

NOTA TÉCNICA Nº 6991/2024 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5001997-96.2024.4.03.6134
- 1.3. Data da Solicitação: 24/10/2024
- 1.4. Data da Resposta: 08.11.2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 27/11/1952 - 71 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: Santa Barbara D'Oeste/SP
- 2.4. Histórico da doença: Neoplasia de mama masculina – CID10 C50.9

3. Descrição da Tecnologia

- 3.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO
TRASTUZUMABE DERUXTECANA 100MG
- 4.2. Princípio Ativo: TRASTUZUMABE DERUXTECANA
- 4.3. Registro na ANVISA: 1045401910011
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Não há uma lista específica de medicamentos, pois 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. Tais estabelecimentos de saúde devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, tais como: diagnóstico, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte, cuidados paliativos e tratamento. O fornecimento de medicamentos é realizado via autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. A tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independente de esquema terapêutico utilizado (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/inicio.jsp>). Assim, 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.
- 4.6. Recomendações da CONITEC: não avaliado

4. Discussão e Conclusão

4.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente em mulheres na maior parte do mundo. O câncer de mamas em homens é bem mais raro, mas as características patológicas e de tratamento são bastante parecidas com câncer de mama em mulheres pós-menopausadas. A extensão do câncer e sua disseminação no momento do diagnóstico determinam seu estágio, que é essencial para orientar as opções de tratamento e o prognóstico. A maioria (81%) dos cânceres de mama é invasiva ou infiltrante. Destes, o tipo histopatológico invasivo mais comum é o carcinoma ductal infiltrante (CDI), observado em mais de 90% dos casos e o segundo mais comum é o carcinoma lobular infiltrante (CLI), observado em 5% a 10% dos casos. Na prática clínica, para a definição do tratamento do câncer de mama além dos critérios clínico-patológicos, utiliza-se principalmente o status dos receptores hormonais (RH) (RE e RP) e a avaliação do status do HER-2. As opções terapêuticas do câncer de mama incluem uma combinação de abordagens locais, como a cirurgia do tumor primário; avaliação do acometimento axilar e radioterapia; e o tratamento medicamentoso sistêmico, incluindo a quimioterapia e hormonioterapia. O tratamento sistêmico pode ser prévio à cirurgia do tumor primário (também dito neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). O uso de biomarcadores preditivos (HER-2 e RH) está bem estabelecido para auxiliar na escolha do tratamento.

O câncer de mama metastático é definido como a presença de doença que acomete outros sítios além da mama, da parede torácica e das cadeias regionais homolaterais de drenagem linfática. A mediana de sobrevida destas pacientes é de aproximadamente dois a três anos com amplitude (de poucos meses a muitos anos) dependente do comportamento da doença e da localização da(s) metástase(s).

Quando HER positivo, o duplo bloqueio da via HER-2 deve ser utilizado em primeira linha terapêutica. Na indisponibilidade de pertuzumabe, o uso de quimioterapia e trastuzumabe é o tratamento de escolha. (1)

Trastuzumab deruxtecan é um novo conjugado de droga de anticorpo direcionado ao receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) com inibidor de topoisomerase I. Em um estudo de fase Ib, 54 pacientes receberam ≥ 1 dose da medicação. Os pacientes foram extensivamente pré-tratados (mediana, 7,5 terapias anteriores). A taxa de resposta objetiva confirmada por revisão central independente foi de 20/54 (37,0%; IC 95%, 24,3% a 51,3%) com duração mediana da resposta de 10,4 meses (IC 95%, 8,8 meses até não avaliável). A maioria dos pacientes (53/54; 98,1%) apresentou ≥ 1 evento adverso emergente do tratamento, incluindo: reduções nas contagens de neutrófilos, plaquetas e leucócitos; anemia; hipocalemia; aumento de AST; diminuição do apetite; e diarreia. Três pacientes tratados com 6,4 mg/kg sofreram eventos fatais associados à doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite induzida pela droga, conforme determinado por um comitê de julgamento independente. (1)

Em pacientes com câncer de mama metastático para SNC (metástases cerebrais não tratadas recém-diagnosticadas ou metástases cerebrais progredindo após terapia local anterior, exposição prévia a trastuzumabe e pertuzumabe e sem indicação de terapia local imediata), o estudo prospectivo, aberto, de braço único, de fase 2 TUXEDO-1, avaliou o trastuzumabe deruxtecano por via intravenosa na dose padrão de 5,4 mg por kg de peso corporal uma vez a cada 3 semanas. O endpoint primário foi a taxa de resposta intracraniana medida de acordo com a avaliação da resposta nos critérios de metástases cerebrais neuro-oncológicas. Dois pacientes (13,3%) tiveram resposta intracraniana completa, nove (60%) tiveram resposta intracraniana parcial e três (20%) tiveram doença estável como melhor resposta intracraniana, com melhor taxa de resposta intracraniana global de 73,3% (95% intervalo confidencial 48,1-89,1%), atendendo assim ao desfecho primário predefinido. Não foram observados novos sinais de segurança e a qualidade de vida global e o funcionamento cognitivo foram mantidos ao longo da duração do tratamento. (2) Outro estudo de fase II, com este perfil de pacientes também demonstrou desfecho favorável. (3)

O estudo DESTINY-Breast01 de braço único, fase 2, o trastuzumabe deruxtecano mostrou atividade robusta em pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo que eram refratários ou resistentes ao trastuzumabe emtansina. (4) O DESTINY-Breast02, comparou a eficácia e segurança do trastuzumabe deruxtecano com o tratamento de escolha do médico nesta população de pacientes, randomizado, aberto, multicêntrico, de fase 3, conduzido em 227 locais na América do Norte, Europa, Ásia, Austrália, Brasil, Israel e Turquia. Os pacientes elegíveis tinham 18 anos ou mais, tinham câncer de mama metastático irressecável ou HER2-positivo, receberam anteriormente trastuzumabe emtansina, progressão da doença, status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group de 0 ou 1 e função renal e hepática adequada e foram randomizados (2:1) para receber trastuzumabe deruxtecano (5,4 mg/kg por via intravenosa uma vez a cada 3 semanas) ou tratamento de escolha do médico usando randomização em bloco. O tratamento de escolha do médico foi capecitabina (1.250 mg/m²; por via oral duas vezes por dia nos dias 1-14) mais trastuzumabe (8 mg/kg por via intravenosa no dia 1 e depois 6 mg/kg uma vez por dia) ou capecitabina (1.000 mg/m²) mais lapatinibe (1.250 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21), com esquema de 21 dias. O acompanhamento médio foi de 21,5 meses (IQR 15,2-28,4) no grupo de trastuzumabe deruxtecano e 18,6 meses (8,8-26,0) no grupo de tratamento de escolha do médico. A sobrevida livre de progressão mediana por revisão central independente e cega foi de 17,8 meses (IC 95% 14,3-20,8) no grupo de trastuzumabe deruxtecano versus 6,9 meses (5,5-8,4) no tratamento de grupo de escolha do médico (HR 0,36 [0,28-0,45]; p<0,0001). (5)

O estudo DESTINY-Breast03, randomizado, aberto, multicentrico, comparou a eficácia e segurança do trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine em pacientes com câncer de mama HER2-positivo irrissecável ou metastático previamente tratado com trastuzumabe e um taxano, com status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group de 0-1 e pelo menos uma lesão mensurável de acordo com os critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos versão 1.1. O endpoint primário foi a sobrevida livre de progressão por revisão central independente e cega. O principal objetivo secundário foi a sobrevida global e esta segunda análise provisória de sobrevida global pré-especificada relata resultados atualizados de sobrevida global, eficácia e segurança. O trastuzumabe deruxtecano mostrou uma melhora significativa na sobrevida global versus trastuzumabe emtansina em pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo, bem como a maior sobrevida mediana livre de progressão relatada (sobrevida livre de progressão mediana por revisão central independente e cega foi de 28,8 meses (IC 95% 22,4-37,9) com trastuzumabe deruxtecano e 6,8 meses (5,6-8,2) com trastuzumabe emtansina (taxa de risco [HR] 0,33 [IC 95% 0,26-0,43]; p <0,0001. (6)

A versão preliminar do novo PCDT de cancer de mama da CONITEC, considera:

“O trastuzumabe entansina (T-DM1) é a terapia de escolha na segunda linha terapêutica, quando disponível. Foi comparado com lapatinibe mais capecitabina, após progressão, com uso de trastuzumabe e demonstrou ganho de sobrevida global. O T-DM1 já havia sido comparado com a escolha do investigador em pacientes, após progressão, a trastuzumabe e lapatinibe e apresentou de ganho de sobrevida global. No entanto, na 110ª reunião da Conitec, o trastuzumabe entansina foi avaliado para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado não ressecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano, com recomendação desfavorável à sua incorporação.” “Assim, em virtude dos múltiplos medicamentos em estudo como segunda linha de tratamento de tumores HER-2 positivos, ainda não está claro qual a melhor ordem de uso das diferentes opções terapêuticas. O uso de lapatinibe e trastuzumabe-entansina no tratamento do câncer de mama avançado (metastático ou recidivado), com indicação nos casos de progressão tumoral após o uso de trastuzumabe em pacientes com doença metastática ainda não foram avaliados pela Conitec.” (7)

Para a Sociedade Brasileira de Oncologia clínica, pacientes com câncer de mama metastáticos HER2 positivo são opções: 1ª linha - duplo bloqueio (trastuzumabe+pertuzumabe) + taxano; 2ª linha – trastuzumabe deruxtecan, este também consta como opção em linhas subsequentes. (8)

Recente metanálise avaliou a eficácia e segurança dos anticorpos monoclonais ligados a agentes citotóxicos direcionados a uma proteína tumoral específica (ADCs) no câncer de mama. Foram incluídos 7 ensaios clínicos randomizados (N = 5.302) e 7 ensaios clínicos não randomizados (N = 658). Em 4 ECRs sobre cancer mama positivo para HER-2 (N = 2.825), o HR agrupado de sobrevida livre de progressão (FPS) e sobrevida global (OS) foi de 0,72 (IC 95% = 0,61-0,84, I2 = 71%) e 0,73 (IC 95% = 0,64-0,84, I2 = 20%), respectivamente a favor dos ADCs versus quimioterapia. Em um ensaio clínico randomizado (N = 524), o HR de PFS e OS foi de 0,28 (IC 95% = 0,22-0,37) e 0,55 (IC 95% = 0,36-0,86), respectivamente, a favor do trastuzumabe-deruxtecano (T-der) em comparação com trastuzumabe-emtansina (T-DM1). Anemia, erupção cutânea, diarreia, fadiga, hipertensão, trombocitopenia e aminotransferases elevadas foram os eventos adversos comuns \geq grau 3 relatados em 4%, 1%, 2%, 1%, 2%, 9% e 3% dos pacientes, respectivamente. (9)

4.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:vide acima

4.3. Parecer

(X) Favorável

() Desfavorável

4.4. Conclusão Justificada:

Paciente com câncer de mama metastático, HER 2 positivo, com cardiotoxicidade limitante após uso de terapia anti HER. A medicação pleiteada em tela, trastuzumabe deruxtecan, apresentou ganho importante de sobrevida em estudos de fase 3, publicados recentemente, após a publicação da versão preliminar do novo PCDT de cancer de mama da CONITEC de 2022 e faz parte das recomendações da Sociedade Brasileira de Oncologia clínica. Neste caso em especial, deve ser ponderado o risco x benefício da terapia proposta frente à cardiotoxicidade prévia e seguimento cardiológico rigoroso mediante à administração da medicação pleiteada.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

4.5. Referências bibliográficas:

1. Modi S, Park H, Murthy RK, Iwata H, Tamura K, Tsurutani J, Moreno-Aspitia A, Doi T, Sagara Y, Redfern C, Krop IE, Lee C, Fujisaki Y, Sugihara M, Zhang L, Shahidi J, Takahashi S. Antitumor

- Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 2020 Jun 10;38(17):1887-1896.
2. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, Marhold M, Bergen ES, Roeder-Schur S, Starzer AM, Forstner H, Rottenmanner B, Dieckmann K, Bago-Horvath Z, Haslacher H, Widhalm G, Ilhan-Mutlu A, Minichsdorfer C, Fuereder T, Szekeres T, Oehler L, Gruenberger B, Singer CF, Weltermann A, Pühr R, Preusser M. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Med*. 2022 Sep;28(9):1840-1847.
 3. Pérez-García JM, Vaz Batista M, Cortez P, Ruiz-Borrego M, Cejalvo JM, de la Haba-Rodríguez J, Garrigós L, Racca F, Servitja S, Blanch S, Gion M, Nave M, Fernández-Abad M, Martínez-Bueno A, Llombart-Cussac A, Sampayo-Cordero M, Malfettone A, Cortés J, Braga S. Trastuzumab deruxtecan in patients with central nervous system involvement from HER2-positive breast cancer: The DEBBRAH trial. *Neuro Oncol*. 2023 Jan 5;25(1):157-166
 4. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, Andre F, Iwata H, Ito Y, Tsurutani J, Sohn J, Denduluri N, Perrin C, Aogi K, Tokunaga E, Im SA, Lee KS, Hurvitz SA, Cortes J, Lee C, Chen S, Zhang L, Shahidi J, Yver A, Krop I; DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 13;382(7):610-621.
 5. André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, Lima JP, Aksoy S, Gavila Gregori J, De Laurentiis M, Bianchini G, Roynance R, Miyoshi Y, Armstrong A, Sinha R, Ruiz Borrego M, Lim E, Ettl J, Yerushalmi R, Zagouri F, Duhoux FP, Fehm T, Gambhire D, Cathcart J, Wu C, Chu C, Egorov A, Krop I. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 May 27;401(10390):1773-1785.
 6. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, Chiu JWY, Xu B, Hamilton E, Madhusudan S, Iwata H, Altintas S, Henning JW, Curigliano G, Perez-Garcia JM, Kim SB, Petry V, Huang CS, Li W, Frenel JS, Antolin S, Yeo W, Bianchini G, Loi S, Tsurutani J, Egorov A, Liu Y, Cathcart J, Ashfaq S, Cortés J. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Jan 14;401(10371):105-117.
 7. Brasil, Ministério da saúde, agosto 2022. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Versão preliminar. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220919_rrcarcinoma_mama.pdf
 8. Sociedade Brasileira de Oncologia. Mama:metastático. Disponível em https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/2023/finalizadas/Diretrizes-SBOC-2023---Mama-avanada-v5-FINAL.pdf
 9. Afzal F, Aiman W, Zahoor H, Bajwa AR, Kazmi SH, Anwar A, Anwar MY, Rashid S, Zubair H, Kashif T, Ashar Ali M. Efficacy and safety of antibody-drug conjugates in triple-negative and

HER-2 positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Breast Dis. 2023;42(1):121-136.

4.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadada pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde

caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP