

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** 2ª Vara Cível

**COMARCA:** Belo Horizonte

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2025.0008178

**IDADE:** 82 anos

**Sexo:** feminino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** C54.1

**PEDIDO DA AÇÃO:** Terapia paliativa direcionada, com o uso de Trastuzumabe deruxtecana 5,4 mg/Kg a cada 21 dias.

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Como opção de imunoterapia paliativa para carcinoma seroso do endométrio, estadiamento IVC (metástases à distância: pulmão, peritônio, baço e linfonodo retroperitoneal), com estabilidade microssatélite, P53 + (padrão mutado), com superexpressão de HER2/neu em nível 3+ L1CAM positivo (> 10%), p16 positivo.

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

01 - O tratamento é eficaz e recomendado para o caso da paciente?

**R.:** O tratamento proposto possui caráter paliativo, sem expectativa de cura. A melhor resposta possível é o ganho de sobrevida livre de progressão e de sobrevida global.

Conforme a documentação apresentada, trata-se de neoplasia com hiperexpressão de HER2 3+. Os dados fornecidos pelo ensaio clínico Destiny-PanTumor02, um estudo aberto de fase II, sustentam a possível função do Trastuzumabe como uma opção de tratamento abrangente para pacientes com tumores sólidos que expressam HER2.

Segundo o estudo é possível obter uma sobrevida livre de progressão da doença de 11,9 meses e sobrevida global de 21,1 meses, entretanto, com eventos adversos relacionados ao medicamento de grau  $\geq 3$  em 40,8% dos pacientes.

Em novembro de 2024, a ANVISA aprovou o uso do Enhertu® (trastuzumabe deruxtecana) para: outros tumores sólidos irresssecáveis

ou metastáticos. É indicado para o tratamento de pacientes adultos com tumores sólidos HER2-positivos (IHC3+) irresssecáveis ou metastáticos que receberam tratamento prévio ou que não possuem opções de tratamento alternativas satisfatórias. Esta indicação foi aprovada com base em resultados de eficácia de Fase 2 com desfecho primário de taxa de resposta geral. A manutenção da aprovação para esta indicação, depende da verificação e descrição do benefício clínico nos estudos confirmatórios.

file:///C:/Users/f0263285/Downloads/bula\_1756324450359.pdf

02 - O tratamento é considerado urgente/imprescindível para a cura ou melhora da paciente?

**R.: O tratamento proposto não preenche critérios de urgência médica, e possui finalidade paliativa, ou seja, não há finalidade / possibilidade de cura.**

O termo mais adequado para esses casos é “*time-sensitive*” (sensível ao tempo). O termo foi cunhado pela American Heart Association e se relaciona àquelas situações em que o atraso maior que 1 a 6 semanas para o acesso ao tratamento/procedimento pode afetar negativamente os desfechos, propiciando a progressão da doença, sem, no entanto, interferir no prognóstico. A sobrevida em cinco anos é de 88,9%. No estágio IA é de 90%, no IB de 80,7%, no IC de 79,9% e no estágio IVB é somente de 7,2%.<sup>17</sup>

03 - A demora na realização do procedimento poderá ocasionar sequelas e/ou lesões irreversíveis ou piora do quadro de saúde da paciente?

**R.: Conforme a documentação apresentada, a paciente possui neoplasia em estágio evolutivo avançado, refratária, ou seja, em progressão desde o diagnóstico, apesar dos tratamentos instituídos, sem possibilidade de cura.**

O tratamento proposto, tem finalidade paliativa, sem possibilidade de alteração do prognóstico, o qual é de evolução com piora progressiva, apesar de todas as terapêuticas. A melhor resposta possível é a

**expectativa de aumento de sobrevida livre de progressão (período entre o início do tratamento e a progressão de doença ou morte por quaisquer causas) e de sobrevida global (período entre o início do tratamento e a morte por quaisquer causas), se preenchidos os critérios protocolares do estudo realizado.**

04 - Existem outros tratamentos considerados eficazes para a paciente?

**R.: A paciente apresenta neoplasia maligna em estágio avançado, sem possibilidade de cura com qualquer alternativa terapêutica que seja proposta / instituída. No caso concreto, o tratamento proposto possui finalidade paliativa, não há possibilidade de cura com as medidas terapêuticas atualmente existentes.**

### **III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de carcinoma seroso de endométrio estabelecido em outubro/2023, em estágio avançado, já com metástase pulmonar. Foi desde então submetida à quimioterapia paliativa de primeira linha com o uso de carboplatina + paclitaxel, seis ciclos no período de 06/02/2024 a 16/07/2024, obtendo resposta parcial. O tratamento foi modificado e introduzido o uso de hormonioterapia com o uso de Tamoxifeno no período de 22/08/2024 a 07/09/2024; seguido do uso de Megestat® (acetato de megestrol) no período de 08/09/2024 a 05/11/2024.

Considerando que apesar dos tratamentos instituídos, a paciente evoluiu com progressão da doença, com aumento da lesão endometrial e hepática, foram instituídos três ciclos de quimioterapia com carboplatina + paclitaxel no período de 03/12/2024 a 16/01/2025. Ainda assim, a paciente evoluiu com nova progressão da doença, identificada em fevereiro/2025.

Consta que conforme protocolo disponível no plano de saúde a próxima linha de tratamento paliativo disponível é com o uso de gemcitabina. Foi prescrito o uso de Trastuzumabe deruxtecana 430 mg a cada 21 dias, até toxicidade limitante ou progressão da doença, considerando que a paciente apresenta estágio atual IVC (pulmão, peritônio, baço e linfonodo

retroperitoneal), e status funcional ECOG 0.

O câncer do corpo do útero é o sexto câncer entre as mulheres no mundo. Os tumores localizados no corpo do útero podem ter uma origem primária ou metastática. Os primários originam-se na mucosa endometrial ou no miométrio; já as metástases, podem se alojar na serosa, no miométrio e no endométrio e são decorrentes de tumores primários do colo uterino, ovários e trompas.

O **câncer do endométrio** é uma doença que vem despertando interesse crescente nas últimas décadas, por diferentes motivos, a saber:

- a) a incidência está aumentando rapidamente em todo o mundo, especialmente nos países em desenvolvimento;
- b) com o aumento da expectativa de vida da população feminina, aumentou o grupo de risco para carcinoma do endométrio, formado por mulheres na pós-menopausa.<sup>4</sup>

As estratégias para a detecção precoce do câncer de endométrio são o diagnóstico precoce (abordagem de pessoas com sinais e/ou sintomas iniciais da doença) e o rastreamento (aplicação de teste ou exame numa população assintomática, aparentemente saudável, com o objetivo de identificar lesões suspeitas de câncer e, em seguida, encaminhamento das pacientes com resultados alterados para investigação diagnóstica e tratamento).<sup>4</sup>

O útero é o órgão muscular, que tem o tamanho próximo ao de uma pera e localiza-se na pelve feminina. O câncer do corpo do útero pode se iniciar em diferentes partes do órgão. O tipo mais comum se origina no endométrio (revestimento interno do útero) e é chamado de câncer do endométrio. O sarcoma uterino é uma forma menos comum de câncer uterino que se origina na musculatura e no tecido de sustentação do órgão (INCA, 2023).<sup>4</sup>

O câncer endometrial é principalmente uma doença de mulheres na pós-menopausa, com uma idade média no diagnóstico de 60 anos. A idade é um importante fator de risco para o câncer endometrial. A maioria das mulheres com câncer endometrial é diagnosticada após a menopausa. Apenas 15% das mulheres são diagnosticadas com câncer endometrial antes dos 50 anos, e

menos de 5% são diagnosticadas antes dos 40 anos. Mulheres com síndrome de Lynch tendem a desenvolver câncer endometrial em idade mais precoce, com idade média no diagnóstico de 48 anos.<sup>2</sup>

O tipo mais comum de câncer de endométrio é o carcinoma endometrióide, originado de hiperplasia endometrial atípica. Há variantes mais agressivas, como o carcinoma seroso e de células claras.

O estadiamento é cirúrgico e segue o sistema da FIGO atualizado. A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) atualizou em 2023 o sistema de estadiamento do câncer de endométrio, incorporando avanços significativos na biologia molecular da doença. Essa revisão reflete uma compreensão mais profunda dos diversos comportamentos biológicos dos carcinomas endometriais e suas implicações prognósticas.<sup>1</sup>

Após o estadiamento cirúrgico, dependendo da histologia do tumor, localização da doença e extensão ou volume da doença, o tratamento da neoplasia pode envolver:

Cirurgia: Histerectomia total, salpingooforectomia bilateral e avaliação linfonodal (linfonodo sentinela ou linfadenectomia sistemática).

Radioterapia: Braquiterapia ou teleterapia para casos de risco intermediário/alto.

Quimioterapia: Indicada para doença avançada ou histologias agressivas.

Terapias direcionadas (terapia hormonal e/ou imunoterapia): Opcionais em tumores indolentes.

O Instituto Nacional do Câncer define a terapia direcionada, como um tratamento que utiliza medicamentos ou outras substâncias para atingir moléculas específicas, a fim de impedir a sobrevivência e a disseminação de células cancerígenas. Exemplos de terapia direcionada incluem medicamentos que inibem o crescimento dos vasos sanguíneos, melhoram a função do sistema imunológico ou utilizam anticorpos para administrar medicamentos de pequenas moléculas.

No Brasil, a terapia direcionada com o uso do trastuzumabe deruxtecana possuía três indicações aprovadas em bula: para o tratamento de câncer de

mama metastático HER2+ em 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> linha, e para HER2-low, em segunda linha de tratamento; para pacientes adultos com câncer de estômago ou da junção gastroesofágica (JGE) localmente avançado ou metastático HER2-positivo, que receberam um regime prévio à base de trastuzumabe; e para pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) irrissecável ou metastático, cujos tumores tenham mutações HER2 (ERBB2) ativas e que tenham recebido uma terapia sistêmica prévia.

Em 25 de novembro de 2024, considerando os resultados dos estudos Destiny Pan Tumor 02, Destiny Lung 01 e Destiny CRC02, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou uma nova indicação do trastuzumabe deruxtecana no Brasil, para o tratamento de tumores sólidos do subtipo HER2+ em fase metastática ou irrissecáveis, isto é, indicação tumor-agnóstica.

<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-4.331-de-21-de-novembro-de-2024-597392562>

A indicação / terapia tumor-agnóstica está indicada para tumores sólidos HER2+ (IHC 3+) que se espalharam para outras partes do corpo (metastáticos) ou que não podem ser removidos por cirurgia e que receberam tratamento prévio ou que não têm outras opções de tratamento. Ou seja, o fármaco está aprovado para um tipo específico de alteração molecular (HER2-mutado), e não para um órgão específico, um tipo de câncer específico. [file:///C:/Users/f0263285/Downloads/bula\\_1756324450359.pdf](file:///C:/Users/f0263285/Downloads/bula_1756324450359.pdf)

Dessa forma, o trastuzumabe deruxtecana possui aprovação para ser utilizado em uma variedade de tumores sólidos (cânceres que se originam em órgãos) que apresentem a característica de HER2-mutado, incluindo câncer gastrointestinal, geniturinário e outros.

O receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2)/neu atua no crescimento, sobrevivência e proliferação celular e é superexpresso em 4–69% dos carcinomas endometriais. O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal que tem como alvo o HER2.

O trastuzumabe (isolado) é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que atinge seletivamente o domínio extracelular da proteína do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2).

O trastuzumabe deruxtecana (T-Dxd) é um conjugado anticorpo-droga, ou seja, é um medicamento composto pela junção da molécula do trastuzumabe (anticorpo que se liga diretamente ao HER2) ligado a molécula de uma droga quimioterápica, um inibidor da topoisomerase 1 denominado deruxtecana. Assim, ele se liga diretamente às células tumorais positivas para o HER2, liberando localmente nelas o quimioterápico. O anticorpo anti-HER2 age como um sinal de orientação ao se ligar à proteína HER2 nas células cancerígenas, levando a quimioterapia diretamente a elas.

Um ensaio clínico randomizado de Fase II comparando carboplatina / paclitaxel por seis ciclos versus carboplatina / paclitaxel / trastuzumabe seguido por manutenção com trastuzumabe em pacientes com carcinoma seroso uterino HER2/neu positivo em estágio III / IV ou recorrente mostrou benefício clínico com a adição de trastuzumabe.<sup>9</sup>

Segundo um estudo Fase II, ensaio clínico DESTINY-PanTumor02, é possível obter uma sobrevida livre de progressão da doença de 11,9 meses e sobrevida global de 21,1 meses, entretanto, com eventos adversos relacionados ao medicamento de grau  $\geq 3$  em 40,8% dos pacientes.

Embora o trastuzumabe seja um agente imunoterapêutico eficaz contra uma variedade de tumores com superexpressão de HER2, ele potencialmente apresenta limitações de eventual resistência a medicamentos e risco de cardiotoxicidade, especialmente em pacientes em regimes anteriores à base de antraciclina.<sup>12</sup>

A CONITEC ainda não avaliou a incorporação de Trastuzumabe deruxtecana pelo SUS para tratamento de pacientes com câncer de endométrio no tratamento do câncer de endométrio com hiperexpressão do HER2, após a aprovação de indicação tumor-agnóstica pela ANVISA em novembro/2024.

No **caso concreto**, trata-se de paciente idosa, que em outubro/2023 teve estabelecido diagnóstico de neoplasia já em estágio avançado (carcinoma seroso do endométrio com metástase pulmonar), sem possibilidade de cura. Foram instituídos tratamentos complementares à cirurgia, porém, a paciente

evoluiu nesses quase dois anos, com progressão da doença. Não foram informadas as morbidades apresentadas pela paciente, não foram apresentados dados clínicos relevantes e essenciais para uma análise individualizada. Análise essa indispensável para conclusão sobre uma real e possível relação de custo/benefício/efetividade favorável ou não para o caso em tela.

Até o momento, o que é possível afirmar, é que a eficácia (tumor-agnóstica) do uso do trastuzumabe deruxtecana como agente terapêutico em outros tipos de câncer, independente de tecido, incluindo o câncer de endométrio está em estudo. As evidências disponíveis são baseadas em um estudo recente, de fase II. A aprovação da ANVISA com indicação tumor-agnóstica ainda não foi submetida à avaliação da CONITEC, para a proposta terapêutica pretendida. Também não foram identificadas avaliações de agências internacionais, para o contexto terapêutico proposto.

A terapia possui finalidade paliativa, apresenta risco de eventos adversos graves em 40,8% dos pacientes, inclusive com ocorrência de mortes e possui alto custo (R\$ 13.600,22 cada frasco de 100 mg de pó liofilizado / solução injetável intravenosa); foi prescrita dose de 430 mg a cada 21 dias. Vide Lista de preços máximos de medicamentos, publicada em 07/08/2025.

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos>

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

1) INCA. Câncer do corpo do útero.

<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/corpo-do-utero/versao-para-profissionais-de-saude>

2) Rastreamento do Câncer Endometrial (PDQ®) –Versão para Profissionais de Saúde. National Câncer Institute.

<https://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-screening-pdq>

3) Eficácia e segurança do Trastuzumabe Deruxtecana em pacientes com tumores sólidos que expressam HER2: resultados primários do estudo de fase II DESTINY-PanTumor02. Revista de Oncologia Clínica. Volume 42, Número 1, <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02005>

<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.02005>

4) Carcinoma misto do endométrio (Carcinoma seroso e carcinoma de células escamosas): Relato de caso e revisão de literatura. Ministério da Saúde. INCA. 2024.

<https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/17147/1/Maria%20Goreth%20da%20Silva%20Silvestre.pdf>

5) Enhertu® (trastuzumabe deruxtecana). Bula ANVISA.

[file:///C:/Users/f0263285/Downloads/bula\\_1756324450359.pdf](file:///C:/Users/f0263285/Downloads/bula_1756324450359.pdf)

6) Resolução-RE nº 4.331, de 21 de novembro de 2024. Diário Oficial da União. Publicado em 25/11/2024 | Edição:226 | Seção: 1 | Página:121. Órgão: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária / 2ª.

Diretoria/Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Prod de Terapias Avan.

<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-4.331-de-21-de-novembro-de-2024-597392562>

7) Impacto das Novas Indicações de trastuzumabe deruxtecana após Registro Inicial pela ANVISA Eixo 1: Sustentabilidade nos sistemas de saúde. J. Assist. Farmacêutica Farmaeconomia 2024;1(Supl.1); 10.22563/2525-7323.2024.v9.s1.p.140.

[file:///C:/Users/f0263285/Downloads/ANAIS+REBRATS\\_a140.pdf](file:///C:/Users/f0263285/Downloads/ANAIS+REBRATS_a140.pdf)

8) Comunicação breve. Registro de medicamentos com indicação agnóstica já é realidade no Brasil: o que significa para a judicialização? Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário. Brasília, 8(4): out./dez., 2019.

<http://dx.doi.org/10.17566/ciads.v8i4.572>

<https://www.cadernos.prodisa.fiocruz.br/index.php/cadernos/article/view/572/624>

9) Tratamento do câncer endometrial com linfonodos positivos: quimioterapia, radiação, imunoterapia e terapia direcionada. Volume 25, páginas 330–345. 04 de janeiro de 2024. <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01169-x>

10) Emprego de plataformas de pesquisa de mutações somáticas em tumores sólidos: Recomendações de um painel de especialistas. Sociedade Brasileira

de Oncologia Clínica – SBOC.

<https://app.s boc.org.br/wp-content/uploads/2025/02/08.21-Guia-Painel-somtico-v10.pdf>

11) Manejo de pacientes com câncer endometrial recorrente/metastático: recomendações de consenso de um painel de especialistas do Brasil. Artigo de pesquisa original. Frente. Oncol., 08 de março de 2023. Sec. Oncologia Ginecológica. Volume 13 – 2023.

<https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1133277>

<https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1133277/full>

12) Terapia direcionada no carcinoma seroso uterino: uma variante agressiva do câncer endometrial. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3984476/>

13) Avaliação de Carboplatina / Paclitaxel com e sem Trastuzumabe (Herceptin®) no Câncer Seroso Uterino.

14) As limitações do estudo incluem o desenho de braço único, que não permite a inclusão de comparadores devido à variedade de coortes de tumores investigadas e o pequeno número de pacientes, refletindo a baixa prevalência da expressão IHC 3+ e IHC 2+ em alguns tipos de tumores.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-024-02975-x>

15) Eficácia do Trastuzumabe Deruxtecano em Tumores Sólidos Expressando HER2 por Inscrição Status do IHC HER2: Análise Post Hoc de DESTINY-PanTumor02.

16) Diretrizes atualizadas para o diagnóstico e tratamento do carcinoma endometrial: Sociedade Polonesa de Oncologia Ginecológica (2025v).

Curr Oncol. 9 de junho de 2025;32(6):340. doi: [10.3390/curroncol32060340](https://doi.org/10.3390/curroncol32060340)

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12191832>

17) Oncologia Básica. 1ª Edição. Sabas Carlos Vieira et al. 2012.

<https://doutorsabas.com.br/wp-content/uploads/2018/04/Livro-Oncologia-Ba%CC%81sica.pdf>

18) ABC do Câncer. Abordagens Básica para o controle do câncer. 4ª Edição revista e atualizada. INCA. 2018.

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/livro-abc-4-edicao.pdf>

**V – DATA:**

29/08/2025

NATJUS – TJMG