



NOTA TÉCNICA 433/2021 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: **TRF3**
- 1.2. Origem: 25ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5008689-24.2021.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: **03/05/2021**
- 1.5. Data da Resposta: **07/05/2021**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 09/10/1947 –73 anos
- 2.2. Sexo: feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo - SP
- 2.4. Histórico da doença: **carcinoma de cólon**

Solicita **Trastuzumabe Deruxtecan** 100mg (nome comercial **Enhertu**, da farmacêutica Astrazeneca),

3. Quesitos formulados pelo Magistrado

3.1. O(s) medicamento(s) requerido(s) é(são) o(s) fármaco(s) normalmente utilizado(s) no tratamento da doença de que padece o(a) autor(a)? Há quanto tempo o medicamento foi incorporado à terapêutica da doença de que padece o(a) autor(a) e com que resultados?

O medicamento foi aprovado pelo FDA estadunidense para tratamento de câncer de mama em janeiro de 2020 e para câncer gástrico e esofágico em janeiro 2021, ainda não tem aprovação para uso no câncer colorretal. Um estudo fase II com uso do medicamento em pacientes com câncer colorretal metastático foi publicado no *Lancet Oncology* em maio 2021, apresentado no congresso da American Society Clinical Oncology (ASCO) em 2020.

3.2. O(s) medicamento(s) pleiteado(s) é(são) fornecido(s) pelo SUS? Houve estudo de sua inclusão nas listas do SUS? Ele(s) é(são) substituível(is) por outro(s) fornecido(s) pelo SUS, com eficiência equivalente?



O medicamento não é aprovado pela ANVISA, e não foi avaliado pela CONITEC. Importante esclarecer a dinâmica do tratamento oncológico. O esquema de tratamento deve ser definido pelo médico em conjunto com o paciente, conforme protocolo do serviço de saúde assistencial. O valor de reembolso será o valor proposto para as APACs (Procedimento de Alta Complexidade/Custo) disponíveis para o tratamento da neoplasia. 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.

3.3. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do fármaco pretendido?

A paciente apresenta um adenocarcinoma de colon metastático com múltiplas linhas de tratamento com progressão da doença, neste caso o tratamento quimioterápico não tem objetivo curativo, tem objetivo de ganho de sobrevida e aumento qualidade de vida. No momento pelo relatório médico a paciente já esta em uso da medicação solicitada por cerca de 2 meses, e em avaliação inicial apresentou resposta ao tratamento. O medicamento não foi testado em comparação com outros quimioterápicos no tratamento do câncer colorretal, não sendo possível fazer a comparação com outros tratamentos.

3.4 Referido medicamento é considerado experimental? Possui registro na Anvisa? Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na Anvisa? Há registro do medicamento em renomadas agências estrangeiras? Quais?

O medicamento não possui aprovação pela ANVISA. O medicamento foi aprovado pelo FDA para tratamento de câncer de mama em janeiro de 2020 e para câncer gástrico e esofágico em janeiro 2021, ainda não tem aprovação para uso no câncer colorretal. Um estudo fase II com uso do medicamento em pacientes com câncer colorretal metastático foi publicado no *Lancet Oncology* em maio 2021, apresentado no congresso da *American Society Clinical Oncology* (ASCO) em 2020.



3.5. O(s) fármaco(s) pleiteado(s) é(são) considerado(s) medicamento(s) órfão(s) para tratamento de doenças raras ou ultrarraras.? Explicar

No momento Transtuzumabe-deruxtecan foi aprovado pelo FDA para tratamento de câncer de mama e câncer gástrico/esofágico metastático com estudo fase 2 (geralmente medicações são aprovadas com estudos fase 3). A FDA concedeu o Enhertu com Terapia Inovadora e Designação de Medicamento Órfão para o tratamento de pacientes com câncer gástrico HER2-positivo avançado, e está agora sob Revisão Prioritária para esta indicação. Ainda não há aprovação pelo FDA nem pela ANVISA para câncer colorretal.

Apesar do estado avançado da doença da requerente, não é possível caracterizar como doença rara ou ultrarra (o câncer colorretal é o segundo maior responsável por mortes relacionadas a câncer no Brasil, em ambos os sexos).

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: medicamento

Trastuzumabe Deruxtecan

4.2. Princípio Ativo: Trastuzumabe Deruxtecan

4.3. Registro na ANVISA: não há

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Quimioterapia com 5-fluorouracila, capecitabina, oxaliplatina e irinotecano.

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: trastuzumabe deruxtecan

4.7.2. Laboratório: AstraZeneca

4.7.3. Marca comercial: Enhertu®

4.7.3. Apresentação: não encontrado

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: não disponível para compra

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: aproximadamente US\$ 13.300 por mês.*

* Valores encontrados no site Fierce Pharma. Relatórios Especiais Enhertu.

<https://www.fiercepharma.com/special-report/1-enhertu>



4.8. Recomendações da CONITEC: não avaliado

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia/
Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

O câncer colorretal é uma doença frequente e letal. Seu desenvolvimento é influenciado tanto por fatores esporádicos (70% a 80% dos casos) quanto por fatores familiares ou herdados. No mundo, corresponde à terceira causa de morte por câncer em homens e à segunda causa em mulheres, enquanto no Brasil é considerado o segundo mais prevalente. Aproximadamente 25% dos pacientes apresentam metástase ao diagnóstico, e quase 50% desenvolverão metástase ao longo do seguimento.

A patogênese do câncer colorretal também envolve o acúmulo de modificações gênicas e epigênicas nas vias que regulam a proliferação, a apoptose e a angiogênese. As mutações do KRAS, NRAS e BRAF^{V600E} são importantes marcadores moleculares em câncer colorretal. Cerca de 3 a 5% dos cânceres colorretais avançados apresentam hiperexpressão da proteína HER2 pela amplificação do gene ERBB2, como ocorre nos cânceres de mama e estômago.

A maioria dos pacientes com doença metastática colorretal não poderá ser curada. A exceção se faz aos pacientes com acometimento hepático e/ou pulmonar isolado que poderão ser resgatados com cirurgia. Para os demais, o tratamento é paliativo, baseado em quimioterapia sistêmica objetivando o ganho de sobrevida e qualidade de vida. Atualmente existem pelo menos 11 agentes disponíveis no mundo para tratamento da doença metastática. A melhor maneira de combinar esses agentes e principalmente sequenciá-los não está totalmente estabelecida, mas a decisão sobre o tratamento deve ser guiada por características do paciente e da doença, as mutações e expressões moleculares (KRAS, BRAF, HER2...) podem ser utilizadas para guiar a terapia.

O Trastuzumabe Deruxtecan consiste em um anticorpo monoclonal humanizado conjugado a um quimioterápico inibidor de topoisomerase I. Após ligação da medicação ao HER2 (membrana localizada na membrana celular do tumor), a droga é internalizada e a ligação entre o Trastuzumabe e o quimioterápico é



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

quebrada por ação de enzimas nos lisossomos. Depois, o quimioterápico é liberado dentro da célula, desencadeando a morte da célula.

O Trastuzumabe Deruxtecan não é aprovado pela ANVISA. Pelo FDA estadunidense, é aprovado para tratamento de câncer de mama metastático e para câncer gástrico e esofágico metastático ou localmente avançado.

Um estudo (DESTINY-CRC01) fase II, aberto, com 78 pacientes, avaliou uso de trastuzumabe deruxtecan em pacientes com câncer colorretal metastático HER-2 positivo previamente tratados com duas ou mais linhas. Os pacientes foram alocados em três coortes, de acordo com o espectro de positividade para HER-2: coorte A incluindo aqueles com IHQ 3+ ou IHQ 2+ e hibridização *in situ* positiva (n = 53), coorte B compreendendo aqueles com IHQ 2+ e hibridização *in situ* negativa (n = 7), e coorte C com pacientes apresentando IHQ 1+ (n = 18). O benefício do tratamento foi confinado aos pacientes com expressão de HER-2 IHQ 3+, com taxa de resposta de 45,3% e com sobrevida livre de progressão mediana de 6,9 meses na coorte A. O perfil de eventos adversos é principalmente anemia e neutropenia, e pode ocorrer doença pulmonar intersticial importante. No estudo a taxa de eventos adversos de grau ≥ 3 foi 60,4%, 6,4% dos pacientes desenvolveram pneumonite intersticial após o início do tratamento com **trastuzumabe deruxtecano**, incluindo 2 eventos fatais.

5.2. Parecer

() Favorável

(**x**) **Desfavorável**

5.3. Conclusão Justificada: No momento somente um estudo pequeno fase II mostrou que pode haver benefício no uso da medicação para câncer colorretal metastático. A medicação ainda não foi aprovada pela ANVISA para uso no câncer colorretal.

5.4. Referências bibliográficas:

.Kearn SJ. Trastuzumab Deruxtecan: First Approval. *Drugs*. 2020 Apr;80(5):501-508. doi: 10.1007/s40265-020-01281-4. PMID: 32144719.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

.Yonesaka K. HER2-/HER3-Targeting Antibody-Drug Conjugates for Treating Lung and Colorectal Cancers Resistant to EGFR Inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 2;13(5):1047. doi: 10.3390/cancers13051047. PMID: 33801379; PMCID: PMC7958627.

ENHERTU® (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) for injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2019

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761139s000lbl.pdf

.Trastuzumab Deruxtecan Targets HER2+ Cancers. *Cancer Discov*. 2018 Aug;8(8):OF5. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2018-083. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29950345.

Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii1-9. doi: 10.1093/annonc/mdu260. Epub 2014 Sep 4. Erratum in: *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v174-7. PMID: 25190710.

Siena, S., Di Bartolomeo, M., Raghav, K., Masuishi, T., Loupakis, F., Kawakami, H., ... Yoshino, T. (2021). Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00086-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00086-3)

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

Equipe NAT-Jus/SP