NOTA TÉCNICA 4938/4496/4346

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA:2ª Vara Cível
COMARCA:Poços de Caldas

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

IDADE: 28 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Bevacizumabe, popularmente conhecido como Elovie, na seguinte dosagem: 25mg/ml sol dil infus IV CT FA VD TRANS x 4 ML

LYNPARZA - Olaparibe 150 mg

Talzenna - Tosilato de Talazoparibe

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C50

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Resposta ao tratamento

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG-46675

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2024.0004938/4496/4346

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Proceda a Secretaria do Juízo através do servidor habilitado consulta técnica NATJUS nos termos do Ofício Circular da Saúde nº 01/2023 com menção a PRIORIDADE por se tratar de CÂNCER, bem como da existência de outras notas técnicas referentes à requerente solicitadas em 29.09.2023 nos autos nº 5015387-28.2023.8.13.0518) e 04.09.2023 nos autos 5001985-74.2023.8.13.0518.

RELATORIO MÉDICO PARA JUDICIALIZAÇÃO DO ACESSO À SAÚDE

1. Sobre o profissional

1.1. Nome do médico: Carlos Eduardo Faria Ferreira
1.2. Número do registro no Conselho Regional de Medicina – CRM: 46.675 / MG
1.3. CNS: 708905791887517
1.4. Especialidade (se tiver): Oncologia Clínica – RQE nº 32739

2. Sobre o paciente

2.1. Nome do(a) paciente: Bruna Gonçalves Garcia
1.2. Data de nascimento: 29/04/1995
2.3. CPF: 109.878.576-22
2.4. Sexo: (x) F ( ) M
2.5. Endereço completo (com CEP): Rua Paraguai– nº 11 / AP 91
Jardim Quisisana
Poços de Caldas – MG CEP37701244

3. Sobre a forma de atendimento

3.1. Trata-se de paciente atendido pela Saúde Publica (x) ou Saúde Suplementar ( )

3.2. Qual operadora? Unimed/BH

3.3. Houve tentativa de obter acesso ao produto ou serviço no plano de saúde? sim Houve negativa? sim Escrita ou verbal? escrita Em que data? 21 / 08 / 2023

3.4. Houve tentativa de obter o produto ou serviço no SUS? não

3.5. Em que Unidade/Município/Estado?

Houve negativa? Sim Escrita ou verbal? Verbal. Em que data?

4. De acordo com a tabela abaixo, os códigos correspondentes as doenças que acometem o paciente são:

Enfermidade	Código (CID)
Carcinoma ductal invasor de mama triplo negativo	C 50.4

5. Medicamentos, produtos ou procedimentos necessários para a finalidade diagnóstica de acordo como quadro abaixo:

- Tratamento continuo (_x__) temporário (____) pelo prazo de

Número do documento: 23092613174237800010007048819
https://pje.tjmg.jus.br:443/pje/Processo/ConsultaDocumento/listView.seam?x=23092613174237800010007048819
Assinado eletronicamente por: EDUARDO DE LIMA - 26/09/2023 13:17:42

Num. 10010966600 - Pág

Produtos	Posologia e via de administração
Talzenna® Talazoparibe	1mg – tomar 1 comp. ao dia → contínuo

6. Trata-se de produto aprovado pela ANVISA? Sim (_x__) Não (_____)

seu objetivo primário, com SLP mediana de 7 versus 4,2 meses (HR=0,58; IC de 95%: 0,43-0,80; p<0,001). A taxa de resposta foi de 59,9% para o braço que recebeu olaparibe versus 28,8% no braço de QT. O uso de terapia baseada em platina previamente era permitido desde que a paciente não tivesse apresentado progressão durante o tratamento no cenário avançado ou que o uso dessa droga no contexto neoadjuvante ou adjuvante tivesse ocorrido pelo menos mais de 12 meses antes. Uma das críticas a esse estudo é a falta da inclusão de um agente platinante no grupo QT de escolha do investigador. Em relação à SG, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (HR=0,90; p=0,513) *[Ann Oncol 30:558, 2019]*. No entanto, em análise pré-especificada, o grupo de pacientes que recebeu olaparibe em primeira linha apresentou ganho de SG em detrimento do grupo QT, de 22,6 versus 14,7 meses, respectivamente (HR=0,51; p=0,02), sugerindo o benefício do uso desse agente o mais precocemente possível. O estudo TBCRC 048 (Olaparib Expanded) avaliou o uso de olaparibe em outros contextos além de mutação germinativa em BRCA. Foram recrutadas duas coortes de pacientes: a coorte 1 consistiu em mulheres com mutações germinativas em genes relacionados ao reparo do DNA não BRCA1 ou BRCA2, e a coorte 2 incluiu pacientes com mutação somática em BRCA1 ou BRCA2 assim como outros genes de reparo *[J Clin Oncol 38:4274, 2020]*. Todas foram tratadas com olaparibe, 300 mg, 2×/dia até progressão ou toxicidade limitante. Entre as características das 56 mulheres incluídas, 87% tinham mutação germinativa em PALB2, ATM e CHEK2, ou somática em BRCA1/2. O benefício do uso de olaparibe foi observado na coorte com mutação germinativa em PALB2 (RO de 82% e benefício clínico de 100%) e naquelas com mutação somática em BRCA1 e BRCA2 (RO de 50% e benefício clínico de 67%), ratificando a atividade de olaparibe nesses subgrupos específicos. Cabe destacar que não foram observadas respostas nas pacientes com mutações em CHEK2 ou ATM.

Poços de Caldas 08 de fevereiro de 2023

Grato
À disposição

Dr. Carlos Eduardo Faria Ferreira
Oncologia Clínica

Áreas de atenuação em vidro fosco/perfusão em mosaico bilateralmente, podendo corresponder a acometimento inflamatório de pequenos espaços aéreos, por exemplo. Correlacionar com dados clínicos. Linfonodomegalia axilar direita. Nota: como achado adicional, imagem heterogênea na mama direita (~10 cm de diâmetro); espessamento da pele na mama direita. Correlacionar com dados clínicos e com estudos direcionados, a critério do médico assistente.
Abdome Estudo tomográfico sem evidência de alterações de aspecto patológico, no exame atual. Demais achados descritos no relatório.

10/02/2022 PET/CT
- massa heterogênea no quadrante inferomedial SUV de 17,9
- linfonodomegalias axilares e torácicas internas à direita, com até 3,04 x 2,21 cm e SUV de 17,54.
- Lesão temporoparietal esquerda do encfalo com SUV de 11,2

09/02/2021 RNM de crânio:
- Lesão nodular expansiva com realce e edema vasogênico localizado no giro supramarginal à esquerda e que no contexto clínico deve corresponder mais provavelmente o implante tumoral secundário.
Poços de Caldas 17 de agosto de 2020

*Nota:
A ANVISA aprovou olaparibe para câncer de mama metastático e com mutação germinativa do BRCA. O agente olaparibe foi aprovado com base no estudo de fase III OlympiAD *[N Engl J Med 377:523, 2017]*. Esse estudo comparou olaparibe versus QT à escolha do investigador (capecitabina, eribulina, vinorelbina) e incluiu pacientes com diagnóstico de câncer de mama metastático HER-2 negativo, RH negativo ou positivo, em primeira linha de tratamento no cenário avançado (30% da coorte do estudo não havia recebido QT para doença metastática previamente) ou que haviam recebido duas ou menos linhas de tratamento para doença avançada. Foram incluídas 302 pacientes com mutação germinativa do BRCA. O estudo atingiu

Relatório Médico

Prezados,

Trata-se da paciente Bruna Gonlaves Garcia, 27 anos com extenso histórico oncológico descrito abaixo. Paciente apresenta mutação para os genes BRCA 1 e 2, e nível de expressão de PD-L1 negativo. Paciente fez quimioterapia convencional inicialmente e agora necessita continuidade com inibidor de parp

Carcinoma invasivo de tipo não especial (carcinoma ductal SOE) grau III da mama D
Diagnóstico 02/02/2022 (core biopsy – nódulo de mama direita) CID 10 C 50.4
PAFF de linfonodo de axila direita – compatível com carcinoma metastático.
Imuno: 10/02/2022 : RE - / RP - / Her-negativa / Ki – 80%: triplo negativo
EC: cT3 cN2 M1- IV (lesão cerebral)
11/02/2022 – Radiocirurgia realizada em lesão temporal esquerda que foi planejada com fusão de RNM e tomografia. Feito 1 fração de 20Gy.
Qt "neoadjuvante/paliativa" carbo/taxol/ciclofosfamida doxorrubicina: 22/02/2022 - 10/08/2022
Mastectomia total bilateral e esvaziamento axilar: 27/10/2022
AP - resposta patológica completa na mama e axila.

Exames:
- 21/02/2022 RNM de mamas
Nódulo solicístico na mama direita, de forma oval e margens lobuladas com componente sólido com áreas de necrose, medindo cerca de 9,4 x 7,9 x 10,6cm, ocupando os quadrantes inferiores da mama direita, distando 0,6cm da pele inferior, 2,9cm da papila e determinando retração da musculatura peitoral. Associa-se ainda espessamento da pele e edema do subcutâneo. Linfonodomegalias axilares à direita, alguns deles com necrose central, caracterizadas em nível I e II, formando conglomerado medindo 4,4cm.

11/02/2022 TC de tórax / abdome total:

Receituário

(leve esta receita ao seu médico)

Sra. Bruna Goncalves Santa Rita

Relatório Médico

Trata-se da paciente Bruna Gonçalves Garcia (Santa Rita) – 28 anos com histórico oncológico descrito abaixo, necessitando tratamento para radionecrose após radioterapia extereotaxica para metástases cerebrais.

A radionecrose é um potencial evento adverso relacionado ao tratamento radioterápico de metástases cerebrais. A incidência desta entidade varia na literatura médica, porém os dados sugerem que a associação da irradiação cerebral com o tratamento sistêmico utilizando imunoterápicos pode aumentar em cerca de 2,5 vezes o risco de sua ocorrência em comparação aos pacientes que não recebem esta classe de medicamentos.
Dado o impacto tão relevante da imunoterapia no tratamento sistêmico de tumores de diferentes sítios primários, e sua incorporação cada vez maior na prática clínica em cenários terapêuticos diversos, novas estratégias terapêuticas para o manejo da radionecrose vem sendo buscadas, de modo a evitar a necessidade do uso de corticosteroides.
Hoje na literatura médica, encontra-se respaldo para o uso de agentes anti-angiogênicos, como o bevacizumabe, em muito baixas dose para tratamento dessa compliação.

A paciente em questão reuni evidências de exames de ressonância magnética do cérebro que corroboram a presença dessa complicação após tratamento de metástases cerebral com radioterapia.

Referências:
01- MARTIN, A. M. et al. Immunotherapy and Symptomatic Radiation Necrosis in Patients With Brain Metastases Treated With Stereotactic Radiation. **JAMA Oncology**, v. 4, n. 8, p. 1123-1124, 2023. ISSN 2374-2437. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/articlepdf/2668527/jamaoncology_martin_2018_ld_170018.pdf
02- EJ, V. et al. Novel Mechanisms and Future Opportunities for the Management of Radiation Necrosis in Patients Treated for Brain Metastases in the Era of Immunotherapy. **Cancers**, v. 15, n. 9, 04/24/2023 2023. ISSN 2072-6694. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37173897
03- H, Z. et al. Ultra-Low-Dose Bevacizumab For Cerebral Radiation Necrosis: A Prospective Phase II Clinical Study. **OncoTargets and therapy**, v. 12, 10/11/2019 2019. ISSN 1178-6930. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31632089

Poços de Caldas, 14 de dezembro de 2023

Documento assinado digitalmente conforme a ICP-Brasil, MP 2.200-2/2001 no sistema certificado SBIS-SRES-068 por Carlos Eduardo Faria Ferreira, às 11:27-03:00 de 14/12/2023 - Válida

Dr. Carlos Eduardo Faria Ferreira
ROE Nº 33798 Oncologia Clínica
ROE Nº 27911 Cirurgia Geral
CRM Nº 46675
CONTROLE 799/23

Dr. Carlos Eduardo Faria Ferreira | CRM: 46675

Av. Gentil Messias Quitate, 255 | Vila Cruz | CEP 37701-528 | Poços | de Caldas | MG
(35) 3729-3300 | www.unimedpc.com.br

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

✓ Processo 5015387-228.2023.8.13.0518 (Protocolo 2023.0004496) solicitação de Talzenna (Talazoparibe) em 22/09/23

✓ Processo 5001985-74.2023.813.0518 (Protocolo 2023.0004346) solicitação de Lynparza (Olaparibe) 08/02/2023

✓ Processo 5019857-05.2023.8.13.0518 (Protocolo 2024.0004938) solicitação de bevacizumabe em 22/09/2023

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Dados Copilados

Revisiting the Role of Bevacizumab in the Treatment of Breast Cancer

Bevacizumab é um anticorpo monoclonal dirigido contra o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) que interfere na ligação do VEGF ao seu receptor no endotélio vascular. O bevacizumab foi aprovado para o tratamento de vários tumores malignos e tem sido estudado em combinação com vários agentes citotóxicos no tratamento do cancro da mama. Em 2008, a Food and Drug Administration dos EUA concedeu aprovação acelerada para o uso de bevacizumab em combinação com paclitaxel semanal para o tratamento de primeira linha do cancro da mama metastático HER2-negativo. **No entanto, esta aprovação foi posteriormente revertida em 2010 devido a preocupações com a segurança e à falta de melhoria na sobrevivência global em ensaios clínicos randomizados.** Nesta revisão, resumimos estudos clínicos relevantes conduzidos para investigar o papel do bevacizumab no tratamento do cancro da mama, tanto na fase inicial como nos contextos da doença metastática. Também fornecemos comentários sobre o futuro deste agente no tratamento do câncer de mama.

Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook

Quando o anticorpo monoclonal direcionado ao VEGF-A, bevacizumab (Avastin®), entrou na prática clínica há mais de 15 anos, foi uma das primeiras terapias direcionadas e o primeiro inibidor da angiogênese aprovado. Marcando o início de uma nova linha de tratamentos anticâncer, o bevacizumabe continua sendo o tratamento antiangiogenético mais amplamente caracterizado. Inicialmente aprovado para tratamento de câncer colorretal metastático em combinação com quimioterapia, suas indicações agora incluem câncer de mama metastático, câncer de pulmão de células não pequenas, glioblastoma, carcinoma de células renais, câncer de ovário e câncer cervical. Esta revisão fornece uma visão geral da experiência clínica e das lições aprendidas desde a aprovação inicial do bevacizumabe, e destaca como esse conhecimento levou à investigação de novas terapias combinadas. Nos últimos 15 anos, a nossa compreensão do papel do VEGF no microambiente tumoral evoluiu. Sabemos agora que o VEGF não só desempenha um papel importante no controlo da formação de vasos sanguíneos, mas também modula a imunossupressão induzida por tumores. Estas propriedades imunomoduladoras do bevacizumab abriram novas perspectivas para abordagens terapêuticas combinadas, que estão a ser investigadas em ensaios clínicos. Especificamente, a combinação de bevacizumab com imunoterapia contra o cancro foi recentemente aprovada para o cancro do pulmão de células não pequenas e o benefício clínico também foi demonstrado para o tratamento do carcinoma hepatocelular**. No entanto, apesar da investigação intensa, biomarcadores fiáveis e validados que permitiriam uma utilização mais personalizada do bevacizumab permanecem indefinidos**. Globalmente, espera-se que o bevacizumab continue a ser um agente chave na terapia do cancro, tanto

devido à sua eficácia estabelecida em indicações aprovadas como à sua promessa como parceiro em novos tratamentos combinados direcionados.

Multiple Bayesian network meta-analyses to establish therapeutic algorithms for metastatic triple negative breast cancer

O câncer de mama triplo-negativo metastático (mTNBC) é uma doença de mau prognóstico, com tratamentos limitados e algoritmos terapêuticos incertos. Realizamos uma revisão sistemática e múltiplas meta-análises de redes Bayesianas de acordo com a linha de tratamento para estabelecer uma estratégia de sequenciamento terapêutico ideal para esta doença letal. Incluímos 125 ensaios de primeira linha (37.812 pacientes) e 33 ensaios de linhas posteriores (11.321 pacientes). O endpoint primário foi a sobrevida livre de progressão (PFS). Os desfechos secundários incluíram taxas de resposta global (ORR), sobrevida global (SG) e segurança, para a primeira linha e as demais, separadamente. Também estimamos classificações de tratamento separadas para a primeira linha e as linhas subsequentes de acordo com cada endpoint, com base nos valores SUCRA (superfície sob a curva de classificação cumulativa). Nenhum tratamento de primeira linha foi associado a PFS e OS superiores ao paclitaxel ± bevacizumab. As poliquimioterapias à base de platina foram geralmente superiores em termos de ORR, ao custo de maior toxicidade. Inibidores de PARP em pacientes com mutação germinativa BRCA1/2 e imunoterapia + quimioterapia em mTNBC positivo para PD-L1, tiveram desempenho semelhante ao paclitaxel ± bevacizumabe. No mTNBC positivo para PD-L1, pembrolizumabe + quimioterapia foi melhor que atezolizumabe + nab-paclitaxel em termos de OS de acordo com os valores SUCRA. Nas segundas e seguintes linhas, o sacituzumabe govitecano superou todos os outros tratamentos em todos os desfechos, seguido pelos inibidores de PARP em tumores mutantes da linhagem germinativa BRCA1/2. Trastuzumab deruxtecan em HER2-low mTNBC teve desempenho semelhante e foi o melhor tratamento de linha avançada em termos de PFS e OS após

sacituzumab govitecan, de acordo com os valores SUCRA. Além disso, as comparações com sacituzumab govitecan, talazoparib e olaparib não foram estatisticamente significativas. As alternativas ou candidatos mais eficazes para linhas subsequentes foram representados por nab-paclitaxel (em ORR), capecitabina (em PFS) e eribulina (em PFS e OS).

Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial

Objetivos: A adição de olaparibe de manutenção ao bevacizumabe proporcionou um benefício significativo de sobrevida livre de progressão (PFS) em pacientes com câncer de ovário avançado recém-diagnosticado no estudo randomizado e duplo-cego PAOLA-1/ENGOT-ov25 (NCT02477644). Analisamos a PFS por risco clínico e status de biomarcadores.

Métodos: Os pacientes receberam olaparibe 300 mg duas vezes ao dia por até 24 meses mais bevacizumabe 15 mg/kg a cada 3 semanas por até 15 meses no total, ou placebo mais bevacizumabe. Esta análise exploratória post hoc avaliou a PFS em pacientes classificados como de alto risco (estágio III com cirurgia inicial e doença residual ou quimioterapia neoadjuvante; estágio IV) ou de menor risco (estágio III com cirurgia inicial e sem doença residual) e pelo status do biomarcador.

Resultados: Dos 806 pacientes randomizados, 74% apresentavam maior risco e 26% eram de menor risco. Após uma mediana de 22,9 meses de acompanhamento, a PFS favoreceu olaparibe mais bevacizumabe versus placebo mais bevacizumabe em pacientes de alto risco (taxa de risco [HR] 0,60; intervalo de confiança [IC] de 95% 0,49-0,74) e pacientes de baixo risco (0,46 ;0,30-0,72). Olaparibe mais bevacizumabe proporcionou

um benefício substancial de PFS versus bevacizumabe sozinho no subgrupo positivo para deficiência de recombinação homóloga (HRD) (maior risco: HR 0,39; IC 95% 0,28-0,54 e menor risco: 0,15; 0,07-0,30), com 24 meses Taxas de PFS em pacientes de baixo risco de 90% versus 43%, respectivamente (estimativas de Kaplan-Meier).

Conclusões: No PAOLA-1, a manutenção de olaparibe mais bevacizumabe proporcionou um benefício substancial de PFS em pacientes positivos para HRD, com uma redução do risco de progressão ou morte de 61% no grupo de maior risco e de 85% no grupo de menor risco em comparação apenas com bevacizumabe.

Conflict of interest statement

Declaration of Competing Interest Philipp Harter reports grant support from AstraZeneca, Roche, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, Medac, and Genmab; and consulting fees from Amgen, AstraZeneca, Roche, Tesaro, GlaxoSmithKline, Sotio, Zai Lab, Merck Sharp & Dohme, Clovis Oncology, and Immunogen. Marie Ange Mouret-Reynier has nothing to disclose. Sandro Pignata reports honoraria from AstraZeneca, Roche, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Tesaro, Clovis Oncology and PharmaMar. Claire Cropet has nothing to disclose. Antonio González-Martín reports grants from Roche and GSK (funding for ENGOT ov-41 trial and ANITA); consulting fees from Alkermes, Amgen, AstraZeneca, Clovis Oncology, GSK, Genmab, Mersana, Roche, Immunogen, MSD, Oncoinvent, PharmaMar, Sotio, and Takeda; honoraria from AstraZeneca, Clovis Oncology, GSK, Roche, and MSD; support for attending meetings and/or travel from AstraZeneca, GSK, Roche, MSD and PharmaMar; and being the Chairman of GEICO and Chairman of ENGOT (2018–2020). Gerhard Bogner reports advisory board fees from AstraZeneca and Roche. Keiichi Fujiwara reports consulting fees and grant sup-

port from Pfizer, Eisai, Merck Sharp & Dohme, Taiho, Zeria, Chugai Pharmaceutical, Genmab and Takeda Pharmaceutical Company, receiving grant support from Immunogen, Oncotherapy and Regeneron, and receiving consulting fees from Novartis, Kyowa Hakko Kirin, Daiichi Sankyo, Mochida Pharmaceutical and NanoCarrier. Ignace Vergote reports grant support from Amgen and Roche; research support from Oncoinvent AS and Genmab; consulting fees from Aksebio, Amgen (Europe) GmbH, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Carrick Therapeutics, Clovis Oncology, Deciphera Pharmaceuticals, Eisai, Elevar Therapeutics, F. Hoffman-La Roche Ltd., Genmab, GSK, Immunogen Inc., Jazz Pharma, Karyopharm, Mersana, Millennium Pharmaceuticals, MSD, Novocure, Novartis, Octimet Oncology NV, Oncoinvent AZ, Seagen, Sotio a.s., Verastem Oncology, Zentalis; and support for attending meetings and travel from Amgen, AstraZeneca, MSD, Roche, Tesaro. Nicoletta Colombo reports research grants from AstraZeneca, PharmaMar and Roche; honoraria for lectures from AstraZeneca, Tesaro, Novartis, Clovis Oncology, Merck Sharp and Dohme, GlaxoSmithKline and Eisai; honoraria for advisory boards from Roche, PharmaMar, AstraZeneca, Clovis Oncology, Merck Sharp and Dohme, GlaxoSmithKline, Tesaro, Pfizer, BioCad, Immunogen, Mersana, Eisai and Oncxema; and is a Steering Committee member on ESMO clinical guidelines and a Scientific Committee Chair for Acto Onlus. Trine Jakobi Nøttrup has nothing to disclose. Anne Floquet reports support for attending meetings and travel from AstraZeneca, GSK and PharmaMar. Ahmed El-Balat reports an advisory role for Roche, Clovis Oncology and Tesaro; lecture honoraria from Roche, Astra Zeneca and Olympus; travel support from AstraZeneca, PharmaMar and Teva. Giovanni Scambia reports grants/research support from MSD Italia S.r.l.; consulting fees from Johnson & Johnson, and TESARO Bio Italy S.r.l; and speaker's bureau fees from Clovis Oncology Italy Srl and MSD Italia Srl. Eva Maria Guerra Alia reports consulting fees from Roche, Clovis Oncology, GSK-Tesaro, PharmaMar, AstraZeneca and MSD; travel support from Roche, Baxter

and GSK-Tesaro; participation on a data safety monitoring board or advisory board for Roche, Clovis Oncology, GSK-Tesaro, PharmaMar, AstraZeneca and MSD. Michel Fabbro reports honoraria from Astra Zeneca and GSK. Barbara Schmalfeldt reports consulting fees from AstraZeneca, Roche and MSD; payment or honoraria for lectures, presentations, speakers bureaus, manuscript writing or educational events from AstraZeneca, Roche, Tesaro, GSK, MSD, and Clovis Oncology; travel support from AstraZeneca and Roche; participation on a data safety monitoring board or advisory board for AstraZeneca, Roche, GSK, MSD; and leadership or fiduciary role for Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Anne-Claire Hardy-Bessard reports consulting and advisory board fees from AstraZeneca, Clovis Oncology, GSK, Novartis, Pfizer, Roche and Seagen. Ingo Runnebaum reports lecture and advisory board fees from AstraZeneca, Tesaro, Clovis Oncology, and GlaxoSmithKline. Eric Pujade-Lauraine reports lecture fees and speaker's bureau fees from AstraZeneca, GSK, Tesaro, and Roche; lecture fees from Clovis and Pfizer; expert testimony fees from AstraZeneca; travel support from AstraZeneca and GSK; participation on a data safety monitoring board or advisory board from AstraZeneca, Roche and Incyte; and is employed by ARCAGY Research. Isabelle Ray-Coquard reports honoraria (self) from Abbvie, Agenus, Advaxis, BMS, PharmaMar, Genmab, Pfizer, AstraZeneca, Roche, GSK, MSD, Deciphera, Mersena, Merck Sereno, Novartis, Amgen, Tesaro and Clovis; honoraria (institution) from GSK, MSD, Roche and BMS; advisory/consulting fees from Abbvie, Agenus, Advaxis, BMS, PharmaMar, Genmab, Pfizer, AstraZeneca, Roche/Genentech, GSK, MSD, Deciphera, Mersana, Merck Sereno, Novartis, Amgen, Tesaro and Clovis; research grant/funding (self) from MSD, Roche and BMS; research grant/funding (institution) from MSD, Roche, BMS, Novartis, Astra Zeneca and Merck Sereno; and travel support from Roche and AstraZeneca and GSK.

Alternativa no SUS para câncer de mama metastático:

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal anti-HER-2, pois se liga aos receptores HER-2 que se encontram presentes de maneira aumentada nos tumores HER-2 positivos, bloqueando o estímulo ao crescimento tumoral. É indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático que apresentam tumores com superexpressão do HER2: pode dobrar a sobrevida de pacientes em metástase.
O trastuzumabe consta na lista básica para combater o câncer, criada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para guiar governos nas escolhas de oferta em suas políticas de saúde.

DADOS COPILADOS

Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA
Abstrac

Antecedentes: Caracterizamos a incidência de metástases no sistema nervoso central (SNC) após tratamento com trastuzumabe emtansina (T-DM1) versus capecitabina-lapatinibe (XL) e a eficácia do tratamento entre pacientes com metástases pré-existentes no SNC no estudo EMILIA de fase III.

Pacientes e métodos: No EMILIA, pacientes com câncer de mama avançado positivo para receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), previamente tratados com trastuzumabe e um taxano, foram randomizados para T-DM1 ou XL até a progressão da doença. Os pacientes com metástases no SNC assintomáticas tratadas no início do estudo e os pacientes que desenvolveram metástases no SNC após o início do estudo

foram identificados retrospectivamente por revisão independente; análises exploratórias foram realizadas.

Resultados: Entre 991 pacientes randomizados (T-DM1 = 495; XL = 496), 95 (T-DM1 = 45; XL = 50) apresentavam metástases no SNC no início do estudo. A progressão do SNC ocorreu em 9 de 450 (2,0%) e 3 de 446 (0,7%) pacientes sem metástases no SNC no início do estudo nos braços T-DM1 e XL, respectivamente, e em 10 de 45 (22,2%) e 8 de 50 (16,0%) pacientes com metástases no SNC no início do estudo. Entre os pacientes com metástases no SNC no início do estudo, foi observada uma melhora significativa na sobrevida global (SG) no braço T-DM1 em comparação com o braço XL [taxa de risco (HR) = 0,38; P = 0,008; mediana, 26,8 versus 12,9 meses]. A sobrevida livre de progressão por revisão independente foi semelhante nos dois braços de tratamento (HR = 1,00; P = 1,000; mediana, 5,9 versus 5,7 meses). Análises multivariadas demonstraram resultados semelhantes. Eventos adversos de grau ≥3 foram relatados em 48,8% e 63,3% dos pacientes com metástases no SNC no início do estudo administrados com T-DM1 e XL, respectivamente; nenhum novo sinal de segurança foi observado.

Conclusão: Nesta análise retrospectiva e exploratória, a taxa de progressão do SNC em pacientes com câncer de mama avançado HER2-positivo foi semelhante para T-DM1 e para XL, e maior em geral em pacientes com metástases no SNC no início do estudo em comparação com aqueles sem metástases no SNC no início do estudo. linha de base. Em pacientes com metástases assintomáticas tratadas no SNC no início do estudo, o T-DM1 foi associado a uma OS significativamente melhorada em comparação com XL

-

SOBRE A ASSISTÊNCIA ONCOLÓGICA NO SUS

É importante esclarecer, que a assistência oncológica no SUS não se constitui em assistência farmacêutica, a que, no geral e equivocadamente, se costuma resumir o tratamento do câncer. Ela não se inclui no bloco da Assistência Farmacêutica, mas no bloco da Assistência à Saúde de Média e Alta Complexidade (MAC) e é ressarcida por meio de procedimentos específicos (cirúrgicos,radioterápicos, quimioterápicos e iodoterápicos). Para esse uso, eles são informados como procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC (autorização de procedimentos de alta complexidade), do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA- SUS); devem ser fornecidos pelo estabelecimento de saúde credenciado no SUS e habilitado em Oncologia; e são ressarcidos conforme o código da APAC.

Para o tratamento do câncer é necessária a “assistência oncológica”(e não simplesmente a“assistência farmacêutica”), assistências estas que se incluem em diferentes pactuações e rubricas orçamentárias. Cabe exclusivamente ao corpo clínico do estabelecimento de saúde credenciado e habilitado à prerrogativa e a responsabilidade pela prescrição, conforme as condutas adotadas no hospital. Além do mais, os procedimentos que constam na tabela do SUS não se referem a medicamentos, mas, sim,a indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descritos e independentes de esquema terapêutico utilizado, cabendo informar ainda que a responsabilidade pela padronização dos medicamentos é dos estabelecimentos habilitados em Oncologia e a prescrição, prerrogativa do médico assistente do doente, conforme conduta adotada naquela instituição. Ou seja, os estabelecimentos de saúde credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, não cabendo, de acordo com as normas de financiamento do SUS, a União e as Secretarias de Saúde arcarem com o custo administrativo de medicamentos oncológicos. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar

assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Na área de Oncologia, o SUS é estruturado para atender de uma forma integral e integradaos pacientes que necessitam de tratamento de neoplasia maligna. Atualmente, a Rede de Atenção Oncológica está formada por estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de AltaComplexidade em Oncologia (UNACON) ou como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Os hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento. Essa assistência abrange sete modalidades integradas: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos.

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem diretamente medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (Conforme pode ser visto napágina:http://sigtap.datasus.gov.br/ tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp).

A guarda e aplicação de quimioterápicos são procedimentos de risco, para os doentes e profissionais, razão por que exige pessoal qualificado e experiente, sob supervisão médica, ambiente adequadamente construído mobiliado para tal (a Farmácia Hospitalar e a Central de Quimioterapia) e procedimentos especificamente estabelecidos por normas operacionais e de segurança. A Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 220, de 21 de setembro de2004, da ANVISA, é uma dessas

regulamentações. O adequado fornecimento de medicamentos antineoplásicos deve ser feito diretamente pelo estabelecimento de saúde e por ciclo, dado que eles têm prazo de validade; são administrados ou tomados a intervalos regulares; exigem dispensação pós-avaliação médica periódica da resposta terapêutica, previamente à prescrição; podem ser suspensos por toxicidade ou progressão tumoral e requerem acondicionamento e guarda em ambiente de farmácia hospitalar, muitos deles exigindo condições específicas de temperatura, umidade e luminosidade, com risco de perda de sua ação terapêutica. Há de se atentar para isso, para que se evite um nítido desperdício de recursos públicos também pelo fornecimento de medicamentos a preços comerciais, mormente com indicação questionável, e ainda mais individualmente, sem duração de uso especificada, pois inexiste quimioterapia por tempo indefinido ou indeterminado em oncologia, devido toda quimioterapia, de qualquer finalidade, ter intervalos de tempo e duração previamente planejados, seja pelo estabelecido a partir do comportamento biológico do tumor, seja pelo prognóstico do caso.

Assim, cabe às secretarias estaduais e municipais de Saúde organizar o atendimento dos pacientes na rede assistencial, definindo para que hospitais os pacientes, que precisam entrar no sistema público de saúde por meio da Rede de Atenção Básica, deverão ser encaminhados. Para acesso ao mapa relacionando todas as unidades credenciadas para o atendimento do câncer que integram a rede do SUS em cada estado: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/

IV – *CONCLUSÕES*:

- ✓ Existe alternativa no SUS para câncer de mama metastático

- ✓ É importante informar que para o paciente ter acesso ao tratamento oncológico pelo SUS, o mesmo deverá estar matriculado em estabelecimento de saúde habilitado pelo SUS na área de Alta Complexidade em Oncologia, na região onde reside e estar sendo acompanhado pela equipe médica, que prescreverá o tratamento conforme protocolos clínicos previamente padronizados.

- ✓ Assim caso o Hospital que assiste o paciente não tenha incorporado o medicamento em seu estabelecimento, sugere-se ao médico prescritor, quanto à possibilidade de adequação do tratamento requerido às alternativas fornecidas pelo hospital, até que o Hospital faça a aquisição do medicamento solicitado. Uma vez que, a responsabilidade de incorporação e fornecimento é do Hospital Credenciado. Entretanto, para o tratamento de diversos tipos de câncer, existe uma gama de medicamentos antineoplásicos (quimioterápicos) que são fornecidos pelos hospitais credenciados (CACON e UNACON).
- ✓ É importante informar que cabe aos CACONS/UNACONS a elaboração do protocolo interno de padronização de medicamentos.

- ✓ Nos centro de referência que têm autonomia técnica e orçamentária para incorporação de medicamentos caso necessário e benéfico para os pacientes .

- ✓ A prescrição deverá ser encaminhada ao CACON, a prescrição é prerrogativa do médico assistente do doente, conforme conduta adotada naquela instituição. No caso da instituição não ter adotado a incorporação do medicamento tem autonomia para solicitar.

- ✓ A despeito de toda gravidade do caso, paciente de 28 anos com câncer de mama metastático, não existem dados de literatura para recomendar as medicações solicitadas

V– REFERÊNCIAS:

- ✓ Portal do Minstério da Saúde

- ✓ Portal do CONITEC - Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 05 – 18/04/2019 (Publicada em 29/04/2019)

- ✓ Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Disponível em https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/07/PORTARIAno-04-PCDT.carcinoma.mama.2018.pdf

- ✓ Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term followup of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996; 14:2197.

- ✓ Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Huang Bartlett C, Zhang K, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M; PALOMA3 Study Group. Palbociclib in hormone-receptor–positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):209-19.

- ✓ Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, André F, Puyana Theall K, Huang X, Giorgetti C, Huang Bartlett C, Cristofanilli M. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. N Engl J Med. 2018 Nov 15;379(20):1926-1936.

- ✓ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Palbociclib in combination with fulvestrant for treating advanced, hormone-receptor positive, HER2-negative breast cancer after endocrine therapy [ID916]. In development [GID-TA10095]. Expected publication

date: 15 Página 4 de 7 January 2020. Disponível em https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10095.

- Nota Técnica 1536 – CNJ - www.cnj.jus.br › e-natjus › notaTecnica-dados-pdf

- Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, Miles D, Samant M, Welslau M, Diéras V. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. Ann Oncol. 2015 Jan;26(1):113-119. doi: 10.1093/annonc/mdu486. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25355722; PMCID: PMC4679405.

- Varella L, Abraham J, Kruse M. Revisiting the Role of Bevacizumab in the Treatment of Breast Cancer. Semin Oncol. 2017 Aug;44(4):273-285. doi: 10.1053/j.seminoncol.2017.10.010. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29526256.

- Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, Miles D, Coleman RL, Deurloo R, Chinot OL. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. Cancer Treat Rev. 2020 Jun;86:102017. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102017. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32335505.

- Schettini F, Venturini S, Giuliano M, Lambertini M, Pinato DJ, Onesti CE, De Placido P, Harbeck N, Lüftner D, Denys H, Van Dam P, Arpino G, Zaman K, Mustacchi G, Gligorov J, Awada A, Campone M, Wildiers H, Gennari A, Tjan-Heijnen V, Bartsch R, Cortes J, Paris I, Martín M, De Placido S, Del Mastro L, Jerusalem G, Curigliano G,

Prat A, Generali D. Multiple Bayesian network meta-analyses to establish therapeutic algorithms for metastatic triple negative breast cancer. Cancer Treat Rev. 2022 Dec;111:102468. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102468. Epub 2022 Sep 28. PMID: 36202026.

- ✓ Harter P, Mouret-Reynier MA, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Bogner G, Fujiwara K, Vergote I, Colombo N, Nøttrup TJ, Floquet A, El-Balat A, Scambia G, Guerra Alia EM, Fabbro M, Schmalfeldt B, Hardy-Bessard AC, Runnebaum I, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I. Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. Gynecol Oncol. 2022 Feb;164(2):254-264. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.12.016. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34952708.

VI – DATA: 17/04/ 2024

NATJUS TJMG