NOTA TÉCNICA Nº 3461/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

1.1. Solicitante: [redacted]
1.2. Processo nº 5000249-80.2025.4.03.6138
1.3. Data da Solicitação: 14/05/2025
1.4. Data da Resposta: 26/06/2025

2.Requerido:

SAÚDE PÚBLICA

3. Paciente

3.1. Data de Nascimento/Idade: 05/09/1969 – 55 anos
3.2. Sexo: Feminino
3.3. Cidade/UF: Barretos/SP
3.4. Histórico da doença: Carcinoma Mamário Invasivo, do chamado subtipo Triplo Negativo – CID C508

4. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF.

1. O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora?
   R: Não.

2. Há quanto tempo o medicamento foi incorporado à terapêutica da doença da autora e com que resultados?
   R: O trastuzumabe deruxtecana (Enhertu®) é aprovado pela Anvisa desde 2022 para o tratamento do câncer de mama HER2+ ou HER2-low metastático, com ganho em sobrevida e perfil de segurança gerenciável.

3. O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?
   R: Já submetida às terapias disponíveis no SUS.

4. 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 pretendido?
   R: Paciente já submetida às terapias disponíveis no SUS.

5. O medicamento possui registro na ANVISA para quais hipóteses/casos clínicos?
   R: Sim.
   Câncer de mama metastático
   HER2-positivo
   ENHERTU® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, que tenham recebido um regime de tratamento baseado em anti-HER2:
   • no cenário metastático, ou;
   • no cenário neoadjuvante ou adjuvante, e desenvolveram recorrência da doença durante ou dentro de 6 meses após a conclusão do tratamento.

   HER2 de baixa expressão
   ENHERTU® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2 de baixa expressão (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) metastático ou não ressecável que tenham recebido uma terapia sistêmica prévia:
   • no cenário metastático, ou;
   • desenvolveram recorrência da doença durante ou dentro de 6 meses após a conclusão de quimioterapia adjuvante.

   Pacientes com câncer de mama com receptor hormonal positivo (RH+) devem também ter recebido ou ser inelegíveis a terapia endócrina.

6. Existe correlação entre a eficácia do tratamento e a idade do paciente? Explicar. Em caso positivo, até que idade é mais recomendada sua aplicação?
   R: Não localizamos esta informação.

7. Há contraindicações ao uso do medicamento ou efeitos adversos? Se houver, esclarecer quais e indicar possíveis meios para reduzi-los.
   R: Sim, conforme dados registrados em bula (disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/2012918?numeroRegistro=104540191):

CONTRAINDICAÇÕES: ENHERTU® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao trastuzumabe deruxtecana ou a qualquer dos componentes da formulação.
REAÇÕES ADVERSAS: VIDE TABELA ABAIXO.

O manejo de reações adversas pode requerer interrupção temporária, redução de dose ou descontinuação do tratamento com ENHERTU®.

Tabela 10: Lista tabular de reações adversas em pacientes com câncer de mama metastático ou não ressecável tratados com trastuzumbe deruxtecana (5,4 mg/kg)

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA/Termo Preferencial ou Termo Agrupado	ENHERTU® (5,4 mg/kg) N=1287		
	Qualquer Grau (%)		Grau 3-4 (%)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			
Neutropenia[a]	Muito Comum	35,7	17,5
Anemia[b]	Muito Comum	34,7	9,3
Trombocitopenia[c]	Muito Comum	24,7	5,0
Leucopenia[d]	Muito Comum	23,9	6,8
Linfopenia[e]	Muito Comum	11,3	5,1
Neutropenia febril	Incomum	0,9	0,9
Distúrbios oculares			
Olho seco	Comum	5,8	0,2
Visão borrada[f]	Comum	4,5	0
Distúrbios gastrointestinais			
Náusea	Muito Comum	75,8	6,1
Vômitos	Muito Comum	43,7	2,7
Constipação	Muito Comum	35,3	0,4
Diarreia	Muito Comum	29,2	2,0
Dor abdominal[g]	Muito Comum	20,6	1,0
Estomatite[h]	Muito Comum	15,2	0,8
Dispepsia	Muito Comum	11,8	0
Distensão abdominal	Comum	4,0	0
Gastrite	Comum	2,3	0,2

Flatulência	Comum	1,9	0
Distúrbios gerais e condições do local de administração			
Fadiga[i]	Muito Comum	58,3	8,6
Pirexia	Muito Comum	13,1	0,4
Distúrbios hepatobiliares			
Transaminases aumentadas[j]	Muito Comum	27,5	3,8
Infecções e infestações			
Infecção do trato respiratório superior[k]	Muito Comum	19,9	0,2
Lesões, envenenamentos e complicações de procedimentos			
Reação relacionada à infusão[l]	Comum	1,3	0
Exames			
Redução de peso	Muito Comum	16,6	0,6
Fosfatase alcalina sanguínea aumentada	Comum	9,0	0,4
Bilirrubina sanguínea aumentada[m]	Comum	8,6	0,9
Creatinina sanguínea aumentada	Comum	3,0	0,2
Distúrbios de metabolismo e nutrição			
Hipocalemia[n]	Muito Comum	11,5	3,3
Diminuição de apetite	Muito Comum	32,0	1,8
Desidratação	Comum	3,0	0,5
Distúrbios musculoesqueléticos e de tecido conjuntivo			
Dor musculoesquelética[o]	Muito Comum	27,2	0,9
Distúrbios do sistema nervoso			
Cefaleia[p]	Muito Comum	19,4	0,2
Tontura	Muito Comum	10,3	0,3
Disgeusia	Comum	8,2	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			
Doença pulmonar intersticial[q]	Muito Comum	12,8	0,9
Tosse	Muito Comum	14,8	0,1
Espistaxe	Muito Comum	11,1	0
Dispneia	Muito Comum	10,7	0,9
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			
Alopecia	Muito Comum	39,9	0,2
Exantema[r]	Muito Comum	10,3	0,1
Prurido	Comum	5,4	0,1
Hisperpigmentação da pele[s]	Comum	5,0	0

8. Há recomendação técnica de aplicação do medicamento ao caso da autora?
   R: Sim.

5. Descrição da Tecnologia

5.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
TRASTUZUMABE DERUXTECANA 300mg	TRASTUZUMABE DERUXTECANA	1045401910011	NÃO	▪ QUIOMIOTERAPIAS CONFORME CACON E UNACOM ▪ CUIDADOS PALIATIVOS	NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
TRASTUZUMABE DERUXTECANA	ENHERTU	DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA	100 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD AMB	R$ 11.152,18	3 AMPOLAS DE 100MG POR CICLO – CICLOS DE 21 DIAS USO CONTÍNUO ATÉ PROGRESSÃO DA DOENÇA	R$ 568.761,18
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				**R$ 568.761,18**		
MÉDICO PRESCRITOR				**SAÚDE PÚBLICA**		

* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.

5.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência junho/2025.

5.3. Recomendações da CONITEC: A CONITEC ainda não publicou relatório de avaliação da incorporação de Trastuzumabe deruxtecana pelo SUS para tratamento de pacientes com câncer de mama.

6. Discussão e Conclusão

6.1. 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. 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 cancer 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 irressecável 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 incluidos 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 ≥ grau 3 relatados em 4%, 1%, 2%, 1%, 2%, 9% e 3% dos pacientes, respectivamente. (9)

O estudo **Destiny 04, de fase 3, incluiu pacientes com câncer de mama metastático com status de HER2 low que receberam uma ou duas linhas anteriores de quimioterapia. (A baixa expressão de HER2 foi definida como uma pontuação de 1+ na análise imuno-histoquímica [IHC] ou como uma pontuação IHC de 2+ e resultados negativos na hibridização in situ.**) Randomizadas em uma proporção de 2:1 para receber trastuzumabe deruxtecano ou a escolha de quimioterapia do médico. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão na coorte positiva para receptores hormonais. Os principais desfechos secundários foram a sobrevida livre de progressão entre todos os pacientes e a sobrevida global na coorte positiva para receptores hormonais e entre todos os pacientes. Dos 557 pacientes submetidos à randomização, 494 (88,7%) apresentavam doença com receptor hormonal positivo e 63 (11,3%) tinham doença com receptor hormonal negativo. Na coorte com receptor hormonal positivo, a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 10,1 meses no grupo de trastuzumabe deruxtecano e de 5,4 meses no grupo de escolha do médico (taxa de risco para progressão da doença ou morte, 0,51; P<0,001), e a sobrevida global foi 23,9 meses e 17,5 meses, respectivamente (taxa de risco para morte, 0,64; P = 0,003). Entre todos os pacientes, a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 9,9 meses no grupo trastuzumabe deruxtecano e 5,1 meses no grupo de escolha do médico (taxa de risco para progressão da doença ou morte, 0,50; P<0,001), e a sobrevida global foi de 23,4 meses e 16,8. meses, respectivamente (taxa de risco para morte, 0,64; P = 0,001). (10)

Em pacientes com câncer de mama triplo-negativo, o uso de imunoterapia em primeira linha demonstrou benefício em sobrevida livre de progressão nessa população. Os fármacos associados à maior efetividade no câncer de mama avançado são os antracíclicos (doxorrubicina ou epirrubicina) e taxanos (paclitaxel, docetaxel). Outros agentes quimioterápicos com atividade em doença metastática são: capecitabina, gencitabina, metotrexato, 5-fluorouracil, vinorelbina, vimblastina, mitomicina, etoposido, ciclofosfamida, cisplatina, carboplatina, ixabepilona, eribulina, nab-paclitaxel e a doxorrubicina lipossomal. Surgiram importantes estudos sobre tratamento de tumores triplo-negativos em contexto neoadjuvante e metastático de imunoterapia. Os medicamentos olaparibe e talazoparibe são inibidores da enzima Poli Adenosina Difosfato Ribose Polimerase (PARP), uma proteína responsável por reparar fitas simples do DNA. Quando inibida pelo medicamento, a enzima é impedida de corrigir defeitos na dupla fita

de DNA, induzindo a morte da célula por apoptose. Esse fenômeno recebe o nome de letalidade sintética. O estudo OlympiAD selecionou pacientes com neoplasia de mama metastática politratadas apresentando a mutação de BRCA 1 e 2 e mostrou que o grupo olaparibe teve uma mediana de sobrevida livre de progressão de 7,0 meses comparado a 4,2 meses do grupo quimioterapia, com uma redução de risco de 42%. Todos os subgrupos com mutação de BRCA se beneficiaram do tratamento, mas os pacientes com tumor triplo negativos apresentaram os melhores desfechos. Tanto olaparibe quanto talazoparibe são aprovados para uso nos Estados Unidos e na União Europeia. No Brasil, apenas o olaparibe está aprovado pela Anvisa para esta indicação e, até o momento, a sua incorporação no SUS não foi avaliada pela Conitec. (11)

Ensaio clínico realizado em pacientes com câncer de mama inicial HER2-negativo de alto risco e BRCA1 ou BRCA2 germinativo ou variantes patogênicas prováveis, olaparibe adjuvante após a conclusão do tratamento local e quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante foi associado a sobrevida significativamente mais longa livre de doença invasiva ou distante quando comparados ao placebo. (12) Entre os pacientes com câncer de mama metastático HER2-negativo e uma mutação germinativa BRCA, a monoterapia com olaparibe proporcionou um benefício significativo em relação à terapia padrão; a sobrevida livre de progressão mediana foi 2,8 meses mais longa e o risco de progressão da doença ou morte foi 42% menor com olaparibe em monoterapia do que com a terapia padrão. (13)

A eficácia antitumoral dos inibidores de PARP (PARPi) para pacientes com câncer de mama portadores de mutações germinativas BRCA1/2 (gBRCA1/2) está bem estabelecida. (14)

O câncer de mama metastático triplo negativo (mTNBC) é uma doença de prognóstico ruim com tratamentos limitados. Recente revisão sistemática que realizou também múltiplas meta-análises de rede bayesiana de acordo com a linha de tratamento para estabelecer uma estratégia de sequenciamento terapêutico ideal. Foram incluídos 125 estudos de primeira linha (37.812 pacientes) e 33 estudos s/linhas posteriores (11.321 pacientes). O endpoint primário foi a sobrevida livre de progressão (PFS). Os endpoints secundários incluíram taxas de resposta global (ORR), sobrevivência global (OS) e segurança, para a primeira e outras linhas, separadamente. Nenhum tratamento de primeira linha foi associado a PFS e OS superiores ao paclitaxel ± bevacizumabe. As poliquimioterapias à base de platina foram geralmente superiores em termos de ORR, ao custo de maior toxicidade. bevacizumabe. Em mTNBC positivo para PD-L1, pembrolizumabe + quimioterapia foi melhor que atezolizumabe + nab-paclitaxel em termos de OS. Na segunda linha/outras linhas, sacituzumab govitecan superou todos os outros tratamentos em todos os desfechos, seguido por inibidores de PARP em tumores mutantes BRCA1/2 da linhagem germinativa. 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. Além disso, as comparações com sacituzumab govitecan, talazoparib e olaparib não foram estatisticamente significativas. As alternativas mais eficazes ou candidatos para linhas subsequentes foram representadas por nab-paclitaxel (em ORR), capecitabina (em PFS) e eribulina (em PFS e OS). (15)

De acordo com a Soc. Bras de Oncologia Clínica, em pacientes com cancer de mama triplo negativo, metastático, são opções na refratariedade a antraciclicos e taxanos: se BRCA positivo – olaparibe, se não mutado, quimioterapia em monoterapia ou em combinações. Sacituzumabe govitecano entra como opção neste cenário, se triplo negativo (16,17)

Ensaio clínico randomizado de fase III, 468 pacientes com cancer de mama triplo negativo metastatico, sem metástases cerebrais, foram randomizados para receber sacituzumabe govitecano (235 pacientes) ou quimioterapia (233 pacientes). A idade média foi de 54 anos; todos os pacientes fizeram uso prévio de taxanos. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 5,6 meses com sacituzumabe govitecano e 1,7 meses com quimioterapia (taxa de risco para doença progressão ou morte, 0,41; IC 95%, 0,32 a 0,52; P<0,001). A sobrevida global mediana foi de 12,1 meses com sacituzumabe govitecano e 6,7 meses com quimioterapia (taxa de risco para morte, 0,48; IC 95%, 0,38 a 0,59; P <0,001). A percentagem de doentes com resposta objetiva foi de 35% com sacituzumab govitecan e 5% com quimioterapia. (18) Em estudo que avaliou desfechos de qualidade de vida e estado de saúde, a medicação demonstrou superioridade em relação a quimioterapias com maior melhora e piora tardia de desfechos de qualidade de vida. (19)

6.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ganho em sobrevida.

6.3. Parecer

(x) Favorável

( ) Desfavorável

6.4. Conclusão Justificada:

Paciente com câncer de mama triplo negativo, já submetida a 4 linhas de terapia, que, de acordo com os exames e relatório, pode ser classificada como HER2 low, nos moldes do estudo Destiny Breast 4, que demonstrou ganho em sobrevida.

Para esta paciente, não informados dados clínicos como pesquisa de mutação BRCA1/2 e PD-L1 que poderiam indicar terapia alvo.

Ressalta-se que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não se refere a medicamentos, mas sim, situações tumorais e

indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (a tabela pode ser acessada em http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp). O SUS prevê a organização da atenção oncológica por meio da criação e manutenção de Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Assistência Especializada em Oncologia (CACON). A responsabilidade de incorporação e fornecimento de medicamentos é de cada hospital credenciado, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. A portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 normatiza sobre o funcionamento de UNACON e CACON e informa que cada instância "deve, obrigatoriamente, ser a porta de entrada deste usuário, responsabilizando-se pela prescrição e avaliação do usuário que será atendido também no serviço adicional".

Observa-se que o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes.

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

6.5. 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, Roider-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, Puhr 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-Rodriguez J, Garrigós L, Racca F, Servitja S, Blanch S, Gion M, Nave M, Fernández-Abad M, Martinez-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, Roylance 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, Ashfaque 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.

10. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, Tsurutani J, Ueno NT, Prat A, Chae YS, Lee KS, Niikura N, Park YH, Xu B, Wang X, Gil-Gil M, Li W, Pierga JY, Im SA, Moore HCF, Rugo HS, Yerushalmi R, Zagouri F, Gombos A, Kim SB, Liu Q, Luo T, Saura C, Schmid P, Sun T, Gambhire D, Yung L, Wang Y, Singh J, Vitazka P, Meinhardt G, Harbeck N, Cameron DA; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Jul 7;387(1):9-20.

11.Brasil, Ministerio da Saúde, agosto 2022. DDT carcinoma de mama.

12.Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, Gelber RD, de Azambuja E, Fielding A, Balmaña J, Domchek SM, Gelmon KA, Hollingsworth SJ, Korde LA, Linderholm B, Bandos H, Senkus E, Suga JM, Shao Z, Pippas AW, Nowecki Z, Huzarski T, Ganz PA, Lucas PC, Baker N, Loibl S, McConnell R, Piccart M, Schmutzler R, Steger GG, Costantino JP, Arahmani A, Wolmark N, McFadden E, Karantza V, Lakhani SR, Yothers G, Campbell C, Geyer CE Jr; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-Mutated Breast Cancer. N Engl J Med. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405.

13.Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N,Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 2017 Aug 10;377(6):523-533.

14.Eikesdal HP, Yndestad S, Elzawahry A, Llop-Guevara A, Gilje B, Blix ES, Espelid H, Lundgren S, Geisler J, Vagstad G, Venizelos A, Minsaas L, Leirvaag B, Gudlaugsson EG, Vintermyr OK, Aase HS, Aas T, Balmaña J, Serra V, Janssen EAM, Knappskog S, Lønning PE. Olaparib monotherapy as primary treatment in unselected triple negative breast cancer. Ann Oncol. 2021 Feb;32(2):240-249.

15.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.

16.Soc. Brasileira de Oncologia clínica. 2024 Diretrizes de tratamento oncológico mama: doença localizada.

17.Soc. Brasileira de Oncologia clínica. 2024 Diretrizes de tratamento oncológico mama: doença metastática.
18Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, Brufsky A, Sardesai SD, Kalinsky K, Zelnak AB, Weaver R, Traina T, Dalenc F, Aftimos P, Lynce F, Diab S, Cortés J, O'Shaughnessy J, Diéras V, Ferrario C, Schmid P, Carey LA, Gianni L, Piccart MJ, Loibl S, Goldenberg DM, Hong Q, Olivo MS, Itri LM, Rugo HS; ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1529-1541.
19.Loibl S, Loirat D, Tolaney SM, Punie K, Oliveira M, Rugo HS, Bardia A, Hurvitz SA, BrufskAM, Kalinsky K, Cortés J, O'Shaughnessy JA, Dieras V, Carey LA, Gianni L, Gharaibeh M, Preger L, Phan S, Chang L, Shi L, Piccart MJ. Health-related quality of life in the phase III ASCENT trial of sacituzumab govitecan versus standard chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. Eur J Cancer. 2023 Jan;178:23-33.

6.6. 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. https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais
A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteada 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, nos termos do artigo 3º, §1º, da Resolução nº 479/2022, do Conselho Nacional de Justiça.

Equipe NAT-Jus/SP