



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 403

Medicamento	X
Material	

**Solicitante:** Exmo. Sr. Juiz Dr. Emilio de Medeiros Viana

15ª Vara da Fazenda Pública

**Número do processo:** 0183304-93.2019.8.06.0001

**Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:**

03/04/2020

**Data do Parecer:** 10/04/2020

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas -----	2
3. Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	4
4. Sobre o registro pela ANVISA -----	7
5. Sobre a recomendação da CONITEC -----	7
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	7
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	8
8. Custo do tratamento -----	9
9. Conclusões -----	9
10. Sobre as perguntas formuladas -----	10
11. Referências -----	11



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Avaliação tecnológica do uso do medicamento **trastuzumabe entansina (Kadcyla®)** para paciente de 62 anos com câncer de mama HER2-positivo metastático para pulmão e fígado e falha a terapia prévia com anastrozol, capecitabina e vinorelbina em associação com trastuzumabe.

### 2) Considerações teóricas

O câncer de mama é a malignidade mais comum entre as mulheres no mundo. Segundo o Instituto Nacional do Câncer, a neoplasia corresponde a 29,7% dos tumores malignos diagnosticados em mulheres no Brasil, excetuando-se câncer de pele não-melanoma. Estima-se um total 66.280 casos novos de câncer de mama no país para cada ano do triênio 2020-2022, o que corresponde a um risco estimado de 61,6 casos novos a cada 100 mil mulheres.

A idade é o principal fator de risco para o câncer de mama feminino. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos, após o quê o 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.

O câncer de mama é considerado uma malignidade de relativo bom prognóstico, quando diagnosticado precocemente. De forma geral, a sobrevida global após cinco anos do diagnóstico é de aproximadamente 80% e 85% no Brasil e em países desenvolvidos, respectivamente. Os melhores resultados em sobrevida em países desenvolvidos estão relacionados principalmente ao diagnóstico precoce por mamografia e à ampla utilização de tratamento adjuvante otimizado. Infelizmente, os desfechos oncológicos pioram drasticamente quando o diagnóstico é feito em fase avançada da doença.



O câncer de mama é dito metastático quando há disseminação de doença maligna para sítios à distância, ou seja, além da mama, da parede torácica e das cadeias regionais ipsilaterais de drenagem linfática. Uma vez metastático, o câncer de mama 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. Critérios como perfil molecular, sítios de metástases, volume de doença e agressividade biológica interferem nos desfechos da doença em longo prazo. Uma fração significativa das pacientes atinge uma sobrevida prolongada, comumente superior a cinco anos, com o tratamento sistêmico da doença metastática.

Em pacientes com câncer de mama metastático e condições clínicas adequadas, hormonioterapia e quimioterapia podem ser consideradas. Nas doentes com sensibilidade hormonal identificada ao estudo anátomo-patológico, intervenções antiestrogênicas, como o tamoxifeno e o anastrozol, costumam ser a primeira abordagem antineoplásica. Uma vez que a resistência a agentes anti-hormonais se estabelece, ou em pacientes nas quais não há sensibilidade hormonal ao diagnóstico, a quimioterapia citotóxica paliativa é normalmente indicada. Os agentes quimioterápicos com maior atividade no câncer de mama avançado são os antracíclicos (doxorubicina ou epirrubicina) e os taxanos (paclitaxel, docetaxel). Outros agentes com atividade na doença metastática incluem capecitabina, gencitabina, vinorelbina, cisplatina, irinotecano, ixabepilona, eribulina, nab-paclitaxel e doxorubicina lipossomal.

Chama-se “quimioterapia de primeira linha” a primeira estratégia de tratamento citotóxico utilizada contra o câncer de mama metastático. É uma modalidade de terapia associada aos melhores resultados de redução tumoral e de controle de doença. Contudo, é habitual surgir resistência à quimioterapia de primeira linha após um tempo médio de 9 a 12 meses do início da exposição. Em seguida, considera-se a instituição de tratamento de segunda linha com um agente antineoplásico distinto do anterior. Quando comparados com a terapia inicial, os tratamentos de segunda linha ou posterior estão comumente associados a um impacto menor na evolução da doença, devido ao prévio desenvolvimento de resistência. Ainda assim, múltiplas estratégias pós-falha à primeira linha estão disponíveis e permitem sobrevidas longas em um grupo de pacientes.



Cerca de 20% das pacientes com câncer de mama invasivo apresentam amplificação do oncogene HER2. Este gene é responsável pela codificação de uma glicoproteína transmembrana com atividade de tirosinoquinase intracelular, fundamental para a ativação de vias de sinalização associadas à proliferação e diferenciação celulares. Pacientes com amplificação de HER2 tem doença mais agressiva, com maior potencial de disseminação à distância e pior sobrevida em longo prazo.

HER2 é um alvo terapêutico importante em oncologia. Diferentes antineoplásicos dirigidos contra HER2 mostraram melhorar os desfechos oncológicos em doenças como câncer de mama, câncer gástrico e câncer de cólon. O trastuzumabe, o primeiro agente anti-HER2 aprovado na prática clínica, aumenta de forma importante a sobrevida de pacientes com câncer de mama HER2-positivo precoce e metastático, o que levou a CONITEC a incorporar sua utilização ao SUS em ambos os cenários. Em sequência, outros agentes anti-HER2 – lapatinibe, pertuzumabe e trastuzumabe-entansina – foram aprovados pela ANVISA. Com a otimização do tratamento anti-HER2, pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo passaram a ter sobrevida mediana de 56 meses e taxa de sobrevida em oito anos de aproximadamente 40%, o que configurou um avanço histórico no tratamento da doença.

### 3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

A trastuzumabe-entansina (T-DM1) é um conjugado droga-anticorpo caracterizado pela ligação de forma covalente do trastuzumabe, o anticorpo dirigido contra a proteína HER2 anteriormente mencionado, ao agente citotóxico inibidor de microtúbulos DM1 (entansina). A conjugação trastuzumabe-entansina confere seletividade às células tumorais com receptores HER2 positivos, o que maximiza o índice terapêutica da droga e reduz a ação do medicamento em células benignas.

Dois estudos de fase 3 determinaram o papel de trastuzumabe-entansina em pacientes com câncer de mama HER2 positivo e falha à terapia de primeira linha ou posterior. O estudo EMILIA avaliou a eficácia da droga em comparação com capecitabina/lapatinibe em pacientes com câncer de mama avançado previamente

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



tratados com taxane e trastuzumabe. O estudo mostrou que o agente experimental 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 a critério do investigador. 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; o perfil da doença da parte autora foi, portanto, bem representado no estudo.

Os eventos adversos mais comumente encontrados no braço de pacientes tratados com trastuzumabe-entansina incluídos no estudo TH3RESA foram: náusea (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%).



Diversas diretrizes de conduta contemplam o manejo de pacientes com câncer de mama HER2-positivo com falha a pelo menos uma linha de quimioterapia anterior. O *National Comprehensive Cancer Network*, mais importante órgão de orientação de condutas nos EUA, recomenda a trastuzumabe-entansina como uma das opções de tratamento de segunda linha ou posterior, com força de recomendação IIA – ou seja, há consenso uniforme entre os especialistas. Já a Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO), em seu consenso sobre câncer de mama avançado publicado em 2018, afirma que “após progressão à primeira linha, trastuzumabe-entansina oferece eficácia superior em comparação com outras opções anti-HER2 em segunda linha e posterior. Deve ser opção preferencial para pacientes que progrediram após pelo menos uma linha de terapia baseada em trastuzumabe, devido ao ganho de sobrevida observado”.

Na indisponibilidade da trastuzumabe-entansina, outras opções podem ser consideradas. Drogas ativas nesse cenário incluem notadamente antracíclicos, taxanes, vinorelbina, capecitabina, gencitabina associada ou não a agente platinante, doxorubicina lipossomal, eribulina, ixabepilona e lapatinibe. Dentre essas, a paciente já foi exposta a antracíclico, taxane, capecitabina e vinorelbina. Já a doxorubicina lipossomal, eribulina, ixabepilona e lapatinibe, além de inferiores à trastuzumabe-entansina, estão igualmente indisponíveis no sistema público de saúde.

Na atual fase da doença da parte autora, o SUS contemplaria a opção de gencitabina, gencitabina em associação a agente platinante ou, a depender de características clínicas, reexposição a taxane, caso tenha havido boa resposta à terapia anterior. São opções ativas, ainda que inferiores à trastuzumabe-entansina. Estimativa a partir do estudo TH3ERESA, cujo perfil de pacientes incluídos se assemelha ao da parte autora, estipula sobrevida mediana em torno de 15 meses na indisponibilidade da trastuzumabe-entansina. Dado o grande volume da doença hepática da paciente, é razoável supor uma expectativa de vida ainda inferior, em seu caso específico.



#### 4) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	KADCYLA®
Princípio ativo	Trastuzumabe-entansina
Registro ANVISA	101000659
Vencimento do registro	01/2029*
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico ou Similar	Não
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável de 100 mg e 160 mg. Uso intravenoso
Laboratório	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Indicação conforme bula	<ul style="list-style-type: none"> <li>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>

\* <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351005315201383/?nomeProduto=Kadcyla>. (Acesso 09 Abr 2020)

#### 5) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)

Não consta, até o presente momento, demanda para analisar a incorporação da trastuzumabe-entansina ao Sistema Único de Saúde (SUS), conforme informações obtidas no site da CONITEC (última atualização: 06 de Abril de 2020; <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#B>).

#### 6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

A publicação das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Carcinoma de Mama, regulamentada por meio da Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 5, de 18 de abril de 2019, está disponível no sítio eletrônico da CONITEC. A DDT faz referência à trastuzumabe-entansina e menciona o ganho de sobrevida observado nos estudos clínicos de fase 3 EMILIA e TH3RESA, abordados anteriormente. A DDT assinala que “o uso de trastuzumabe-entansina no tratamento do câncer de mama avançado

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



(metastático ou recidivado), com indicação nos casos de progressão tumoral após o uso de trastuzumabe em pacientes com doença metastática, deve ser submetidos à análise pela CONITEC, em termos de eficácia, efetividade, custo-efetividade e, se possível, de custo-oportunidade”.

## 7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O medicamento trastuzumabe-entansina não integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020 e não faz parte de nenhum programa de medicamentos da Assistência Farmacêutica no SUS estruturado pelo Ministério da Saúde.

É importante salientar que não há uma lista específica de medicamentos para o tratamento de câncer no SUS. O cuidado ao paciente deve ser realizado nas Unidades ou Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONS ou CACONS) em parceria com Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Os serviços de atendimento oncológico devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, incluindo procedimentos diagnósticos, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte e cuidados paliativos.

O fornecimento de medicamentos oncológicos pelo SUS é realizado através de Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC). A tabela de APACs não faz referência a medicamentos ou esquemas terapêuticos específicos, mas a situações tumorais e a indicações de tratamento, conforme codificado pelo Ministério da Saúde. No Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM dos SUS (SIGTAP; <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>) é possível ter acesso à codificação citada. Compete aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia - público ou privado, com ou sem fins lucrativos - o planejamento de incorporação e fornecimento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição.

A APAC referente à quimioterapia de segunda linha de câncer de mama remunera ao serviço de oncologia R\$ 2.378,90 por mês de tratamento, valor que deve ser suficiente para cobrir os custos de medicamentos, assim como das medidas relacionadas à assistência integral do paciente, incluindo custos de administração,





atendimentos de urgência, medidas de suporte e cuidados paliativos. Esse valor corresponde a cerca de 11% do custo mensal do medicamento trastuzumabe-entansina (ver abaixo).

## 8) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 09/04/2020.

Trastuzumabe entansina	TABELA DE PREÇOS (R\$)			Custo médio estimado do tratamento mensal <sup>§</sup>	Custo médio estimado do tratamento anual <sup>§</sup>
	ICMS 0%				
	PF	PMC	PMVG <sup>#</sup>		
<b>KADCYLA 160 mg</b> PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS	8.886,90	(“)	7.101,52	14.203,04	107.325,00

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

\*Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF\* (1-CAP)]. Comunicado nº 11, de 19 de dezembro de 2019 o CAP é de 20,09%.

§Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor. Resolução no. 03 de 4/5/2009.

§O custo médio do tratamento é estimado com base no PMVG, a partir de previsão de número mediano de ciclos de tratamento observado no estudo TH3RESA.

## 9) Conclusões

A parte autora é portadora de câncer de mama refratária a hormonioterapia e à quimioterapia com antracíclico, taxane, vinorelbina e capecitabina em associação com trastuzumabe, o que lhe confere um prognóstico reservado. Pacientes em cenário similar da doença tem sobrevida mediana estimada em 15 meses com as opções terapêuticas disponíveis no SUS. Em estudos clínicos de alta qualidade, a trastuzumabe-entansina aumenta a sobrevida mediana em cerca de 6 meses, com toxicidade manejável. Os dados disponíveis fizeram com que a trastuzumabe-entansina fosse recomendada em diferentes diretrizes internacionais e fosse aprovada pela ANVISA para o tratamento de condições como a da parte autora. Na indisponibilidade

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



da trastuzumabe-entansina, opções terapêuticas disponíveis no SUS incluem gencitabina, em associação ou não a agente platinante, ou reexposição a taxane. O custo do tratamento com trastuzumabe-entansina, considerando o número médio de aplicações da droga identificado a partir dos estudos de fase 3, seria de R\$ 107.325,00. A trastuzumabe-entansina não é fornecida pelo SUS, não consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020) e não foi avaliada pela CONITEC.

**10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:**

**a) A medicação pretendida possui registro na ANVISA? Foi inserida no RENAME? Há deliberação do CONITEC a respeito de sua incorporação, ou não pelo SUS?**

**Resposta:** Sim, possui registro na ANVISA. Não foi inserida no RENAME e não há deliberação do CONITEC acerca de sua incorporação ao SUS.

**b) Qual o curso da medicação pretendida (projeção de custo anual do tratamento/medicação pretendida)?**

**Resposta:** O custo do tratamento, considerando a dose prevista por ciclo e o número mediano de ciclos de tratamento com trastuzumabe-entansina de pacientes em estado clínico similar, é estimado em R\$ 107.325,00.

**c) Se a medicação pretendida não é dispensada voluntariamente pelo SUS, há outra que o seja, equivalente e com o mesmo grau de eficácia? Qual? Há medicamento genérico/com custo mais reduzido e com o mesmo princípio ativo? Qual?**

**Resposta:** Há agentes antineoplásicos ativos contra câncer de mama metastático e disponíveis no SUS que poderiam ser opções terapêuticas no atual momento da doença da parte autora, ainda que com eficácia inferior à trastuzumabe-entansina. Não há medicamento genérico ou similar da trastuzumabe-entansina.



**d) A medicação pretendida pode ser administrada fora do ambiente hospitalar? Em caso negativo, quem está habilitado para ministrá-la? Qual o custo do respectivo (do ato de ministrar a medicação)?**

**Resposta:** Não, a medicação deve ser administrada necessariamente em centro de oncologia capacitado para a aplicação de agentes antineoplásicos. O custo da administração é estimado em R\$ 200,00 por aplicação, o que equivale a um custo de administração por todo o curso do tratamento estimado em R\$ 1.500,00.

**e) Considerando os documentos depositados nos autos, a medicação é adequada para o tratamento da moléstia que acomete a parte autora? Possui aptidão para cura ou é ministrada com fins meramente paliativos?**

**Resposta:** Sim, é adequada para o tratamento da doença da parte autora, desde que observados os critérios de segurança para o uso do medicamento (entenda-se: função cardíaca, hepática e hematológica adequadas e performance status 0 a 2 segundo o escore ECOG). O tratamento tem intenção exclusivamente paliativa. Não há perspectiva de cura para a doença.

**f) Há critérios/ graus de prioridade fixados por protocolos médicos para a dispensação da medicação referida na inicial? Em caso positivo, qual o grau de prioridade da parte autora?**

**Resposta:** Sim. O escore de magnitude de benefício clínico da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) gradua o benefício clínico da trastuzumabe-entansina em 4 ("benefício substancial"), em uma escala que vai de 1 a 5, sendo 5 o maior benefício possível. O uso da droga é recomendado pela ESMO com força de recomendação I, e pelo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) norte-americano como recomendação IIA, o que indica a existência de consenso uniforme entre os especialistas.

## 11) Referências



1. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/Preços máximos de medicamentos por princípio ativo. Disponível em:  
[http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5797043/LISTA\\_CONFORMIDAD E\\_2020\\_03\\_v1.pdf/7088e4c9-7cee-4787-8ffe-c56b48fe78e2](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5797043/LISTA_CONFORMIDAD E_2020_03_v1.pdf/7088e4c9-7cee-4787-8ffe-c56b48fe78e2). Acessado em 09 de abril de 2020.
2. Brasil. Agência Nacional e Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/ CMED/preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Disponível em:  
[http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5797043/LISTA\\_CONFORMIDAD E\\_GOV\\_2020\\_03\\_v1.pdf/8960e71b-560b-4d06-b0cc-a5c866d8f565](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5797043/LISTA_CONFORMIDAD E_GOV_2020_03_v1.pdf/8960e71b-560b-4d06-b0cc-a5c866d8f565). Acessado em 09 de abril de 2020.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) – abril/2019. Disponível em:  
[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). Acessado em 09 de abril de 2020.
4. ESMO - Magnitude of clinical benefit scale. In:  
<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-magnitude-of-clinical-benefit-scale>. Acessado em 09 de abril de 2020.
5. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol.* 2018;29(8):1634–1657.
6. Kadcylya (trastuzumabe entansina): bula profissional. In:  
[https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/k/kadcyla/Kadcyla\\_Bula\\_Profissional%20%20\(1\).pdf](https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/k/kadcyla/Kadcyla_Bula_Profissional%20%20(1).pdf). Acessado em 09 de abril de 2020.
7. Krop IE, Kim SB, Martin AG, 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.* 2017;18(6):743–754.
8. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.



9. NCCN Guidelines Version 3.2020. Breast Cancer. In: nccn.org. Acessado em 09 de abril de 2020.
10. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Ministério da Saúde, 2020. <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf>. Acessado em 09 de abril de 2020.
11. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [published correction appears in N Engl J Med. 2013 Jun 20;368(25):2442]. N Engl J Med. 2012;367(19):1783–1791.
12. Welslau M, Diéras V, Sohn JH, et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. Cancer. 2014;120(5):642–651.