

# Nota Técnica 379326

Data de conclusão: 22/07/2025 17:45:39

## Paciente

---

**Idade:** 52 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Santa Maria do Herval/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 2º Núcleo de Justiça 4.0 - RS

## Tecnologia 379326

---

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

**Diagnóstico:** (C50.9) 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 ENTANSINA

**Via de administração:** EV

**Posologia:** trastuzumabe entansina.

**Uso contínuo?** -

**Duração do tratamento:** dia(s)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Sim

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

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Sim

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** TRASTUZUMABE ENTANSINA

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** no SUS, a alternativa seria quimioterapia convencional.

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** TRASTUZUMABE ENTANSINA

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

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

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** TRASTUZUMABE ENTANSINA

**Dose Diária Recomendada:** -

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

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** -

## Evidências e resultados esperados

---

### Tecnologia: TRASTUZUMABE ENTANSINA

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** Efetividade, eficácia e segurança: O trastuzumabe entansina (T-DM1) é um composto que envolve o trastuzumabe (anticorpo monoclonal) contra o alvo HER2 e a entansina (DM1- quimioterápico). A conjugação de DM1 a trastuzumabe confere seletividade do agente citotóxico para células tumorais que superexpressam HER2, aumentando assim a veiculação intracelular de DM1 diretamente às células malignas (10).

O T-DM1 foi avaliado teve sua eficácia avaliada no estudo aberto, de fase III denominado EMILIA. Esse estudo randomizou 991 pacientes para o tratamento de segunda linha do câncer de mama avançado e em progressão após o uso de trastuzumabe com T-DM1 ou a combinação lapatinibe em associação com capecitabina. É digno de nota que o fármaco lapatinibe não está disponível no SUS. Com seguimento mediano de 19 meses, o estudo mostrou-se positivo em seus desfechos primários com diferença estatisticamente significativa em sobrevida global (30,9 vs. 25,1 meses; P<0,001) e sobrevida livre de progressão (9,6 vs. 6,4 meses; P<0,001) a favor do tratamento com T-DM1. Além disso, a taxa de resposta objetiva foi maior no grupo T-DM1: 43,6% vs. 30,8% (P<0,001), com um número necessário para tratar de aproximadamente 8 pacientes para atingir uma resposta objetiva. Neste estudo, os eventos adversos de graus 3 ou 4 foram maiores no grupo tratado com lapatinibe e capecitabina do que com T-DM1 (57% vs. 41%). A incidência de trombocitopenia e aumento de enzimas hepáticas foi maior com T-DM1 (na maioria dos casos de fácil manejo e sem necessidade de redução/interrupção de tratamento); enquanto que pacientes tratados com lapatinibe e capecitabina apresentaram maior incidência de síndrome mão-pé, náusea, vômito e diarréia (11).

O ensaio clínico TH3RESA, randomizou 602 pacientes com câncer de mama localmente avançado, recorrente ou metastático, irresssecável, em uma proporção de 2:1 para receber T-DM1 ou uma terapia escolhida pelo médico (12,13). Todos os pacientes tiveram progressão em pelo menos dois regimes terapêuticos direcionados ao HER2 (com progressão em ambos os regimes contendo trastuzumabe e lapatinibe). A maioria dos pacientes designados para escolha do médico recebeu trastuzumabe em associação à quimioterapia citotóxica (68%). Comparados ao tratamento com a escolha do médico, os pacientes tratados com T-DM1 apresentaram melhora na sobrevida livre de progressão (mediana de 6,2 versus 3,3 meses; hazard ratio [HR] 0,53; IC95% de 0,42 a 0,66). Essa melhora na sobrevida livre de progressão foi observada tanto em relação aos pacientes expostos ao trastuzumabe como nos não expostos quando avaliamos o grupo randomizado para a escolha do médico. Também houve melhora na sobrevida global (mediana de 22,7 versus 15,8 meses; HR 0,68, IC95% de 0,54 a 0,85). Além disso, o tratamento com T-DM1 não foi associado a um aumento na incidência de eventos adversos graves (grau 3/4).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Trastuzumabe Entansina (Kadcyla®)	100 MG PO LIOF18 SOL INJ IV CT FA VD TRANS		R\$ 7.267,95	R\$ 130.823,10
Trastuzumabe	160 MG PO LIOF18		R\$ 11.628,72	R\$ 209.316,96

Entansina  
(Kadcyla®)

SOL INJ IV CT FA  
VD TRANS

Total: R\$ 340.140,06

\* 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 entansina é produzido pela empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A sob o nome comercial Kadcyla® na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa em frascos de 100 mg/5mL e 160 mg/8mL. A partir de consulta à tabela da CMED, no site da ANVISA, realizada em junho de 2025, e considerando a prescrição médica, foi construída a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.

Um estudo de custo-efetividade avaliou o tratamento com T-DM1 em segunda linha para câncer de mama avançado, HER2 positivo, em pacientes previamente tratados com trastuzumabe e taxano em comparação a combinação lapatinibe mais capecitabina, sob as perspectivas do pagador e da sociedade norte-americana ([14](#)). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de US\$ 220.385,00 e US\$ 183.828,00 por QALY (do inglês quality adjusted life years, anos de vida ajustados por qualidade) ganho, concluindo que o T-DM1 não foi custo efetivo com um limite de disposição para pagar de US\$ 150.000 por QALY ganho.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico conclui que o T-DM1 foi eficaz em aumentar a sobrevida global em 4 meses, com maior tolerabilidade ao tratamento e menor incidência de eventos adversos em relação ao tratamento com lapatinibe e capecitabina para o cenário de segunda linha de tratamento ([15](#)). No entanto, a razão incremental de custo-efetividade foi estimada em cerca de £ 167.000,00 por QALY ganho, valor considerado muito acima do usualmente considerado como “uso custo-efetivo dos recursos do NHS”. Mesmo após nova proposta pelo fabricante, que incorporou à análise um desconto confidencial de preço, a medicação não pode ser considerada como custo-efetiva, e o tratamento não foi recomendado para uso no NHS naquele momento. Houve então uma resubmissão da proposta pelo fabricante, considerando novo esquema de preços e financiamento pelo Cancer Drug Fund. Após essa nova submissão, considerando novos esquemas de preço e de acesso, o comitê concluiu que a RCEI mais plausível para trastuzumabe entansina em comparação com trastuzumabe mais capecitabina estava dentro da faixa que normalmente seria considerada custo-efetiva quando eram aplicados critérios de fim de vida, e foi autorizado o uso do fármaco nesse sistema de saúde.

O painel da Canada's Drug Agency (CDA) do Canadá reconheceu o benefício do uso do T-DM1 como tratamento de segunda linha para pacientes com HER2 positivo metastático ou localmente avançado não ressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano e com status de desempenho ECOG de 0 ou 1. Entretanto, a razão incremental de custo efetividade apresentou valores sempre acima de CA\$ 145.403,00 por QALY ganho e, por conta disso, a recomendação final foi aprovar seu uso apenas após

redução de custo (16).

A Conitec emitiu relatório preliminar em maio de 2022. Como parte da análise, foi construído um modelo de sobrevida partionada para a comparação de trastuzumabe entansina versus quimioterapia ou trastuzumabe em associação com quimioterapia em pacientes com câncer de mama HER2 positivo metastático ou localmente avançado irressecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano (8). No cenário principal em que foi empregado, houve um ganho em ano de vida de 0,84 e em ano de vida ajustado pela qualidade de 0,56, a um custo adicional de R\$ 256.137, resultando nas RCEI de R\$ 305.282 por ano de vida salvo e R\$ 458.370 por ano de vida salvo ajustado pela qualidade. É importante ressaltar que, apesar de os resultados de RCEI serem apresentados por ano de vida salvo ou ano de vida salvo ajustado pela qualidade, a sobrevida adicional é inferior a 12 meses. No mesmo relatório foi estimado um impacto de R\$ 483.110.715 em cinco anos com a incorporação de trastuzumabe entansina quando o comparador é somente quimioterapia e de R\$ 541.160.632 quando o comparador utilizado é trastuzumabe em associação com quimioterapia.

Os membros da Conitec, em sua 110<sup>a</sup> reunião ordinária de 06 de julho de 2022, deliberaram por maioria simples pela recomendação de não incorporação do trastuzumabe entansina para o tratamento de pacientes com câncer de mama HER2 positivo metastático ou localmente avançado e irressecável que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano (8).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** aumento da taxa de resposta, ganho em sobrevida livre de progressão da doença e ganho em sobrevida global estimado em cerca de 6 meses em relação ao tratamento com lapatinibe e capecitabina.

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

## Conclusão

---

**Tecnologia: TRASTUZUMABE ENTANSINA**

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Inicialmente, cabe contar que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar de avaliarmos o caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se fundamentalmente na avaliação de benefícios a partir da literatura médica para pacientes de mesmo cenário clínico candidatos ao tratamento, tanto para questões de efetividade, custo-efetividade, e impacto orçamentário. Existe evidência demonstrando que o uso de trastuzumabe entansina como terapia sistêmica para pacientes com diagnóstico de carcinoma de mama HER2 positivo, previamente tratados com trastuzumabe, está embasado em um estudo de comparação com a combinação lapatinibe mais capecitabina, demonstrando benefícios clínicos nos desfechos de eficácia e segurança avaliados, com aumento marginal da sobrevida global (cerca de 6 meses) e da sobrevida livre de progressão (cerca de 3 meses).

O fármaco pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade muito desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que 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 fármaco em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) já realizou

sua avaliação para o tratamento pleiteado estimando RCEI de mais de 450 mil reais por QALY ganho, além de elevado impacto orçamentário, impedindo assim a incorporação dessa tecnologia no cenário nacional. Finalmente, 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 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 no parecer desfavorável em avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Sobre eventual efeito da interrupção do tratamento já instituído restam incertezas clínicas. Não há evidências sobre tais efeitos. Tampouco identificamos necessidade de suspensão gradual. O principal risco com a suspensão do tratamento é o de progressão da doença, risco este que também pode ocorrer na vigência do tratamento, não sendo possível garantir, para o caso específico e conforme os princípios da medicina baseada em evidências, que qualquer melhora clínica observada seja inequivocamente causada pelo tratamento.

**Há evidências científicas?** Não

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

- Referências bibliográficas:**
1. INCA. Estimativa 2020 - Incidência de câncer no Brasil [Internet]. 2019 [citado 7 de março de 2023]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
  2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology—Breast Cancer (version 2.2023). [Internet]. 2023. Disponível em: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
  3. Schott A. Systemic treatment for HER2-positive metastatic breast cancer. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2023;
  4. McAndrew NP, Finn RS. Management of ER positive metastatic breast cancer. Em Elsevier; 2020.
  5. Tolaney SM, Krop IE. Mechanisms of trastuzumab resistance in breast cancer. Anticancer Agents Med Chem. março de 2009;9(3):348–55.
  6. Giordano SH, Temin S, Chandarlapat S, Crews JR, Esteve FJ, Kirshner JJ, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de setembro de 2018;36(26):2736–40.
  7. Reinert T, Cruz M, Barrios CH. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - Mama: Doença Metastática. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; 2020.
  8. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação: Trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irrессecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano [Internet]. 2022. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/relatórios/2022/20220912\\_relatorio\\_752\\_t-dm1\\_metastatico.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/relatórios/2022/20220912_relatorio_752_t-dm1_metastatico.pdf)
  9. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta No. 19 de 3 de julho de 2018. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do carcinoma de mama [Internet].

2018. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/16/Portaria-Conjunta-n-19--PCDT-Carcinoma-de-Mama.pdf>
10. Ado-trastuzumab emtansine: Drug information - UpToDate [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. [citado 3 de março de 2023]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/ado-trastuzumab-emtansine-drug-information>
11. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 8 de novembro de 2012;367(19):1783–91.
12. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* junho de 2014;15(7):689–99.
13. Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* junho de 2017;18(6):743–54.
14. Le QA, Bae YH, Kang JH. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab emtansine (T-DM1) in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* outubro de 2016;159(3):565–73.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive advanced breast cancer after trastuzumab and a taxane. Technology appraisal guidance [TA458]. [Internet]. 2017. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta458/chapter/1-Recommendations>.
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Trastuzumab emtansine for Metastatic Breast Cancer – Details (pCODR 10024) [Internet]. 2014. Disponível em: <https://www.cadth.ca/kisqali-fulvestrant-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details>

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

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

**Outras Informações:** Trata-se de paciente portadora de câncer de mama, cT2N+M0 (receptor hormonal positivo; HER2 negativo; ki67 10%) na mama direita e cT4bcN+M0 (receptor hormonal positivo; HER2 hiperexpresso; ki67 30%) na mama esquerda, com diagnóstico realizado em 2017 (Evento 1, LAUDO8, Página 1). Realizou quimioterapia neoadjuvante e mastectomia bilateral em fevereiro de 2018 e tamoxifeno adjuvante. Em agosto de 2018 apresentou recidiva bilateral em plastrão, sendo realizada cirurgia, seguido de quimioterapia adjuvante e trastuzumabe até agosto de 2020. Fez radioterapia adjuvante no plastrão em 2020 e anastrozol. Em 2021 apresentou recidiva em sistema nervoso central (SNC) e realizou ressecção da lesão em 08/02/2021, além de radioterapia em SNC. Foi iniciado capecitabina e trastuzumabe em 04/05/2021. Em maio de 2022 apresentou nova progressão em SNC e realizou radiocirurgia em 30/06/2022. Em novembro de 2022 houve nova progressão no SNC (Evento 1, EXMMED10, Página 2). Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com trastuzumabe entansina, já concedido através de antecipação de tutela.

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 HER-2 tumoral é categorizado como positivo está indicada a terapia direcionada a esse alvo. Em mulheres com câncer de mama metastático HER2-positivo, o tratamento objetiva a melhora da qualidade de vida e o aumento da sobrevida, usando terapias que incluem quimioterapia, hormonioterapia e medicações alvo (3,4).

Embora o trastuzumabe, em combinação com quimioterapia, seja considerado o tratamento de primeira linha para os pacientes com câncer de mama inicial HER2 positivo, aproximadamente 15% dos pacientes terão a progressão da doença após a terapia com trastuzumabe adjuvante (5). Nestes casos de falha ao tratamento de primeira linha tendo como alvo o receptor HER2 e progressão durante ou após a terapia com trastuzumabe e taxano, as diretrizes da American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomendam uma segunda linha de tratamento, também baseada em terapia-alvo para o HER2, combinada à quimioterapia, ou em combinação de duas terapias-alvo HER2 (6).

A diretriz da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica recomenda para pacientes que apresentam progressão de doença após trastuzumabe e pertuzumabe, suspender tal terapia e iniciar tratamento de segunda linha com trastuzumabe entansina (T-DM1). Outra alternativa descrita naquele documento, em caso de indisponibilidade do T-DM1, seria a combinação de lapatinibe e capecitabina (7). No entanto, conforme as Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para câncer de mama, o uso de trastuzumabe entansina no tratamento do câncer de mama avançado (metastático ou recidivado) com progressão tumoral após o uso de trastuzumabe deve ser submetido à análise pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), para avaliar sua eficácia, efetividade, custo-efetividade e custo-oportunidade (8).