECUTIVO .....	2
4. INTRODUÇÃO .....	4
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	10
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	12
7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia .....	12
7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	13
7.3 Qualidade geral das evidências (GRADE) .....	14
7.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis .....	15
8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	16
8.1 Avaliação econômica .....	16
8.2 Impacto orçamentário .....	19
9. ACEITABILIDADE .....	22
10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE .....	21
11. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	22
12. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	24
13. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	25
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	Erro! Indicador não definido.
15. REFERÊNCIAS .....	27
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS .....	32
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	63
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	87

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação do trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Defensoria Pública da União em João Pessoa / Paraíba.

Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia/efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano, na perspectiva do SUS.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Trastuzumabe entansina (T- DM1) (Kadcyla®)

**Indicação:** Trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irreseccável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano

**Demandante:** Defensoria Pública da União em João Pessoa / Paraíba

**Introdução:** O câncer de mama metastático é uma condição incurável. A sobrevida mediana de uma paciente com doença metastática é de aproximadamente dois anos, mas o comportamento entre indivíduos acometidos é altamente heterogêneo. Cerca de 20% das pacientes com câncer de mama invasivo apresentam amplificação do oncogene HER2. A terapia consiste em palição para alívio dos sintomas e aumento da sobrevida. A sobrevida diminui muito se os pacientes desenvolverem metástases à distância. A taxa de sobrevida relativa geral em 5 anos é de 99% para doenças localizadas e 86% para doenças regionais, que cai para 27% para doenças em estágio avançado. Nestes casos de fracasso do tratamento de primeira linha alvo-HER2 e progressão durante ou após a terapia com TRAST/TAX, as evidências recomendam uma segunda linha de tratamento, também baseada em terapia HER2-alvo, combinada à quimioterapia, ou em combinação de duas terapias alvo-HER2. O trastuzumabe entansina (T-DM1) combina um anticorpo direcionado ao HER2 com uma droga anti-microtúbulos com resultados positivos nos estudos na melhora de sobrevida global e sobrevida livre de progressão para pacientes com HER 2 positivo metastático ou localmente avançado irreseccável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano.

**Pergunta:** O uso de trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irreseccável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano é eficaz e seguro?

**Evidências clínicas:** Foi realizada revisão sistemática da literatura e foram selecionados dois ensaios clínicos randomizados, EMILIA e TH3RESA, suas análises interinas que avaliaram o TDM-1 frente a outras terapias para os desfechos de eficácia (Sobrevida global e sobrevida livre de progressão) e segurança (eventos adversos). Foi incluída uma metanálise em rede, Paracha e colaboradores, que avaliou o T-DM1 com múltiplos tratamentos. Todos os estudos mostraram melhor SG e SLP para pacientes em uso de T-DM1 com eventos adversos aceitáveis para a tecnologia proposta.

**Avaliação econômica:** 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 irreseccável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano. O modelo foi composto por três estados de saúde: livre de progressão, pós-progressão e morte. No cenário principal (quimioterapia), 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. Um dos cenários alternativos avaliados nas

análises de sensibilidade (emprego dos limites superiores dos intervalos de credibilidade dos HR da comparação entre trastuzumabe entansina e trastuzumabe + quimioterapia) estimou que poderia haver dominância pelo comparador; contudo, esta alternativa parece ser improvável de acordo com os resultados da análise de sensibilidade probabilística. É importante ponderar na interpretação dos resultados que se trata de um medicamento utilizado em fim de vida, em um estágio da doença com alta mortalidade e debilitante. Também 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.

**Análise de impacto orçamentário:** Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário com a incorporação do trastuzumabe entansina em monoterapia em alternativa ao trastuzumabe + quimioterapia em caso de falha à primeira-linha em pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irressecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano. O cálculo da população elegível foi baseado em dados do SIASUS e na taxa de pacientes que progridem após 1 ano de tratamento com trastuzumabe + taxano em primeira-linha de acordo com o ECR MARIANNE. Desta forma, foi estimado o tratamento de, em média, 581 pacientes-ano. Ao longo de 5 anos, foi estimado um impacto de R\$ R\$ 483.110.715 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, quando considerado PMVG 18%. O impacto calculado com base em todos os cenários, que resultou no menor valor foi quando utilizada o PMGV de 0% para a compra do trastuzumabe entansina. Este é um ponto limitante da análise, pois a difusão da tecnologia é desconhecida.

**Recomendações internacionais:** O NICE publicou a recomendação favorável de T-DM1 para o tratamento em monoterapia de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano. O trastuzumabe entansina foi recomendado pelo NICE apenas se a empresa fornecer o desconto acordado no esquema de acesso ao paciente.

O CADTH publicou em 2014 um relatório recomendando o trastuzumabe entansina como opção farmacológica para o tratamento do câncer de mama metastático HER2 positivo previamente tratado com trastuzumabe e um taxano, desde que o custo do medicamento fosse reduzido pelo fabricante a um nível aceitável.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Para a população em análise, foram detectadas as seguintes tecnologias: alpelisibe, atezolizumabe, margetuximabe, palbociclibe, trastuzumabe deruxtecana, trastuzumabe duocarmazina e tucatinibe. Destas, apenas o trastuzumabe deruxtecana está registrado na Anvisa e demais agências, o margetuximabe está registrado apenas no FDA e o tucatinibe possui registro nas agências EMA e FDA.

**Considerações Finais:** Este parecer mostrou que a eficácia e segurança do trastuzumabe entansina foi superior em relação aos comparadores avaliados nos estudos incluídos neste parecer. Para concluir sobre o papel do T-DM1 no cenário metastático faz-se importante ressaltar que o tratamento padrão ouro atual prevê uso de anticorpo monoclonal (Trastuzumabe com ou sem Pertuzumabe) associado à quimioterapia. A qualidade dos resultados é boa. Os estudos são de boa qualidade metodológica e as análises foram bem conduzidas pelos autores. Portanto, a droga em questão se

apresenta como uma importante opção no manejo das pacientes que evoluirão com progressão de doença em linhas subsequentes proporcionando maior sobrevida global para uma doença de tratamento paliativo.

**Perspectiva do Paciente:** A Chamada Pública de número 62/2021 foi aberta de 16/12/2021 a 2/1/2022 e nove pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de sorteio em plataforma on-line, gravado e enviado a todos os inscritos. A participante, que apresenta o câncer de mama HER2-positivo metastático, relatou que após o tratamento com o trastuzumabe entansina percebeu o controle da doença e da metástase, crescimento do cabelo, redução de enjoos, fadiga e cansaço, ausência de internações hospitalares, aumento da expectativa de vida e melhora da qualidade de vida.

**Recomendação Preliminar:** Diante do exposto, os membros da Conitec, em sua 108ª reunião ordinária, realizada no dia 04 maio de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de Trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irrissecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano. Considerou-se após apreciação inicial que o custo da tecnologia é substancialmente elevado com alto impacto orçamentário.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer de mama (CM) é um problema mundial de saúde pública e se destaca por ser o tipo de câncer que mais atinge mulheres, tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento, apresentando altas taxas de incidência bem como de mortalidade (1,2). A incidência tem aumentado de forma expressiva em países da Ásia, África e América do Sul em decorrência do envelhecimento da população (3, 4). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2018, 627.000 mulheres morreram de CM em todo o mundo (5). No Brasil, o número total de novos diagnósticos ao ano chega a 60.000, resultando em uma taxa de incidência de 60/100.000 habitantes (6). Em 2017, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) reportou 16.724 mortes em mulheres devido ao CM (7). No ano de 2018, o Brasil foi o quarto país com a maior incidência em CM e o quinto em mortalidade. Estima-se que a incidência de câncer de mama entre as brasileiras nos próximos 20 anos terá um aumento de 47% (7).

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. A sobrevida média após cinco anos do diagnóstico, na população de países desenvolvidos, tem aumentado, ficando em cerca de 80%. (8) Os melhores resultados em sobrevida em países desenvolvidos estão relacionados principalmente ao diagnóstico precoce por mamografia (MMG), sendo este exame um método eficaz de rastreamento populacional, quando indicado nas faixa etária e periodicidade adequadas, e à evolução dos tratamentos adjuvantes. (8) A idade é o principal fator de risco para o câncer de mama feminino. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos e, posteriormente, esse aumento ocorre de forma mais lenta. Outros fatores de risco estabelecidos incluem aqueles relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal), história familiar de câncer da mama, alta densidade do tecido mamário, obesidade, urbanização e elevação do status socioeconômico, entre outros. (8)

O câncer de mama tem seu prognóstico e tratamento definidos pela localização, idade de apresentação e estadiamento, e ainda fatores de risco que levam em consideração critérios histopatológicos, biológicos e, mais recentemente, moleculares e genéticos (8).

Para a tomada de decisão terapêutica é importante considerar os fatores prognósticos que são estabelecidos com base nas características biológicas do tumor (subtipos) e estadiamento da doença. A expressão do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2 - do inglês human epidermal growth factor receptor-2) (9, 10) confere ao CM HER2-positivo um dos subtipos de CM associado a um alto grau de agressividade e recorrência, bem como à resistência ao tratamento e altas taxas de mortalidade, quando não tratado com terapia anti HER2- positivo adequada (11).

#### Subtipos de Câncer de Mama

O câncer de mama, em geral, pode ser dividido em três subgrupos biológicos, cada um dos quais tem uma influência direta nas escolhas de tratamento: aqueles que expressam o receptor de estrogênio (RE); aqueles que expressam o

receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2); e aqueles que não expressam nenhum destes, nem o receptor de progesterona (triplo-negativo)(5,7) . Embora seja improvável que o câncer de mama metastático seja curado, tem havido melhorias significativas na sobrevida devido à disponibilidade de terapias sistêmicas mais eficazes, incluindo terapia endócrina no tratamento de doenças sensíveis aos hormônios(5,7).

Com base na histologia, o CM pode ser categorizado em carcinoma in situ ou carcinoma invasivo (9). A graduação histológica é amplamente utilizada como fator prognóstico (9).

O CM é agrupado em quatro subtipos, dependendo dos biomarcadores hormonais e a presença ou ausência de amplificação na expressão de HER2 (10):

- HER2 superexpresso: negativos para RE e RP (RE-, RP-), com amplificação HER2;
- Luminal A: RE- e/ou positivo para RP (RP+), sem amplificação HER2;
- Luminal B: RE- e/ou RP+, com amplificação HER2 ou outros;
- Triplo negativo/de camada basal: ER- e PR-, sem amplificação HER2.

Estes subtipos também apresentam prognósticos e nível de diferenciação celular diferentes assim como diferentes padrões de resposta aos tratamentos.

#### Subtipo HER2 positivo

O HER2 é observada aproximadamente 15 a 20% dos cânceres de mama invasivos primários. (4,11) Os tumores são considerados HER2 positivos (HER2+) quando apresentam resultados de grau 3+ ao exame de imunohistoquímica, os quais são comprovados pela hibridização in situ por fluorescência, por sua vez há tumores que não apresentam superexpressão do gene HER2 (HER2-). O status de HER2 indica a probabilidade de resposta a certos agentes quimioterapêuticos, contribui para determinar o prognóstico da paciente e identifica as mulheres que podem responder ao tratamento com trastuzumabe, assim, os procedimentos empregados para determinação do status de HER2 devem ser confiáveis e rigorosos(12,13,14) .\_Estes tumores estão associados à um menor nível de diferenciação celular, alta taxa de proliferação, possível envolvimento de linfonodos e um certo grau de insensibilidade a certos tipos de quimioterapia o que torna esse subtipo tumoral mais agressivo, com maiores taxas de recorrência e morte se não tratado adequadamente (15). Aproximadamente metade dos tumores HER2-positivo são também RH+ (16).

#### **Classificação de Risco**

Conforme critérios de risco de recorrência, classifica-se o câncer de mama como de baixo, intermediário e alto risco. Esta classificação pode orientar a indicação de quimioterapia adjuvante; quanto maior o risco de recorrência, maior deverá ser o benefício do tratamento. (8)

**Quadro 1:** Classificação de risco do CM.

Risco	Crítérios
Baixo	<p>Linfonodo negativo e todos os seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pT até 2 cm;</li> <li>- Grau 1;</li> <li>- RE ou RP positivo;</li> <li>- <i>HER2</i>-negativo;</li> <li>- Subtipo molecular luminal A; e</li> <li>- Idade igual ou acima de 35 anos.</li> </ul>
Intermediário	<p>Linfonodo negativo e pelo menos um dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pT maior que 2 cm;</li> <li>- Grau 2 - 3;</li> <li>- RE ou RP negativos;</li> <li>- Subtipo Molecular Luminal B (<i>HER2</i>-negativo);</li> <li>- Idade abaixo de 35 anos; ou</li> <li>- 1 a 3 linfonodos positivos se RH positivo.</li> </ul>
Alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 ou mais linfonodos positivos; ou</li> <li>- Linfonodo negativo com RE e RP negativos, T maior que 2 cm e <i>HER2</i>-negativo; ou</li> <li>- Linfonodo negativo, T maior que 1cm e <i>HER2</i>-positivo.</li> </ul>

Fonte: Diretrizes e diagnósticos terapêuticos 2019 (8)

Além do subtipos de CM, a classificação de risco do tumor está relacionada ao estadiamento da doença , sendo que o prognóstico e tratamento costumam ser definidos a partir destas classificações (8). Um dos métodos mais utilizados para o estadiamento da doença está baseado no método Tumor-Nódulo-Metástase (TNM), da American Joint Committee on Cancer (AJCC).

### Estadiamento

O objetivo do estadiamento é classificar a doença de acordo com sua extensão locorregional e a distância, estabelecendo padrões que orientam o tratamento e o prognóstico dos casos(8) . A classificação TNM para câncer de mama pode ser observado no Quadro 2.

**Quadro 2:** Estadiamento do câncer de mama

<b>Estadio</b>	<b>TNM</b>
0	TisN0M0
IA	T1N0M0
IB	T0N1miM0, T1N1mi M0
IIA	T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0
IIB	T2N1M0, T3N0M0
IIIA	T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0
IIIB	T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0
IIIC	Qualquer T N3M0
IV	Qualquer T Qualquer N M1

Fonte: Diretrizes diagnósticas e terapêuticas de câncer de mama,2019

O CM HER2-positivo tem pior prognóstico e está associado à maior agressividade quando não tratado com terapia anti HER2 positiva adequada (11). Um estudo (17) mostrou que pacientes HER2-positivo sem tratamento adjuvante com trastuzumabe e quimioterapia e com tumores < 1cm possuem alto risco de recorrência, ainda que em estágios iniciais (T1abN0M0); e as taxas de sobrevida de 5 anos nestes pacientes foram de aproximadamente 77% vs 94% em pacientes HER2-negativo (17). Neste mesmo estudo, pacientes HER2-positivo apresentaram taxa de recorrência 5,09 vezes mais altas e taxa de ocorrência de metástase distante aos cinco anos quase 7,81 vezes mais altas quando comparados a pacientes RH+ (17). O estudo brasileiro AMAZONA (18), observacional, retrospectivo, realizado com dados coletados de pacientes provenientes do Sistema Único de Saúde e da Saúde Suplementar brasileira entre 2008 e 2009 mostrou que, dos 4912 pacientes estudados, 32,3% eram HER2-positivo entre os estádios I-III. O estudo também mostrou que pacientes com subtipos HER2-positivo e Triplo Negativo possuem os piores prognósticos, a depender do estadio da doença. Para o estadio III, o subtipo triplo negativo teve a pior sobrevida global em 5 anos (56.1%) seguido do subtipo HER2-positivo, cuja a taxa de sobrevida global de 5 anos foi 64.1% (18).

### Doença Metastática e Recidiva

O CA de mama metastático é definido como a presença de doença que acomete outros sítios além da mama, da parede torácica e das cadeias regionais homolaterais de drenagem linfática. Sabe-se que a disseminação da doença metastática

pode ocorrer através da via linfática, via sanguínea ou por extensão direta. Mesmo sem a perspectiva de cura, uma boa parte das pacientes consegue com o tratamento sistêmico uma sobrevida prolongada. A sobrevida mediana de uma paciente com doença metastática é de aproximadamente 2 anos, mas pode variar, dependendo da localização da(s) metástase(s), de poucos meses a muitos anos. A terapia consiste em palição para alívio dos sintomas e aumento da sobrevida. A sobrevida diminui muito se os pacientes desenvolverem metástases à distância. A taxa de sobrevida relativa geral em 5 anos é de 99% para doenças localizadas e 86% para doenças regionais, que cai para 27% para doenças em estágio avançado. (8)

Embora o trastuzumabe seja considerado disruptivo no tratamento de CM HER2 positivo inicial, em estudo publicado por Tripathy D, et al. (19) mais da metade das pacientes que progridem para o estadio metastático (54%) são devido à recidiva do câncer de mama inicial. Mesmo quando tratadas as taxas de sobrevida livre de doença das pacientes em 11 anos não passa de 69,3%, de acordo com o estudo HERA, tendo em vista o perfil agressivo da doença (20). Ainda, segundo estudo publicado por Perez EA, et al. a maioria dos óbitos após o tratamento adjuvante com trastuzumabe são devido à recorrência (21).

#### Tratamento recomendado no CM Metastático ou localmente avançado irressecável

Inexiste um consenso mundial sobre a melhor conduta terapêutica para pacientes com câncer de mama avançado (metastático ou recidivado), e também não há diretrizes que definam um tratamento específico. Contudo existem conceitos importantes para a seleção da melhor conduta terapêutica de acordo com cada situação. Essa seleção depende de vários fatores que incluem as características do paciente e do tumor, a localização da(s) metástases(s), a agressividade da doença, a resposta às terapias anteriores, o tempo desde a última exposição quimioterápica (inclusive hormonioterápica), os agentes antineoplásicos usados no passado e as suas doses cumulativas. A disponibilidade e a aprovação de vários antineoplásicos, juntamente com a heterogeneidade regional, diversificam ainda mais os padrões de tratamento em várias partes do mundo. Ao selecionar a terapia, o médico também deve considerar os aspectos práticos, tais como a necessidade de hospitalização ou logística do atendimento ambulatorial, disponibilidade de medicamentos orais, efeitos adversos dos antineoplásicos e a vontade do paciente para cumprir o esquema quimioterápico selecionado (8).

Embora o trastuzumabe, em combinação com quimioterapia, seja considerado o tratamento de primeira linha padrão para os cuidados de pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo, aproximadamente 15% dos pacientes terão a progressão da doença após a terapia com trastuzumabe adjuvante. Nestes casos de fracasso do tratamento de primeira linha alvo-HER2 e progressão durante ou após a terapia com TRAST/TAX, as evidências recomendam uma segunda linha de tratamento, também baseada em terapia HER2-alvo, combinada à quimioterapia, ou em combinação de duas terapias alvo-HER2. Como tratamento de segunda linha baseada em terapia alvo-HER2 são oferecidas alternativas de anticorpos monoclonais como trastuzumabe, lapatinibe, e pertuzumabe, isolados ou em combinação a quimioterapia. Neste cenário, o anticorpo-fármaco trastuzumabe entansina (T-DM1 ou ado-trastuzumabe entansina) tem se mostrado

efetivo sobre os demais em relação ao tempo livre de progressão, sobrevida global e menor toxicidade. Os agentes terapêuticos de escolha para o tratamento de primeira linha do câncer de mama metastático HER2-positivo são o trastuzumabe, e ou o pertuzumabe, isolados ou em combinação, associados à quimioterapia com taxanos, e o T-DM1 é indicado para tratamento de segunda linha. No cenário de terceira linha, os clínicos devem oferecer outras combinações de terapia alvo-HER2 ou T-DM1 (se não for previamente administrada), que pode ser o pertuzumabe, caso o paciente ainda não tenha recebido anteriormente (8).

A Conitec deliberou sobre o uso de everolimo, não recomendando a sua incorporação no SUS. O uso de trastuzumabe foi recomendado para incorporação para o tratamento do câncer de mama HER2+ metastático em primeira linha de tratamento, conforme Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama do Ministério da Saúde (DDT), ficando nestas Diretrizes preconizada, em uso isolado ou associado, para a quimioterapia paliativa de 1ª linha de pacientes com carcinoma de mama com superexpressão de HER2 (em exame de IHQ com resultado de duas cruzes confirmado por técnica molecular ou de três cruzes) e metástase(s) visceral(ais) que não exclusivamente cerebral(8). No Sistema Único de Saúde para segunda linha é preconizado, conforme DDT, esquemas de quimioterapia. O uso de trastuzumabe associado a quimioterapia ocorre em hospitais com protocolos próprios e a aquisição do trastuzumabe é feita de forma independente. (8).

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O trastuzumabe entansina é um conjugado anticorpo-fármaco que contém trastuzumabe, um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, produzido através de cultura em suspensão de células de mamífero (ovário de Hamster chinês), ligado covalentemente a DM1, um inibidor dos microtúbulos, através do ligando tioéter estável MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1- carboxilato). É um medicamento que resulta da conjugação (associação) de trastuzumabe, um anticorpo (imunoglobulina que imita a IgG humana) contra a proteína HER2, com a entansina (DM1), um fármaco que inibe uma proteína fundamental para a multiplicação das células. Outras informações de bula sobre o trastuzumabe entansina estão listadas no **quadro 3**.

**Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.**

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Trastuzumabe entansina (T –DM1)

<b>Nome comercial</b>	Kadcyla®
<b>Apresentação</b>	Kadcyla® (T-DM1) 100 mg e 160 mg. Pó liofilizado para solução injetável. Cada embalagem contém um frasco-ampola de uso único com 100 mg ou 160 mg de pó liofilizado de trastuzumabe entansina para solução injetável para infusão via intravenosa após reconstituição e diluição
<b>Detentor do registro</b>	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A
<b>Fabricante</b>	Fabricado por Patheon Manufacturing Services, LLC, Greenville, Estados Unidos da América ou por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Câncer de mama inicial: Kadcyla® é indicado em monoterapia para o tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em estágio inicial que apresentam doença residual invasiva após o tratamento neoadjuvante baseado em taxano e trastuzumabe.</li> <li>• Câncer de mama metastático: Kadcyla® é indicado em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado não ressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano.</li> </ul> <p>Os pacientes tratados com T-DM1 devem apresentar tumores HER2-positivo, definidos como um escore de 3+ pela IHQ ou uma razão &gt; ou = 2,0 por hibridização in situ (ISH) ou FISH (hibridização in situ por fluorescência) em um teste validado.</p>
<b>Indicação proposta</b>	Monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	<p>A dose máxima recomendada de T-DM1 é de 3,6 mg/kg, administrada em infusão intravenosa, a cada 3 semanas (ciclo de 21 dias). Pacientes com câncer de mama inicial devem receber tratamento por um total de 14 ciclos. O medicamento não deve ser administrado em doses maiores que essa quantidade. O manejo de eventos adversos sintomáticos pode exigir interrupção temporária, redução de dose ou descontinuação de tratamento com T-DM1. A dose de T-DM1 não deve ser reescalada depois de ter sido feita uma redução de dose.</p> <p>O T-DM1 deve ser administrado por infusão intravenosa (IV) e precisa ser reconstituído e diluído por um profissional de saúde. Não deve ser administrado como injeção intravenosa direta ou em bolus. A dose inicial deve ser administrada na forma de infusão intravenosa durante 90 minutos. Os pacientes devem ser observados durante a infusão e por, pelo menos, 90 minutos depois da dose inicial para verificar o eventual aparecimento de febre, calafrios ou outras reações relacionadas à infusão. O local de infusão deve ser monitorado cuidadosamente para verificar possível infiltração subcutânea durante a administração da droga. Se as primeiras infusões forem bem toleradas, as doses subsequentes de T-DM1 podem ser administradas em infusões de 30 minutos e os pacientes devem ser observados durante as infusões e por, pelo menos, 30 minutos depois delas. A velocidade de infusão de T-DM1 deve ser diminuída ou interrompida se o paciente desenvolver sintomas relacionados à infusão. Descontinue T-DM1 na presença de reações à infusão potencialmente fatais.</p>

**Preços unitários propostos**

Considerando as informações da Lista da CMED, (novembro de 2021), o PF 18% (Lista negativa) para apresentação de 160 mg é de R\$12.276,54 e o PF 18% de R\$7.672,84 se refere à apresentação de 100 mg. O PMVG 18% para a apresentação de 160 mg é R\$9.633,40 e para a apresentação de 100 mg é de R\$6.020,88.

Fonte: Bula do medicamento Kadcyła® aprovada pela Anvisa (22).

**Contraindicações:** Kadcyła® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a trastuzumabe entansina ou a qualquer um dos excipientes contidos no medicamento.

**Cuidados e Precauções:** As reações relacionadas à infusão de (Trastuzumabe entansina) Kadcyła® são caracterizadas por um ou mais dos seguintes sintomas: rubor, calafrios, febre, falta de ar, queda da pressão arterial, chiado no peito, espasmo dos brônquios e pulso acelerado. Em geral, esses sintomas não são intensos. Na maioria dos casos, as reações desaparecem depois de algumas horas ou dias depois da infusão.

Em estudos clínicos com trastuzumabe entansina (Kadcyła®), foram encontrados casos de pneumopatia intersticial e pneumonite. Alterações do fígado podem aparecer principalmente na forma de aumentos de transaminases (enzimas produzidas pelo fígado) em exames de sangue, sem que apareçam sintomas. O tratamento com Trastuzumabe entansina (Kadcyła®) aumenta o risco de desenvolver mau funcionamento do ventrículo esquerdo do coração. Quando o funcionamento fica muito prejudicado, existe o risco de aparecer insuficiência cardíaca congestiva. Casos de eventos hemorrágicos foram reportados com (trastuzumabe entansina) Kadcyła®. Alguns desses eventos hemorrágicos resultaram em óbito. Pacientes também podem apresentar trombocitopenia e neuropatia periférica.

**Reações adversas:** As reações adversas mais comuns observadas com Kadcyła® no estudo clínico (frequência > 25%) foram fadiga, náusea, aumento das transaminases, dor musculoesquelética, hemorragia, trombocitopenia, cefaleia, neuropatia periférica e artralgia. As reações adversas Grau ≥ 3 e frequência > 2% foram trombocitopenia e hipertensão.

### Preço disponível para a tecnologia

#### Quadro 4 – Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia

Apresentação	Preço PMVG 18%	Preço proposto pelo fabricante do Trastuzumabe entansina (Kadcyła®)
Trastuzumabe entansina Frasco de 100 mg	R\$6.020,88(R\$ 60,21/mg)	R\$ 4.820,00(R\$ 48,62)
Trastuzumabe entansina Frasco de 160mg	R\$9.633,40(R\$ 60,21/mg)	R\$ 7.779,20 (R\$ 48,62)

Fontes: \*Tabela CMED. Acesso em 02/03/2022 (23)

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Foram analisadas as evidências científicas sobre eficácia e segurança do trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2- positivo metastático ou localmente avançado irrissecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano, visando avaliar a possibilidade de sua incorporação no SUS comparado ao tratamento padrão com quimioterapia conforme DDT e um cenário de trastuzumabe + quimioterapia.

Foram elencados os desfechos que podem ser considerados clinicamente relevantes e priorizadas medidas objetivas para os desfechos. Optou-se pela inclusão apenas de Revisões Sistemáticas com ou sem metanálises e ECRs por serem as melhores evidências disponíveis que avaliaram o Trastuzumabe entansina para a indicação proposta.

### 6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

**Quadro 5:** Desfechos de eficácia

Estudo/Desenho do estudo/Origem	Principais resultados
<b>Verma S et al, 2012 (24)</b> <b>EMILIA</b> <b>ECR</b>	A mediana da SLP foi de 9,6 meses para T-DM1 versus 6,4 meses para o controle (HR para progressão ou morte por qualquer causa, 0,65; IC95%, 0,55 a 0,77; P <0,001) A mediana de SG na segunda análise interina foi de 30,9 meses para T-DM1 vs. 25,1 meses; HR para morte por qualquer causa:0,68; IC95%, 0,55 a 0,85; P<0,001). A taxa de resposta foi maior com T-DM1 (43,6%, vs. 30,8% com lapatinibe mais capecitabina; P<0,001);
<b>Diéras V et al, 2017 (25)</b> <b>EMILIA</b> <b>ECR</b>	A mediana da SG foi maior com trastuzumabe entansina do que com o controle: (29,9 meses [IC 95% 26,3–34,1] vs 25.9 meses [IC 95% 22.7–28.3];  HR 0,75 [IC 95% 0,64–0,88]). 136 (27%) de 496 pacientes cruzaram do controle para trastuzumabe entansina após a segunda análise de sobrevida global provisória (duração mediana de acompanhamento 24.1 meses [IQR 19.5–26.1]).
<b>Krop IE, 2014 (26)</b> <b>TH3RESA Trial</b>	A SLP melhorou significativamente com trastuzumabe entansina em comparação com a escolha do médico (mediana de 6,2 meses [IC 95% 5.59–6.87] vs 3,3 meses [2.89–4.14]; [HR] 0,528 [0,422–0,661]; p<0,0001). A SG mostrou uma tendência favorável ao trastuzumabe entansina (HR estratificado 0,552 [IC 95% 0,369–0,826]; P=0.0034)
<b>Krop IE, 2017 (27)</b> <b>TH3RESA Trial</b>	A SG foi significativamente maior com trastuzumabe entansina versus tratamento de escolha do médico (mediana 22,7 meses [IC 95% 19,4–27,5] vs 15,8 meses [13,5–18,7]; HR 0,68 [IC 95% 0,54–0,85]; p=0.0007). Nove (2%) no grupo T-DM1 (dos quais três foram considerados relacionados ao tratamento).

<b>Paracha N,2020 (28)</b> <b>Metanálise em rede</b>	<p>Os resultados de SG favoreceram o T-DM1 em relação aos comparadores aprovados: (HR) (intervalo de credibilidade de 95% [95% CrI]) vs Cap 0,68 (0,39, 1,10), LapCap 0,76 (0,51, 1,07), TrasCap 0,78 (0,44, 1,19).</p> <p>As tendências de SLP favoreceram T-DM1 em relação a todos os outros tratamentos: HR (95% CrI) vs Cap 0,38 (0,19, 0,74), LapCap 0,65 (0,40, 1,10), TrasCap 0,62 (0,34, 1,18);</p>
---	---

## 6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

### Quadro 6: Desfechos de segurança

Estudo/Desenho do estudo/Origem	Principais resultados
<b>Verma S et al, 2012 (24)</b>  <b>EMILIA</b>	<p>As taxas de eventos adversos de grau 3 ou superior foram maiores com lapatinibe mais capecitabina do que com T-DM1 (57% vs. 41%).</p> <p>As incidências de trombocitopenia e aumento dos níveis séricos de aminotransferase foram maiores com T-DM1, enquanto as incidências de diarreia, náusea, vômito e eritrodisestesia palmo-plantar foram maiores com lapatinibe mais capecitabina.</p>
<b>Diéras V et al, 2017 (25)</b>  <b>EMILIA</b>	<p>Em relação à segurança (488 pacientes tratados com capecitabina mais lapatinibe, 490 pacientes tratados com trastuzumabe entansina), menos eventos adversos grau 3 ou piores ocorreram com trastuzumabe entansina (233 [48%] de 490) do que com capecitabina mais lapatinib (291 [60%] de 488).</p> <p>No grupo controle, mais eventos adversos de grau 3 ou piores foram relatados com frequência :diarreia (103 [21%] de 488 pacientes) seguido de síndrome de eritrodisestesia plantar (87 [18%]) e vômitos (24 [5%]).</p> <p>Os eventos adversos de grau 3 ou piores relatados com mais frequência no grupo trastuzumabe entansina foram: trombocitopenia (70 [14%] de 490) aumento dos níveis de aspartato aminotransferase (22 [5%]) anemia (19 [4%])</p> <p>Nove pacientes morreram de eventos adversos; cinco dessas mortes foram consideradas relacionadas ao tratamento (dois no grupo controle [doença arterial coronariana e falência de múltiplos órgãos] e três no grupo trastuzumabe entansina [encefalopatia metabólica, sepsis neutropênica e leucemia mieloide aguda]).</p>
<b>Krop IE, 2014 (26)</b> <b>TH3RESA Trial</b>	<p>Em relação à segurança uma menor incidência de eventos adversos grau 3 ou piores foram relatados com trastuzumabe entansina do que com a escolha do médico (130 eventos [32%] em 403 pacientes vs 80 eventos [43%] em 184 pacientes).</p> <p>Neutropenia (10 [2%] vs 29 [16%]), diarreia (três [&lt;1%] vs oito [4%]) e neutropenia febril (um [&lt;1%] vs sete [4%])</p>

	<p>Eventos adversos de grau 3 ou piores que foram mais comuns no grupo de escolha do médico do que no grupo trastuzumab entansina.</p> <p>Trombocitopenia (19 [5%] vs três [2%]) foi o evento grau 3 ou pior mais comum no grupo T-DM1.</p> <p>74 (18%) pacientes no trastuzumabe entansina e 38 (21%) no grupo de escolha do médico relataram um evento adverso grave.</p>
<p><b>Krop IE, 2017 (27)</b> <b>TH3RESA Trial</b></p>	<p>Segurança:</p> <p>A incidência de EA grau 3 ou pior foi de 161 (40%) de 403 pacientes no grupo trastuzumabe entansina e 87 (47%) de 184 pacientes no grupo de escolha do médico.</p> <p>Dos EAs de grau 3 ou piores mais comuns (afetando <math>\geq 2\%</math> dos pacientes em ambos os grupos), foram:</p> <p>Diarreia (três [1%] de 403 pacientes em no grupo T-DM1 vs oito [4%] de 184 pacientes no grupo de escolha do médico) neutropenia (dez [3%] vs 29 [16%]) e neutropenia febril (um [<math>&lt;1\%</math>] vs sete [4%]);</p> <p>Mais frequentes no grupo T-DM1:</p> <p>Trombocitopenia (24 [6%] de 403 pacientes vs cinco [3%] de 184 pacientes) e hemorragia de qualquer tipo (17 [4%] de 403 vs um [<math>&lt;1\%</math>] de 184).</p> <p>Eventos adversos graves foram relatados em 102 (25%) de 403 pacientes no grupo T-DM1 e 41 (22%) de 184 no grupo de escolha do médico.</p> <p>Mortes por EAs:</p> <p>Três pacientes (2%) no grupo de escolha do médico (dos quais um foi considerado relacionados ao tratamento)</p> <p>Nove (2%) no grupo T-DM1 (dos quais três foram considerados relacionados ao tratamento).</p>
<p><b>Paracha N, 2020 (28)</b> <b>Metanálise em rede</b></p>	<p>Suspensão por eventos adversos foi menos provável com T-DM1 do que com todos os comparadores, exceto neratinib.</p> <p>Os efeitos colaterais gastrointestinais foram menos frequentes com T-DM1.</p> <p>Transaminases hepáticas elevadas e trombocitopenia ocorreram mais frequentemente com T-DM1 do que com comparadores.</p>

#### 6.4 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A qualidade geral das evidências foi avaliada por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação resumida está no quadro 9. Para todos os desfechos a certeza da evidência julgada como “pouco grave” para os desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão e eventos adversos. Os ECR EMILIA e TH3RESA que avaliaram o T-DM1 frente a outros tratamentos foram metodologicamente bem conduzidos e as análises realizadas de acordo com os protocolos prévios dos estudos.

**Quadro 7:** Avaliação da certeza da evidência pelo método GRADE

Certainty assessment						
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence
<b>Sobrevida Global</b>						
0 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>Sobrevida livre de progressão</b>						
0 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>Eventos adversos</b>						
0 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta

CI: Confidence interval

## 6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os dois ECR, EMILIA e TH3RESA, de fase 3, determinaram o papel de trastuzumabe entansina em pacientes com câncer de mama HER2 positivo metastático e falha com a terapia de trastuzumabe + taxano. O estudo EMILIA avaliou a eficácia da droga em comparação com capecitabina/lapatinibe em pacientes com câncer de mama avançado previamente tratados com taxano e trastuzumabe. O T-DM1 proporcionou um ganho estatisticamente significativo de sobrevida mediana de 25,1 meses para 30,9 meses, com um incremento da taxa de sobrevida em dois anos de 51,8% para 64,7%. Observou-se, ainda, um aumento da sobrevida livre de progressão, da taxa de resposta e de parâmetros de qualidade de vida no braço tratado com trastuzumabe entansina. Cerca de 40% das mulheres tratadas no estudo EMILIA haviam sido submetidas a duas ou mais linhas de quimioterapia anteriormente, cenário que reproduz o estado atual da doença da parte autora. Nesse grupo de pacientes politratadas, o benefício da trastuzumabe entansina foi semelhante ao observado no restante das mulheres. O estudo TH3RESA, também de fase 3, distinguiu-se do estudo anteriormente citado por ter incluído pacientes mais extensamente pré-tratadas, a maior parte das quais com pelo menos quatro regimes prévios de tratamento sistêmico. As pacientes foram distribuídas de forma aleatória em um braço experimental, tratado com trastuzumabe entansina, e um braço controle, em que se utilizou uma opção de tratamento sistêmico de acordo com a escolha do clínico. Nessa população de pior prognóstico, o uso da trastuzumabe entansina aumentou de forma estatisticamente significativa a sobrevida mediana de 15,8 meses para 22,7 meses. O benefício foi encontrado em todos

os subgrupos, incluindo o de pacientes com metástases viscerais e com expressão hormonal; Os eventos adversos mais comumente encontrados no braço de pacientes tratados com trastuzumabe entansina incluídos no estudo TH3RESA foram: náusea 6 (36%), fadiga (31%), cefaleia (24%), constipação (22%), febre (20%), tosse (19%), redução do apetite (16%) e diarreia (13%). Eventos adversos de maior severidade (graus 3 e 4) foram incomuns, tendo-se destacado plaquetopenia (6%), anemia (3%), fadiga (2%), dispneia (2%), elevação de aspartato aminotransferase (2%), náusea (1%) e diarreia (1%).

A NMA realizada para comparar T-DM1 com diversos tratamentos demonstrou perfis de eficácia e tolerabilidade do T-DM1 favoráveis em comparação com outros tratamentos para CA de mama irrissecável ou metastático HER2-positivo. A NMA incluiu regimes de sete ensaios clínicos. Os resultados de SG favoreceram o T-DM1 em relação aos comparadores aprovados: taxa de risco (HR) (intervalo de credibilidade de 95% [95% CrI]) vs Cap 0,68 (0,39, 1,10), LapCap 0,76 (0,51, 1,07), TrasCap 0,78 (0,44, 1,19). As tendências de PFS favoreceram T-DM1 em relação a todos os outros tratamentos: HR (95% CrI) vs Cap 0,38 (0,19, 0,74), LapCap 0,65 (0,40, 1,10), TrasCap 0,62 (0,34, 1,18); Taxa de resposta total com T-DM1 foi mais favorável do que com todos os tratamentos aprovados. Na superfície sob análise da curva de classificação cumulativa (SUCRA), o T-DM1 obteve a classificação mais alta para todos os resultados de eficácia. Suspensão por eventos adversos foi menos provável com T-DM1 do que com todos os comparadores, exceto neratinib. Em geral, os efeitos colaterais gastrointestinais eram menos prováveis e transaminases hepáticas elevadas e trombocitopenia mais prováveis com T-DM1 do que com comparadores. Os resultados da NMA vão ao encontro dos achados dos estudos primários incluídos.

## EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica

Foi desenvolvido em Excel um modelo de sobrevida particionada para a comparação de trastuzumabe entansina *versus* quimioterapia como comparador conforme indicado na DDT (8) e outro cenário utilizando como comparador trastuzumabe + quimioterapia em pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irrissecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano. O modelo foi composto por três estados de saúde: livre de progressão, pós-progressão e morte (**Figura 1**). O horizonte temporal adotado foi de 90 anos de idade, com as pacientes ingressando no modelo aos 53 anos (24,25).

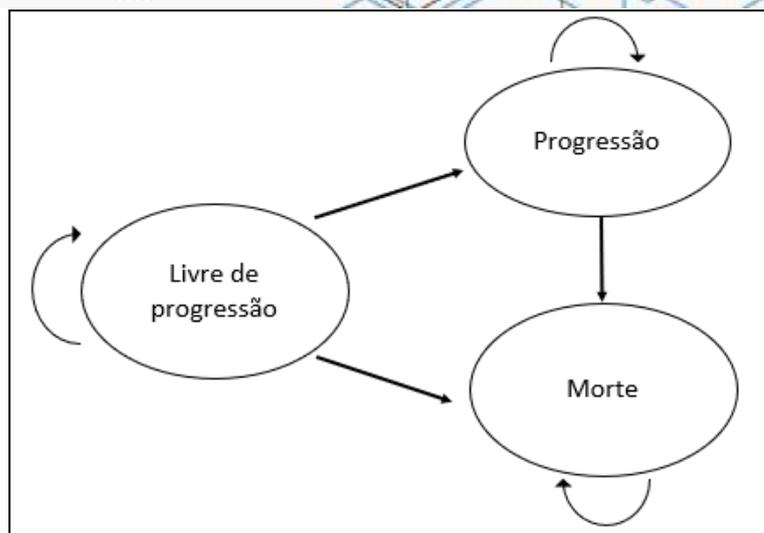


Figura 1. Estrutura do modelo utilizado na análise de custo-efetividade.

A evidência clínica foi originada do ECR EMILIA (24,25), com correção para se obter resultados comparativos com trastuzumabe + quimioterapia a partir de *hazard ratio* (HR) da meta-análise em rede de Paracho et al. (2020) (28). Os valores de qualidade de vida (utilidade) foram retirados de um estudo internacional sobre qualidade de vida em pacientes com câncer de mama metastático (29).

Os custos da tecnologia em análise e do comparador podem ser visualizados nos **Quadros 8 e 9**. O custo utilizado na análise principal foi o valor proposto pela demandante Roche na demanda de incorporação do T-DM1 para CA estadio III de mama HER 2 positivo para tratamento adjuvante em maio de 2022.

QUADRO 8. CUSTO DO TRASTUZUMABE ENTANSINA.

Origem	Frasco 160 mg	Frasco 100 mg	Custo por ciclo <sup>1</sup>	Custo mensal <sup>2</sup>	Custo anual <sup>3</sup>
<b>Proposta Fabricante do Kadcyra®</b>	R\$ 7.779,20	R\$ 4.820,00	R\$ 12.599,20	R\$ 17.848,87	R\$ 214.186,44
<b>PMVG 18%</b>	R\$ 9.633,40	R\$ 6.020,88	R\$ 15.654,28	R\$ 22.176,90	R\$ 266.122,76
<b>PMVG 0%</b>	R\$ 7.687,59	R\$ 4.804,74	R\$ 12.492,33	R\$ 17.697,47	R\$ 212.369,61
<b>BPS</b>	R\$ 9.566,12 <sup>4</sup>	R\$ 5.661,87 <sup>5</sup>	R\$ 15.227,99	R\$ 21.572,99	R\$ 258.875,83

BPS: Banco de Preços em Saúde, PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo.<sup>1</sup>Considerando a utilização de um frasco de 160 mg e um frasco de 100 mg, suficientes para a dose de 252 mg baseada no peso médio de 70 kg e dose recomendada de 3,6 mg/kg.

<sup>2</sup>Considerando que, em média, são recebidos 1,4 ciclos por mês.<sup>3</sup>Considerando que, em média, são recebidos 17 ciclos por anos.

<sup>4</sup>Menor valor localizado no BPS, corresponde a uma compra judicial por pregão. <sup>5</sup>Menor valor localizado no BPS, corresponde a uma compra administrativa por pregão.

#### Quadro 9. Custo da quimioterapia para CA mama metastático

Procedimento	Código SIGTAP	Custo mensal	Cenário
Quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 2ª linha	03.04.02.014-1	R\$ 2.378,90	Principal

Para estimar o custo mensal de trastuzumabe + quimioterapia além dos valores apresentados no quadro 3 é necessário acrescentar o valor do trastuzumabe. Para o uso de trastuzumabe associado à quimioterapia, conforme a bula do medicamento para câncer de mama HER 2+ metastático a dose deve ser semanal de 2mg/kg. Os frascos de trastuzumabe são multidoses com 440mg acompanhados de solução diluente de 20ml. Considerando o peso médio das pacientes (70 kg) e a dose por kg (2 mg/kg), a cada aplicação são necessários 140 mg de trastuzumabe semanalmente sendo a dose mensal de 560mg. O valor de aquisição do frasco de trastuzumabe 150 mg considerado nessa análise corresponde aos valores de compra do último Pregão do Ministério da Saúde (PREGÃO 59/2021 - ARP 85/2021) de R\$ 370,00. Para uma dose mensal de 560mg o valor estimado por paciente é de R\$ 1.381,33.

Os resultados da análise de custo-efetividade são apresentados na **Tabela 1 e 2**. Na análise principal, Neste cenário, em que foi empregado o custo da tecnologia considerando a proposta do fabricante do Kadcylo<sup>®</sup>, 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. Apesar de os resultados serem mostrados por ano salvo, é importante mencionar que se trata de uma tecnologia de fim de vida e o ganho em expectativa de vida não chega a um ano.

Quando o comparador foi trastuzumabe + quimioterapia, em que foi empregado o custo da tecnologia considerando o custo da tecnologia considerando a proposta do fabricante do Kadcylo<sup>®</sup>, 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\$ 215.185.

**Tabela 1. Resultado da análise de custo-efetividade – comparador Quimioterapia**

	Custo	Anos de vida	QALY
Trastuzumabe entansina	R\$ 326.665	3,27	1,97
Quimioterapia	R\$ 70.527	2,43	1,42
Incremental	+R\$ 256.137	0,84	+0,56
RCEI		R\$ 305.282	R\$ 458.370

**Tabela 2. Resultado da análise de custo-efetividade – comparador trastuzumabe +quimioterapia**

	Custo	Anos de vida	QALY
Trastuzumabe entansina	R\$ 326.665	3,27	1,97
Trastuzumabe + quimioterapia	R\$ 111.479	2,43	1,42
Incremental	+R\$ 215.185	+0,84	+0,56
RCEI		R\$ 256.473	R\$ 385.084

QALY: *quality-adjusted life year* (ano de vida ajustado pela qualidade), RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Um dos cenários alternativos avaliados nas análises de sensibilidade (emprego dos limites superiores dos intervalos de credibilidade dos HR da comparação entre trastuzumabe entansina vs trastuzumabe + quimioterapia) estimou que poderia haver dominância pelo comparador; contudo, esta alternativa parece ser improvável de acordo com os resultados de análise de sensibilidade probabilística.

É importante ponderar na interpretação dos resultados que se trata de um medicamento utilizado em fim de vida, em um estágio da doença com alta mortalidade e debilitante. Também 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.

## 7.2 Impacto orçamentário

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário com a incorporação do trastuzumabe entansina em monoterapia em alternativa à quimioterapia e ao trastuzumabe + quimioterapia em caso de falha à primeira- linha em pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irrissecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano. Os custos considerados são os mesmos que os apresentados para a análise de custo-efetividade.

O cálculo da população elegível foi baseado em dados do SIASUS e na taxa de pacientes que progridem após 1 ano de tratamento com trastuzumabe + taxano em primeira-linha de acordo com o ECR MARIANNE (56%). Desta forma, foi estimado o tratamento de, em média, 581 pacientes-ano.

Os resultados das análises de impacto orçamentário são mostrados na **Tabela 3**. Ao longo de 5 anos, foi estimado um impacto de **R\$ 377.498.127** com a incorporação de trastuzumabe entansina para pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irresssecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano, quando considerado valor proposto para o fabricante do Kadcyra® e cenário agressivo de difusão para comparador quimioterapia (linear de 50% a 90%). Para o comparador trastuzumabe + quimioterapia ao longo de 5 anos o impacto foi de **R\$ 435.548.044**.

**Tabela 3. Resultado da análise de impacto orçamentário.**

Ano	Impacto orçamentário cenário atual <sup>1</sup>	Impacto orçamentário cenário projetado <sup>2</sup>	Impacto orçamentário incremental
<b>2023</b>	R\$ 16.585.691	R\$ 70.513.995	<b>R\$ 53.928.304</b>
<b>2024</b>	R\$ 16.585.691	R\$ 81.299.655	<b>R\$ 64.713.965</b>
<b>2025</b>	R\$ 16.585.691	R\$ 92.085.316	<b>R\$ 75.499.625</b>
<b>2026</b>	R\$ 16.585.691	R\$ 102.870.977	<b>R\$ 86.285.286</b>
<b>2027</b>	R\$ 16.585.691	R\$ 113.656.638	<b>R\$ 97.070.947</b>
<b>Total em 5 anos</b>	R\$ 82.928.454	R\$ 460.426.581	<b>R\$ 377.498.127</b>

<sup>1</sup>Tratamento com quimioterapia. <sup>2</sup>Adição de trastuzumabe entansina como opção de tratamento.

**Tabela 4. Resultado do cenário principal da análise de impacto orçamentário**

Ano	Impacto orçamentário cenário atual <sup>1</sup>	Impacto orçamentário cenário projetado <sup>2</sup>	Impacto orçamentário incremental
-----	---	---	----------------------------------

<b>2023</b>	R\$ 45.123	R\$ 62.266.272	<b>R\$ 62.221.149</b>
<b>2024</b>	R\$ 45.123	R\$ 74.710.502	<b>R\$ 74.665.379</b>
<b>2025</b>	R\$ 45.123	R\$ 87.154.732	<b>R\$ 87.109.609</b>
<b>2026</b>	R\$ 45.123	R\$ 99.598.961	<b>R\$ 99.553.839</b>
<b>2027</b>	R\$ 45.123	R\$ 112.043.191	<b>R\$ 111.998.069</b>
<b>Total em 5 anos</b>	<b>R\$ 225.614</b>	<b>R\$ 435.773.658</b>	<b>R\$ 435.548.044</b>

<sup>1</sup>Tratamento com trastuzumabe + quimioterapia. <sup>2</sup>Adição de trastuzumabe entansina como opção de tratamento

Nas análises de sensibilidade, o cenário que mais impactou os resultados é o que considera um custo PMGV 18% para o trastuzumabe entansina resultando em R\$ 483.110.715 acumulados em 5 anos quando o comparador é somente quimioterapia R\$ 541.160.632 acumulados em 5 anos quando o comparador é trastuzumabe +quimioterapia.

## 7. ACEITABILIDADE

A solicitação de avaliação do trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano partiu da Defensoria Pública da União de João Pessoa / Paraíba, que demonstra interesse na disponibilização da tecnologia no SUS.

A solicitante afirma que não há medicamentos substitutos do trastuzumabe entansina no SUS com eficácia semelhante, e que o não recebimento do medicamento em tempo hábil pode levar à progressão da doença, chegando a fraturas patológicas, síndrome de compressão medular, insuficiência hepática, rebaixamento do nível de consciência, convulsões e coma. Ainda de acordo com a experiência de especialistas, os pacientes que recebem este fármaco evoluem de forma satisfatória, com excelente tolerância e poucos efeitos colaterais. Ela destaca o controle da doença metastática com estabilidade da doença ou até mesmo redução do volume. Há relatos a que vários pacientes que não conseguiram receber a medicação evoluíram com piora dos sintomas clínicos, progressão da doença e óbito. Por fim, ela destaca que muitas mulheres, na maioria das vezes jovens que estão bem clinicamente, necessitam de uma segunda linha de tratamento no SUS, entretanto não há disponibilidade, o que determina inevitavelmente a progressão da doença e o óbito. Especialistas afirmam que os benefícios são superiores ao risco e que há melhora na 5sobrevida em comparação com a terapia padrão, e que os efeitos colaterais são gerenciáveis.

Pela perspectiva do paciente, as maiores taxas de sobrevida do tratamento indicam que há uma maior aceitabilidade do tratamento. Portanto, não foi identificada nenhuma barreira quanto à aceitabilidade da intervenção em análise, no SUS, pelas partes interessadas.

## 8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Tendo em vista que o tratamento para CA mama HER 2+ avançado ou metastático já é ofertado no SUS e sua conduta já é definida para alcance, triagem, diagnóstico e acompanhamento de pacientes em tratamento, em geral, as questões de implementação já estão consolidadas. Em relação ao tratamento pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irresssecável, é fundamental destacar que têm o propósito paliativo com objetivo de aumentar a sobrevida e que a implementação de uma tecnologia como o T-DM1 pode trazer benefícios clínicos mas o custo de aquisição é elevado.

Quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário apontam incremento considerável dos recursos necessários para a incorporação da nova tecnologia no SUS.

## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irresssecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano. A busca foi realizada no dia 14 de abril de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- I. Clinical Trials: HER2 | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Breast Cancer | Studies with Female Participants | Phase 3, 4; e
- II. Cortellis: Current Development Status (Indication (Metastatic breast cancer) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical ) Link to highest status ) AND Any Text ( "HER2" ).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **sete** tecnologias para tratamento de pacientes portadoras de câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano (Quadro 10).

**Quadro 10:** Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes portadoras de câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a indicação em análise
Alpelisibe	Inibidor de fosfoinositide-3 quinase alfa	Oral	Fase 3	<b>ANVISA, EMA e FDA</b> Sem registro
Atezolizumabe	Inibidor de PD-L1	Intravenosa	Fase 3	<b>ANVISA, EMA e FDA</b> Sem registro
Margetuximabe	Inibidor do receptor de tirosina quinase Erbb2	intravenosa	Fase 3	<b>ANVISA e EMA</b> Sem registro <b>FDA</b> Registrado (2020)
Palbociclibe	Inibidor de CDK 4 e 6	Oral	Fase 3	<b>ANVISA, EMA e FDA</b> Sem registro
Trastuzumabe deruxtecana	Inibidor de topoisomerase I; Inibidor do receptor de tirosina quinase Erbb2	Intravenosa	Fase 3	<b>ANVISA e EMA</b> Registrado (2021) <b>FDA</b> Registrado (2019)
Trastuzumab duocarmazina	Inibidor do receptor de tirosina quinase Erbb2	Intravenosa	Fase 3	<b>ANVISA, EMA e FDA</b> Sem registro
Tucatinibe	Inibidor do receptor de tirosina quinase Erbb2	Oral	Fase 3	<b>ANVISA</b> Sem registro <b>EMA</b> Registrado (2021) <b>FDA</b> Registrado (2019)

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Atualizado em abril de 2022. **Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; PD-1: proteína ligante de morte celular programada 1; CDk: quinase dependente de ciclina.

O alpelisibe é um de fosfoinositide-3 quinase alfa, de uso oral que apesar de já estar registrado no FDA e EMA para outros tipos de câncer de mama, ainda está em fase 3 de pesquisa clínica em combinação com trastuzumabe e pertuzumabe para a população avaliada neste relatório. A previsão de conclusão dos estudos é para o ano de 2025 (30,31).

O atezolizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado com domínio Fc projetado visando a proteína ligante 1 de morte celular programada (PD-L1), que está sendo estudado em combinação com trastuzumabe entansina, em pacientes diagnosticados com câncer de mama HER2+ e PD-L1+ localmente avançado ou câncer de mama metastático, que receberam tratamento prévio com trastuzumabe ou pertuzumabe e taxano no contexto neoadjuvante e/ou adjuvante, localmente avançado ou metastático (30,31). A previsão de conclusão dos estudos é a partir de janeiro de 2023. (30) Apesar do atezolizumabe já estar registrado nas agências pesquisadas, para a população avaliada neste relatório ainda não há indicação em bula (32-).

O margetuximabe é um anticorpo monoclonal otimizado para o domínio Fc de próxima geração. Ele está registrado no FDA com indicação em combinação com quimioterapia para o tratamento de adultos com câncer de mama metastático HER2-positivo que receberam dois ou mais regimes anti-HER2 anteriores, que evoluiu para doença metastática (2,4).

O palbociclib é um inibidor de quinase dependente de ciclina 4 e 6, que está em fase 3 de pesquisa clínica, em combinação terapia anti-HER2 mais terapia endócrina para tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático. A previsão de conclusão do estudo é a partir de maio de 2023 (30). Apesar desse medicamento já possuir registro, para a população avaliada neste relatório ainda não há indicação em bula (33,34,35).

O trastuzumabe deruxtecana é um anticorpo direcionado a HER2-conjugado, composto pelo anticorpo anti-HER2 humanizado trastuzumabe ligado através de um ligante de peptídeo enzimaticamente clivável a um derivado de exatecano, inibidor de topoisomerase I, que foi registrado recentemente nas agências pesquisadas para a população em análise (31). O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), avaliou e emitiu uma recomendação positiva quanto ao uso do trastuzumabe deruxtecana como uma opção para o tratamento de câncer de mama metastático ou irressecável HER2-positivo em adultos após 2 ou mais terapias anti-HER2 (35). A *Canada's Drug and Health Technology Agency* (CADTH) ainda está avaliando, com previsão de emitir uma recomendação final em setembro deste ano (36).

O trastuzumabe duocarmazina é composto por o anticorpo monoclonal trastuzumabe e uma droga ligante clivável chamada valina-citrulina-seco-DUocarmicina-hidroxibenzamida-Azaindol (vc-seco-DUBA), um candidato clínico do programa de conjugados sintéticos de trastuzumab-droga direcionados a HER2 preparados usando, por interação com DNA, o ligante duocarmicina (31). Esse medicamento está em fase 3 de pesquisa clínica em pacientes com câncer de mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático irressecável. Até a última atualização desta seção, o estudo está ativo com previsão de conclusão ainda este ano de 2022 (30).

O tucatinibe é uma molécula pequena ativa, inibidor receptor de tirosina quinase Erbb2, de uso oral. No FDA está indicado em combinação com trastuzumabe e capecitabina para o tratamento de adultos com câncer de mama avançado irressecável ou metastático HER2-positivo, incluindo pacientes com metástases cerebrais, que receberam um ou mais regimes prévios baseados em anti-HER2 no cenário metastático (33). Na EMA e no Reino Unido, o medicamento é indicado em combinação com trastuzumabe e capecitabina para o tratamento de adultos com câncer de mama HER2-positivo localmente avançado ou metastático que receberam pelo menos dois regimes de tratamento anti-HER2 anteriores (34). O CADTH recomenda o uso do tucatinibe conforme a indicação em bula do FDA, mediante acordos comerciais (37). O NICE ainda está avaliando o medicamento, até a última atualização desta seção, ainda não havia publicado uma recomendação (38).

## 10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

### The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Em julho de 2017 a agência NICE publicou a recomendação favorável de T-DM1 para o tratamento em monoterapia de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irrissecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano. Os pacientes devem ter recebido terapia prévia para doença localmente avançada ou metastática ou ter desenvolvido recorrência da doença durante ou dentro de 6 meses após a conclusão da terapia adjuvante. O trastuzumabe entansina foi recomendado pelo NICE apenas se a empresa fornecer o desconto acordado no esquema de acesso ao paciente.

#### Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Orgão público do Serviço de Saúde do Canadá, publicou em janeiro de 2014 um relatório recomendando o trastuzumabe entansina como opção farmacológica para o tratamento do câncer de mama metastático HER2 positivo previamente tratado com trastuzumabe e um taxano, desde que o custo do medicamento fosse reduzido pelo fabricante a um nível aceitável.

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama metastático é uma condição incurável. A sobrevida mediana de uma paciente com doença metastática é de aproximadamente dois anos, mas o comportamento entre indivíduos acometidos é altamente heterogêneo. Nestes casos de fracasso do tratamento de primeira linha alvo-HER2 e progressão durante ou após a terapia com trastuzumabe + taxano, as evidências recomendam uma segunda linha de tratamento, também baseada em terapia HER2-alvo, combinada à quimioterapia, ou em combinação de duas terapias alvo-HER2.

O trastuzumabe entansina (T-DM1) combina um anticorpo direcionado ao HER2 com uma droga anti-microtúbulos com resultados positivos nos estudos na melhora de sobrevida global e sobrevida livre de progressão para pacientes com HER 2 positivo metastático ou localmente avançado irrissecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano.

Foram selecionados dois ensaios clínicos randomizados, EMILIA e TH3RESA, suas análises interinas que avaliaram o TDM-1 frente a outras terapias para os desfechos de eficácia (Sobrevida global e sobrevida livre de progressão) e segurança (eventos adversos). Foi incluída uma metanálises em rede, Paracha e colaboradores, que avaliou o T-DM1 com múltiplos tratamentos. Todos os estudos mostraram melhor SG e SLP para pacientes em uso de T-DM1 com eventos adversos aceitáveis para a tecnologia proposta.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevida particionada para a comparação de trastuzumabe entansina *versus* trastuzumabe + quimioterapia em pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irrissecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano). No cenário principal (quimioterapia e foi empregado PMVG 18%, houve um ganho em ano de vida de 1,15 e em ano de vida ajustado pela qualidade de 0,79, a um custo

adicional de R\$ 329.931, resultando nas razões de custo-efetividade incrementais (RCEI) de R\$ 287.231 por ano de vida salvo e R\$ 419.372 por ano de vida salvo ajustado pela qualidade.

A análise de impacto orçamentário estimou ao longo de 5 anos, um impacto de R\$ R\$ 483.110.715 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, quando considerado PMVG 18%. O impacto calculado com base em todos os cenários, que resultou no menor valor foi quando utilizada o PMGV de 0% para a compra do trastuzumabe entansina. Este é um ponto limitante da análise, pois a difusão da tecnologia é desconhecida.

O NICE publicou a recomendação favorável de T-DM1 para o tratamento em monoterapia de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irrecorrível, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano. O trastuzumabe entansina foi recomendado pelo NICE apenas se a empresa fornecer o desconto acordado no esquema de acesso ao paciente. Da mesma forma o CADHT fez a avaliação em 2014 com semelhantes recomendações.

## 12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para Perspectiva do Paciente durante o período de 16/12/2021 a 2/1/2022, com registro de nove inscrições. A definição das representantes titular e suplente ocorreu por sorteio, dando preferência às pessoas inscritas como pacientes. Durante a apreciação inicial do tema na 108ª Reunião da Conitec, realizada no dia 4/5/2021, na condição de paciente com câncer de mama HER-2 positivo, a representante titular relatou que teve o primeiro diagnóstico de câncer de mama HER-2 positivo há treze anos, aos 26 anos de idade. Segundo ela, a metástase ocorreu em 2016 e, neste mesmo ano, começou a utilizar o trastuzumabe em monoterapia, com acesso por via judicial, já que o medicamento não estava disponível no SUS. A participante declarou ainda ter feito uso do trastuzumabe em monoterapia durante um ano, quando teve progressão da doença para os ossos, pulmão e cabeça. Assim, ela informou ter iniciado o tratamento com trastuzumabe entansina em 2017, pelo sistema público de saúde, também por meio de judicialização. Entretanto, a paciente destacou que o acesso ao trastuzumabe entansina demorou cerca de seis meses, período em que o seu quadro se agravou, com piora dos sintomas (dor ao respirar, fadiga, mal-estar) e comprometimento de atividades cotidianas como o cuidado com a filha pequena e o exercício profissional. Ela relatou que foi afastada do trabalho, tendo sido aposentada aos 35 anos de idade em virtude das limitações físicas e psicológicas que a impediam de desempenhar as funções laborais. Na sua concepção, este foi um dos principais impactos sociais do câncer de mama na sua vida. Além disso, a representante declarou que fez quimioterapia convencional enquanto aguardava o fornecimento de trastuzumabe entansina pelo sistema de saúde, mas que teve perda de cabelo e perda de peso em função da toxicidade dos medicamentos quimioterápicos e contabilizou três internações longas nesse período. Na perspectiva da paciente, a terapia com trastuzumabe entansina, administrada de 21 em 21 dias, há cinco anos, apresentou benefícios como controle da doença e da metástase, crescimento do cabelo, redução de enjoos, fadiga e cansaço, ausência de internações

hospitalares, aumento da expectativa de vida e melhora da qualidade de vida, possibilitando-lhe a retomada de atividades corriqueiras como o cuidado parental, caminhadas e trabalho voluntário. Ao ser questionada pelo Plenário da Comissão se fazia uso de algum outro medicamento em conjunto com o trastuzumabe entansina, a participante informou que não. O vídeo da 108ª Reunião pode ser acessado em: <https://youtu.be/lzKyDB9i7S0?t=5332>

### 13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Diante do exposto, os membros da Conitec, em sua 108ª reunião ordinária, realizada no dia 04 maio de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de Trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irrissecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano. Considerou-se após apreciação inicial que o custo da tecnologia é substancialmente elevado com alto impacto orçamentário.

## 14. REFERÊNCIAS

1. A A. Breast Cancer Statistics: Recent Trends. Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance - Advances in Experimental Medicine and Biology 2019; 1152.
2. Azamjah N S-ZYaZF. Global Trend of Breast Cancer Mortality Rate: A 25-Year Study. Asian Pac J Cancer Prev. 2019;20(7):2015–20.
3. Breyer JZ, Wendland EM, Kops NL, Caleffi M, Hammes LS. Assessment of potential risk factors for breast cancer in a population in Southern Brazil. Breast Cancer Res Treat. 2018;169(1):125-31.
4. Rocha-Brischiliari SC, Oliveira RR, Andrade L, Brischiliari A, Gravena AA, Carvalho MD, et al. The Rise in Mortality from Breast Cancer in Young Women: Trend Analysis in Brazil. PLoS One. 2017;12(1):e0168950.
5. World Health Organization. Breast Cancer. <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>. 2020.
6. Tiezzi DG OF, Carrara HHA, Cândido Dos Reis FJ, Andrade JM. Current Breast Cancer Screening Scenario in Brazil. Rev Bras Ginecol Obstet. 2019;41(11):633-5.
7. Instituto Nacional de Câncer I. Câncer de mama. <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>. 2020.
8. Brasil. Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Carcinoma de mama - Portaria conjunta Nº 5 de 18 de abril de 2019. [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama\\_PORTARIA-CONJUNTA-N--5.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama_PORTARIA-CONJUNTA-N--5.pdf). 2019.
9. Wuerstlein R HN. Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer. Rev Recent Clin Trials. 2017;12(2):81-92.
10. Coughlin S. Epidemiology of Breast Cancer in Women. Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance - Advances in Experimental Medicine and Biology. 2018;1152.
11. Mothaffar F, Rimawi RS, and C. Kent Osborne. Targeting HER2 for the Treatment of Breast Cancer Annual Review of Medicine. 2015;11(1):111-28.
12. Walker RA, Bartlett JM, Dowsett M, Ellis IO, Hanby AM, Jasani B, et al. HER2 testing in the UK: further update to recommendations. J Clin Pathol. 2008;61(7):818-24. 29 267 21.
13. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013;31(31):3997-4013.
14. Krishnamurti U, Silverman JF. HER2 in breast cancer: a review and update. Adv Anat Pathol. 2014;21(2):100-7

15. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5287-312.
16. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(16):2784-95.
17. Gonzalez-Angulo AM LJ, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5700-6.
18. Simon SD, Bines J, Werutsky G, Nunes JS, Pacheco FC, Segalla JG, et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *Breast.* 2019;44:113-9.
19. Tripathy D. et al.,. Increasing proportion of de novo compared with recurrent HER2-positive metastatic breast cancer: Early results from the systemic therapies for HER2-positive metastatic breast cancer registry study [abstract]. In: Proceedings of the Thirty-Seventh Annual CTCR-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2014 Dec 9-13; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2015;75(9 Suppl):Abstract nr P3-07-14. Disponível em: [https://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9\\_Supplement/P3-07-14](https://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9_Supplement/P3-07-14)
20. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet (London, England).* 2017; 389(10075):1195-205.
21. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, Jr., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014;32(33):3744-52.
22. ANVISA ANdVS. Kadcyla - Bula do Profissional. [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBulaasp.2020](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBulaasp.2020)
23. CMED. Listas de preços de medicamentos 2022[Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.
24. Verma S, Miles D, Gianni L, et al; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8;367(19):1783-91.
25. Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):732-742. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):e433. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):e667. PMID: 28526536; PMCID: PMC5531181.
26. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, Yu R, Leung AC, Wildiers H; TH3RESA study collaborators. 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.* 2014 Jun;15(7):689-99.

27. Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, Hoersch S, Smitt M, Wildiers H. 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*. 2017 Jun;18(6):743-754.
28. Paracha N, Reyes A, Diéras V, Krop I, Pivot X, Urruticoechea A. Evaluating the clinical effectiveness and safety of various HER2-targeted regimens after prior taxane/trastuzumab in patients with previously treated, unresectable, or metastatic HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Apr;180(3):597-609.
29. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(6):683–90.
30. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em abril de 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
31. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em abril de 2022. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
32. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em abril de 2022. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
33. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em abril de 2022. Disponível em: [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
34. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em abril de 2022. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
35. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies Technology appraisal guidance [TA704]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta704/chapter/1-Recommendations>. Acessado em abril de 2022.
36. CADTH. Canada's Drug and Health Technology Agency. Disponível em: <https://www.cadth.ca/trastuzumab-deruxtecan>. Acessado em abril de 2022.
37. CADTH. Canada's Drug and Health Technology Agency. Disponível em: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0243%20Tukysa%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20October%201%2C%202021\\_for%20posting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/PC0243%20Tukysa%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20October%201%2C%202021_for%20posting.pdf). Acessado em abril de 2022.
38. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Tucatinib with trastuzumab and capecitabine for treating HER2-positive unresectable locally advanced or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies [ID3828]. In development [GID-TA10708]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10708>. Acessado em abril de 2022.
39. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab Emtansine for treating HER-2 positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer after treatment with trastuzumab and a taxane. [NICE technology appraisal guidance 458](https://www.nice.org.uk/guidance/ta371). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta371> Acessado em abril de 2022.
40. CADTH. Canada's Drug and Health Technology Agency. Disponível em: <https://www.cadth.ca/news/drug-reimbursement-recommendation-trastuzumab-emtansine-kadcyla-and-cemiplimab-libtayo>. Acessado em abril de 2022.

## **Parecer Técnico Científico**

Trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano.

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano, demandada pela Defensoria Pública da União de João Pessoa - Paraíba. Este parecer técnico científico (PTC) foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da do trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

## 2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

A Secretaria Executiva da Conitec julgou não haver nenhum potencial conflito de interesse na declaração dos envolvidos na elaboração do presente Parecer Técnico Científico.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Título/pergunta:** O uso de trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano é eficaz e seguro?

**População-alvo:** pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano.

**Tecnologia:** trastuzumabe entansina.

**Comparador:** Quimioterapia disponível no SUS. Outro comparador utilizado é trastuzumabe associado a quimioterapia.

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** Foram realizadas buscas nas principais bases de dados, Pubmed, Embase e Cochrane library com termos de buscas estruturados. A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas. A primeira etapa consistiu na identificação das duplicadas e avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo dos estudos elegíveis. Foram incluídos 5 estudos sendo dois ECR com duas análises interinas e uma metanálises em rede.

**Síntese das evidências:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todos os estudos clínicos randomizados (ECRs) e revisões sistemáticas que avaliassem a eficácia e segurança do trastuzumabe entansina em comparação com as terapias atualmente disponíveis no SUS para pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano. No total, foram incluídos 02 ECRs, 02 análises interinas referentes aos ECR e uma metanálise em rede. Para todos dos desfechos de interesse analisados, os estudos apresentaram resultados superiores para os grupos que utilizaram o trastuzumabe entansina.

**Qualidade da evidência (GRADE):**

Sobrevida Global	( X ) Alta	( X ) Moderada	( ) Baixa	( ) Muito baixa
Sobrevida livre de progressão	( X ) Alta	( ) Moderada	( X ) Baixa	( ) Muito baixa
Eventos adversos	( X ) Alta	( X ) Moderada	( ) Baixa	( ) Muito baixa

## 4. CONTEXTO

### 4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do medicamento trastuzumabe entansina em monoterapia, para o tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irresssecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

### 4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Solicitação de elaboração de estudos de avaliação da tecnologia pela defensoria pública da união de João Pessoa /Paraíba devido a diversos processos judiciais de solicitação do medicamento.

## 5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

Considerando o contexto exposto anteriormente, utilizou-se a seguinte pergunta estruturada para nortear o desenvolvimento deste PTC:

**Pergunta:** O uso de trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irresssecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano é eficaz e seguro?

**Tabela 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.**

<b>População</b>	Pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irresssecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Trastuzumabe entansina
<b>Comparador</b>	Quimioterapia para tratamento de segunda linha conforme DDT ou terapia alvo-HER2 isolada ou combinada (trastuzumabe, lapatinibe ou pertuzumabe) mais quimioterapia para o tratamento de segunda linha do câncer de mama avançado HER2-positivo

<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Sobrevida, sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta e segurança, qualidade de vida
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio Clínico randomizados, Revisões Sistemáticas com ou sem metanálises

## 5.1 População

### Aspectos Epidemiológicos

O câncer de mama (CM) é um problema mundial de saúde pública e se destaca por ser o tipo de câncer que mais atinge mulheres, tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento, apresentando altas taxas de incidência bem como de mortalidade (1,2). A incidência tem aumentado de forma expressiva em países da Ásia, África e América do Sul em decorrência do envelhecimento da população (3, 4). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2018, 627.000 mulheres morreram de CM em todo o mundo (5). No Brasil, o número total de novos diagnósticos ao ano chega a 60.000, resultando em uma taxa de incidência de 60/100.000 habitantes (6). Em 2017, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) reportou 16.724 mortes em mulheres devido ao CM (7). No ano de 2018, o Brasil foi o quarto país com a maior incidência em CM e o quinto em mortalidade. Estima-se que a incidência de câncer de mama entre as brasileiras nos próximos 20 anos terá um aumento de 47% (7).

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. A sobrevida média após cinco anos do diagnóstico, na população de países desenvolvidos, tem aumentado, ficando em cerca de 80%. (8) Os melhores resultados em sobrevida em países desenvolvidos estão relacionados principalmente ao diagnóstico precoce por mamografia (MMG), sendo este exame um método eficaz de rastreamento populacional, quando indicado nas faixa etária e periodicidade adequadas, e à evolução dos tratamentos adjuvantes. (8) A idade é o principal fator de risco para o câncer de mama feminino. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos e, posteriormente, esse aumento ocorre de forma mais lenta. Outros fatores de risco estabelecidos incluem aqueles relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal), história familiar de câncer de mama, alta densidade do tecido mamário, obesidade, urbanização e elevação do status socioeconômico, entre outros. (8)

O câncer de mama tem seu prognóstico e tratamento definidos pela localização, idade de apresentação e estadiamento, e ainda fatores de risco que levam em consideração critérios histopatológicos, biológicos e, mais recentemente, moleculares e genéticos (8).

Para a tomada de decisão terapêutica é importante considerar os fatores prognósticos que são estabelecidos com base nas características biológicas do tumor (subtipos) e estadiamento da doença. A expressão do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2 - do inglês human epidermal growth factor receptor-2) (9, 10) confere ao CM HER2-positivo um dos subtipos de CM associado a um alto grau de agressividade e recorrência, bem como à resistência ao tratamento e altas taxas de mortalidade, quando não tratado com terapia anti HER2- positivo adequada (11).

### Subtipos de Câncer de Mama

O câncer de mama, em geral, pode ser dividido em três subgrupos biológicos, cada um dos quais tem uma influência direta nas escolhas de tratamento: aqueles que expressam o receptor de estrogênio (RE); aqueles que expressam o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2); e aqueles que não expressam nenhum destes, nem o receptor de progesterona (triplo-negativo)(5,7) . Embora seja improvável que o câncer de mama metastático seja curado, tem havido melhorias significativas na sobrevida devido à disponibilidade de terapias sistêmicas mais eficazes, incluindo terapia endócrina no tratamento de doenças sensíveis aos hormônios(5,7).

Com base na histologia, o CM pode ser categorizado em carcinoma in situ ou carcinoma invasivo (9). A graduação histológica é amplamente utilizada como fator prognóstico (9).

O CM é agrupado em quatro subtipos, dependendo dos biomarcadores hormonais e a presença ou ausência de amplificação na expressão de HER2 (10):

- HER2 superexpresso: negativos para RE e RP (RE-, RP-), com amplificação HER2;
- Luminal A: RE- e/ou positivo para RP (RP+), sem amplificação HER2;
- Luminal B: RE- e/ou RP+, com amplificação HER2 ou outros;
- Triplo negativo/de camada basal: ER- e PR-, sem amplificação HER2.

Estes subtipos também apresentam prognósticos e nível de diferenciação celular diferentes assim como diferentes padrões de resposta aos tratamentos.

#### Subtipo HER2 positivo

O HER2 é observada aproximadamente 15 a 20% dos cânceres de mama invasivos primários. (4,11) Os tumores são considerados HER2 positivos (HER2+) quando apresentam resultados de grau 3+ ao exame de imunohistoquímica, os quais são comprovados pela hibridização in situ por fluorescência, por sua vez há tumores que não apresentam superexpressão do gene HER2 (HER2-). O status de HER2 indica a probabilidade de resposta a certos agentes quimioterapêuticos, contribui para determinar o prognóstico da paciente e identifica as mulheres que podem responder ao tratamento com trastuzumabe, assim, os procedimentos empregados para determinação do status de

HER2 devem ser confiáveis e rigorosos(12,13,14) .Estes tumores estão associados à um menor nível de diferenciação celular, alta taxa de proliferação, possível envolvimento de linfonodos e um certo grau de insensibilidade a certos tipos de quimioterapia o que torna esse subtipo tumoral mais agressivo, com maiores taxas de recorrência e morte se não tratado adequadamente (15). Aproximadamente metade dos tumores HER2-positivo são também RH+ (16).

### Classificação de Risco

Conforme critérios de risco de recorrência, classifica-se o câncer de mama como de baixo, intermediário e alto risco. Esta classificação pode orientar a indicação de quimioterapia adjuvante; quanto maior o risco de recorrência, maior deverá ser o benefício do tratamento. (8)

**Quadro 1:** Classificação de risco do CM.

Risco	Critérios
Baixo	<p>Linfonodo negativo e todos os seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pT até 2 cm;</li> <li>- Grau 1;</li> <li>- RE ou RP positivo;</li> <li>- <i>HER2</i>-negativo;</li> <li>- Subtipo molecular luminal A; e</li> <li>- Idade igual ou acima de 35 anos.</li> </ul>
Intermediário	<p>Linfonodo negativo e pelo menos um dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pT maior que 2 cm;</li> <li>- Grau 2 - 3;</li> <li>- RE ou RP negativos;</li> <li>- Subtipo Molecular Luminal B (<i>HER2</i>-negativo);</li> <li>- Idade abaixo de 35 anos; ou</li> <li>- 1 a 3 linfonodos positivos se RH positivo.</li> </ul>
Alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 ou mais linfonodos positivos; ou</li> <li>- Linfonodo negativo com RE e RP negativos, T maior que 2 cm e <i>HER2</i>-negativo; ou</li> <li>- Linfonodo negativo, T maior que 1cm e <i>HER2</i>-positivo.</li> </ul>

Fonte: Diretrizes e diagnósticos terapêuticos 2019 (8)

Além do subtipos de CM, a classificação de risco do tumor está relacionada ao estadiamento da doença , sendo que o prognóstico e tratamento costumam ser definidos a partir destas classificações (8). Um dos métodos mais utilizados para o estadiamento da doença está baseado no método Tumor-Nódulo-Metástase (TNM), da American Joint Committee on Cancer (AJCC).

## Estadiamento

O objetivo do estadiamento é classificar a doença de acordo com sua extensão locorregional e a distância, estabelecendo padrões que orientam o tratamento e o prognóstico dos casos(8). A classificação TNM para câncer de mama pode ser observado no Quadro 2.

**Quadro 2:** Estadiamento do câncer de mama

Estadio	TNM
0	TisN0M0
IA	T1N0M0
IB	T0N1miM0, T1N1mi M0
IIA	T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0
IIB	T2N1M0, T3N0M0
IIIA	T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0
IIIB	T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0
IIIC	Qualquer T N3M0
IV	Qualquer T Qualquer N M1

Fonte: Diretrizes diagnósticas e terapêuticas de câncer de mama,2019

O CM HER2-positivo tem pior prognóstico e está associado à maior agressividade quando não tratado com terapia anti HER2 positiva adequada (11). Um estudo (17) mostrou que pacientes HER2-positivo sem tratamento adjuvante com trastuzumabe e quimioterapia e com tumores < 1cm possuem alto risco de recorrência, ainda que em estágios iniciais (T1abN0M0); e as taxas de sobrevida de 5 anos nestes pacientes foram de aproximadamente 77% vs 94% em pacientes HER2-negativo (17). Neste mesmo estudo, pacientes HER2-positivo apresentaram taxa de recorrência 5,09 vezes mais altas e taxa de ocorrência de metástase distante aos cinco anos quase 7,81 vezes mais altas quando comparados a pacientes RH+ (17). O estudo brasileiro AMAZONA (18), observacional, retrospectivo, realizado com dados coletados de pacientes provenientes do Sistema Único de Saúde e da Saúde Suplementar brasileira entre 2008 e 2009 mostrou que, dos 4912 pacientes estudados, 32,3% eram HER2-positivo entre os estádios I-III. O estudo também mostrou que pacientes com subtipos HER2-positivo e Triplo Negativo possuem os piores prognósticos, a depender do estadio da

doença. Para o estadió III, o subtipo triplo negativo teve a pior sobrevida global em 5 anos (56.1%) seguido do subtipo HER2-positivo, cuja a taxa de sobrevida global de 5 anos foi 64.1% (18).

### Doença Metastática e Recidiva

O CA de mama metastático é definido como a presença de doença que acomete outros sítios além da mama, da parede torácica e das cadeias regionais homolaterais de drenagem linfática. Sabe-se que a disseminação da doença metastática pode ocorrer através da via linfática, via sanguínea ou por extensão direta. Mesmo sem a perspectiva de cura, uma boa parte das pacientes consegue com o tratamento sistêmico uma sobrevida prolongada. A sobrevida mediana de uma paciente com doença metastática é de aproximadamente 2 anos, mas pode variar, dependendo da localização da(s) metástase(s), de poucos meses a muitos anos. A terapia consiste em palição para alívio dos sintomas e aumento da sobrevida. A sobrevida diminui muito se os pacientes desenvolverem metástases à distância. A taxa de sobrevida relativa geral em 5 anos é de 99% para doenças localizadas e 86% para doenças regionais, que cai para 27% para doenças em estágio avançado. (8)

Embora o trastuzumabe seja considerado disruptivo no tratamento de CM HER2 positivo inicial, em estudo publicado por Tripathy D, et al. (19) mais da metade das pacientes que progridem para o estadió metastático (54%) são devido à recidiva do câncer de mama inicial. Mesmo quando tratadas as taxas de sobrevida livre de doença das pacientes em 11 anos não passa de 69,3%, de acordo com o estudo HERA, tendo em vista o perfil agressivo da doença (20). Ainda, segundo estudo publicado por Perez EA, et al. a maioria dos óbitos após o tratamento adjuvante com trastuzumabe são devido à recorrência (21).

### Tratamento recomendado no CM Metastático ou localmente avançado irrisecável

Inexiste um consenso mundial sobre a melhor conduta terapêutica para pacientes com câncer de mama avançado (metastático ou recidivado), e também não há diretrizes que definam um tratamento específico. Contudo existem conceitos importantes para a seleção da melhor conduta terapêutica de acordo com cada situação. Essa seleção depende de vários fatores que incluem as características do paciente e do tumor, a localização da(s) metástases(s), a agressividade da doença, a resposta às terapias anteriores, o tempo desde a última exposição quimioterápica (inclusive hormonioterápica), os agentes antineoplásicos usados no passado e as suas doses cumulativas. A disponibilidade e a aprovação de vários antineoplásicos, juntamente com a heterogeneidade regional, diversificam ainda mais os padrões de tratamento em várias partes do mundo Ao selecionar a terapia, o médico também deve considerar os aspectos práticos, tais como a necessidade de hospitalização ou logística do atendimento

ambulatorial, disponibilidade de medicamentos orais, efeitos adversos dos antineoplásicos e a vontade do paciente para cumprir o esquema quimioterápico selecionado (8).

Embora o trastuzumabe, em combinação com quimioterapia, seja considerado o tratamento de primeira linha padrão para os cuidados de pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo, aproximadamente 15% dos pacientes terão a progressão da doença após a terapia com trastuzumabe adjuvante. Nestes casos de fracasso do tratamento de primeira linha alvo-HER2 e progressão durante ou após a terapia com TRAST/TAX, as evidências recomendam uma segunda linha de tratamento, também baseada em terapia HER2-alvo, combinada à quimioterapia, ou em combinação de duas terapias alvo-HER2. Como tratamento de segunda linha baseada em terapia alvo-HER2 são oferecidas alternativas de anticorpos monoclonais como trastuzumabe, lapatinibe, e pertuzumabe, isolados ou em combinação a quimioterapia. Neste cenário, o anticorpo-fármaco trastuzumabe entansina (T-DM1 ou ado-trastuzumabe entansina) tem se mostrado efetivo sobre os demais em relação ao tempo livre de progressão, sobrevida global e menor toxicidade. Os agentes terapêuticos de escolha para o tratamento de primeira linha do câncer de mama metastático HER2-positivo são o trastuzumabe, e ou o pertuzumabe, isolados ou em combinação, associados à quimioterapia com taxanos, e o T-DM1 é indicado para tratamento de segunda linha. No cenário de terceira linha, os clínicos devem oferecer outras combinações de terapia alvo-HER2 ou T-DM1 (se não for previamente administrada), que pode ser o pertuzumabe, caso o paciente ainda não tenha recebido anteriormente (8).

A Conitec deliberou sobre o uso de everolimo, não recomendando a sua incorporação no SUS. O uso de trastuzumabe foi recomendado para incorporação para o tratamento do câncer de mama HER2+ metastático em primeira linha de tratamento, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, ficando nestas Diretrizes preconizada, em uso isolado ou associado, para a quimioterapia paliativa de 1ª linha de pacientes com carcinoma de mama com superexpressão de HER2 (em exame de IHQ com resultado de duas cruzes confirmado por técnica molecular ou de três cruzes) e metástase(s) visceral(ais) que não exclusivamente cerebral(8)

No Sistema Único de Saúde para segunda linha conforme DDT é utilizado esquemas de quimioterapia determinado de acordo com a escolha clínica.

O uso de trastuzumabe associado a quimioterapia é utilizado com tratamento de segunda linha em alguns hospitais de acordo com protocolos específicos (8).

## 5.2 Intervenção

O trastuzumabe entansina é um conjugado anticorpo-fármaco que contém trastuzumabe, um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, produzido através de cultura em suspensão de células de mamífero (ovário de Hamster chinês), ligado covalentemente a DM1, um inibidor dos microtúbulos, através do ligando tioéter estável MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1- carboxilato). É um medicamento que resulta da conjugação (associação) de trastuzumabe, um anticorpo (imunoglobulina que imita a IgG humana) contra a proteína HER2, com a entansina (DM1),

um fármaco que inibe uma proteína fundamental para a multiplicação das células. O mecanismo de ação do T-DM1 se dá com a ligação do trastuzumabe ao receptor HER2, que se sugere que bloqueia a dimerização HER2 com os demais receptores da família (HER1, HER2, HER3, HER4) e é ativa por anticorpos-mediadores de citotoxicidade, mecanismo que junto a outros, conduz à diminuição da sobrevivência e proliferação celular. O agente citotóxico antitubulina DM1 permanece ligado ao trastuzumabe no exterior da célula até que todo o conjugado fármaco-anticorpo seja transportado para o citoplasma por endocitose. Postula-se que o T-DM1, em seguida, sofra uma degradação proteolítica intralisossomal, resultando na libertação de Lys-MCC-DM1 e consequente morte celular associada a antitubulina.

O trastuzumabe entansina teve sua aprovação regulatória na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa para doença metastática em 08/01/2014 e para tratamento do câncer de mama inicial, alvo deste dossiê, em 09/07/2019.

Outras informações de bula sobre o trastuzumabe entansina estão listadas no **quadro 3**.

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Trastuzumabe entansina (T –DM1)
<b>Nome comercial</b>	Kadcyla®
<b>Apresentação</b>	Kadcyla® (T-DM1) 100 mg e 160 mg. Pó liofilizado para solução injetável. Cada embalagem contém um frasco-ampola de uso único com 100 mg ou 160 mg de pó liofilizado de trastuzumabe entansina para solução injetável para infusão via intravenosa após reconstituição e diluição
<b>Detentor do registro</b>	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A
<b>Fabricante</b>	Fabricado por Patheon Manufacturing Services, LLC, Greenville, Estados Unidos da América ou por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Câncer de mama inicial: Kadcyla® é indicado em monoterapia para o tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em estágio inicial que apresentam doença residual invasiva após o tratamento neoadjuvante baseado em taxano e trastuzumabe.</li> <li>• Câncer de mama metastático: Kadcyla® é indicado em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irresssecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano.</li> </ul> <p>Os pacientes tratados com T-DM1 devem apresentar tumores HER2-positivo, definidos como um escore de 3+ pela IHQ ou uma razão &gt; ou = 2,0 por hibridização in situ (ISH) ou FISH (hibridização in situ por fluorescência) em um teste validado.</p>

<b>Indicação proposta</b>	Monoterapia para o tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em estágio inicial que apresentam doença residual invasiva após o tratamento neoadjuvante baseado em taxano e trastuzumabe.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	A dose máxima recomendada de T-DM1 é de 3,6 mg/kg, administrada em infusão intravenosa, a cada 3 semanas (ciclo de 21 dias). Pacientes com câncer de mama inicial devem receber tratamento por um total de 14 ciclos. O medicamento não deve ser administrado em doses maiores que essa quantidade. O manejo de eventos adversos sintomáticos pode exigir interrupção temporária, redução de dose ou descontinuação de tratamento com T-DM1. A dose de T-DM1 não deve ser reescalada depois de ter sido feita uma redução de dose. O T-DM1 deve ser administrado por infusão intravenosa (IV) e precisa ser reconstituído e diluído por um profissional de saúde. Não deve ser administrado como injeção intravenosa direta ou em bolus. A dose inicial deve ser administrada na forma de infusão intravenosa durante 90 minutos. Os pacientes devem ser observados durante a infusão e por, pelo menos, 90 minutos depois da dose inicial para verificar o eventual aparecimento de febre, calafrios ou outras reações relacionadas à infusão. O local de infusão deve ser monitorado cuidadosamente para verificar possível infiltração subcutânea durante a administração da droga. Se as primeiras infusões forem bem toleradas, as doses subsequentes de T-DM1 podem ser administradas em infusões de 30 minutos e os pacientes devem ser observados durante as infusões e por, pelo menos, 30 minutos depois delas. A velocidade de infusão de T-DM1 deve ser diminuída ou interrompida se o paciente desenvolver sintomas relacionados à infusão. Descontinue T-DM1 na presença de reações à infusão potencialmente fatais.
<b>Preços unitários propostos</b>	Considerando as informações da Lista da CMED, (novembro de 2021), o PF 18% (Lista negativa) para apresentação de 160 mg é de R\$12.276, 54 e o PF 18% de R\$7.672,84 se refere à apresentação de 100 mg. O PMVG 18% para a apresentação de 160 mg é R\$9.633,40 e para a apresentação de 100 mg é de R\$6.020,88.

Fonte: Bula do medicamento Kadcylla® aprovada pela Anvisa (22).

**Contraindicações:** Kadcylla® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a trastuzumabe entansina ou a qualquer um dos excipientes contidos no medicamento.

**Cuidados e Precauções:** As reações relacionadas à infusão de (Trastuzumabe entansina) Kadcylla® são caracterizadas por um ou mais dos seguintes sintomas: rubor, calafrios, febre, falta de ar, queda da pressão arterial, chiado no peito, espasmo dos brônquios e pulso acelerado. Em geral, esses sintomas não são intensos. Na maioria dos casos, as reações desaparecem depois de algumas horas ou dias depois da infusão.

Em estudos clínicos com Trastuzumabe entansina (Kadcylla®), foram encontrados casos de pneumopatia intersticial e pneumonite. Alterações do fígado podem aparecer principalmente na forma de aumentos de transaminases (enzimas produzidas pelo fígado) em exames de sangue, sem que apareçam sintomas. O tratamento com Trastuzumabe entansina (Kadcylla®) aumenta o risco de desenvolver mau funcionamento do ventrículo esquerdo do coração. Quando o funcionamento fica muito prejudicado, existe o risco de aparecer insuficiência cardíaca congestiva. Casos de eventos hemorrágicos foram reportados com (Trastuzumabe entansina) Kadcylla®. Alguns desses eventos hemorrágicos resultaram em óbito. Pacientes também podem apresentar trombocitopenia e neuropatia periférica.

**Reações adversas:** As reações adversas mais comuns observadas com Kadcylla® no estudo clínico (frequência > 25%) foram fadiga, náusea, aumento das transaminases, dor musculoesquelética, hemorragia, trombocitopenia, cefaleia, neuropatia periférica e artralgia. As reações adversas Grau ≥ 3 e frequência > 2% foram trombocitopenia e hipertensão.

Preço disponível para a tecnologia

**Quadro 2**– Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia

<b>Apresentação</b>	<b>Preço unitário Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%</b>	<b>Preço proposto pelo fabricante do Trastuzumabe entansina (Kadcyla®)</b>
Trastuzumabe entansina Frasco de 100 mg	R\$6.020,88(R\$ 60,21/mg)	R\$ 4.820,00(R\$ 48,62)
Trastuzumabe entansina Frasco de 160mg	R\$9.633,40(R\$ 60,21/mg)	R\$ 7.779,20 (R\$ 48,62)

Fontes: \*Tabela CMED: menor preço de trastuzumabe entansina. Acesso em 02/03/2022. (23)

### 5.3 Comparador

Os comparadores considerados neste PTC foram terapia com quimioterapia conforme DDT e terapia alvo-HER2 isolada ou combinada (trastuzumabe, lapatinibe ou pertuzumabe) mais quimioterapia para o tratamento de segunda linha do câncer de mama avançado HER2-positivo. Destaca-se que apenas a quimioterapia está incorporada para tratamento de segunda linha como alternativa terapêutica disponível no SUS. No entanto, alguns hospitais utilizam nos seus protocolos trastuzumabe + quimioterapia no tratamento para segunda linha.

### 5.4 Desfechos

Os desfechos primários considerados foram a sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta ao tratamento. O desfecho secundário considerado foi a segurança do tratamento e qualidade de vida.

### 5.5 Tipos de estudo

Foram considerados ensaios clínicos randomizados (ECRs) paralelos ou cruzados para inclusão. As revisões sistemáticas e metanálises recuperadas contribuíram para a escrita do relatório e tiveram suas listas de referências revisadas manualmente.

## 6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura.

### 6.1 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em 17 de março de 2022. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE, Cochrane Library (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde). O Quadro 3 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

**Quadro 3.** Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
<b>MEDLINE (Pubmed)</b>	"ado trastuzumab emtansine"[MeSH Terms] OR "Trastuzumab Emtansine"[All Fields] OR "Kadcyla"[All Fields] OR "hun901 dm1"[All Fields] OR "hun901 dm1"[All Fields] OR "trastuzumab dm1 conjugate"[All Fields] OR "trastuzumab dm1 conjugate"[All Fields] OR "trastuzumab dm1"[All Fields] OR "trastuzumab dm1"[All Fields] AND ("metastatically"[All Fields] OR "metastatics"[All Fields] OR "metastatization"[All Fields] OR "metastatize"[All Fields] OR "metastatized"[All Fields] OR "metastatizing"[All Fields] OR "secondary"[MeSH Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields]) AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]) AND ("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading]	325
<b>EMBASE</b>	('trastuzumab emtansine'/exp OR 'trastuzumab emtansine') AND ('metastatic breast cancer'/exp OR 'metastatic breast cancer') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	581
<b>The Cochrane Library</b>	trastuzumab emtansine in Title Abstract Keyword AND "metastatic breast cancer" in Title Abstract Keyword	40
<b>Total</b>		946

## 6.2 Seleção de estudos

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas. A primeira etapa consistiu na identificação das duplicadas e avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo dos estudos elegíveis. Os critérios para a seleção estão indicados a seguir.

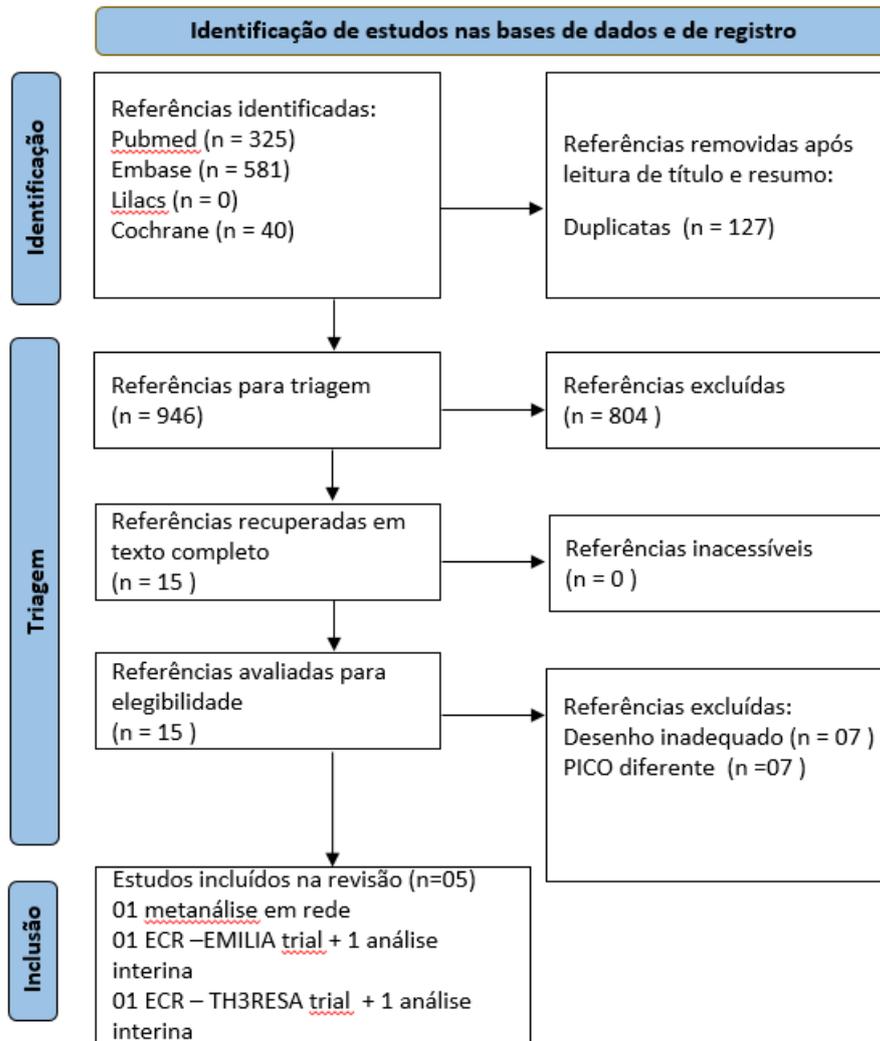
### Critérios de inclusão:

- Estudos que avaliem pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) diagnosticadas com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irresssecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano;
- Estudos sem limite de idiomas;
- Estudos clínicos randomizados, Revisões sistemáticas, metanálises.

### Critérios de exclusão:

- Estudos que incluam apenas pacientes com doença inicial;
- Estudos que não incluam o medicamento de intervenção em monoterapia e segunda linha de tratamento;
- Outros tipos de desenhos de estudos

Foram identificadas 21 publicações potencialmente elegíveis: 15 identificadas pela busca sistemática e 6 por busca de citações. Após a leitura dos textos completos, foram excluídas 16 publicações. Foram incluídos 1 metanálise em rede, 1 ECR EMILIA – Trial e 1 análise interina, 1 ECR TH3RESA e 1 análise interina, totalizando 5 estudos. A figura 1 apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos.



**Figura 1:** Fluxograma da seleção dos estudos.

### 6.3 Caracterização dos estudos selecionados

Abaixo, no quadro 4, são apresentados e caracterizados os estudos selecionados para a análise conduzida neste relatório.

**Quadro 4.** Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
<p><b>Verma S et al, 2012 (24)</b></p> <p><b>EMILIA</b> ECR Randomizado, aberto, fase 3, Internacional</p>	<p>Pacientes adultos com mais de 18 anos com câncer de mama HER2 positivo, localmente avançado irrissecável ou metastizado, previamente submetido a tratamento com trastuzumabe e um taxano (paclitaxel ou docetaxel). Acompanhamento de 33 meses.</p>	<p>991 pacientes para receber <b>TDM-1</b> ou combinação lapatinibe e capecitabina. Grupo intervenção (N: 495) T-DM1 (3,6 mg/kg por via intravenosa a cada 3 semanas) Grupo controle (N=496): (capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> autoadministrada por via oral duas vezes ao dia nos dias 1-14 em cada ciclo de 21 dias, mais lapatinibe 1.250 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21).</p>	<p>Eficácia: Sobrevida livre de Progressão e Sobrevida global Segurança: eventos adversos</p>	<p>A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 9,6 meses para T-DM1 versus 6,4 meses para o controle (HR para progressão ou morte por qualquer causa, 0,65; IC95%, 0,55 a 0,77; P &lt;0,001), e mediana de SG na segunda análise interina foi de 30,9 meses para T-DM1 vs. 25,1 meses; HR para morte por qualquer causa:0,68; IC95% , 0,55 a 0,85; P&lt;0,001). A taxa de resposta foi maior com T-DM1 (43,6%, vs. 30,8% com lapatinibe mais capecitabina; P&lt;0,001);</p> <p>Todos os desfechos secundários avaliados favoreceram T-DM1.</p> <p>As taxas de eventos adversos de grau 3 ou superior foram maiores com lapatinibe mais capecitabina do que com T-DM1 (57% vs. 41%).</p> <p>As incidências de trombocitopenia e aumento dos níveis séricos de aminotransferase foram maiores com T-DM1, enquanto as incidências de diarreia, náusea, vômito e eritrodisestesia palmo-plantar foram maiores com lapatinibe mais capecitabina.</p>
<p><b>Diéras V et al, 2017 (25)</b></p> <p><b>EMILIA</b> ECR Randomizado, aberto, fase 3, Internacional</p>	<p>Pacientes adultos com mais de 18 anos com câncer de mama HER2 positivo, localmente avançado irrissecável ou metastizado, previamente submetido a tratamento com trastuzumabe e um taxano (paclitaxel ou docetaxel). Acompanhamento de 33 meses.</p>	<p>991 pacientes para receber <b>TDM-1</b> ou combinação lapatinibe e capecitabina. Grupo intervenção (N: 495) T-DM1 (3,6 mg/kg por via intravenosa a cada 3 semanas) Grupo controle (N=496): (capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> autoadministrada por via oral duas vezes ao dia nos dias 1-14 em cada ciclo de 21 dias, mais lapatinibe 1.250 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21).</p>	<p>Eficácia: Sobrevida livre de Progressão e Sobrevida global Segurança: eventos adversos</p>	<p>Duração mediana de acompanhamento foi de 41,9 meses (IQR 34,6-50,7) no grupo controle e 47,8 meses (41,9-55,5) no grupo trastuzumabe entansina.</p> <p>Na análise descritiva final, a SG mediana foi maior com trastuzumabe entansina do que com o controle: (29,9 meses [IC 95% 26,3–34,1] vs 25·9 meses [IC 95% 22·7–28·3];</p> <p>HR 0,75 [IC 95% 0,64–0,88]). 136 (27%) de 496 pacientes cruzaram do controle para trastuzumabe entansina após a segunda análise de sobrevida global provisória (duração mediana de</p>

				<p>acompanhamento 24-1 meses [IQR 19-5–26-1]).</p> <p>Na população de segurança (488 pacientes tratados com capecitabina mais lapatinibe, 490 pacientes tratados com trastuzumabe entansina), menos eventos adversos grau 3 ou piores ocorreram com trastuzumabe entansina (233 [48%] de 490) do que com capecitabina mais lapatinib (291 [60%] de 488).</p> <p>No grupo controle, mais eventos adversos de grau 3 ou piores foram relatados com frequência :diarreia (103 [21%] de 488 pacientes) seguido de síndrome de eritrodisestesia plantar (87 [18%]) e vômitos (24 [5%]).</p> <p>Os eventos adversos de grau 3 ou piores relatados com mais frequência no grupo trastuzumabe entansina foram : trombocitopenia (70 [14%] de 490) aumento dos níveis de aspartato aminotransferase (22 [5%]) anemia (19 [4%])</p> <p>Nove pacientes morreram de eventos adversos; cinco dessas mortes foram consideradas relacionadas ao tratamento (dois no grupo controle [doença arterial coronariana e falência de múltiplos órgãos] e três no grupo trastuzumabe entansina [encefalopatia metabólica, sepse neutropênica e leucemia mielóide aguda]).</p>
<p><b>Krop IE, 2014 (26)</b>  <b>TH3RESA Trial</b>            ECR , fase 3            Prospectivo, aberto, multicêntrico (22 países)</p>	<p>Pacientes adultos com mais de 18 anos com câncer de mama HER2 positivo, localmente avançado irressecável ou metastizado, previamente submetido a tratamento com com trastuzumabe e lapatinibe no Cenário avançada o e um taxano em qualquer cenário, com pelo menos 6 semanas de exposição a cada agente, exceto quando</p>	<p>Pacientes randomizados 2:1 T-DM1 3,6mg/kg a cada 3 semanas (N=404) OU tratamento de escolha médica (N=198)</p>	<p>Eficácia: Sobrevida livre de Progressão e Sobrevida global            Segurança: eventos adversos</p>	<p>A mediana de acompanhamento foi de 7,2 meses (IQR 5,0-10,1) no grupo T-DM1 e 6,5 meses (4-1–9-7) no grupo de escolha do médica.</p> <p>A SLP melhorou significativamente com trastuzumabe entansina em comparação com a escolha do médico (mediana de 6,2 meses [IC 95% 5-59–6-87] vs 3,3 meses [2-89–4-14]; [HR] 0,528 [0,422–0,661]; p&lt;0,0001).</p> <p>A SG mostrou uma tendência favorável ao trastuzumabe</p>

	<p>intolerância ao lapatinibe foi identificada.</p>			<p>entansina (HR estratificado 0,552 [IC 95% 0,369–0,826]; P=0-0034)</p> <p>Segurança: Uma menor incidência de eventos adversos grau 3 ou piores foram relatados com trastuzumabe entansina do que com a escolha do médico (130 eventos [32%] em 403 pacientes vs 80 eventos [43%] em 184 pacientes).</p> <p>Neutropenia (10 [2%] vs 29 [16%]), diarreia (três [&lt;1%] vs oito [4%]) e neutropenia febril (um [&lt;1%] vs sete [4%])</p> <p>Eventos adversos de grau 3 ou piores que foram mais comuns no grupo de escolha do médico que no grupo trastuzumab entansina.</p> <p>Trombocitopenia (19 [5%] vs três [2%]) foi o evento grau 3 ou pior mais comum no grupo T-DM1. 74 (18%) pacientes no trastuzumabe entansina e 38 (21%) no grupo de escolha do médico relataram um evento adverso grave.</p>
<p><b>Krop IE, 2017 (27)</b> <b>TH3RESA Trial</b> ECR, fase 3 Prospectivo, aberto, multicêntrico (22 países)</p>	<p>Pacientes adultos com mais de 18 anos com câncer de mama HER2 positivo, localmente avançado irressecável ou metastizado, previamente submetido a tratamento com com trastuzumabe e lapatinibe no Cenário avançada o e um taxano em qualquer cenário, com pelo menos 6 semanas de exposição a cada agente, exceto quando intolerância ao lapatinibe foi identificada.</p>	<p>Pacientes randomizados 2:1 T-DM1 3,6mg/kg a cada 3 semanas (N=404) OU tratamento de escolha médica (N=198)</p>	<p>Eficácia: Sobrevida de vida livre de Progressão e Sobrevida global Segurança: eventos adversos</p>	<p>A SG foi significativamente maior com trastuzumabe entansina versus tratamento de escolha do médico (mediana 22,7 meses [IC 95% 19,4–27,5] vs 15,8 meses [13,5–18,7]; HR 0,68 [IC 95% 0,54–0,85]; p=0-0007).</p> <p>Segurança: A incidência de EA grau 3 ou pior foi de 161 (40%) de 403 pacientes no grupo trastuzumabe entansina e 87 (47%) de 184 pacientes no grupo de escolha do médico.</p> <p>Dos EAs de grau 3 ou piores mais comuns (afetando ≥2% dos pacientes em ambos os grupos), foram: Diarreia (três [1%] de 403 pacientes em no grupo T-DM1 vs oito [4%] de 184 pacientes no grupo de escolha do médico)</p>

				<p>neutropenia (dez [3%] vs 29 [16%]) e neutropenia febril (um [&lt;1%] vs sete [4%]);</p> <p>Mais frequentes no grupo T-DM1: Trombocitopenia (24 [6%] de 403 pacientes vs cinco [3%] de 184 pacientes) e hemorragia de qualquer tipo (17 [4%] de 403 vs um [&lt;1%] de 184).</p> <p>Eventos adversos graves foram relatados em 102 (25%) de 403 pacientes no grupo T-DM1 e 41 (22%) de 184 no grupo de escolha do médico.</p> <p>Mortes por EAs: Três pacientes (2%) no grupo de escolha do médico (dos quais um foi considerado relacionados ao tratamento) Nove (2%) no grupo T-DM1 (dos quais três foram considerados relacionados ao tratamento).</p>
Paracha N,2020 (28) Metanálise em rede	Revisões sistemáticas de estudos controlados publicados de tratamentos para pacientes com CA de mama HER2 positivo irressecáveis ou metastáticos com recidiva precoce ( $\leq 6$ meses) após terapia adjuvante ou progressão após trastuzumabe (Tras)+taxano publicado de janeiro de 1998 a janeiro de 2018.	A NMA incluiu regimes de sete ensaios clínicos randomizados: T-DM1 e combinações de Tras, capecitabina (Cap), lapatinib (Lap), neratinib ou pertuzumab (Per; não aprovado).	A NMA de efeitos aleatórios foi conduzida para sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta geral (ORR) e desfechos de segurança	<p>Os resultados de SG favoreceram o T-DM1 em relação aos comparadores aprovados: (HR) (intervalo de credibilidade de 95% [95% CrI]) vs Cap 0,68 (0,39, 1,10), LapCap 0,76 (0,51, 1,07), TrasCap 0,78 (0,44, 1,19).</p> <p>As tendências de SLP favoreceram T-DM1 em relação a todos os outros tratamentos: HR (95% CrI) vs Cap 0,38 (0,19, 0,74), LapCap 0,65 (0,40, 1,10), TrasCap 0,62 (0,34, 1,18);</p> <p>ORR com T-DM1 foi mais favorável do que com todos os tratamentos aprovados. Na superfície sob análise da curva de classificação cumulativa (SUCRA), o T-DM1 obteve a classificação mais alta para todos os resultados de eficácia.</p> <p>Suspensão por eventos adversos foi menos provável com T-DM1 do que com todos os comparadores, exceto neratinib.</p> <p>Os efeitos colaterais gastrointestinais foram menos frequentes com T-DM1.</p>

				Transaminases hepáticas elevadas e trombocitopenia ocorreram mais frequentemente com T-DM1 do que com comparadores.
--	--	--	--	---

**Legenda:** EA=eventos adversos; ECR=Ensaio Clínico Randomizado; IC95%= Intervalo de confiança 95%; NI= Não informado; SG = Sobrevida global; HR=Hazard Ratio; T-DM1=trastuzumabe entansina; SLP: sobrevida livre de progressão. NMA : Metanálise em rede; ORR

## 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

### 7.1 Análise de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados

A avaliação do risco de viés foi realizada através da ferramenta Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). Foram avaliados para os ECR EMILIA (24,25) e TH3RESA (26,27) os desfechos SLP, SG e eventos adversos. Ambos os estudos têm qualidade de dados robustas porém há uma preocupação com o estudo EMILIA (24,25) por ser aberto devido ao lapatinibe ser oral e no estudo TH3RESA (26,27) há elevada percentagem de participantes a realizar crossover entre os 2 braços do estudo e foi classificado como algumas preocupações devido ao crossover de participantes que afeta a sobrevivência global.

Study ID	Intervenção	Comparador	Desfechos	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
EMILIA Trial	T-DM1	Lapatinibe + capecitabina	Sobrevida livre de progressão	+	!	+	+	+	!	+
EMILIA Trial	T-DM1	Lapatinibe + capecitabina	Sobrevida global	+	!	+	+	+	!	!
EMILIA Trial	T-DM1	Lapatinibe + capecitabina	Eventos adversos	+	!	+	+	+	!	!
TH3RESA Trial	T-DM1	escolha de tratamento pel	Sobrevida livre de progressão	+	!	+	!	+	!	
TH3RESA Trial	T-DM1	tratamento de escolha pel	Sobrevida global	+	!	+	+	+	!	D1 Randomisation process
TH3RESA Trial	T-DM1	tratamento de escolha do	Eventos adversos	+	!	+	+	+	!	D2 Deviations from the intended interventions
										D3 Missing outcome data
										D4 Measurement of the outcome
										D5 Selection of the reported result

**Figura 2:** Avaliação do risco de viés dos Ensaios Clínicos Randomizados

### 7.2 Análise do Risco de Viés de Revisões Sistemáticas

**Tabela 02:** Avaliação da qualidade metodológica da Revisão sistemática

<b>Estudo</b>	<b>Paracha et al (28)</b>
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	SIM
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	NÃO
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	SIM
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	SIM
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	SIM
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	SIM
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	SIM
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	SIM
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	SIM
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	NÃO
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	SIM
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	SIM
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	NÃO
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	SIM
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	SIM
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	SIM
<b>Confiabilidade geral</b>	<b>Moderada</b>

A Metanálise em rede de Paracha e colaboradores (28) tem um grau moderado de qualidade. Não foram encontrados protocolos elaborados a priori, a análise individual dos estudos incluídos não foi detalhada no artigo nem o financiamento de cada um dos artigos incluídos. Além disso, por ser uma metanálises em rede com algumas limitações inerentes ao desenho realizado há incertezas sobre os resultados indiretos do estudo.

## 8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

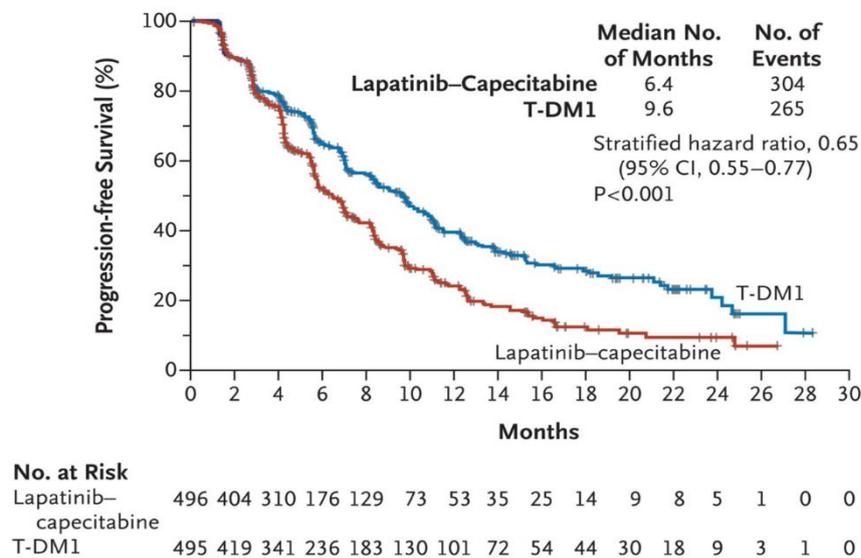
### EMILIA Trial (24,25)

O estudo randomizou 991 pacientes 1:1, aberto devido ao Lapatinibe ser uma droga oral. Avaliou a eficácia e segurança do T-DM1 em pacientes HER2 positivas, no contexto metastático e previamente expostas a tratamento com Taxano + Trastuzumabe onde foram randomizadas em dois braços, Trastuzumabe Entansina X Lapatinibe +

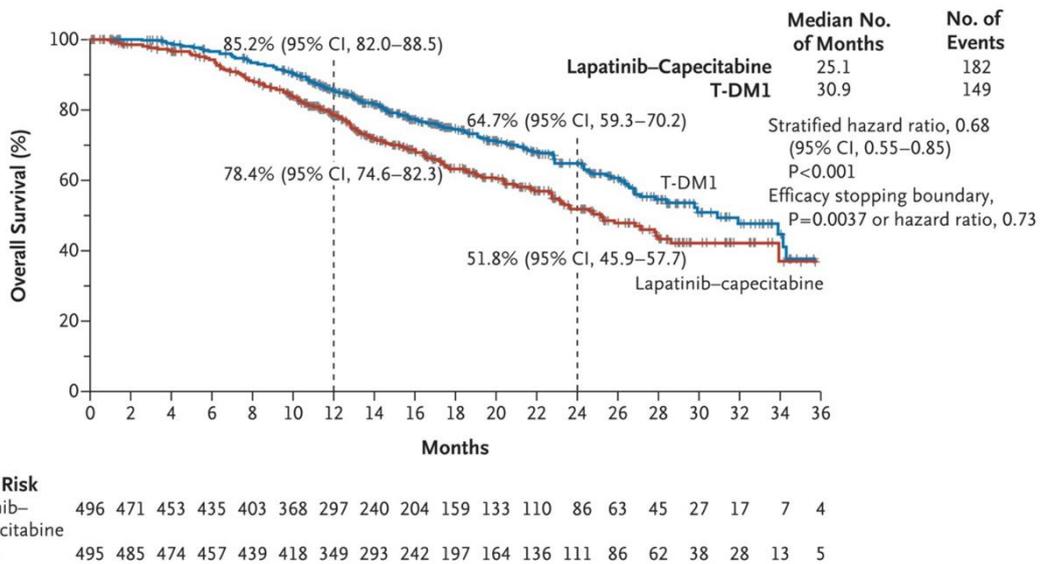
Capecitabina. Neste estudo o desfecho primário é a Sobrevida Livre de Progressão e já em 2012 os resultados apontavam para um HR = 0,55, uma diferença estatística significativa. Em Sobrevida Global a mediana foi de 30,9 X 25,1 meses ( $p < 0.001$ ). Também foi observada Taxa de Resposta maior no braço que recebeu T-DM1, 43,6%, X 30,8%. Os critérios de inclusão e exclusão não apresentam distorções, sendo os principais a garantia de HER2 positivo por imunohistoquímica 3+ e/ou FISH positivo que progrediram a tratamento paliativo com Taxano + Trastuzumabe no contexto metastático ou em até 6 meses após termino de adjuvância, PS = 0-1 e com Fração de Ejeção de 50% ou mais. Como critérios de exclusão destaca-se a neuropatia periférica grau 3, metástases em sistema nervoso central sintomática e condições cardíacas.

A população do estudo foi balanceada, com idade mediana de 53 anos, chegando a paciente com até 84 anos de idade, quase 70% das pacientes apresentavam doença visceral e status de receptores hormonais bem semelhantes em ambos braços. A toxicidade foi manejável durante o estudo, não se observando aumento da ocorrência de cardiotoxicidade além da esperada.

A Figura 3 e 4 extraídas do artigo original EMILIA (24,25) mostram a diferença entre Sobrevida Livre de Progressão e Sobrevida Global, respectivamente.



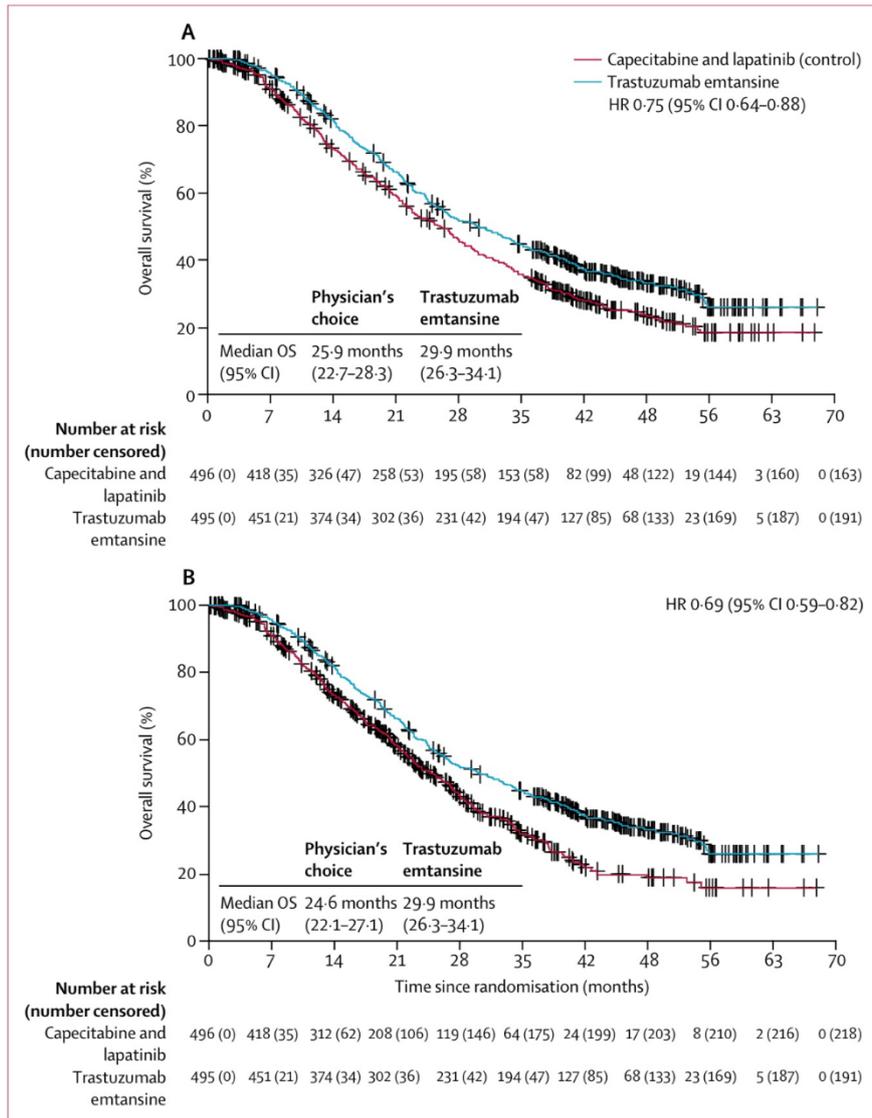
**Figura 3:** Sobrevida livre de progressão dos participantes do estudo EMILIA



**Figura 4:** Sobrevida Global dos participantes do estudo EMILIA

Em 2017, os autores publicaram atualização do estudo EMILIA (24,25) que confirmou benefício na Sobrevida Global de 27% das pacientes que receberam Trastuzumabe Entansina. Importante destacar que o benefício observado ocorreu mesmo após substancial crossed over do braço controle para o do T-DM1, conforme demonstrado na figura 5, onde no gráfico A temos a Sobrevida global incluindo os dados das pacientes que fizeram crossed over enquanto no gráfico B os dados são censurados antes da ocorrência do crossed over.

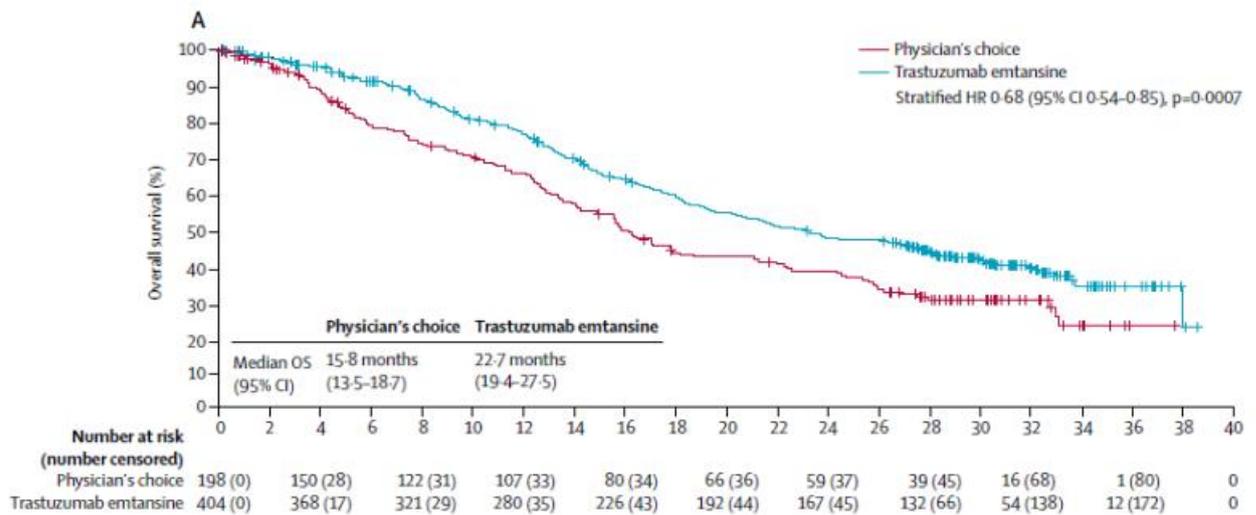
Figura 5: Sobrevida Global



**TH3RESA Trail (26,27):**

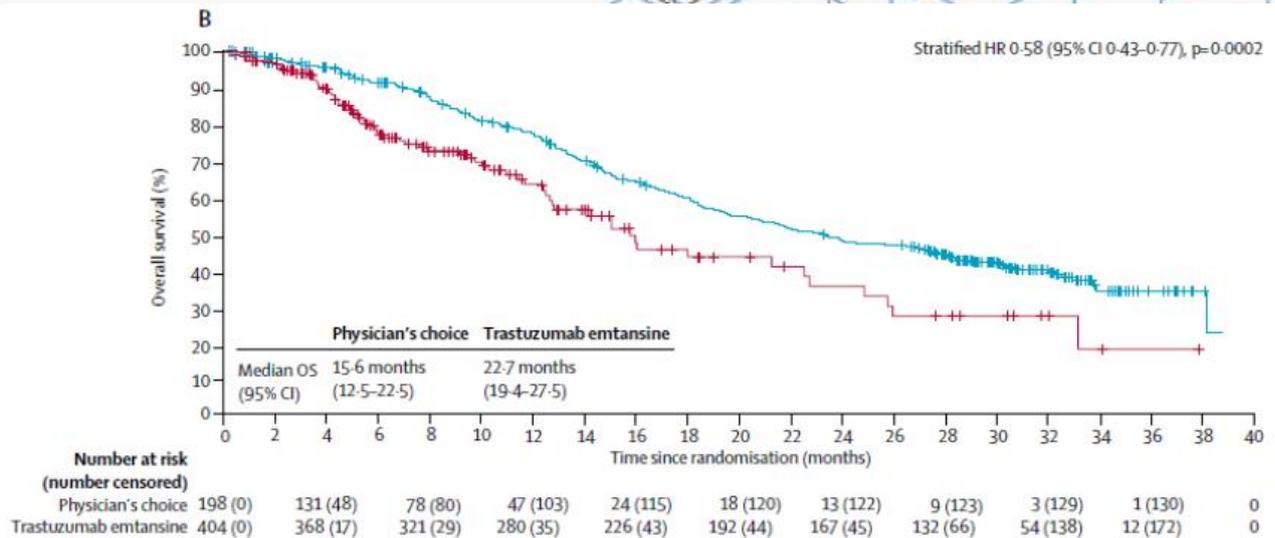
Estudo de fase 3, multicêntrico e randomizado, que avaliou a eficácia e a segurança do trastuzumabe entansina (T-DM1), quando comparado com tratamento de escolha médica. Neste estudo os doentes foram randomizados 2:1 para receber tratamento com T-DM1 (3,6 mg/Kg) ou tratamento de escolha médica. Foi realizado em 602 pacientes adultos com CA da mama HER2 positivo avançado, tratados previamente com 2 ou mais linhas com terapias anti-Her2 (tratamento com trastuzumabe e lapatinibe para doença avançada e um taxano em qualquer cenário e com progressão da doença. Os fatores de estratificação foram a região de mundo do centro do estudo (Estados Unidos, Europa Ocidental e outros), o número de esquemas quimioterapêuticos prévios (2 a 3 versus superior a 3), e envolvimento da

doença (visceral versus não visceral). Na análise final encontravam-se ainda em tratamento 17 pacientes no grupo T-DM1 e 1 paciente no grupo do tratamento à de escolha médica. As características entre os grupos foram equilibradas. Na análise final da SG tinham realizado crossover 93 (47%) dos pacientes do tratamento de escolha médica para o grupo T-DM1. A SG foi avaliada na primeira análise interina, quando havia 105 mortes (61 no grupo T-DM1 e 44 no grupo controle) das 492 mortes previstas, e mostrou uma melhora com o T-DM1 em relação ao comparador (HR para morte 0,552; IC95% 0,369 a 0,826;  $p=0,0034$  [sem significado estatístico quando ajustado para multiplicidade]). Na segunda análise interina, realizada quando havia 338 mortes (221 no grupo T-DM1 e 117 no grupo controle) o T-DM1 aumentou significativamente a SG mediana (22,7 meses [IC95% 19,4–27,5] versus 15,8 meses [13,5–18,7] no grupo controle; HR 0,68 (IC95% 0,54–0,85;  $p=0,0007$ ) (Figura 6).



**Figura 6:** Sobrevida global da população do estudo TH3RESA.

Foi realizada uma análise de sensibilidade post-hoc na qual os participantes eram censurados na altura de crossover do tratamento de escolha médica para o grupo T-DM1 e mostrou resultados semelhantes aos anteriores (Figura 7).



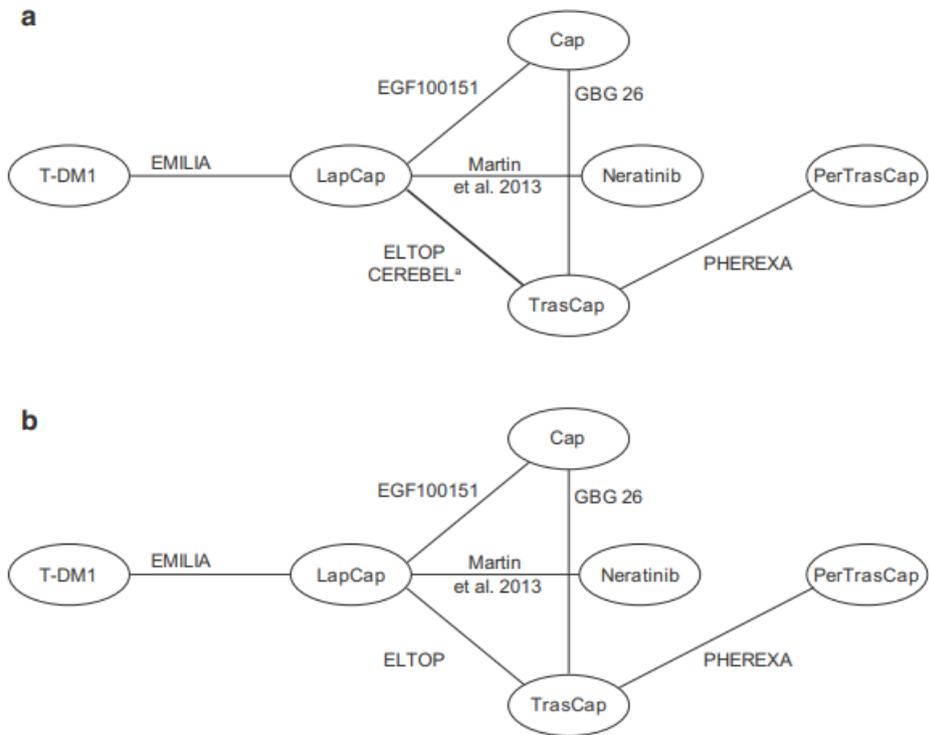
**Figura 7:** Análise de sensibilidade da SG na qual os participantes eram censurados na altura de crossover do controle para o grupo T-DM1 do estudo TH3RESA

A sobrevida livre de progressão avaliada pelos investigadores, na primeira análise interina, quando se verificavam 348 SLP, foi mais elevada com o T-DM1 do que com o comparador: mediana da sobrevivência com T-DM1 6,2 meses (IC95% 5,59 a 6,87); com o comparador 3,3 meses (IC95% 2,89 a 4,14); HR 0,528; IC95% 0,422 a 0,661; p<0,0001).

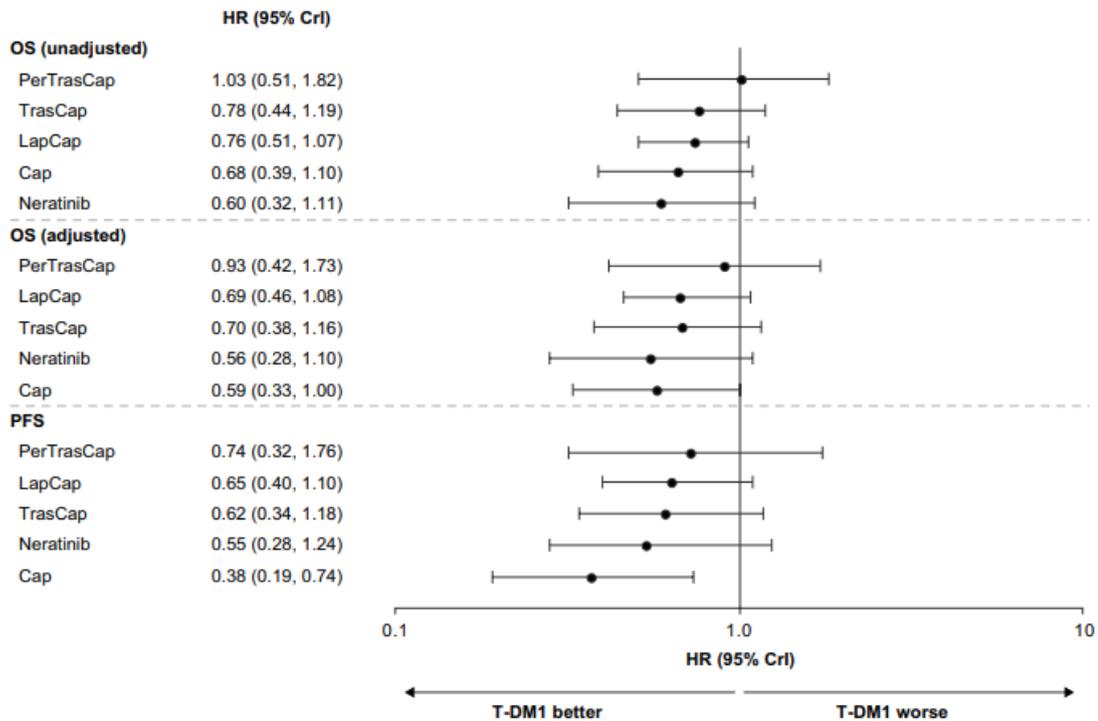
## PARACHA N et al (28)

Foi realizada uma revisão sistemática (SR) e NMA para avaliar a eficácia clínica e segurança do T-DM1 versus outros tratamentos para câncer de mama HER 2 positivo localmente avançado irressecável ou metastizado devido a ausência de estudos com comparação direta entre os tratamentos. A NMA incluiu regimes de sete ensaios clínicos randomizados: T-DM1 e combinações de Tras, capecitabina (Cap), lapatinib (Lap), neratinib ou pertuzumabe. Os resultados de SG favoreceram o T-DM1 em relação aos comparadores aprovados: (HR) (intervalo de credibilidade de 95% [95% CrI]) vs Cap 0,68 (0,39, 1,10), LapCap 0,76 (0,51, 1,07), TrasCap 0,78 (0,44, 1,19). Os resultados de SLP favoreceram T-DM1 em relação a todos os outros tratamentos: HR (95% CrI) vs Cap 0,38 (0,19, 0,74), LapCap 0,65 (0,40, 1,10), TrasCap 0,62 (0,34, 1,18); ORR com T-DM1 foi mais favorável do que com todos os tratamentos aprovados. Suspensão por eventos adversos foi menos provável com T-DM1 do que com todos os comparadores, exceto neratinib. Os efeitos colaterais gastrointestinais foram menos frequentes com T-DM1. Transaminases hepáticas elevadas e trombocitopenia ocorreram mais frequentemente com T-DM1 do que com comparadores.

**Figura 08:** Modelos de comparação da metanálise em rede



**Figura 9:** Eficácia comparativa de T-DM1 para SG, SG ajustado, e SLP.



\*Os comparadores são mostrados em ordem de classificação da SUCRA, com tratamentos com classificação mais alta depois do T-DM1 no topo do gráfico.

Em termos de eficácia, T-DM1 foi associado a maior benefício de SG do que todos os comparadores aprovados, ambos baseados em dados no final da fase randomizada do estudo EMILIA (24,25) e após ajuste para *crossover* de tratamento pré-especificado. T-DM1 também foi associado a melhor SLP e ORR em relação aos outros tratamentos.

## 9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Os ECR que avaliaram o trastuzumabe entansina versus outras terapias foram estudos bem conduzidos.

**Quadro 5.** Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Certainty assessment						
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence
<b>Sobrevida Global</b>						
0 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>Sobrevida livre de progressão</b>						
0 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>Eventos adversos</b>						
0 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta

CI: Confidence interval

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este parecer mostrou que a eficácia e segurança do trastuzumabe entansina foi superior em relação aos comparadores avaliados nos estudos incluídos neste parecer. Para concluir sobre o papel do T-DM1 no cenário metastático faz-se importante ressaltar que o tratamento padrão ouro atual prevê uso de anticorpo monoclonal (Trastuzumabe com ou sem Pertuzumabe ) associado à quimioterapia. A qualidade dos resultados é boa. Os estudos são de boa qualidade metodológica e as análises foram bem conduzidas pelos autores.

Portanto, a droga em questão se apresenta como uma importante opção no manejo das pacientes que evoluirão com progressão de doença em linhas subsequentes proporcionando maior sobrevida global para uma doença de tratamento paliativo.

## 10. REFERÊNCIAS

1. A A. Breast Cancer Statistics: Recent Trends. Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance - Advances in Experimental Medicine and Biology 2019; 1152.
2. Azamjah N S-ZYaZF. Global Trend of Breast Cancer Mortality Rate: A 25-Year Study. Asian Pac J Cancer Prev. 2019;20(7):2015–20.
3. Breyer JZ, Wendland EM, Kops NL, Caleffi M, Hammes LS. Assessment of potential risk factors for breast cancer in a population in Southern Brazil. Breast Cancer Res Treat. 2018;169(1):125-31.
4. Rocha-Brischiliari SC, Oliveira RR, Andrade L, Brischiliari A, Gravena AA, Carvalho MD, et al. The Rise in Mortality from Breast Cancer in Young Women: Trend Analysis in Brazil. PLoS One. 2017;12(1):e0168950.
5. World Health Organization. Breast Cancer. <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>. 2020.
6. Tiezzi DG OF, Carrara HHA, Cândido Dos Reis FJ, Andrade JM. Current Breast Cancer Screening Scenario in Brazil. Rev Bras Ginecol Obstet. 2019;41(11):633-5.
7. Instituto Nacional de Câncer I. Câncer de mama. <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>. 2020.
8. Brasil. Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Carcinoma de mama - Portaria conjunta Nº 5 de 18 de abril de 2019. [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama\\_PORTARIA-CONJUNTA-N--5.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama_PORTARIA-CONJUNTA-N--5.pdf). 2019.
9. Wuerstlein R HN. Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer. Rev Recent Clin Trials. 2017;12(2):81-92.
10. Coughlin S. Epidemiology of Breast Cancer in Women. Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance - Advances in Experimental Medicine and Biology. 2018;1152.
11. Mothaffar F. Rimawi RS, and C. Kent Osborne. Targeting HER2 for the Treatment of Breast Cancer Annual Review of Medicine. 2015;11(1):111-28.
12. Walker RA, Bartlett JM, Dowsett M, Ellis IO, Hanby AM, Jasani B, et al. HER2 testing in the UK: further update to recommendations. J Clin Pathol. 2008;61(7):818-24. 62 267 21.
13. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013;31(31):3997-4013.
14. Krishnamurti U, Silverman JF. HER2 in breast cancer: a review and update. Adv Anat Pathol. 2014;21(2):100-7

15. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5287-312.
16. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(16):2784-95.
17. Gonzalez-Angulo AM LJ, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5700-6.
18. Simon SD, Bines J, Werutsky G, Nunes JS, Pacheco FC, Segalla JG, et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *Breast.* 2019;44:113-9.
19. Tripathy D. et al.,. Increasing proportion of de novo compared with recurrent HER2-positive metastatic breast cancer: Early results from the systemic therapies for HER2-positive metastatic breast cancer registry study [abstract]. In: Proceedings of the Thirty-Seventh Annual CTCR-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2014 Dec 9-13; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2015;75(9 Suppl):Abstract nr P3-07-14. Disponível em: [https://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9\\_Supplement/P3-07-14](https://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9_Supplement/P3-07-14)
20. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet (London, England).* 2017; 389(10075):1195-205.
21. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, Jr., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014;32(33):3744-52.
22. ANVISA ANdVS. Kadcyla - Bula do Profissional. [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp.2020](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp.2020)
23. CMED. Listas de preços de medicamentos 2022[Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.
24. Verma S, Miles D, Gianni L, et al; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8;367(19):1783-91.
25. Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):732-742. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8):e433. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):e667. PMID: 28526536; PMCID: PMC5531181.

26. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, Yu R, Leung AC, Wildiers H; TH3RESA study collaborators. 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.* 2014 Jun;15(7):689-99.

27. Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, Hoersch S, Smitt M, Wildiers H. 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.* 2017 Jun;18(6):743-754.

28. Paracha N, Reyes A, Diéras V, Krop I, Pivot X, Urruticoechea A. Evaluating the clinical effectiveness and safety of various HER2-targeted regimens after prior taxane/trastuzumab in patients with previously treated, unresectable, or metastatic HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Apr;180(3):597-609.

## **ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA**

### **Análise de Custo-Efetividade**

**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**

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação de custo-efetividade de 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, demandada pela defensoria Pública da União em João Pessoa/Paraíba. A presente análise econômica foi elaborada pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a custo-efetividade, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

### 3. INTRODUÇÃO

O objetivo da presente análise econômica foi estimar a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) de 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 em comparação com a abordagem atualmente disponível no SUS: tratamento com quimioterapia e como cenário alternativo uso de trastuzumabe+quimioterapia. O estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (5). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (6) (**Quadro 1**).

**Quadro 1.** Características do modelo de análise de custo-efetividade.

<b>Antecedentes e objetivos</b>	Atualmente no SUS, caso a paciente com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irrissecável apresente progressão com o esquema trastuzumabe aliado à quimioterapia, a alternativa vigente é manter este biológico alterando a quimioterapia associada. O trastuzumabe entansina surge como alternativa de troca de biológico para pacientes que pararam de responder ao trastuzumabe + quimioterapia. Desta forma, o objetivo da presente análise econômica foi estimar a relação de custo-efetividade incremental do trastuzumabe entansina em monoterapia em comparação com a abordagem atualmente disponível no SUS (trastuzumabe e quimioterapia) para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irrissecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano.
<b>População-alvo</b>	Pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irrissecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano.
<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde
<b>Comparadores</b>	Trastuzumabe entansina em monoterapia <i>versus</i> Quimioterapia e Trastuzumabe + quimioterapia
<b>Horizonte temporal</b>	37 anos (vitalício) Idade inicial: 53 anos
<b>Taxa de desconto</b>	5% aplicado a custos e benefícios
<b>Medidas de efetividade</b>	Anos de vida Anos de vida ajustados pela qualidade
<b>Estimativa de custos</b>	Aquisição dos medicamentos, a partir de dados da CMED, BPS e SIGTAP
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)

<b>Modelo escolhido</b>	Análise de sobrevida particionada
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análise de sensibilidade probabilística Análise de cenários determinísticos

## 4. MÉTODOS

### 4.1 População-alvo

Pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irresssecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano. A idade inicial considerada foi de 53 anos, com base nos dados do ECR EMILIA (1,2). O peso utilizado foi de 70 kg, de acordo com dados do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) para mulheres com idade entre 40 e 59 anos (7).

### 4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde (SUS).

### 4.3 Comparadores

A tecnologia em análise é o trastuzumabe entansina, utilizado em monoterapia. A tecnologia comparadora, disponível no SUS, conforme DDT é quimioterapia (paclitaxel, docetaxel, cisplatina, carboplatina, gencitabina, vinorelbina, capecitabina, 5-fluorouracila, doxorrubicina, epirrubicina, ciclofosfamida, metotrexato e outros antineoplásicos) (8). De acordo com avaliação do NICE, não é esperada diferença clínica significativa entre as quimioterapias, por isso foram agrupadas em uma única categoria (9). Um outro cenário possível é o uso de o trastuzumabe associado à quimioterapia. Embora o trastuzumabe não esteja disponível para uso em segunda linha no SUS, conforme DDT, os protocolos específicos de hospitais públicos utilizam essa associação através de aquisições próprias.

### 4.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal adotado foi de 37 anos, considerado adequado para capturar uma expectativa de vida completa (90 anos).

#### 4.5 Taxa de desconto

Foi aplicada a taxa de desconto anual de 5% aos custos e benefícios.

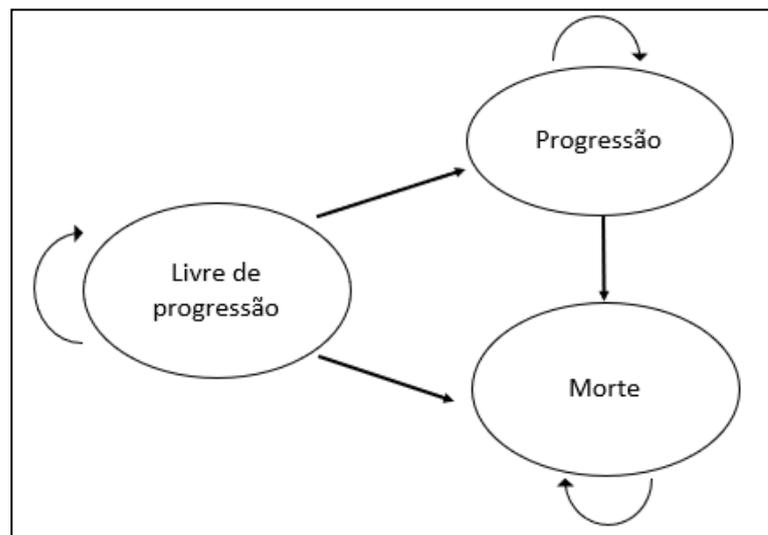
#### 4.6 Desfechos de saúde

Os desfechos avaliados foram anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade (do inglês, *quality-adjusted life year – QALY*).

#### 4.7 Modelo econômico

Foi desenvolvido um modelo de sobrevida particionada em Excel. Este modelo é frequentemente aplicado a doenças cujos dados clínicos são oriundos de curvas de sobrevida, como câncer. Além disso, é a modelagem mais empregada nas submissões enviadas à agência de ATS do Reino Unido para doenças metastáticas (10).

O modelo é composto por três estados de saúde: livre de progressão, progressão e morte, como esquematizado na **Figura 3**. Neste modelo não existe a possibilidade de retorno a um estado anterior, apenas evolução ou permanência.



**Figura 2. Estrutura do modelo utilizado na análise de custo-efetividade.**

Foi aplicada taxa de desconto de 5% a ambos custos e benefícios e utilizada correção de meio de ciclo.

#### 4.8 Custos

Custo do trastuzumabe entansina

De acordo com a bula do medicamento Kadcyła® (trastuzumabe entansina), a solução reconstituída deverá ter 20 mg/mL e a dose aplicada é de 3,6 mg/kg. O conteúdo não utilizado deve ser desprezado. O tratamento se dá em ciclos de 21 dias até progressão ou toxicidade não manejável (equivalente a 17 ciclos por ano e em média 1,4 ciclos por mês). Considerando o peso médio das pacientes (70 kg) e a dose por kg (3,6 mg/kg), a cada aplicação são necessários 252 mg de trastuzumabe entansina, o que equivale a 1 frasco de 160 mg e 1 frasco de 100 mg. Os custos por ciclo, mensais e anuais estimados são mostrados no **Quadro 5**.

Quadro 5: Custo do trastuzumabe entansina

Origem	Frasco 160 mg	Frasco 100 mg	Custo por ciclo <sup>1</sup>	Custo mensal <sup>2</sup>	Custo anual <sup>3</sup>
<b>Proposta fabricante Kadcyła®</b>	R\$ 7.779,20	R\$ 4.820,00	R\$ 12.599,20	R\$ 17.848,87	R\$ 214.186,44
<b>PMVG 18%</b>	R\$ 9.633,40	R\$ 6.020,88	R\$ 15.654,28	R\$ 22.176,90	R\$ 266.122,76
<b>PMVG 0%</b>	R\$ 7.687,59	R\$ 4.804,74	R\$ 12.492,33	R\$ 17.697,47	R\$ 212.369,61
<b>BPS</b>	R\$ 9.566,12 <sup>4</sup>	R\$ 5.661,87 <sup>5</sup>	R\$ 15.227,99	R\$ 21.572,99	R\$ 258.875,83

BPS: Banco de Preços em Saúde, PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo. <sup>1</sup>Considerando a utilização de um frasco de 160 mg e um frasco de 100 mg, suficientes para a dose de 252 mg baseada no peso médio de 70 kg e dose recomendada de 3,6 mg/kg.

<sup>2</sup>Considerando que, em média, são recebidos 1,4 ciclos por mês. <sup>3</sup>Considerando que, em média, são recebidos 17 ciclos por anos.

<sup>4</sup>Menor valor localizado no BPS, corresponde a uma compra judicial por pregão. <sup>5</sup>Menor valor localizado no BPS, corresponde a uma compra administrativa por pregão.

## Custo dos comparadores

### Quimioterapia

O custo dos comparadores foi baseado em códigos SIGTAP. (**Quadro 6**).

**Quadro 1. Custo da quimioterapia.**

Procedimento	Código SIGTAP	Custo mensal	Cenário
Quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 2ª linha	03.04.02.014-1	R\$ 2.378,90	Principal

## Custo do trastuzumabe + quimioterapia

Além dos valores apresentados no quadro 6 é necessário acrescentar o valor do trastuzumabe. Para o uso de trastuzumabe associado à quimioterapia, conforme a bula do medicamento para câncer de mama HER 2+ metastático

a dose deve ser semanal de 2mg/kg. Os frascos de trastuzumabe são multidoses com 440mg acompanhados de solução diluente de 20ml.

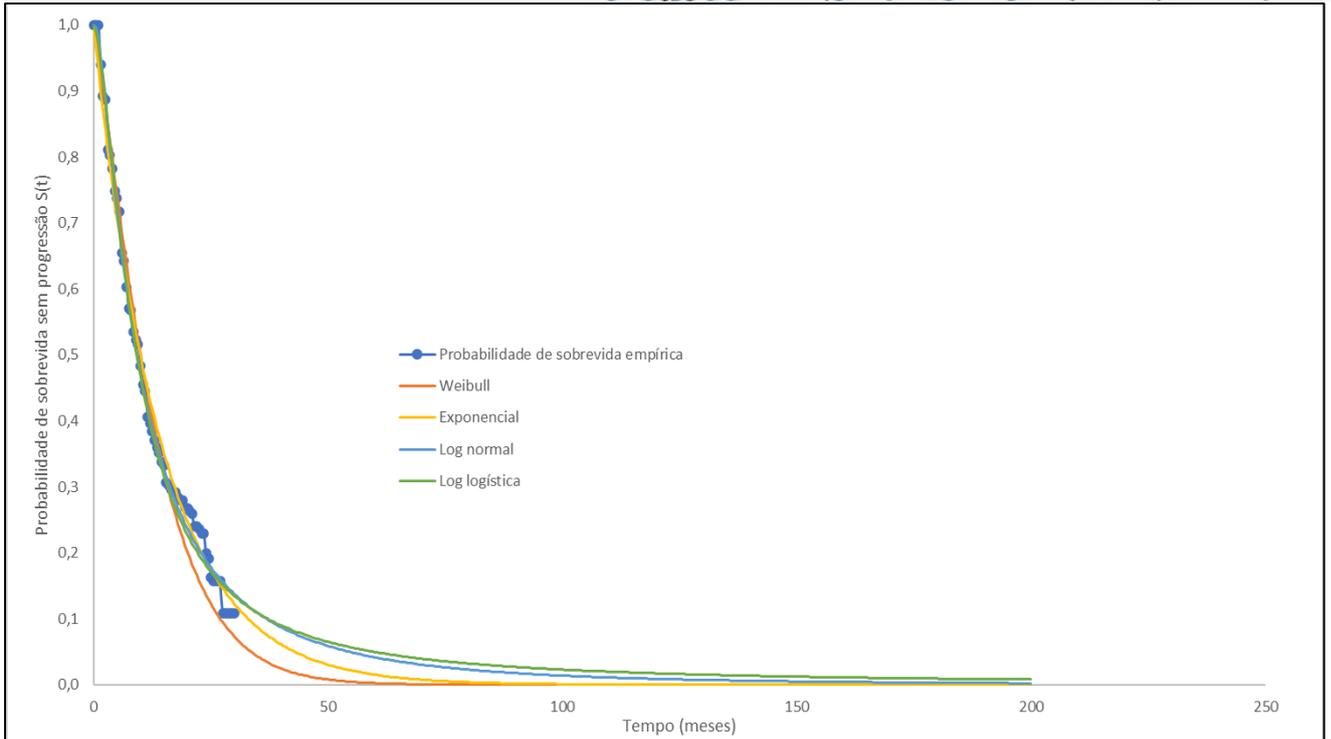
Considerando o peso médio das pacientes (70 kg) e a dose por kg (2 mg/kg), a cada aplicação são necessários 140 mg de trastuzumabe semanalmente sendo a dose mensal de 560mg.

O valor de aquisição do frasco de trastuzumabe 150 mg considerado nessa análise corresponde aos valores de compra do último Pregão do Ministério da Saúde (PREGÃO 59/2021 - ARP 85/2021) de R\$ 370,00. Para uma dose mensal de 560mg o valor estimado por paciente é de R\$ 1.381,33.

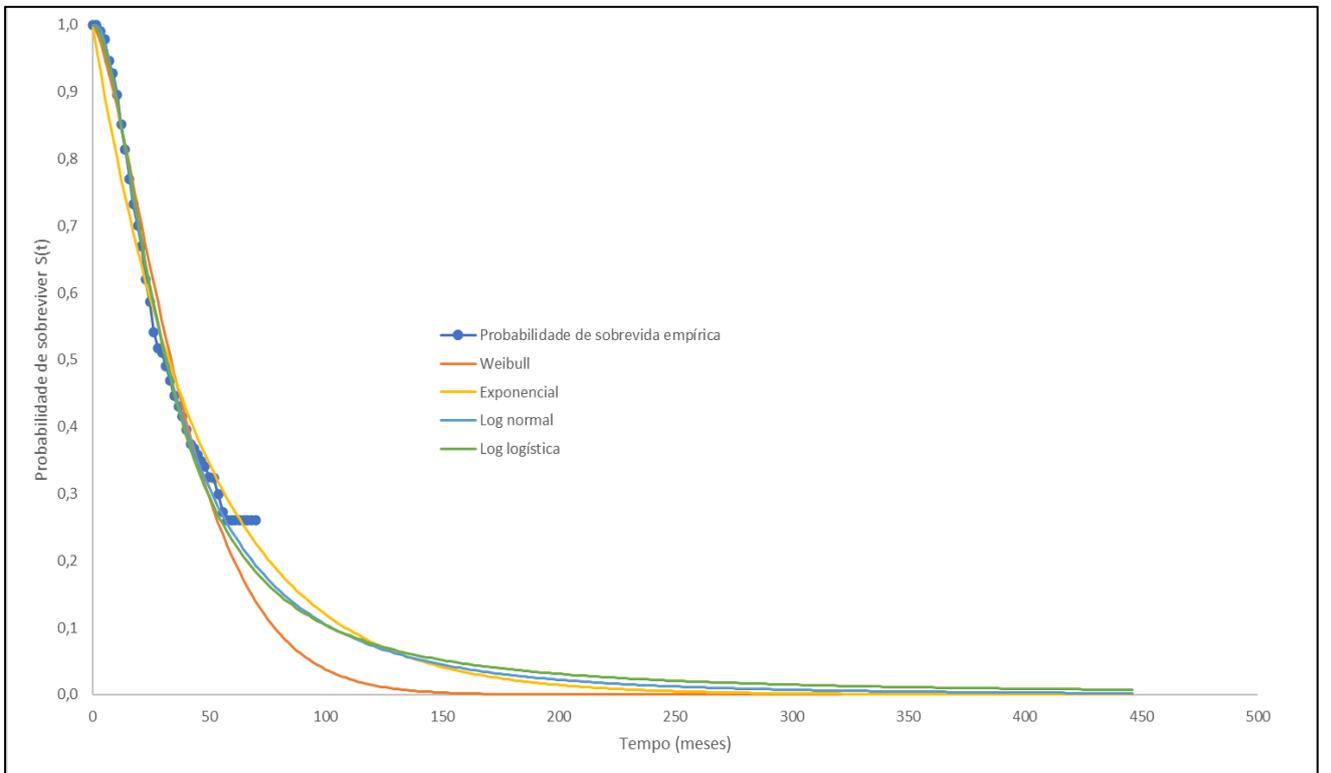
#### 4.8 Eficácia

As curvas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) foram extraídas do ECR EMILIA, o qual comparou trastuzumabe entansina com lapatinibe + capecitabina em pacientes previamente tratados. Como os comparadores da presente análise são outros (quimioterapia e trastuzumabe + quimioterapia), as curvas de SG e SLP do grupo que recebeu trastuzumabe entansina foram ajustadas de acordo com *hazard ratios* (HR) estimados pela meta-análise em rede de Paracha et al. (2020) (3) para se obter os valores para somente quimioterapia e para trastuzumabe + quimioterapia.

As curvas de SG e SLP foram extraídas do ECR EMILIA com a utilização do aplicativo *Engauge Digitizer* ([github.com/markummitchell/engauge-digitizer](https://github.com/markummitchell/engauge-digitizer)). Foram selecionadas as curvas com ajuste para *crossover*. Na sequência, com base no método proposto por Hoyle & Henley (2011) (11) e com utilização de Excel e do R, curvas Weibull, exponencial, lognormal e loglogística foram ajustadas aos dados primários extraídos do EMILIA (**Figuras 4 e 5**). A escolha da curva a ser utilizada foi baseada na qualidade de ajuste de acordo com nos critérios de informação de Akaike (AIC) e Bayesiano (BIC) (**Quadro 7**). Quanto menor o valor, melhor o ajuste da curva. Adicionalmente, o ajuste pode ser verificado pela sobreposição das curvas aos dados extraídos do ECR. O melhor ajuste foi obtido para a curva lognormal, sendo esta então utilizada na análise principal. As outras curvas foram avaliadas em cenários alternativos. Como o tempo de seguimento do ECR é limitado, extrapolação foi empregada para se atingir o horizonte temporal da análise.



**FIGURA 3. CURVAS PARA SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO – TRASTUZUMABE ENTANSINA**



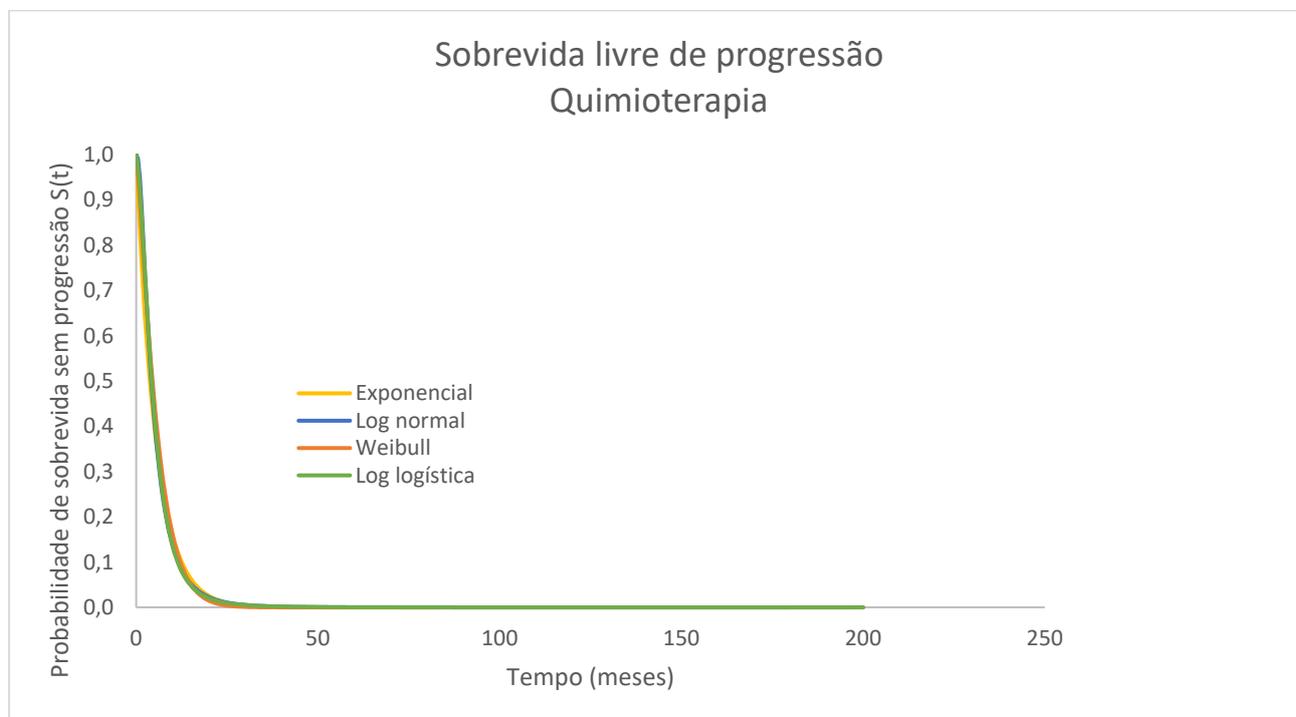
**FIGURA 4. CURVAS PARA SOBREVIDA GLOBAL – TRASTUZUMABE ENTANSINA**

Quadro 2. Qualidade de ajuste para as curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão do trastuzumabe entansina.

	Sobrevida global		Sobrevida livre de progressão	
	AIC	BIC	AIC	BIC
<b>Weibull</b>	2550	2559	2334	2342
<b>Exponencial</b>	2587	2592	2331	2337
<b>Log Normal</b>	2515	2523	2275	2283
<b>Log Logística</b>	2523	2531	2284	2293

AIC: critério de informação de Akaike, BIC: critério de informação Bayesiano.

Para a obtenção das curvas dos comparadores (quimioterapia e trastuzumabe + quimioterapia), foram aplicados HR oriundos da meta-análise de Paracha et al. (2020) (3). Para quimioterapia o valor estimado para SLP foi de HR 0,38 (ICr 0,19 -0,74) e, para SG, HR 0,59 (ICr 0,33-1,00). Para trastuzumabe + quimioterapia o valor estimado para SLP foi de HR 0,62 (ICr 0,34-1,18) e, para SG, HR 0,70 (ICr 0,38-1,16). Apesar de não ter sido atingida diferença estatística entre os grupos, para a análise determinística foi utilizado a estimativa média de efeito, que indica melhores resultados para trastuzumabe entansina. Os valores extremos foram avaliados em análises de sensibilidade. As curvas estimadas para o grupo controle quimioterapia podem ser visualizadas nas **Figuras 6 e 7** e para o controle trastuzumabe + quimioterapia podem ser visualizadas nas **Figuras 8 e 9**.



**Figura 6:** Curvas para sobrevida livre de progressão -quimioterapia

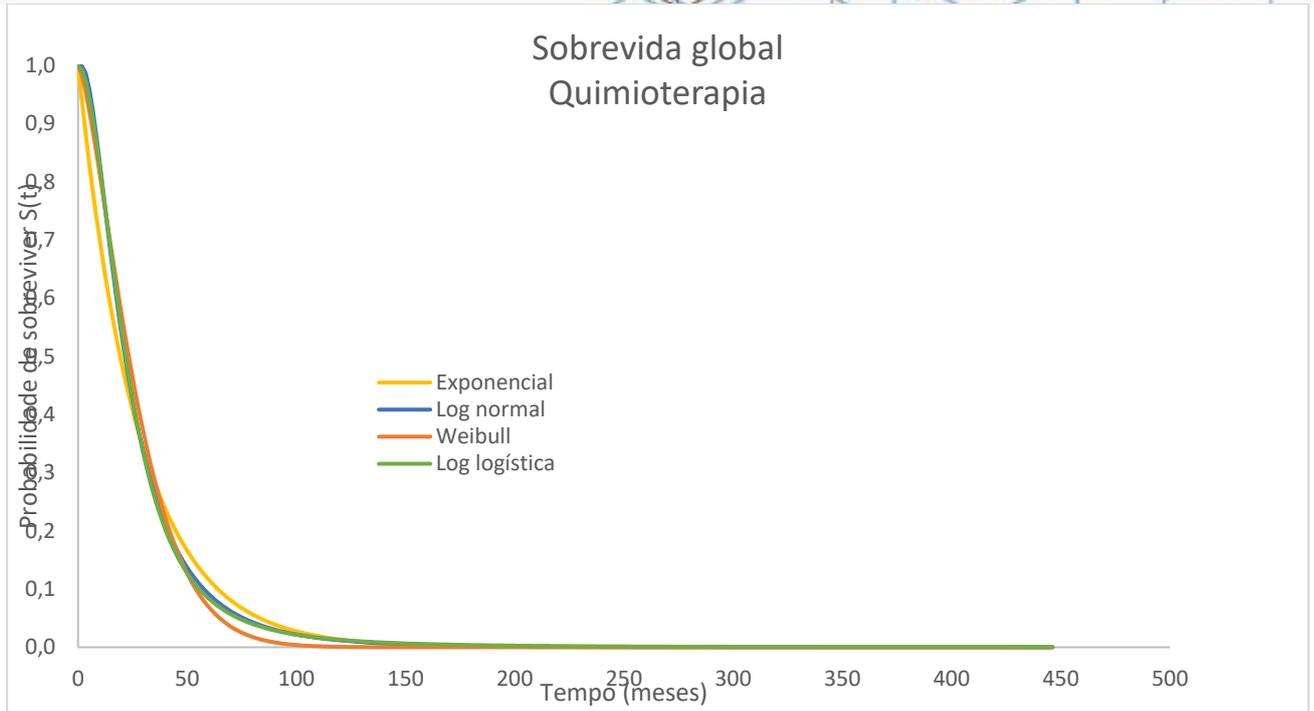


FIGURA 5. CURVAS PARA SOBREVIDA GLOBAL – QUIMIOTERAPIA

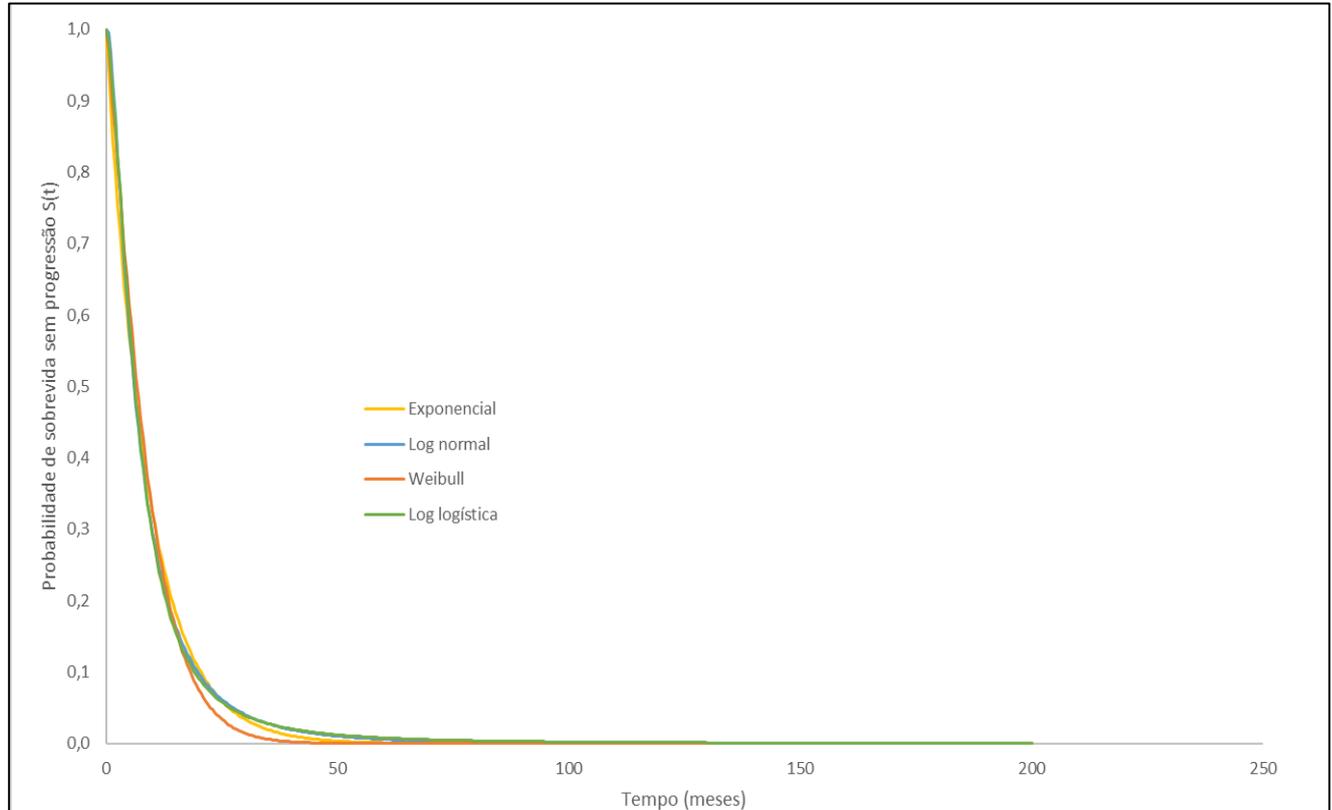
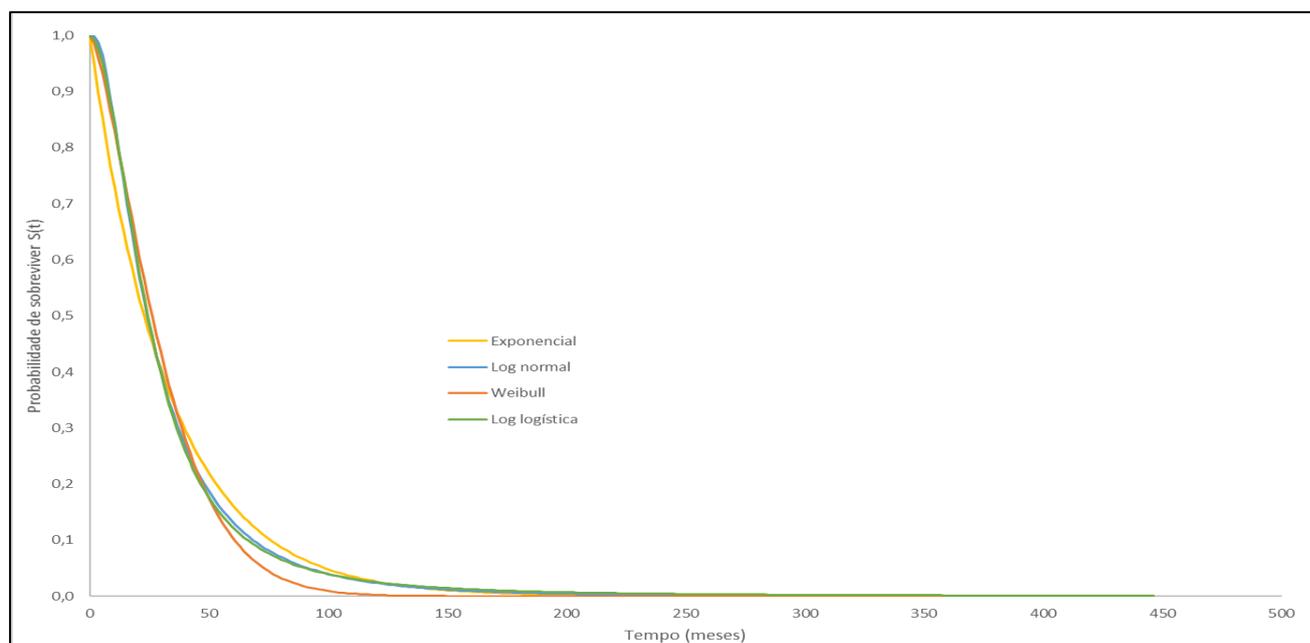


FIGURA 8. CURVAS PARA SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO – TRASTUZUMABE + QUIMIOTERAPIA



**FIGURA 9. CURVAS PARA SOBREVIDA GLOBAL – TRASTUZUMABE + QUIMIOTERAPIA**

Os dados de qualidade de vida (valores de utilidade), foram obtidos do estudo de Lloyd et al. (2006) (4), o qual avaliou qualidade de vida em pacientes com câncer de mama metastático. Para o estado de saúde pré-progressão foi utilizado o valor de 0,765. Para o estado pós-progressão, foi utilizado o valor de 0,508.

#### 4.9 Pressupostos

1. Foi considerado que o paciente que progride com trastuzumabe entansina passa a receber somente quimioterapia conforme DDT ou trastuzumabe + quimioterapia.
2. Não foram considerados custos de acompanhamento como consultas médicas e exames, pois assumiu-se que seriam realizados de forma igual em ambos os grupos.

#### 4.10 Análises de sensibilidade

Foi conduzida análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações. Gráficos de dispersão foram elaborados utilizando-se o método *bootstrap* (12). Os parâmetros variados na análise probabilística foram os HR de SLP e SG, de acordo com sua incerteza (tópico 4.8) e valores de utilidade. Devido à ausência de medida de incerteza para os valores de utilidade na publicação base (4), foi aplicado o valor de erro padrão equivalente a 10% da média. Para HR foi utilizada distribuição lognormal e para utilidade, distribuição beta.

Além da análise probabilística, foram conduzidos cenários determinísticos para se explorar a robustez dos resultados:

1. Limite inferior dos HR para as curvas de SLP e SG.
2. Limite superior dos HR para as curvas de SLP e SG.
3. Curva Weibull para SLP e SG.
4. Curva exponencial para SLP e SG.
5. Curva loglogística para SLP e SG.
6. Custo PMVG 0% para trastuzumabe entansina (**Quadro 5**).
7. Custo PMGV 18% trastuzumabe entansina (**Quadro 5**).

## 5. RESULTADOS

Os resultados do cenário principal da análise de custo-efetividade são apresentados na **Tabela 4**. Neste cenário, em que foi empregado o custo da tecnologia considerando a proposta do fabricante do Kadcyła®, 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. Apesar de os resultados serem mostrados por ano salvo, é importante mencionar que se trata de uma tecnologia de fim de vida e o ganho em expectativa de vida não chega a um ano.

**Tabela 2. Resultado do cenário principal (quimioterapia) da análise de custo-efetividade.**

	Custo	Anos de vida	QALY
Trastuzumabe entansina	R\$ 326.665	3,27	1,97
Quimioterapia	R\$ 70.527	2,43	1,42
Incremental	+R\$ 256.137	0,84	+0,56
RCEI		R\$ 305.282	R\$ 458.370

Os resultados do cenário trastuzumabe + quimioterapia da análise de custo-efetividade são apresentados na **Tabela 5**. Neste cenário, em que foi empregado o custo da tecnologia considerando a proposta do fabricante do Kadcyła®, 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\$ 215.185, resultados nas RCEI de R\$ 256.473 por ano de vida salvo e R\$ 385.084 por ano de vida salvo ajustado pela qualidade. Apesar de os resultados serem mostrados por ano salvo, é importante mencionar que se trata de uma tecnologia de fim de vida e o ganho em expectativa de vida não chega a um ano.

**Tabela 5. Resultado do cenário trastuzumabe + quimioterapia da análise de custo-efetividade.**

	Custo	Anos de vida	QALY
Trastuzumabe entansina	R\$ 326.665	3,27	1,97
Trastuzumabe + quimioterapia	R\$ 111.479	2,43	1,42
Incremental	+R\$ 215.185	+0,84	+0,56
RCEI		R\$ 256.473	R\$ 385.084

QALY: *quality-adjusted life year* (ano de vida ajustado pela qualidade), RCEI: relação de custo-efetividade incremental.

## 5.2 Análises de sensibilidade – comparador quimioterapia

Nas **Tabelas 6 a 12** são apresentados os cenários alternativos determinísticos utilizando o comparador principal (quimioterapia). O maior impacto foi observado nos cenários em que foi alterado o HR para progressão e morte: utilizando-se o limite inferior da estimativa, há aumento da eficácia do trastuzumabe entansina frente ao comparador quimioterapia e o custo por QALY salvo é reduzido para R\$ 256.444 (**Tabela 6**). Já quando se aplica o limite superior da estimativa dos HR o trastuzumabe entansina é dominado (mais caro e menos efetivo) para anos de vida e por QALY salvo (**Tabela 7**).

Os outros cenários se apresentaram mais próximos à análise principal (R\$ 458.370 por QALY salvo), variando de R\$ R\$ 426.481 a R\$ R\$ 574.641por QALY salvo.

**Tabela 6. Resultado do cenário alternativo 1 da análise de custo-efetividade: limite inferior dos HR para as curvas de SLP e SG.**

	Custo	Anos de vida	QALY
Trastuzumabe entansina	R\$ 326.665	3,27	1,97
Quimioterapia	R\$ 44.793	1,53	0,88
Incremental	+R\$ 281.872	+1,74	+1,10
RCEI		R\$ 161.779	R\$ 256.444

HR: *hazard ratio*, QALY: *quality-adjusted life year* (ano de vida ajustado pela qualidade), RCEI: razão de custo-efetividade incremental, SLP: sobrevida livre de progressão, SG: sobrevida global.

**Tabela 7. Resultado do cenário alternativo 2 da análise de custo-efetividade: limite superior dos HR para as curvas de SLP e SG.**

	Custo	Anos de vida	QALY
Trastuzumabe entansina	R\$ 326.665	3,27	1,97
Quimioterapia	R\$ 106.940	3,71	2,27

Incremental	+R\$ 219.725	-0,44	-0,29
RCEI		DOMINADO	DOMINADO

HR: *hazard ratio*, QALY: *quality-adjusted life year* (ano de vida ajustado pela qualidade), RCEI: razão de custo-efetividade incremental, SLP: sobrevida livre de progressão, SG: sobrevida global.

**Tabela 8. Resultado do cenário alternativo 3 da análise de custo-efetividade: curva Weibull para SLP e SG.**

	Custo	Anos de vida	QALY
Trastuzumabe entansina	R\$ 271.594	2,89	1,72
Quimioterapia	R\$ 66.663	2,30	1,34
Incremental	+R\$ 204.932	+0,59	+0,38
RCEI		R\$ 316.517	R\$ 468.370

QALY: *quality-adjusted life year* (ano de vida ajustado pela qualidade), RCEI: razão de custo-efetividade incremental, SLP: sobrevida livre de progressão, SG: sobrevida global.

**Tabela 9. Resultado do cenário alternativo 4 da análise de custo-efetividade: curva exponencial para SLP e SG.**

	Custo	Anos de vida	QALY
Trastuzumabe entansina	R\$ 302.875	3,25	1,93
Quimioterapia	R\$ 59.289	2,38	1,38
Incremental	+R\$ 233.840	+0,87	+0,55
RCEI		R\$ 268.457	R\$ 426.481

QALY: *quality-adjusted life year* (ano de vida ajustado pela qualidade), RCEI: razão de custo-efetividade incremental, SLP: sobrevida livre de progressão, SG: sobrevida global.

**Tabela 10. Resultado do cenário alternativo 5 da análise de custo-efetividade: curva loglogística para SLP e SG.**

	Custo	Anos de vida	QALY
Trastuzumabe entansina	R\$ 341.410	3,30	2,01
Quimioterapia	R\$ 70.200	2,42	1,41
Incremental	+R\$ 271.210	+0,88	+0,60
RCEI		R\$ 307.626	R\$ 453.067

QALY: *quality-adjusted life year* (ano de vida ajustado pela qualidade), RCEI: razão de custo-efetividade incremental, SLP: sobrevida livre de progressão, SG: sobrevida global.

**Tabela 3. Resultado do cenário alternativo 6 da análise de custo-efetividade: custo PMVG 0%.**

	Custo	Anos de vida	QALY
Trastuzumabe entansina	R\$ 324.392	3,27	1,97
Quimioterapia	R\$ 70.527	2,43	1,42
Incremental	+R\$ 253.865	+0,84	+0,56
RCEI		R\$ 302.573	R\$ 454.303

QALY: *quality-adjusted life year* (ano de vida ajustado pela qualidade), RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

**Tabela 4. Resultado do cenário alternativo 7 da análise de custo-efetividade: PMGV 18%.**

	Custo	Anos de vida	QALY
Trastuzumabe entansina	R\$ 391.637	3,27	1,97
Quimioterapia	R\$ 70.527	2,43	1,42
Incremental	+R\$ 321.110	+0,84	+0,56
RCEI		R\$ 382.721	R\$ 574.641

QALY: *quality-adjusted life year* (ano de vida ajustado pela qualidade), RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

### Análise de sensibilidade – comparador trastuzumabe + quimioterapia

Nas **Tabelas 13 a 19** são apresentados os cenários alternativos determinísticos. O maior impacto foi observado nos cenários em que foi alterado o HR para progressão e morte: utilizando-se o limite inferior da estimativa, há aumento da eficácia do trastuzumabe entansina frente ao comparador trastuzumabe + quimioterapia e o custo por QALY salvo é reduzido para R\$ 295.892 (**Tabela 13**). Já quando se aplica o limite superior da estimativa dos HR, o qual indicaria superioridade clínica do comparador, o trastuzumabe entansina é dominado (mais caro e menos efetivo) (**Tabela 14**).

Os outros cenários se apresentaram mais próximos à análise principal (R\$ 385.084 por QALY salvo), variando de R\$ 353.372a R\$ 433.778 por QALY salvo.

**Tabela 13. Resultado do cenário alternativo 1 da análise de custo-efetividade: limite inferior dos HR para as curvas de SLP e SG.**

	Custo	Anos de vida	QALY
Trastuzumabe entansina	R\$ 326.665	3,27	1,97
Trastuzumabe + quimioterapia	R\$ 70.802	1,53	0,88

Incremental	+R\$ 255.863	+1,74	+1,10
RCEI		R\$ 146.851	R\$ 232.781

HR: *hazard ratio*, QALY: *quality-adjusted life year* (ano de vida ajustado pela qualidade), RCEI: razão de custo-efetividade incremental, SLP: sobrevida livre de progressão, SG: sobrevida global.

**Tabela 14. Resultado do cenário alternativo 2 da análise de custo-efetividade: limite superior dos HR para as curvas de SLP e SG.**

	Custo	Anos de vida	QALY
Trastuzumabe entansina	R\$ 326.665	3,27	1,97
Trastuzumabe + quimioterapia	R\$ 169.036	3,71	2,27
Incremental	+R\$ 157.629	-0,44	-0,29
RCEI		DOMINADO	DOMINADO

HR: *hazard ratio*, QALY: *quality-adjusted life year* (ano de vida ajustado pela qualidade), RCEI: razão de custo-efetividade incremental, SLP: sobrevida livre de progressão, SG: sobrevida global.

**Tabela 15. Resultado do cenário alternativo 3 da análise de custo-efetividade: curva Weibull para SLP e SG.**

	Custo	Anos de vida	QALY
Trastuzumabe entansina	R\$ 271.594	2,89	1,72
Trastuzumabe + quimioterapia	R\$ 105.371	2,30	1,34
Incremental	+R\$ 166.223	+0,59	+0,38
RCEI		R\$ 280.819	R\$ 433.778

QALY: *quality-adjusted life year* (ano de vida ajustado pela qualidade), RCEI: razão de custo-efetividade incremental, SLP: sobrevida livre de progressão, SG: sobrevida global.

**Tabela 16. Resultado do cenário alternativo 4 da análise de custo-efetividade: curva exponencial para SLP e SG.**

	Custo	Anos de vida	QALY
Trastuzumabe entansina	R\$ 302.875	3,25	1,93
Trastuzumabe + quimioterapia	R\$ 109.120	2,38	1,38
Incremental	+R\$ 193.755	+0,87	+0,55
RCEI		R\$ 222.438	R\$ 353.372

QALY: *quality-adjusted life year* (ano de vida ajustado pela qualidade), RCEI: razão de custo-efetividade incremental, SLP: sobrevida livre de progressão, SG: sobrevida global.

**Tabela 17. Resultado do cenário alternativo 5 da análise de custo-efetividade: curva loglogística para SLP e SG.**

	Custo	Anos de vida	QALY
Trastuzumabe entansina	R\$ 341.410	3,30	2,01
Trastuzumabe + quimioterapia	R\$ 110.963	2,42	1,41
Incremental	+R\$ 230.447	+0,88	+0,60
RCEI		R\$ 261.391	R\$ 384.972

QALY: *quality-adjusted life year* (ano de vida ajustado pela qualidade), RCEI: razão de custo-efetividade incremental, SLP: sobrevida livre de progressão, SG: sobrevida global.

**Tabela 18. Resultado do cenário alternativo 6 da análise de custo-efetividade: custo PMVG 0%.**

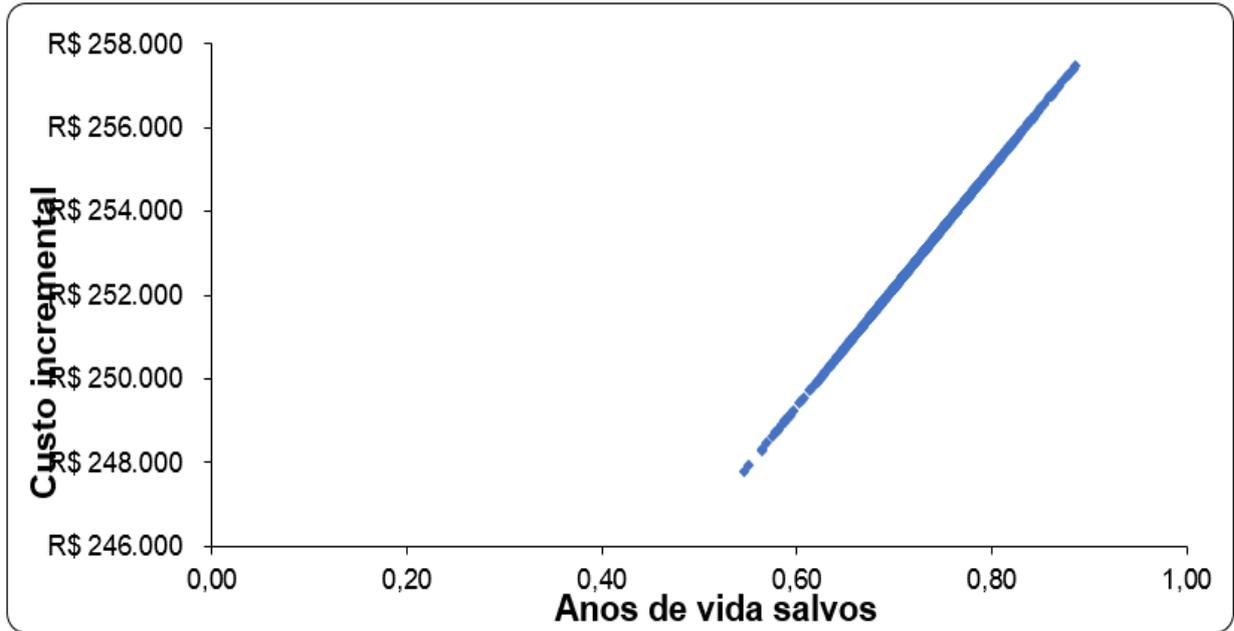
	Custo	Anos de vida	QALY
Trastuzumabe entansina	R\$ 324.392	3,27	1,97
Trastuzumabe + quimioterapia	R\$ 111.479	2,43	1,42
Incremental	+R\$ 212.912	+0,84	+0,56
RCEI		R\$ 253.764	R\$ 381.017

QALY: *quality-adjusted life year* (ano de vida ajustado pela qualidade), RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

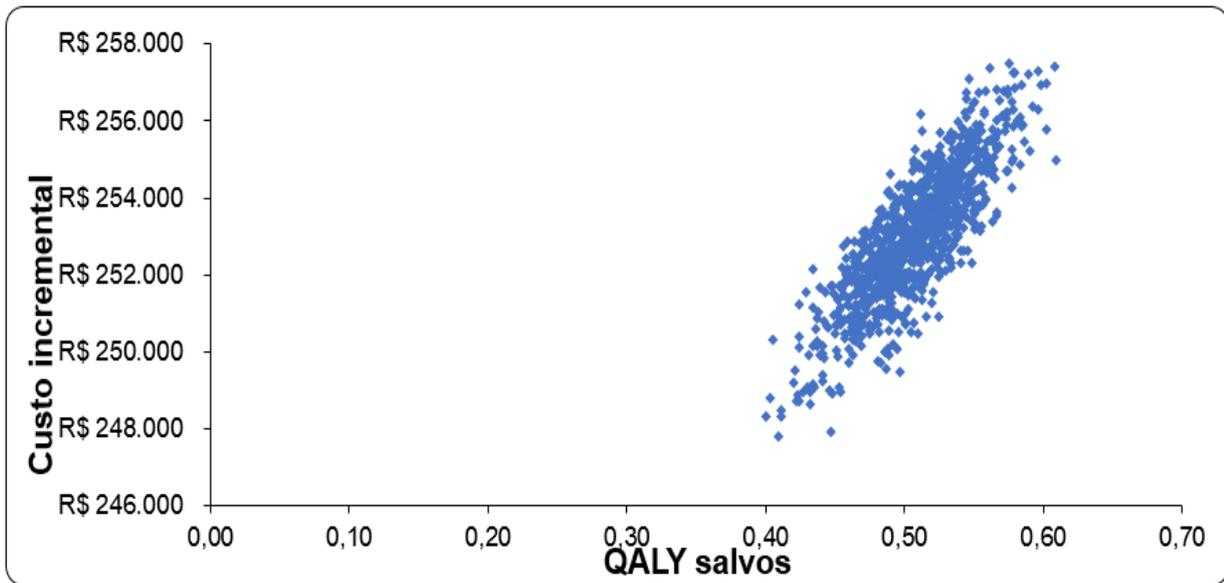
**Tabela 19. Resultado do cenário alternativo 7 da análise de custo-efetividade: custo PMGV 18%.**

QALY: *quality-adjusted life year* (ano de vida ajustado pela qualidade), RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Nas **Figuras 6 e 7** são apresentados os gráficos de dispersão para os desfechos anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade em relação ao comparador quimioterapia. Em 100% das simulações, trastuzumabe entansina se mostrou mais eficaz e mais caro.

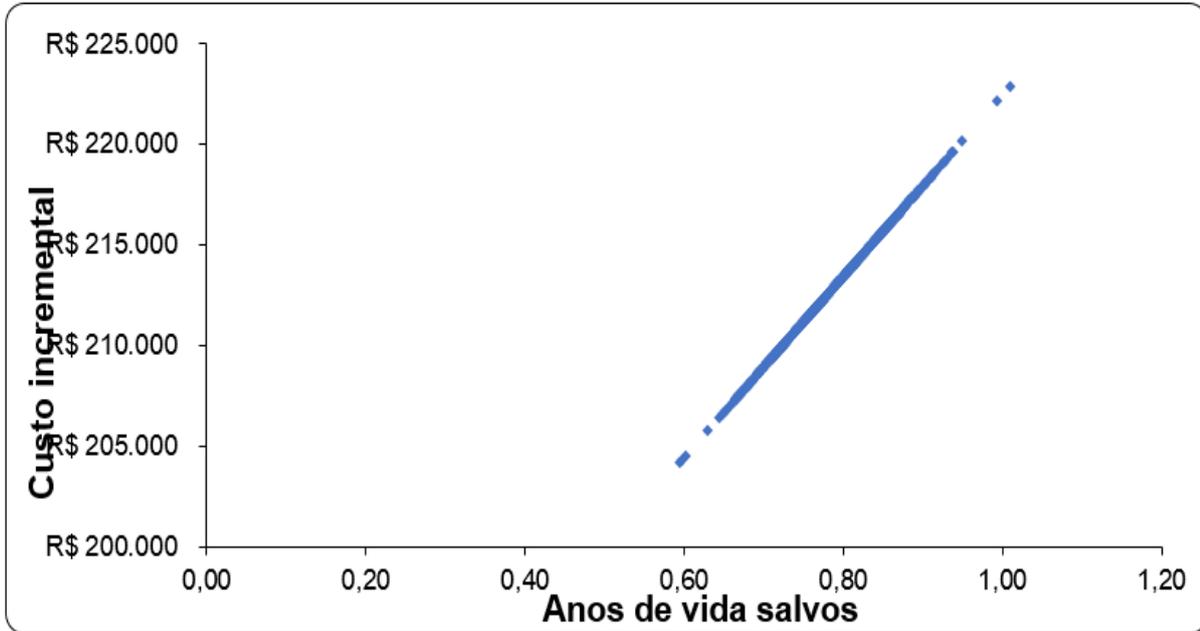


**FIGURA 6.** GRÁFICO DE DISPERSÃO PARA O DESFECHO ANOS DE VIDA SALVOS.

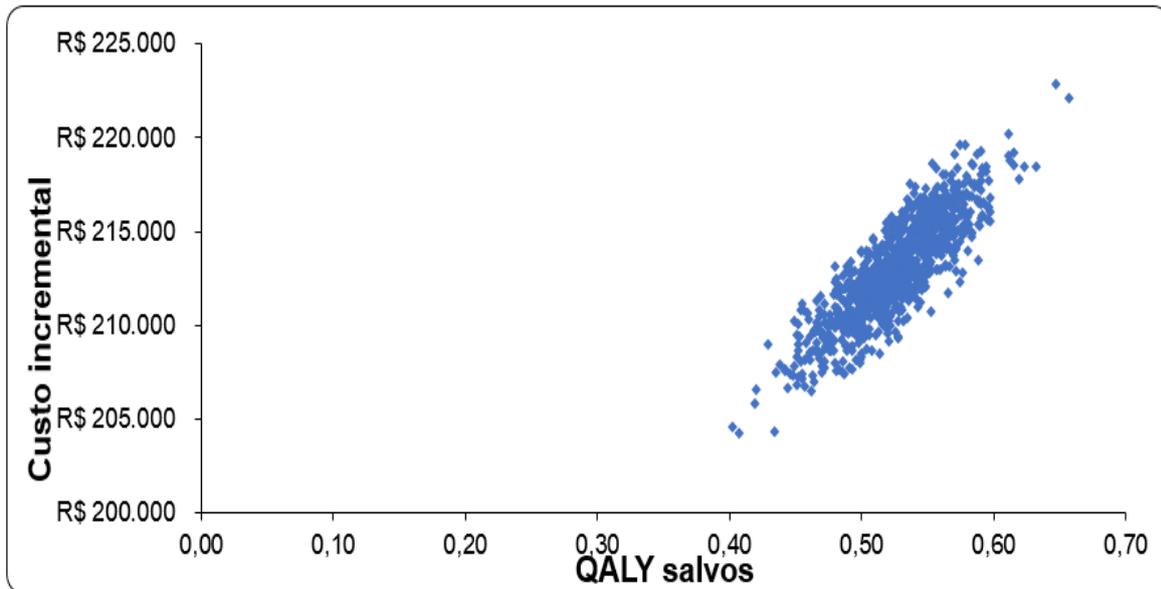


**FIGURA 7.** GRÁFICO DE DISPERSÃO PARA O DESFECHO ANOS DE VIDA SALVOS AJUSTADOS PELA QUALIDADE.

Nas **Figuras 8 e 9** são apresentados os gráficos de dispersão para os desfechos anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade em relação ao comparador trastuzumabe + quimioterapia. Em 100% das simulações, trastuzumabe entansina se mostrou mais eficaz e mais caro.



**FIGURA 8.** GRÁFICO DE DISPERSÃO PARA O DESFECHO ANOS DE VIDA SALVOS.



**FIGURA 9.** GRÁFICO DE DISPERSÃO PARA O DESFECHO ANOS DE VIDA SALVOS AJUSTADOS PELA QUALIDADE.

## 6. LIMITAÇÕES

Como é inerente a qualquer estudo baseado em modelagem computacional, a presente análise possui algumas limitações. Primeiramente, e possivelmente a principal limitação, é a ausência de comparação direta em ECR entre trastuzumabe entansina e quimioterapia e com trastuzumabe + quimioterapia. Desta forma, os dados clínicos tiveram de ser derivados de um estudo secundário (meta-análise), carregando sua incerteza. Além disso, foram utilizados dados de qualidade de vida (utilidade) de população estrangeira, podendo não refletir adequadamente as preferências da população brasileira. Adicionalmente, os dados de SG e SLP necessitaram de extrapolação para se atingir o horizonte temporal da análise. Finalmente, o custo unitário da quimioterapia utilizada em associação com trastuzumabe pode possuir custos variados a depender da droga utilizada, tendo sido utilizado o valor único de reembolso conforme SIGTAP para padronização. Contudo, é possível que haja financiamento adicional de outras fontes para compra dos medicamentos necessários conforme protocolo de tratamento do paciente.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise de custo-efetividade que comparou trastuzumabe entansina com trastuzumabe + quimioterapia em pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irrisecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano resultou em RCEI de R\$ 305.282 por ano de vida salvo e R\$ 458.370 por ano de vida salvo ajustado pela qualidade quando comparado somente à quimioterapia e RCEI de R\$ 256.473 por ano de vida salvo e R\$ 385.084 ajustado pela qualidade quando comparamos com trastuzumabe associado à quimioterapia. Um dos cenários alternativos avaliou que poderia haver dominância pelo comparador; contudo, esta alternativa parece ser improvável de acordo com os resultados de análise de sensibilidade probabilística.

É importante ponderar na interpretação dos resultados que se trata de um medicamento utilizado em fim de vida, em estágio da doença com alta mortalidade e debilitante. Também 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.

## 5. REFERÊNCIAS

1. 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*. 2012;367(19):1783–91.
2. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):732–42.
3. Paracha N, Reyes A, Diéras V, Krop I, Pivot X, Urruticoechea A. Evaluating the clinical effectiveness and safety of various HER2-targeted regimens after prior taxane/trastuzumab in patients with previously treated, unresectable, or metastatic HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2020;180(3):597–609. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05577-7>
4. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(6):683–90.
5. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília; 2014.
6. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)-explanation and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force. *Value Heal*. 2013;16(2):231–50.
7. IBGE. Tabela 8171. 2019.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta n 5 de 18 de abril de 2019. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. 2019.
9. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive advanced breast cancer after trastuzumab and a taxane. 2017.
10. Woods BS, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. Partitioned Survival and State Transition Models for Healthcare Decision Making in Oncology: Where Are We Now? *Value Heal* [Internet]. 2020;23(12):1613–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.2094>
11. Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data : application to economic evaluation of health technologies. 2011;
12. Gray A, Clarke P, Wolstenholme J, Wordsworth S. *Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Health Care*.

Oxford: Oxford University Press; 2011. 313 p.

13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. 76 p.

14. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte P, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab plus taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive, advanced breast cancer: Primary results from the phase III MARIANNE study. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):141–8.

## **ANEXO 3 – Análise de Impacto Orçamentário**

### **Análise Impacto Orçamentário**

**Trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2- positivo metastático ou localmente avançado irressecável**

## 1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do Trastuzumabe entansina para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2- positivo metastático ou localmente avançado irrissecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano, demandada pela Defensoria Pública de João Pessoa /Paraíba. O presente estudo foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário do Trastuzumabe entansina, para o tratamento de pacientes com câncer de mama HER2- positivo metastático ou localmente avançado irrissecável na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

### 3. INTRODUÇÃO

Foi realizada análise para estimar o impacto orçamentário com a incorporação do trastuzumabe entansina em monoterapia em alternativa a quimioterapia e como segundo comparador o trastuzumabe + quimioterapia em caso de falha à primeira-linha em pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irresssecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (13).

### 4. MÉTODOS

#### 4.1 Perspectiva

A presente análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

#### 4.2 Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2023 a 2027).

#### 4.3 Custos

##### Custo do trastuzumabe entansina

De acordo com a bula do medicamento Kadcyła® (trastuzumabe entansina), a solução reconstituída deverá ter 20 mg/mL e a dose aplicada é de 3,6 mg/kg. O conteúdo não utilizado deve ser desprezado. O tratamento se dá em ciclos de 21 dias até progressão ou toxicidade não manejável (equivalente a 17 ciclos por ano e em média 1,4 ciclos por mês). Considerando o peso médio das pacientes (70 kg) e a dose por kg (3,6 mg/kg), a cada aplicação são necessários 252 mg, o que equivale a 1 frasco de 160 mg e 1 frasco de 100 mg. Os custos por ciclo, mensais e anuais estimados são mostrados no **Quadro 8**. Na análise principal foi considerado o PMVG 18%. Os outros valores foram utilizados em cenários alternativos.

**Quadro 8.** Custo do trastuzumabe entansina

Origem	Frasco 160 mg	Frasco 100 mg	Custo por ciclo <sup>1</sup>	Custo mensal <sup>2</sup>	Custo anual <sup>3</sup>
<b>Proposta fabricante Kadcyła®</b>	R\$ 7.779,20	R\$ 4.820,00	R\$ 12.599,20	R\$ 17.848,87	R\$ 214.186,44
<b>PMVG 18%</b>	R\$ 9.633,40	R\$ 6.020,88	R\$ 15.654,28	R\$ 22.176,90	R\$ 266.122,76

<b>PMVG 0%</b>	R\$ 7.687,59	R\$ 4.804,74	R\$ 12.492,33	R\$ 17.697,47	R\$ 212.369,61
<b>BPS</b>	R\$ 9.566,12 <sup>4</sup>	R\$ 5.661,87 <sup>5</sup>	R\$ 15.227,99	R\$ 21.572,99	R\$ 258.875,83

BPS: Banco de Preços em Saúde, PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo. <sup>1</sup>Considerando a utilização de um frasco de 160 mg e um frasco de 100 mg, suficientes para a dose de 252 mg baseada no peso médio de 70 kg e dose recomendada de 3,6 mg/kg.

<sup>2</sup>Considerando que, em média, são recebidos 1,4 ciclos por mês. <sup>3</sup>Considerando que, em média, são recebidos 17 ciclos por anos.

<sup>4</sup>Menor valor localizado no BPS, corresponde a uma compra judicial por pregão. <sup>5</sup>Menor valor localizado no BPS, corresponde a uma compra administrativa por pregão.

### Custo da quimioterapia

O custo do comparador principal foi baseado em códigos SIGTAP(**Quadro 9**).

#### Quadro 3. Custo do trastuzumabe + quimioterapia.

Procedimento	Código SIGTAP	Custo mensal	Cenário
Quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 2ª linha	03.04.02.014-1	R\$ 2.378,90	Principal

### Custo do trastuzumabe + quimioterapia

Além dos valores apresentados no quadro 9 é necessário acrescentar o valor do trastuzumabe. Para o uso de trastuzumabe associado à quimioterapia, conforme a bula do medicamento para câncer de mama HER 2+ metastático a dose deve ser semanal de 2mg/kg. Os frascos de trastuzumabe são multidoses com 440mg acompanhados de solução diluente de 20ml.

Considerando o peso médio das pacientes (70 kg) e a dose por kg (2 mg/kg), a cada aplicação são necessários 140 mg de trastuzumabe semanalmente sendo a dose mensal de 560mg. O valor de aquisição do trastuzumabe realizado de forma centralizada pelo Ministério da Saúde é de R\$ 901,85 por frasco. Para uma dose mensal de 560mg o valor estimado por paciente é de R\$ 1.147,81.

## 4.4 População

A população elegível foi baseada em dados de demanda aferida originados do SIASUS. Foram buscadas as quantidades mensais aprovadas para o procedimento SIGTAP 03.04.02.041-9 (Poli quimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha) entre janeiro de 2019 e dezembro de 2021. Como não foi observada tendência de crescimento no número de procedimentos, adotou-se o valor médio, sendo este de 1.037 procedimentos ao mês. Este valor pode ser interpretado como o tratamento de 1.037 pacientes-mês. Ainda, por não ter sido observado crescimento no número de

procedimentos, não foi aplicada taxa de crescimento populacional. Como o número de procedimentos foi baseado em dados aferidos e de consumo mensal, não é necessário ajuste para entrada gradual.

Para se obter o número de pacientes que falhariam à primeira-linha e seriam elegíveis ao tratamento com trastuzumabe entansina, foi aplicado valor de 56%, o qual corresponde à probabilidade de progressão em 1 ano para o grupo de pacientes que recebeu trastuzumabe + taxano em primeira-linha no ECR MARIANNE (14) (**Quadro 10**).

**Quadro 4. População-alvo da análise de impacto orçamentário.**

População	2023	2024	2025	2026	2027
Pacientes com doença avançada ou metastática em 1ª linha com trastuzumabe + quimioterapia	1.037	1.037	1.037	1.037	1.037
Pacientes com doença avançada ou metastática com falha à 1ª linha	581	581	581	581	581

Foram considerados dois cenários para simular a difusão da tecnologia: um cenário mais agressivo, com a difusão para trastuzumabe entansina variando de 50% a 90% ao longo de 5 anos (cenário principal) de forma linear e um cenário mais conservador, com a difusão variando de 10% a 50% no mesmo período (cenário alternativo).

## 4.5 Análises de sensibilidade

Foram conduzidos cenários determinísticos para se explorar a robustez dos resultados:

1. Cenário conservador de difusão (linear entre 10% e 50%).
2. Custo do comparador mensal como procedimento SIGTAP “quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 2ª linha” (**Quadro 9**).
3. Custo PMVG 0% para trastuzumabe entansina (**Quadro 8**).
4. Custo de compras públicas para trastuzumabe entansina (**Quadro 8**).

## 5. RESULTADOS

Os resultados das análises de impacto orçamentário são mostrados na **Tabela 13** e **Figura 10**. Ao longo de 5 anos, foi estimado um impacto de **R\$ 377.498.127** com a incorporação de trastuzumabe entansina para pacientes com câncer

de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irressecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano, quando considerado o custo proposto pelo fabricante do Kadcylla usando como comparador somente quimioterapia que é a tecnologia recomendada pela DDT.

**Tabela 5. Resultado do cenário principal da análise de impacto orçamentário**

Ano	Impacto orçamentário cenário atual <sup>1</sup>	Impacto orçamentário cenário projetado <sup>2</sup>	Impacto orçamentário incremental
<b>2023</b>	R\$ 16.585.691	R\$ 70.513.995	<b>R\$ 53.928.304</b>
<b>2024</b>	R\$ 16.585.691	R\$ 81.299.655	<b>R\$ 64.713.965</b>
<b>2025</b>	R\$ 16.585.691	R\$ 92.085.316	<b>R\$ 75.499.625</b>
<b>2026</b>	R\$ 16.585.691	R\$ 102.870.977	<b>R\$ 86.285.286</b>
<b>2027</b>	R\$ 16.585.691	R\$ 113.656.638	<b>R\$ 97.070.947</b>
<b>Total em 5 anos</b>	R\$ 82.928.454	R\$ 460.426.581	<b>R\$ 377.498.127</b>

<sup>1</sup>Tratamento com quimioterapia. <sup>2</sup>Adição de trastuzumabe entansina como opção de tratamento.

**Tabela 14. Resultado do cenário principal da análise de impacto orçamentário**

Ano	Impacto orçamentário cenário atual <sup>1</sup>	Impacto orçamentário cenário projetado <sup>2</sup>	Impacto orçamentário incremental
<b>2023</b>	R\$ 45.123	R\$ 62.266.272	<b>R\$ 62.221.149</b>
<b>2024</b>	R\$ 45.123	R\$ 74.710.502	<b>R\$ 74.665.379</b>
<b>2025</b>	R\$ 45.123	R\$ 87.154.732	<b>R\$ 87.109.609</b>
<b>2026</b>	R\$ 45.123	R\$ 99.598.961	<b>R\$ 99.553.839</b>
<b>2027</b>	R\$ 45.123	R\$ 112.043.191	<b>R\$ 111.998.069</b>

Total em 5 anos R\$ 225.614

R\$ 435.773.658

**R\$ 435.548.044**

<sup>1</sup>Tratamento com trastuzumabe + quimioterapia. <sup>2</sup>Adição de trastuzumabe entansina como opção de tratamento

## 5.1 Análises de sensibilidade

Os resultados dos cenários alternativos da análise de impacto orçamentário são mostrados na **Tabela 14**. O cenário que mais impacta os resultados é o que considera um custo PMGV 18% (R\$ 483.110.715 acumulados em 5 anos quando o comparador é somente quimioterapia e R\$ 541.160.632 acumulados em 5 anos quando o comparador é trastuzumabe +quimioterapia).

**Tabela 6. Resultados dos cenários alternativos da análise de impacto orçamentário: comparador quimioterapia**

Cenário	2023	2024	2025	2026	2027	Acumulado
1	R\$ 10.785.661	R\$ 21.571.322	R\$ 32.356.982	R\$ 43.142.643	R\$ 53.928.304	<b>R\$ 161.784.911</b>
2	R\$ 53.400.526	R\$ 64.080.632	R\$ 74.760.737	R\$ 85.440.842	R\$ 96.120.947	<b>R\$ 373.803.684</b>
3	R\$ 69.015.816	R\$ 82.818.980	R\$ 96.622.143	R\$ 110.425.306	R\$ 124.228.469	<b>R\$ 483.110.715</b>

1.Cenário conservador de difusão (linear entre 10% e 50%). 2.Custo PMVG 0% para trastuzumabe entansina (Quadro 5).

3.PMGV 18% (Quadro 5).

**Tabela 15. Resultados dos cenários alternativos da análise de impacto orçamentário: comparador trastuzumabe + quimioterapia**

Cenário	2023	2024	2025	2026	2027	Acumulado
1	R\$ 12.444.230	R\$ 24.888.460	R\$ 37.332.690	R\$ 49.776.919	R\$ 62.221.149	<b>R\$ 186.663.448</b>
2	R\$ 61.693.372	R\$ 74.032.046	R\$ 86.370.720	R\$ 98.709.395	R\$ 111.048.069	<b>R\$ 431.853.602</b>
3	R\$ 77.308.662	R\$ 92.770.394	R\$ 108.232.126	R\$ 123.693.859	R\$ 139.155.591	<b>R\$ 541.160.632</b>

1.Cenário conservador de difusão (linear entre 10% e 50%). 2.Custo PMVG 0% para trastuzumabe entansina (Quadro 5).

3.PMGV 18% (Quadro 5).

## 6. LIMITAÇÕES

Como é inerente a qualquer estudo baseado em modelagem computacional, a presente análise possui algumas limitações. Foram consideradas como principais a taxa de difusão da tecnologia no mercado, a qual é desconhecida, e que acarretou o maior impacto nos resultados quando modificada. Também é considerada uma limitação o número de procedimentos com base em código SIGTAP, uma vez que não é possível saber apenas pelos códigos qual tratamento especificamente foi recebido pela paciente.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O impacto orçamentário da incorporação de trastuzumabe entansina com trastuzumabe + quimioterapia em pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irresssecável, com tratamento prévio de trastuzumabe em alternativa a quimioterapia resultando em um valor acumulado em 5 anos estimado em R\$ R\$ 377.498.127, para tratamento de uma média de 581 pacientes-mês. O parâmetro que mais parece impactar os resultados é o valor do trastuzumabe entansina com PMGV 18% para ambos comparadores.

## 8. REFERÊNCIAS

1. 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*. 2012;367(19):1783–91.
2. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):732–42.
3. Paracha N, Reyes A, Diéras V, Krop I, Pivot X, Urruticoechea A. Evaluating the clinical effectiveness and safety of various HER2-targeted regimens after prior taxane/trastuzumab in patients with previously treated, unresectable, or metastatic HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2020;180(3):597–609. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05577-7>

4. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(6):683–90.
5. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília; 2014.
6. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)-explanation and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force. *Value Heal*. 2013;16(2):231–50.
7. IBGE. Tabela 8171. 2019.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta n 5 de 18 de abril de 2019. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. 2019.
9. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive advanced breast cancer after trastuzumab and a taxane. 2017.
10. Woods BS, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. Partitioned Survival and State Transition Models for Healthcare Decision Making in Oncology: Where Are We Now? *Value Heal* [Internet]. 2020;23(12):1613–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.2094>
11. Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data : application to economic evaluation of health technologies. 2011;
12. Gray A, Clarke P, Wolstenholme J, Wordsworth S. *Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Health Care*. Oxford: Oxford University Press; 2011. 313 p.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. 76 p.
14. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte P, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab plus taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive, advanced breast cancer: Primary results from the phase III MARIANNE study. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):141–8.

