

# Nota Técnica 186068

Data de conclusão: 13/12/2023 15:32:16

## Paciente

---

**Idade:** 47 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Porto Velho/RO

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Estadual

**Vara/Serventia:** 1ª Vara Cível de Porto Velho

## Tecnologia 186068

---

**CID:** C08.0 - Neoplasia maligna da glândula submandibular

**Diagnóstico:** Neoplasia maligna da glândula submandibular

**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:** EV

**Posologia:** TRASTUZUMABE DERUXTECANA, em dose de 5,4 mg/kg, a cada 03 semanas

**Uso contínuo?** -

**Duração do tratamento:** dia(s)

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

**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 DERUXTECANA

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** outros tipos de quimioterapia, tratamento de suporte.

**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 ligado 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 conseqüentemente clivada por meio de enzimas lisossomais, liberando o inibidor da topoisomerase I, que atua causando dano ao DNA, levando à morte celular por apoptose (4).

Conforme esperado pela raridade da patologia, não estão disponíveis ensaios clínicos randomizados abordando o uso de trastuzumabe-deruxtecana unicamente no cenário de câncer de glândulas salivares. No entanto, o estudo DESTINY-PanTumor02 incluiu pacientes com esse diagnóstico; resultados do estudo foram inicialmente apresentados em congresso (e portanto publicados como resumo) (6), e análise inicial foi publicada como “comunicação rápida” em outubro deste ano (5). Segundo registro, o estudo tem previsão de encerramento em 2027 e planejamento inicial de arrolamento de 468 pacientes (7).

Trata-se de estudo de fase II, aberto e não comparado, que arrolou pacientes com tumores sólidos com expressão de HER2 e doença localmente avançada ou metastática, que tivesse progredido após um tratamento sistêmico ou que não apresentassem mais opções de tratamento. Foram incluídos no estudo pacientes com tumores do trato biliar, bexiga, cervical, endometrial, ovariano, pancreático ou outros (excluindo câncer de mama, colorretal, gástrico e de pulmão de células não pequenas) (5). Todos os pacientes receberam trastuzumabe-deruxtecana na dose de 5,4mg/Kg a cada três semanas, e realizaram exames de imagem para avaliação RECIST no arrolamento e a cada 6 semanas. O tratamento continuou até progressão documentada da doença (conforme critérios RECIST), retirada do consentimento ou quando os critérios de descontinuação foram atendidos. O desfecho primário foi a taxa de resposta objetiva (ORR) confirmada pelo investigador, definida como a proporção de pacientes com resposta completa ou parcial confirmada (pelos critérios RECIST para a patologia específica do paciente). Um tamanho de amostra de 40 pacientes por coorte foi calculado como necessário para fornecer precisão suficiente para a estimativa da resposta objetiva.

Os resultados publicados derivam de análise de 267 pacientes, com seguimento mediano de 12,75 meses (intervalo de 0,4 a 31,6). Entre todas as coortes, 37,1% (intervalos de confiança de 95% de 31,3 a 43,2) dos pacientes tiveram uma resposta objetiva confirmada pela avaliação do investigador. A coorte denominada “outros tumores” incluiu 19 pacientes com câncer de glândulas salivares, dos quais 8 (42,1%) apresentaram resposta ao tratamento, com uma duração mediana de resposta de seis meses.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
TRASTUZUMABE DERUXTECANA	100 MG PO LIOF54 SOL INJ IV CT FA VD AMB		R\$ 12.943,20	R\$ 698.932,80

\* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) em Rondônia (ICMS 17,5%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF,  $PMVG = PF \times (1 - CAP)$ . 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 novembro de 2023, e considerando a prescrição médica, foi construída a tabela acima estimando o custo anual do tratamento. Cabe destacar que a prescrição médica descreve aplicação de 5,4 mg/kg, a cada 03 semanas, porém não há descrição do peso do paciente. A tabela acima assume conservadoramente uma aplicação de 3 ampolas em 18 aplicações em um ano (suficiente para um paciente de até 55 kg); caso sejam necessárias 4 ampolas (paciente acima de 55Kg e com até 74 kg), o custo total ficaria em R\$ 931.910,40. Não foram identificadas análises econômicas para o cenário em tela. Estão disponíveis avaliações de agências de incorporação de tecnologias do Reino Unido e do Canadá para o uso do trastuzumabe-deruxtecana no cenário de câncer de mama irresssecável ou metastático HER2 positivo; ambas as avaliações apontaram para o perfil de custo-efetividade desfavorável da terapia, e geraram acordos confidenciais ou recomendações de redução de preço [\(8,9\)](#).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** taxa de resposta de cerca de 40%, com duração de resposta de cerca de seis meses (evidência frágil). Não é possível estimar impacto em sobrevida global.

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

---

## Conclusão

---

**Tecnologia:** TRASTUZUMABE DERUXTECANA

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Existe apenas um estudo disponível avaliando o uso de trastuzumabe-deruxtecana no tratamento de tumores sólidos com expressão de HER2, que incluiu 19 pacientes com câncer de glândulas salivares. Trata-se de estudo não comparado, que não permite estimar impacto do tratamento em qualidade de vida ou na sobrevida de pacientes com doença metastática por glândulas salivares.

Além disso, o medicamento apresenta um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. Mesmo em cenários de maior evidência (no tratamento de câncer de mama metastático HER2 positivo), agências de avaliação de tecnologias de países de mais alta renda que o Brasil, como o Reino Unido e Canadá, recomendaram a incorporação dessa tecnologia apenas mediante acordo de redução de preço. É razoável ponderar que, em um país de média renda, como o Brasil, esse tratamento não seja custo-efetivo com os valores atualmente praticados - ou seja, que o benefício a ser obtido com a intervenção não ultrapassa os benefícios que seriam deslocados com a falta desses recursos em outras tecnologias, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema.

Assim, frente à incerteza do impacto clínico do tratamento pleiteado, ao perfil desfavorável de custo-efetividade, e considerando a ausência de avaliação para incorporação da tecnologia pela comissão nacional responsável, 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. Scott A Laurie. Salivary gland tumors: Epidemiology, diagnosis, evaluation, and staging. UpToDate. Em. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/salivary-gland-tumors-epidemiology-diagnosis-evaluation-and-staging>

2. William M Lydiatt, Jeanne M Quivey. Salivary gland tumors: Treatment of locoregional disease. UpToDate. Em. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/salivary-gland-tumors-treatment-of-locoregional-disease>

3. Scott A Laurie, Bradley Schiff. Malignant salivary gland tumors: Treatment of recurrent and metastatic disease. UpToDate. Em. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/malignant-salivary-gland-tumors-treatment-of-recurrent-and-metastatic-disease>

4. Trastuzumab deruxtecan [Internet]. [citado 10 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14962>

5. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 23 de outubro de 2023;101200JCO2302005.

6. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee SN, Gonzalez Martin A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-expressing solid tumors: DESTINY-PanTumor02 (DP-02) interim results. J Clin Oncol. 10 de junho de 2023;41(17 suppl):LBA3000–LBA3000.

7. AstraZeneca. A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the Treatment of Selected HER2 Expressing Tumors (DESTINY-PanTumor02) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 jul [citado 31 de dezembro de 2022]. Report No.: NCT04482309. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04482309>

8. Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2021 [citado 10 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta704>

9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu). Reimbursement Review [Internet]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0285-Enhertu.pdf>

**NatJus Responsável:** RO - Rondônia

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

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

**Outras Informações:** Trata-se de paciente de 45 anos de idade, com diagnóstico de carcinoma de ducto salivar positivo para HER2, firmado entre junho e agosto de 2022. Foi submetido à cirurgia de parotidectomia esquerda com esvaziamento cervical parcial à esquerda, com preservação de nervo, em 28/07/2022. O exame anatomopatológico da peça cirúrgica resultou em diagnóstico de carcinoma de ductos salivares com metástase em 5 de 9 linfonodos ressecados, com extensão extranodal presente, ficando então definido estadiamento pT3pN3b. Realizou radioterapia e quimioterapia com cisplatina de 31/08/2022 a 05/10/2022.

Painel genômico indicou presença da mutação ERBB3. Exames de seguimento em dezembro de 2022 revelaram lesões metastáticas para o esqueleto, e foi então indicado tratamento sistêmico com trastuzumabe e pertuzumabe. O paciente realizou esse tratamento, e há descrição de resposta sistêmica completa (novo laudo cita PET-CT de fevereiro de 2022 - questiona-se se seria fevereiro de 2023). Em outubro de 2023 foram evidenciadas metástases cerebrais, e nesse cenário houve indicação de tratamento com trastuzumabe deruxtecana, sobre o qual versará a presente nota técnica.

Os tumores das glândulas salivares constituem um grupo incomum e heterogêneo de neoplasias que variam consideravelmente em seu local anatômico de origem, histologia e comportamento biológico (1). Embora não exista um fator predominante que se saiba estar associado ao desenvolvimento de tumores das glândulas salivares, vários fatores têm sido implicados como causas potenciais, tais como radiação, tabagismo e infecções virais (1). A apresentação clínica de uma neoplasia de glândula salivar depende do seu local específico de origem e da extensão do envolvimento dos órgãos adjacentes (1).

Um diagnóstico anatomopatológico é necessário para estabelecer um diagnóstico definitivo de um tumor de glândula salivar e planejar a terapia (1). As recomendações de tratamento baseiam-se em revisões retrospectivas da experiência clínica, pois quase não existem dados de ensaios randomizados para orientar as decisões de tratamento (2). Quando possível, a ressecção cirúrgica completa é a base do tratamento, e pacientes com tumores benignos e malignidades de baixo grau são normalmente tratados apenas com cirurgia; pacientes com carcinomas de alto grau e aqueles com margens positivas ou outras características de alto risco são geralmente tratados com cirurgia e radioterapia adjuvante (2).

As opções de tratamento para tumores recorrentes das glândulas salivares, assim como para o câncer recorrente de cabeça e pescoço em geral, são limitadas pela terapia anterior recebida e pela potencial ressecabilidade da doença recorrente (3). O resgate cirúrgico é o tratamento ideal para tumores recorrentes ressecáveis das glândulas salivares, embora os resultados com o resgate cirúrgico sejam decepcionantes; também a quimioterapia é uma opção para terapia sistêmica, mas não está claro se a quimioterapia altera a história natural da maioria das histologias de tumores metastáticos de glândulas salivares (3). Os tratamentos também podem ser personalizados com base em alvos moleculares específicos, e o arrolamento em ensaios clínicos é incentivado quando disponível (3). Existem poucos ensaios clínicos adequados para definir a abordagem ideal para pacientes com tumores metastáticos de glândulas salivares devido à raridade destes tumores (3).