

**NOTA TÉCNICA 6228****IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO**

**CÂMARA/VARA:** 5ª Câmara Cível

**COMARCA:** Belo Horizonte

**I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:**

**IDADE:** 66 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** TRASTUZUMABE DERUXTECANA

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** C50

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Fornecimento de medicação

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG-46675

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0006228

**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:**

Elaboração de nota técnica

**III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

Nome comercial :Enhertu 100 mg pó liofilizado para solução injetável.Classe Terapêutica:Antineoplásico, Anticorpo monoclonal

Câncer de mama não ressecável ou metastático; Câncer gástrico, localmente avançado ou metastático; Câncer colorretal, metastático, expressando HER2; Câncer de pulmão de células não pequenas, metastático, recidivante/refratário, não escamoso, mutante HER2 (Off-label)

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

**DADOS COPILADOS**

**Trastuzumab Deruxtecan: First Approval**

Trastuzumab deruxtecan (ENHERTU®), um anticorpo dirigido por HER2 e conjugado com inibidor de DNA topoisomerase I, está sendo desenvolvido para o tratamento de tumores sólidos que expressam HER2, incluindo câncer de mama, câncer gástrico, câncer colorretal e câncer de pulmão de células não pequenas pela Daiichi Sankyo Company Ltd em colaboração com AstraZeneca. Com base principalmente nos resultados do estudo de fase 2 DESTINY-Breast01, o trastuzumabe deruxtecano foi recentemente aprovado nos EUA sob aprovação acelerada para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo irressecável ou metastático que receberam dois ou mais anti-HER2 anteriores. regimes baseados em metastáticos no cenário metastático.

#### Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions

A tão esperada descoberta do HER2 como um alvo terapêutico acionável e altamente sensível foi um grande avanço para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo altamente agressivo, levando à aprovação do primeiro medicamento direcionado ao HER2 - o anticorpo monoclonal trastuzumabe - quase 25 anos depois. atrás. Desde então, o progresso tem sido rápido e a impressionante atividade clínica em vários ensaios com anticorpos monoclonais, inibidores de tirosina quinase e conjugados anticorpo-medicamento direcionados ao HER2 gerou extensos esforços para desenvolver novas plataformas e terapias mais direcionadas. Esta revisão discute os padrões atuais de tratamento do câncer de mama HER2-positivo, mecanismos de resistência à terapia direcionada ao HER2 e novas abordagens e agentes terapêuticos, incluindo estratégias para aproveitar o sistema imunológico.

A notável jornada de descoberta do HER2 como oncogene, biomarcador e alvo para o tratamento de uma forma muito agressiva de CM levou a uma melhoria sem precedentes na sobrevivência. Este sucesso resulta da  
Nota Técnica nº 6228/ 2024 NATJUS – TJMG

excelente resposta do receptor HER2 à terapia direcionada ao HER2, que é mantida mesmo após múltiplas linhas de tratamento. O enorme interesse no desenvolvimento e na descoberta de medicamentos para este grupo focado de BCs é evidenciado pelos 1.922 ensaios clínicos para HER2+ BC atualmente listados em Clinical Trials.gov (ver Links relacionados: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=HER2-positivo+Mama+Câncer&term=&cntry=&state=&city=&dist=>). Este sucesso e entusiasmo contínuo representam verdadeiramente um enorme esforço e cooperação entre muitos cientistas básicos e clínicos para melhorar a vida dos pacientes. A ligação entre o desenvolvimento de medicamentos entre a academia e a indústria e vice-versa é um elemento crucial do processo.

Várias vias foram visadas com sucesso e existem vários mecanismos de resistência que podem ser explorados para potencialmente curar o MBC HER2+. A recente atualização das características do cancro acrescentando “características facilitadoras” serve para nos lembrar das constantes descobertas na área da investigação do cancro e da dinâmica de pensamento relativamente ao processo carcinogénico<sup>207</sup>. Existem muitos campos de investigação fascinantes que estão a ser explorados, como o aproveitamento do microbioma e a exploração contínua do papel do intestino na imunoterapia, por exemplo<sup>208</sup>. Além disso, muitas ferramentas foram descobertas e desenvolvidas para melhorar o desenvolvimento de medicamentos, como inteligência artificial, CRISPR-Cas9, sequenciamento unicelular, transcriptômica espacial, proteômica espacial e teranóstica; a lista continua crescendo<sup>209.210.211.212.213.214.215</sup>. Construções recentes de medicamentos, como os ADCs e os futuros biespecíficos, continuarão a melhorar nossa capacidade de atingir com segurança as células HER2+,

ao mesmo tempo que limitam os EAs para nossos pacientes. Com base nas conquistas anteriores no tratamento com terapia direcionada ao HER2, a investigação desses novos conceitos e o uso desses métodos acabarão por levar a avanços contínuos.

### **Conflict of interest statement**

M.S. reports no conflict of interest. E.H.'s institution has received research funding from the following: AbbVie, Acerta Pharma, Accutar Biotechnology, ADC Therapeutics, AKESOBIO Australia, Amgen, Aravive, ArQule, Artios, AtlasMedx, Bliss BioPharmaceuticals, Cascadian Therapeutics, Clovis, Compugen, Cullen-Florentine, Curis, Dana Farber Cancer Institute, Duality Biologics, eFFECTOR Therapeutics, Ellipses Pharma, Elucida Oncology, EMD Serono, Fochon, FujiFilm, G1 Therapeutics, H3 Biomedicine, Harpoon, Hutchinson MediPharma, Immunogen, Immunomedics, Incyte, Infinity Pharmaceuticals, InventisBio, Jacobio, Karyopharm, Leap Therapeutics, Lycera, Mabspace Biosciences, Macrogenics, MedImmune, Merus, Millennium, Molecular Templates, Myraid Genetic Laboratories, Nucana, Olema, OncoMed, Onconova Therapeutics, ORIC Pharmaceuticals, Orinove, PharmaMar, Pieris Pharmaceuticals, Pionyr Immunotherapeutics, Plexxikon, Radius Health, Regeneron, Repertoire Immune Medicine, Rgenix, Sermonix Pharmaceuticals, Shattuck Labs, StemCentRx, Sutro, Syndax, Syros, Taiho, TapImmune, Tesaro, Tolmar, Torque Therapeutics, Treadwell Therapeutics, Verastem, Vincerx Pharma, Zenith Epigenetics and Zymeworks. E.H.'s institution has received consulting fees from the following: Arcus, Eisai, Greenwich Lifesciences, H3 Biomedicine, iTeos, Janssen, Loxo, Orum Therapeutics, Propella Therapeutics and Puma Biotechnology; and her institution has received research funding and consulting fees from the following: Arvinas, Black Diamond, Boehringer Ingelheim, CytomX, Dantari, Deciphera, Lilly, Merck, Mersana, Novartis, Pfizer,

Relay Therapeutics, Roche/Genentech, SeaGen, Silverback. S.M.S. reports grants or contracts from Genentech/Roche, Kailos, Genetics, BCRF; payment or honoraria for lectures, presentations, speakers bureaus, manuscript writing or educational events from Genentech/Roche, Daiichi Sankyo; support for attending meetings and/or travel from Genentech/Roche (travel 11/2019), Daiichi Sankyo (travel 9/2022) and Sanofi (travel 9/2022); participation on a Data Safety Monitoring Board for AstraZeneca; participation in an advisory board for AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Exact Sciences, Biotheranostics, Natera, Merck, Silverback Therapeutics, Athenex, Lilly, Aventis; and participation in a Scientific Advisory Board for Inivata. S.M.S. reports leadership or fiduciary role in other board, society, committee or advocacy group, paid or unpaid: NSABP Vice Chairman; CCF, ASCO Director; and third party writing support from Genentech/Roche and AstraZeneca.

### **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.

### **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 integrada os 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 Alta Complexidade 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 na página: <http://sig-tap.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 de 2004, 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 inexistente 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 liberação da medicação pelo FDA, o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo irressecável ou metastático, se deu baseado em um único estudo de fase 2 DESTINY-Breast01,

#### **V- REFERÊNCIAS:**

- ✓ Portal do Ministério 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>
  
- ✓ Swain SM, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. *Nat Rev Drug Discov.* 2023 Feb;22(2):101-126. doi: 10.1038/s41573-022-00579-0. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36344672; PMCID: PMC9640784.
  
- ✓ Keam SJ. Trastuzumab Deruxtecan: First Approval. *Drugs.* 2020 Apr;80(5):501-508. doi: 10.1007/s40265-020-01281-4. PMID: 32144719.

**VI – DATA:** 26/08/2024

NATJUS TJMG