Nota Técnica 386909

Data de conclusão: 07/08/2025 16:14:34

Paciente

Idade: 61 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Venâncio Aires/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 386909

CID: C50 - Neoplasia maligna da mama

Diagnóstico: Neoplasia maligna de mama (C50)

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 180 mg, aplicar EV a cada 21 dias, por tempo indeterminado.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TRASTUZUMABE ENTANSINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: 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: O trastuzumabe entansina (T-DM1) é um composto que envolve o trastuzumabe (anticorpo monoclonal) contra o alvo HER2 e a entansina (DM1- quimioterápico). A conjugação de DM1 a trastuzumabe confere seletividade do agente citotóxico para células tumorais que superexpressam HER2, aumentando assim a veiculação intracelular de DM1 diretamente às células malignas (10).
O T-DM1 foi avaliado teve sua eficácia avaliada no estudo aberto, de fase III denominado EMILIA. Esse estudo randomizou 991 pacientes para o tratamento de segunda linha do câncer de mama avançado e em progressão após o uso de trastuzumabe com T-DM1 ou a combinação lapatinibe em associação com capecitabina. É digno de nota que o fármaco lapatinibe não está disponível no SUS. Com seguimento mediano de 19 meses, o estudo mostrou-se positivo em seus desfechos primários com diferença estatisticamente significativa em sobrevida global (30,9 vs. 25,1 meses; P<0,001) e sobrevida livre de progressão (9,6 vs. 6,4 meses; P<0,001) a favor do tratamento com T-DM1. Além disso, a taxa de resposta objetiva foi maior no grupo T-DM1: 43,6% vs. 30,8% (P<0,001), com um número necessário para tratar de aproximadamente 8 pacientes para atingir uma resposta objetiva. Neste estudo, os eventos adversos de graus 3 ou 4 foram maiores no grupo tratado com lapatinibe e capecitabina do que com T-DM1 (57% vs. 41%). A incidência de trombocitopenia e aumento de enzimas hepáticas foi maior com T-DM1 (na maioria dos casos de fácil manejo e sem necessidade de redução/interrupção de tratamento); enquanto que pacientes tratados com lapatinibe e capecitabina apresentaram maior incidência de síndrome mão-pé, náusea, vômito e diarréia (11).
O ensaio clínico TH3RESA, randomizou 602 pacientes com câncer de mama localmente avançado, recorrente ou metastático, irressecável, em uma proporção de 2:1 para receber T-DM1 ou uma terapia escolhida pelo médico (12,13). Todos os pacientes tiveram progressão em pelo menos dois regimes terapêuticos direcionados ao HER2 (com progressão em ambos os regimes contendo trastuzumabe e lapatinibe). A maioria dos pacientes designados para escolha do médico recebeu trastuzumabe em associação à quimioterapia citotóxica (68%). Comparados ao tratamento com a escolha do médico, os pacientes tratados com T-DM1 apresentaram melhora na sobrevida livre de progressão (mediana de 6,2 versus 3,3 meses; hazard ratio [HR] 0,53; IC95% de 0,42 a 0,66). Essa melhora na sobrevida livre de progressão foi observada tanto em relação aos pacientes expostos ao trastuzumabe como nos não expostos quando avaliamos o grupo randomizado para a escolha do médico. Também houve melhora na sobrevida global (mediana de 22,7 versus 15,8 meses; HR 0,68, IC95% de 0,54 a 0,85). Além disso, o tratamento com T-DM1 não foi associado a um aumento na incidência de eventos adversos graves (grau 3/4).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Trastuzumabe Entansina (Kadcyla®)	100 MG PO LIOF36 SOL INJ IV CT FA VD TRANS		R$ 7.267.95	R$ 261.646,20

* 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 julho 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 do Reino Unido conclui que o T-DM1 foi eficaz em aumentar a sobrevida global em 4 meses, com maior tolerabilidade ao tratamento e menor incidência de eventos adversos em relação ao tratamento com lapatinibe e capecitabina para o cenário de segunda linha de tratamento (15). No entanto, a razão incremental de custo-efetividade foi estimada em cerca de £ 167.000,00 por QALY ganho, valor considerado muito acima do usualmente considerado como “uso custo-efetivo dos recursos do NHS”. Mesmo após nova proposta pelo fabricante, que incorporou à análise um desconto confidencial de preço, a medicação não pode ser considerada como custo-efetiva, e o tratamento não foi recomendado para uso no NHS naquele momento. Houve então uma re-submissão da proposta pelo fabricante, considerando novo esquema de preços e financiamento pelo Cancer Drug Fund. Após essa nova submissão, considerando novos esquemas de preço e de acesso, o comitê concluiu que a RCEI mais plausível para trastuzumabe entansina em comparação com trastuzumabe mais capecitabina estava dentro da faixa que normalmente seria considerada custo-efetiva quando eram aplicados critérios de fim de vida, e foi autorizado o uso do fármaco nesse sistema de saúde.
O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canada? reconheceu o benefício do uso do T-DM1 como tratamento de segunda linha para pacientes com HER2 positivo metastático ou localmente avançado não ressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano e com status de desempenho ECOG de 0 ou 1. Entretanto, a razão incremental de custo efetividade apresentou valores sempre acima de CA$ 145.403,00 por QALY ganho e, por conta disso, a recomendação final foi aprovar seu uso apenas após redução de custo (16).
A Conitec emitiu relatório preliminar em maio de 2022. Como parte da análise, foi construído um modelo de sobrevida particionada para a comparação de trastuzumabe entansina versus quimioterapia ou trastuzumabe em associação com quimioterapia em pacientes com câncer de mama HER2 positivo metastático ou localmente avançado irressecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano (8). No cenário principal em que foi empregado, houve um

ganho em ano de vida de 0,84 e em ano de vida ajustado pela qualidade de 0,56, a um custo adicional de R$ 256.137, resultando nas RCEI de R$ 305.282 por ano de vida salvo e R$ 458.370 por ano de vida salvo ajustado pela qualidade. É importante ressaltar que, apesar de os resultados de RCEI serem apresentados por ano de vida salvo ou ano de vida salvo ajustado pela qualidade, a sobrevida adicional é inferior a 12 meses. No mesmo relatório foi estimado um impacto de R$ 483.110.715 em cinco anos com a incorporação de trastuzumabe entansina quando o comparador é somente quimioterapia e de R$ 541.160.632 quando o comparador utilizado é trastuzumabe em associação com quimioterapia.
Os membros da Conitec, em sua 110ª reunião ordinária de 06 de julho de 2022, deliberaram por maioria simples pela recomendação de não incorporação do trastuzumabe entansina para o tratamento de pacientes com câncer de mama HER2 positivo metastático ou localmente avançado e irressecável que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano (8).

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

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

Conclusão

Tecnologia: TRASTUZUMABE ENTANSINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: 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. O uso de trastuzumabe entansina como terapia sistêmica para pacientes com diagnóstico de carcinoma de mama HER2 positivo, previamente tratados com trastuzumabe, está embasado em um estudo de comparação com a combinação lapatinibe mais capecitabina, demonstrando benefícios clínicos nos desfechos de eficácia e segurança avaliados, com aumento marginal da sobrevida global (cerca de 6 meses) e da sobrevida livre de progressão (cerca de 3 meses).
No entanto, o 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; ao perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e em parecer desfavorável em avaliação realizada 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? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. INCA. Estimativa 2020 - Incidência de câncer no Brasil [Internet]. 2019 [citado 7 de março de 2023]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology—Breast Cancer (version 2.2023). [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
3. Schott A. Systemic treatment for HER2-positive metastatic breast cancer. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2023;
4. McAndrew NP, Finn RS. Management of ER positive metastatic breast cancer. Em Elsevier; 2020.
5. Tolaney SM, Krop IE. Mechanisms of trastuzumab resistance in breast cancer. Anticancer Agents Med Chem. março de 2009;9(3):348–55.
6. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de setembro de 2018;36(26):2736–40.
7. Reinert T, Cruz M, Barrios CH. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - Mama: Doença Metastática. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; 2020.
8. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação: Trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irressecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220912_relatorio_752_t-dm1_metastatico.pdf
9. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta No. 19 de 3 de julho de 2018. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do carcinoma de mama [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/16/Portaria-Conjunta-n-19--PCDT-Carcinoma-de-Mama.pdf
10. Ado-trastuzumab emtansine: Drug information - UpToDate [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. [citado 3 de março de 2023]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/ado-trastuzumab-emtansine-drug-information
11. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine

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

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatório (Evento 74, LAUDO2), trata-se de paciente com diagnóstico de neoplasia maligna de mama, doença metastática, com receptores hormonais (RH) negativos e HER2 positivo. O diagnóstico foi confirmado por meio de exame anatomopatológico e FISH, em 2009. Realiza acompanhamento oncológico através do Sistema Único de Saúde em serviço UNACON, referenciada através do GERCON. Fez uso prévio de diversos protocolos e com progressão da doença ao longo dos últimos 15 anos: em 2010 (doxorrubicina e ciclofosfamida, radioterapia e uso de tamoxifeno por 2 anos); em 2011, (mastectomia radical e tratamento paliativo de 1ª linha com capecitabina); em 2012 e 2013 (2ª linha de tratamento com docetaxel e gencitabina e 3ª linha de tratamento vinorelbina); em 2016 (carboplatina e paclitaxel); entre 2016 e 2020 fez uso do trastuzumabe e também foi submetida à mastectomia contralateral, com imunohistoquímica com RH- e HER2 positivo, confirmado por FISH; entre 2019 e 2020 fez uso de duplo bloqueio anti-HER2 com trastuzumabe e pertuzumabe, com boa evolução e controle da doença. Contudo, em 2021 apresentou nova progressão. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo com trastuzumabe entansina, por tempo indeterminado, até progressão de doença ou toxicidade limitante (Evento 164, OUT2). Cabe ressaltar que o tratamento pleiteado já está em uso através de antecipação de tutela (Evento 214, SENT1, Página 4).
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 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).