Nota Técnica 351974

Data de conclusão: 22/05/2025 14:54:27

Paciente

Idade: 41 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: D do 2° Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 351974

CID: C50.9 - Neoplasia maligna da mama, não especificada

Diagnóstico: Neoplasia maligna da mama não especificada

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: TRASTUZUMABE DERUXTECANA

Via de administração: endovenoso

Posologia: Trastuzumabe deruxtecana 100mg, 3 frascos. Usar 300mg, EV a cada 21 dias (uso contínuo).

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TRASTUZUMABE DERUXTECANA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: outros tipos de quimioterapia disponíveis no centro em que a paciente estiver recebendo tratamento (vide item 5.5).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TRASTUZUMABE DERUXTECANA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TRASTUZUMABE DERUXTECANA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: TRASTUZUMABE DERUXTECANA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O trastuzumabe-deruxtecana é um conjugado de anticorpo e medicamento, onde um inibidor citotóxico da topoisomerase I, derivado da exatecana é covalentemente ligado através de um ligante tetrapeptídico clivável a um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 que tem como alvo o receptor HER2. A ligação desse composto ao receptor HER2 nas células tumorais faz com que a molécula seja internalizada pela célula e consequentemente clivada por meio de enzimas lisossomais, liberando o inibidor da topoisomerase I, que atua causando dano ao DNA levando a morte celular por apoptose (6).
Esse medicamento foi testado em pacientes com câncer de mama HER2 positivo com doença metastática ou irressecável que já haviam recebido dois ou mais tratamentos anti-HER2 (aqui incluídos os tratamentos com trastuzumabe entansina, trastuzumabe e pertuzumabe) no estudo DESTINY-Breast01 (6). Trata-se de um ensaio clínico, de fase 2, com apenas um braço, aberto e multicêntrico. Na primeira parte do estudo, o medicamento foi testado em três diferentes doses com a intenção de avaliar a mais adequada. Na segunda parte do estudo, o trastuzumabe-deruxtecana foi testado em 184 pacientes. Sua administração foi por infusão intravenosa na dose de 5,4 mg/kg a cada três semanas até progressão de doença, óbito, retirada de consentimento ou toxicidade não manejável. Após uma mediana de acompanhamento de 11,1 meses, a resposta à terapia, avaliada independentemente, foi relatada em 112 pacientes (60,9%; IC95% de 53,4 a 68,0) em avaliação por intenção de tratar. A mediana de resposta ao tratamento foi de 14,8 meses (IC95% de 12,7 até não alcançado). O efeito adverso grave mais comum foi a diminuição de neutrófilos (20,7%), anemia (8,7%) e náusea (7,6%).
O DESTINY-Breast02 (continuação do DESTINY-Breast01, citado no parágrafo anterior) é um estudo randomizado, aberto, multicêntrico, de fase 3 (7). Aqui também, as pacientes tinham câncer de mama metastático irressecável ou HER2-positivo, receberam anteriormente trastuzumabe entansina, tiveram progressão da doença, status de desempenho do ECOG de 0 ou 1 e função renal e hepática adequadas. O objetivo foi comparar a eficácia e segurança do trastuzumabe-deruxtecana com o tratamento de escolha do médico assistente nesta população de pacientes. As pacientes foram randomizadas na proporção de 2:1 para receber trastuzumabe-deruxtecana (5,4 mg/kg por via intravenosa uma vez a cada 3 semanas) ou tratamento de escolha do médico usando randomização em bloco. O tratamento de escolha do médico foi capecitabina (1.250 mg/m2; por via oral duas vezes por dia nos dias 1-14) mais trastuzumabe (8 mg/kg por via intravenosa no dia 1 e depois 6 mg/kg uma vez por dia) ou capecitabina (1.000 mg/m2) mais lapatinibe (1.250 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21), com esquema de 21 dias (7).
No DESTINY-Breast02, a sobrevida livre de progressão mediana foi de 17,8 meses (IC 95% 14,3 a 20,8) no grupo trastuzumabe-deruxtecana versus 6,9 meses (IC95% 5,5 a 8,4) no grupo de tratamento de escolha do médico (HR 0,36; IC95% 0,28 a 0,45; P<0,0001). Aos 12 meses, a proporção de pacientes que estavam vivos sem progressão da doença foi de 62,3% (IC95% 57,0 a 67,1) com trastuzumabe-deruxtecana versus 27,2% (IC95% 20,1 a 34,8) com tratamento de escolha do médico; enquanto aos 24 meses, 42,2% (IC95% 36,5 a 47,8) versus 13,9%

(IC95% 7,9 a 21,6) estavam vivos sem progressão da doença. A sobrevida global mediana foi de 39,2 meses (IC 95% 32,7–NE) no grupo trastuzumabe-deruxtecana versus 26,5 meses (21,0–NE) no grupo de tratamento de escolha do médico (HR 0,66; IC95% 0,50 a 0,86]; P=0,0021). A proporção de pacientes vivos aos 12 meses foi de 89,4% (IC95% 85,9 a 92,1) com trastuzumabe deruxtecano versus 74,7% (IC95% 67,6 a 80,4) com tratamento de escolha do médico; enquanto aos 24 meses, o correspondente as porcentagens foram de 65,9% (IC95% 60,7 a 70,7) versus 54,3% (IC95% 46,3 a 61,6). Eventos adversos emergentes do tratamento de grau 3 ou superior ocorreram em 213 (53%) pacientes que receberam trastuzumabe-deruxtecana versus 86 (44%) que receberam tratamento de escolha do médico; enquanto a doença pulmonar intersticial relacionada ao medicamento ocorreu em 42 (10%; incluindo dois eventos de morte de grau 5) versus um (<1%) (7).

Um outro estudo (DESTINY-Breast03), de fase 3, multicêntrico, aberto, randomizou 524 pacientes com câncer de mama HER2 positivo metastático, que já haviam sido tratadas com um taxano e trastuzumabe, para tratamento com trastuzumabe-deruxtecana ou trastuzumabe entansina (8). Após um acompanhamento de 12 meses 75,78% das pacientes do grupo trastuzumabe-deruxtecana estavam vivas e sem progressão (IC95% de 69,8 a 80,7%) em comparação a 34,1% (IC95% de 27,7 a 40,5%) no grupo trastuzumabe entansina (HR para morte ou progressão de 0,29; IC95% de 0,22 a 0,37; P<0,001). Já a porcentagem de pacientes que estavam vivas em 12 meses era de 94,1% no grupo trastuzumabe-deruxtecana (IC95% de 90,3 a 96,4%) em comparação a 85,9% (IC95% de 80,9 a 89,7%) no grupo trastuzumabe entansina (HR para morte de 0,55; IC95% de 0,36 a 0,86; com P pré-especificado não alcançado). A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 28,8 meses para o grupo trastuzumabe-deruxtecana e 6,8 meses para o grupo randomizado para trastuzumabe entansina (HR de 0,33, IC95% de 0,26 a 0,43). Além disso, a sobrevida global mediana não foi alcançada em nenhum dos grupos, porém foi superior para o grupo trastuzumabe-deruxtecana (HR de 0,64, IC95% de 0,47 a 0,87). Eventos adversos de qualquer grau relacionados às intervenções foram de 98,1% no grupo randomizado para trastuzumabe-deruxtecana e 86,6% para o grupo trastuzumabe entansina (8).

Uma análise post hoc do estudo DESTINY-Breast12 incluiu somente pacientes com carcinoma mamário HER2 positivo e metástase em sistema nervoso central tratados com trastuzumabe deruxtecana. Um total de 263 pacientes foram incluídos nesta análise. Após 12 meses, a sobrevida livre de progressão foi de 17,3 meses (95% CI: 13.7–22.1) em todos os pacientes com metástase cerebral. Onze pacientes (4,2%) obtiveram resposta completa e 125 (47,5%) resposta parcial. Progressão de doença no sistema nervoso central foi observada em 101 (38,4%) pacientes. Eventos adversos graves ocorreram em 49% dos pacientes, especialmente neutropenia, fadiga e anemia, levando à interrupção de tratamento em 9,5% dos pacientes (9).

Recente revisão sistemática com metanálise analisou a segurança e eficácia do trastuzumabe-deruxtecana para câncer de mama metastático HER2 positivo e HER2-baixo identificou sete estudos envolvendo 2.201 pacientes que preencheram os critérios de inclusão. A análise combinada revelou que o trastuzumabe-deruxtecana melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão (OR=0,37, IC de 95%: 0,27-0,52), indicando uma eficácia robusta em retardar a progressão da doença. No entanto, o tratamento foi associado a um risco aumentado de anemia (OR=2,10, IC de 95%: 1,36-3,25), fadiga (OR=1,56, IC de 95%: 1,21-2,02), nausea (OR=6,42, IC de 95%: 4,37-9,42), vômito (OR=6,21, IC de 95%: 3,14-12,25), constipação (OR=2,26, IC de 95%: 1,53-3,34) e, notavelmente, doença pulmonar intersticial relacionada ao medicamento (OR=10,89, IC de 95%: 3,81-31,12) (10).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
	TRASTUZUMABE 100 MG PO LIOF53		R$ 13.431,84	R$ 711.887,52

DERUXTECANA SOL INJ IV CT FA VD AMB

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O trastuzumabe-deruxtecana é produzido pela empresa Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda sob o nome comercial Enhertu® na forma farmacêutica de pó liofilizado para solução injetável em frascos de 100 mg. A partir de consulta à tabela da CMED, no site da ANVISA, realizada em fevereiro de 2025 e considerando a prescrição médica, foi construída a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.

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

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido publicou recomendação sobre uso do trastuzumabe-deruxtecana em adultos com câncer de mama HER2 positivo previamente tratado com pelo menos duas drogas anti-HER2 (11). No documento em que publica a sua decisão, foi avaliado um modelo econômico criado pela própria empresa farmacêutica. Esse modelo é classificado como incerto já que extrapola dados de outros tratamentos utilizados nessa situação clínica (10). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) em comparação com capecitabina (um dos tratamentos quimioterápicos que podem ser utilizados nessa situação clínica) foi de £47.230 por ano de vida ajustado para qualidade (QALY) ganho baseado no modelo econômico apresentado pelo fabricante. O comitê também avaliou outras análises do grupo de avaliação de evidências e chegou a valores de até £78.142 por QALY, sendo que este valor não foi considerado implausível. Após todas essas considerações, o fármaco foi recomendado para uso por meio do financiamento de um fundo para drogas anti-cancer (Cancer Drug Fund) e apenas mediante acordo comercial que prevê fornecimento do fármaco com desconto confidencial.

O Comitê Pan-canadense de Revisão de Medicamentos Oncológicos (pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee pERC), órgão consultivo pan-canadense nomeado para o CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), avaliou o reembolso do tratamento com trastuzumabe-deruxtecana apenas para pacientes com câncer de mama irressecável ou metastático HER2 positivo ou para aquelas pacientes que apresentaram progressão de doença dentro de 6 meses do tratamento neoadjuvante ou adjuvante com trastuzumabe e taxano (12). Para o tratamento no cenário metastático as pacientes também não poderiam ter sido expostas a um conjugado de quimioterapia com terapia anti-HER2. Baseado no modelo econômico submetido pela empresa farmacêutica e em listas de preços da medicação o RCEI para o tratamento com trastuzumabe-deruxtecana foi de $274,875 por QALY, valor este que representa 5 vezes a disponibilidade a pagar deste sistema de saúde que é de $ 50.000. Devido a estes baixos valores de custo-efetividade o reembolso só se daria caso houvesse redução de preço por parte do fornecedor.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da taxa de resposta ao

tratamento, da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global, em comparação com outros tratamentos ativos.

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

Conclusão

Tecnologia: TRASTUZUMABE DERUXTECANA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existem evidências provenientes de estudos clínicos em que o trastuzumabe-deruxtecana aumentou a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer de mama HER2 positivo com doença metastática e irressecável já submetidas ao tratamento com drogas anti-HER2.
Em relação ao custo, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. INCA. Estimativa 2023 - Incidência de câncer no Brasil [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 7]. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf
2. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2022 Jun;20(6):691–722.
3. Overview of the approach to metastatic breast cancer - UpToDate [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-approach-to-metastatic-breast-cancer?search=cancer%20de%20mama&source=search_result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&display_rank=3
4. Tolaney SM, Krop IE. Mechanisms of trastuzumab resistance in breast cancer. Anticancer Agents Med Chem. 2009 Mar;9(3):348–55.

5. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018 Sep 10;36(26):2736–40.
6. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2020 Feb 13;382(7):610–21.
7. André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2023 May 27;401(10390):1773–85.
8. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Mar 24;386(12):1143–54.
9. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial [published correction appears in Nat Med. 2024 Dec;30(12):3780. doi: 10.1038/s41591-024-03349-0.]. Nat Med. 2024;30(12):3717-3727. doi:10.1038/s41591-024-03261-7
10. Qureshi Z, Altaf F, Jamil A, Siddique R, Fatima E. Safety and Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan for Metastatic HER2+ and HER2-low Breast Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. American Journal of Clinical Oncology. 2024 Nov;47(11):535–41.
11. 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]. [Internet]. 2021. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta704
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu) [Internet]. 2023. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0285-Enhertu.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente do sexo feminino com diagnóstico de câncer de mama metastático aos 39 anos, em fevereiro de 2024. Na ocasião do diagnóstico, apresentava metástases hepáticas e ósseas. Iniciou tratamento com carboplatina e paclitaxel por 2 ciclos. Apresentou reação alérgica a este esquema. Entre fevereiro e julho de 2024, fez uso de docetaxel, trastuzumabe e pertuzumabe; desde julho de 2024, vem em uso de trastuzumabe e pertuzumabe. Em outubro de 2024, foi diagnosticada com progressão de doença cerebral e pulmonar. Neste contexto, pleiteia trastuzumabe deruxtecana. Em exame anexado ao processo (Evento 1, ATESTMED9, Página 7), consta que se trata de carcinoma mamário HER2 positivo. O câncer de mama é o segundo tipo de neoplasia mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil, ficando atrás apenas do câncer de pele não melanoma. Apenas no ano de 2020, estimou-se a ocorrência de 66.280 casos novos de câncer da mama no Brasil. É considerado um câncer de bom prognóstico, quando diagnosticado e tratado precocemente. No entanto, quando diagnosticado em estágios avançados, com metástases sistêmicas, é considerado como incurável. O câncer de mama tem seu comportamento e tratamento definidos pela

localização, características histopatológicas e imunohistoquímicas do tumor, idade de apresentação e estadiamento. A sobrevida média após cinco anos do diagnóstico, em países desenvolvidos, é de aproximadamente 85%. No Brasil, a sobrevida aproximada é de 80% (1).
As opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, linfonodos regionais e, em casos selecionados, das metástases; radioterapia; hormonioterapia; quimioterapia; e tratamento com drogas alvo tais como anticorpos monoclonais (2). O tratamento sistêmico pode ser prévio (também dito neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). Quando o status do HER2 é categorizado como positivo está indicada a terapia direcionada a esse alvo. Em mulheres com câncer de mama metastático HER2-positivo, o tratamento objetiva a melhora da qualidade de vida e o aumento da sobrevida, usando terapias que incluem quimioterapia, hormonioterapia e medicações alvo (3).
Embora o trastuzumabe, em combinação com quimioterapia, seja considerado o tratamento de primeira linha para os pacientes com câncer de mama inicial HER2 positivo, aproximadamente 15% dos pacientes terão a progressão da doença após a terapia com trastuzumabe adjuvante (4). Nestes casos de falha ao tratamento de primeira linha tendo como alvo o receptor HER2 e progressão durante ou após a terapia com trastuzumabe e taxano, as diretrizes da American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomendam uma segunda linha de tratamento, também baseada em terapia-alvo para o HER2, combinada à quimioterapia, ou em combinação de duas terapias-alvo HER2 (5).