

Desenvolvimento da Molécula até Utilização em Meio Hospitalar: Trastuzumab Deruxtecano

**Andrea Silva¹, Beatriz Macedo², Carla Carlos^{3,4}, Catarina Gomes⁵, Leila Costa⁶,
Maria Nazaré Rosado⁷, Sandra Oliveira⁸, Sara Machado⁹, Susana Pinto⁴**

¹Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil Coimbra, Coimbra, Portugal

²Daiichi-Sankyo, Porto Salvo, Portugal

³Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil Porto, Porto, Portugal

⁴Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares

⁵Unidade Local de Saúde de Braga, Braga, Portugal

⁶Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa, Portugal

⁷Hospital da Luz Lisboa, Lisboa, Portugal

⁸Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil Lisboa, Lisboa, Portugal

⁹Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo, Beja, Portugal

Agradecimentos:

É endereçado o agradecimento e reconhecido o apoio da Q2Science na redação do artigo.

Financiamento:

Este projeto teve o apoio da AstraZeneca/Daiichi Sankyo.

Conflito de Interesses:

Todos os autores contribuíram na conceção, desenho, escrita e aprovação do protocolo apresentado no manuscrito.
As opiniões e recomendações aqui apresentadas são apenas dos autores.

Índice

Prefácio	3
Introdução	4
Propriedades do Trastuzumab Deruxtecano (T-DXd)	5
Mecanismo de Ação	5
Indicações Terapêuticas.....	7
Cancro da Mama.....	7
Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC)	7
Cancro Gástrico	8
Posologia, Preparação e Administração.....	8
Posologia	8
Conservação e Estabilidade Após Diluição	8
Transporte	9
Administração	9
Extravasamento	10
Atraso ou Omissão de Dose	10
Pré-Medicação.....	10
Modificações da Dose	11
Interações Medicamentosas.....	11
Perfil de Segurança	12
Farmacovigilância Ativa.....	13
Gestão de Toxicidades.....	14
Acesso ao Medicamento	15
Processo de Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS) em Portugal.....	15
Acesso Antes do Financiamento: Autorizações de Utilização Excepcional (AUE)	15
Cronograma T-DXd	17
Glossário	18
Abreviaturas	18
Referências	21
Apêndice I – Revisão de Dados de Eficácia	24
Apêndice II – Acesso ao Medicamento	25

Prefácio

A Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares (APFH) tem, desde a sua fundação, o objetivo primordial de capacitar os Farmacêuticos Hospitalares (FH) com o conhecimento técnico-científico necessário para exercerem a sua atividade profissional com excelência. Dado o papel crucial que desempenha no cumprimento do circuito de qualquer medicamento, é fundamental estar plenamente informado para garantir o sucesso dos planos terapêuticos propostos.

Dada a ampla abrangência da atuação do FH, a APFH tem incentivado a criação de diversos grupos de trabalho, permitindo que cada um se dedique a áreas mais específicas. A Rede de Oncologia é um desses grupos, reunindo farmacêuticos de vários hospitais do país que se dedicam diariamente à área oncológica. O seu principal objetivo é promover a troca de experiências e estabelecer consensos sobre as boas práticas no exercício das suas funções.

A evolução da indústria farmacêutica (IF) tem sido marcante com o desenvolvimento constante de novas moléculas, indicações terapêuticas e abordagens inovadoras ao tratamento. Este cenário apresenta desafios cada vez maiores para todos os profissionais de saúde.

As parcerias que a APFH tem estabelecido com a IF ao longo dos anos têm sido uma constante e representam uma inegável mais-valia para todos os envolvidos. O sucesso terapêutico de um medicamento depende não apenas do produto em si ou de um único profissional, mas de uma ação conjunta e coordenada de todos os intervenientes.

Foi com grande satisfação que a APFH aceitou o convite da AstraZeneca e da Daiichi Sankyo para, em colaboração, concretizar o projeto PharmHER.

Este projeto tem como objetivo principal aprofundar o conhecimento sobre o medicamento trastuzumab deruxtecano (T-DXd), atualmente financiado e em estudo em diversos ensaios clínicos, para o tratamento de múltiplas patologias oncológicas. Apesar da vastidão de informação disponível, este projeto pretende destacar aspectos essenciais para o trabalho dos FH, como:

- A elaboração e informatização de protocolos para a manipulação segura e a gestão de toxicidades associadas ao T-DXd;
- Estratégias para analisar e permitir a disponibilidade deste medicamento nos hospitais.

Com estas iniciativas, a APFH reafirma o seu compromisso em contribuir para o desenvolvimento contínuo dos FH, promovendo a excelência no cuidado de saúde e fortalecendo as ligações entre a prática hospitalar e a inovação terapêutica.

Dra. Carla Carlos
(Representante Grupo Oncologia APFH)

Introdução

A família de receptores do fator de crescimento epidérmico humano (HER) inclui quatro receptores envolvidos na transmissão de sinais responsáveis pelo crescimento celular: receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 1 (HER1 ou EGFR), receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2), receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 3 (HER3) e receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 4 (HER4).[2-4] Conhecem-se pelo menos 11 fatores de crescimento peptídicos que se ligam ao HER1, HER3 e HER4, no entanto o HER2 não apresenta ligandos conhecidos.[2-4] O acoplamento de ligandos ao HER1, HER3 ou HER4 induz a dimerização (homo ou heterodímerização) com um dos receptores da família HER, sendo a formação de heterodímeros contendo HER2 preferenciais.[2-5] A dimerização ativa cascatas de sinalização de tirosina quinase, que desencadeiam a proliferação, a migração, a invasão e a sobrevivência celular.[2-5] Os heterodímeros contendo HER2 produzem sinais intracelulares mais fortes e prolongados que os restantes dímeros.[4] O HER2 encontra-se pouco expresso na superfície de células normais, pelo que os sinais de crescimento são fracos e controláveis nestas células. [2-5] A sobre-expressão do HER2 na superfície celular promove a carcinogénese, o que confere um pior prognóstico nos cancros em que o HER2 se encontra amplificado / sobre-expresso.[2-5]

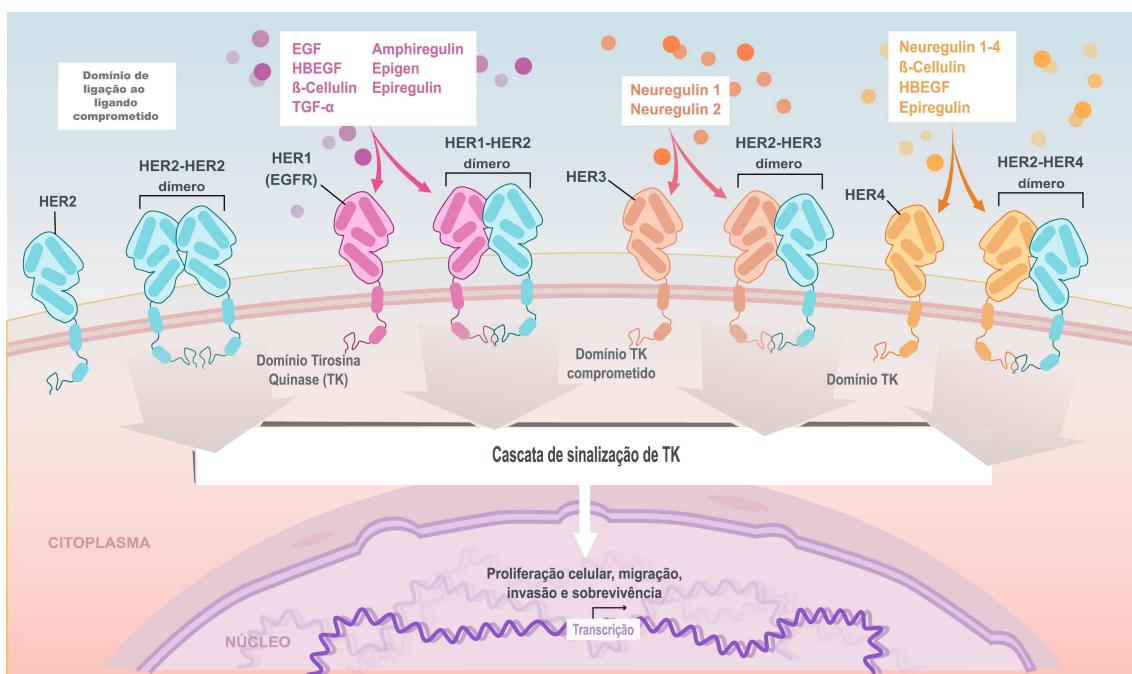


Figura 1 Família de receptores HER e respetivos ligandos. Abreviaturas: HBEGF, Fator de Crescimento do Tipo Epidérmico Ligado à Heparina, do inglês *Heparin Binding EGF Like Growth Factor*; HER, Recetor do fator de crescimento epidérmico humano, do inglês *Human epidermal growth factor receptor*; TK, Tirosina quinase. Adaptado de Hayes, D. 2019.[2]

Com o desenvolvimento de tratamentos dirigidos ao HER2, este tornou-se um biomarcador importante, não só como preditor de resposta a estas terapêuticas, sobretudo no cancro da mama, onde foi amplamente estudado, mas também de prognóstico (doença HER2 positivo, apresenta pior prognóstico, face a doença que não apresenta sobre-expressão HER2).[2-6]

Atualmente reconhece-se a expressão de HER2 em diversos tipos de células tumorais, incluindo: cancro da mama, cancro gástrico e da junção gastroesofágica, cancro do esófago, cancro das vias biliares, cancro da bexiga, cancro do ovário, carcinoma seroso do endométrio, cancro do colo do útero, cancro colorretal, cancro da cabeça e pescoço e cancro do pulmão de não pequenas células.[5, 7, 8]

A sobre-expressão do gene *ERBB2*, que codifica o HER2, avaliada por imuno-histoquímica (IHC) HER2 3+ [ou no caso de IHC equivoca, confirmada por hibridização "in situ" (ISH)], é detetada em 15% a 30% dos cancros da mama.[2, 5, 9-12] Tumores HER2 negativo podem apresentar algum grau de expressão da proteína HER2 por IHC (HER2 1+ ou 2+), estando atualmente classificados como HER2-low (Figura 2).[10, 12] Estes tumores constituem cerca de 60% dos cancros da mama, previamente classificados como HER2 negativo.[10, 12, 13]

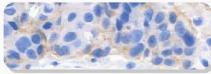
Espetro de positividade para HER2 de acordo com as <i>guidelines</i> ASCO/CAP			
	Score IHC	Interpretação do teste para HER2	Classificação HER2
	0	Sem marcação ou marcação de membrana ténue/quase imperceptível em n ≤10% de células tumorais	Negativo
	1+	Marcação de membrana incompleta ou ténue/quase imperceptível em n >10% de células tumorais	Baixa expressão (HER2-low)
	2+	Marcação de membrana completa com intensidade fraca-moderada em n >10% de células tumorais OU marcação de membrana intensa em n ≤10% de células tumorais	NÃO Amplificação em ISH
	3+	Marcação de membrana completa e intensa em n >10% de células tumorais	SIM Positivo

Figura 2 Espetro de positividade para HER2 de acordo com as *guidelines* ASCO/CAP. Representação visual dos níveis de expressão de HER2 em cancro da mama, indicando o score final para HER2, de acordo com a classificação e interpretação patológica. Abreviaturas: ASCO, American Society of Clinical Oncology; CAP, College of American Pathologists; HER2, Recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano, do inglês *Human epidermal growth factor receptor-type 2*; IHC, Imuno-histoquímica; ISH, Hibridização "in situ". Adaptado de Ivanova, M. et al. 2024.[12].

Propriedades do Trastuzumab Deruxtecano (T-DXd)

Mecanismo de Ação

O trastuzumab deruxtecano (T-DXd) é um conjugado anticorpo-fármaco (ADC) direcionado ao HER2, constituído por um anticorpo monoclonal humanizado anti-HER2, do tipo IgG1, com a mesma sequência de aminoácidos que o trastuzumab, ligado covalentemente ao deruxtecano (um derivado do exatecano com ação inibitória da topoisomerase tipo I) através de um ligante clivável baseado num tetrapéptido (Figura 3).[14, 15]

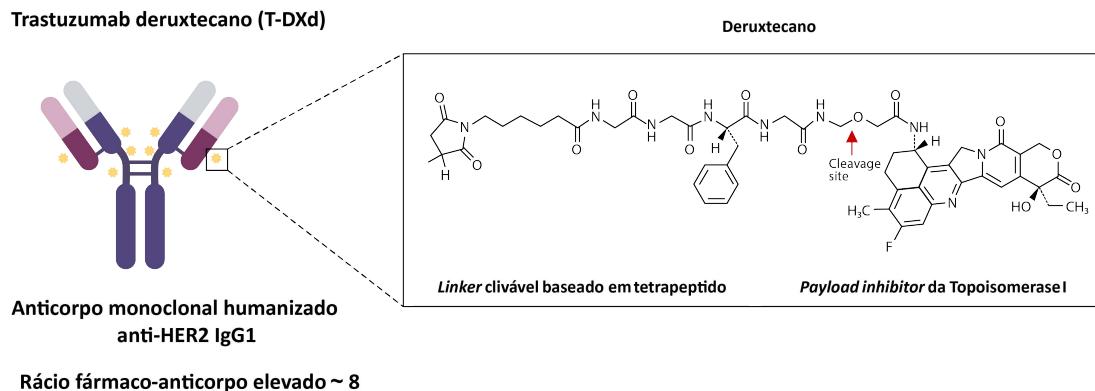


Figura 3 Estrutura do trastuzumab deruxtecano. Abreviaturas: IgG, Imunoglobulina G; T-DXd, trastuzumab deruxtecano. Adaptado de Martín, M. et al. 2024.[15]

O T-DXd liga-se aos receptores HER2 presentes na superfície membranar das células tumorais promovendo a sua internalização. Posteriormente, as enzimas lisossomais presentes nas células tumorais clivam a ponte peptídica, libertando as moléculas de deruxtecano. As moléculas de deruxtecano livres inibem a topoisomerase tipo I, interferindo com a replicação do ácido desoxirribonucleico (ADN), com consequente promoção da apoptose celular.[1, 16-18] O deruxtecano libertado pode ainda atravessar a membrana celular, exercendo atividade nas células tumorais adjacentes (*bystander effect*) (Figura 4).[16, 19] Após a clivagem do ADC, ocorre a metabolização dos componentes individuais: o trastuzumab é catabolizado à semelhança de anticorpos endógenos e o deruxtecano é oxidado pela enzima CYP3A4 e eliminado sobretudo por via fecal.[20, 21] O tempo de semivida médio do T-DXd é de 5,8 dias.[22, 23]

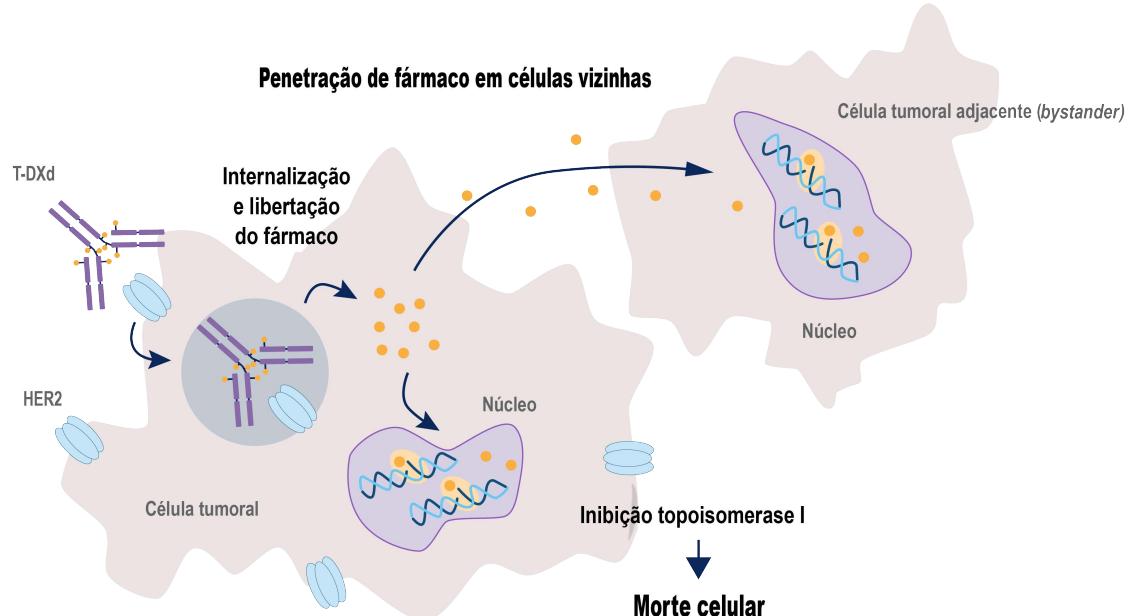


Figura 4 Mecanismo de ação e efeito nas células tumorais adjacentes (*bystander effect*) do trastuzumab deruxtecano. Abreviaturas: HER2, Recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano, do inglês *Human epidermal growth factor receptor-type 2*; T-DXd, trastuzumab deruxtecano. Adaptado de Shitara, K. et al. 2021.[24]

A porção do anticorpo do trastuzumab deruxtecano, que tem a mesma sequência de aminoácidos que o trastuzumab, também se liga ao Fc_YRIIIa e ao complemento C1q. O anticorpo atua como mediador da citotoxicidade celular dependente de anticorpos nas células do cancro da mama humano que sobre-expressam HER2. O anticorpo inibe ainda a sinalização através da via da fosfatidilinositol 3-cinase (PI3-K) nas células do cancro da mama humano que sobre-expressam HER2.[1]

Indicações Terapêuticas (a 17 de maio de 2025)

Cancro da Mama

Cancro da mama HER2-positivo

T-DXd em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo, irrессecável ou metastizado, que receberam um ou mais regimes anteriores anti-HER2.[1]

Cancro da mama HER2-low

T-DXd em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama irrессecável ou metastizado:

- positivo para os recetores hormonais (RH), com baixa expressão de HER2 ou ultra-baixa expressão de HER2 que receberam, pelo menos, uma terapêutica endócrina no enquadramento metastático e que não são considerados adequados para terapêutica endócrina como a próxima linha de tratamento;[1]
- com baixa expressão de HER2 que receberam quimioterapia anterior no enquadramento metastático ou que desenvolveram recorrência da doença durante a quimioterapia adjuvante ou no período de 6 meses após a conclusão da mesma.[1]

Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC)

T-DXd em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com CPNPC avançado cujos tumores apresentam uma mutação ativante do HER2 (*ERBB2*) e que requerem terapêutica sistémica após quimioterapia à base de platina, com ou sem imunoterapia.[1]

Cancro Gástrico

T-DXd em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (JGE) HER2-positivo avançado, que receberam um regime anterior à base de trastuzumab.[1]

Posologia, Preparação e Administração

Posologia

Cancro da mama e CPNPC

A dose recomendada de T-DXd é de 5,4 mg/kg, administrada por perfusão intravenosa em intervalos de 3 semanas (ciclos de 21 dias), até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.[1]

Cancro gástrico

A dose recomendada de T-DXd é de 6,4 mg/kg administrada por perfusão intravenosa uma vez, em intervalos de 3 semanas (ciclo de 21 dias), até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.[1]

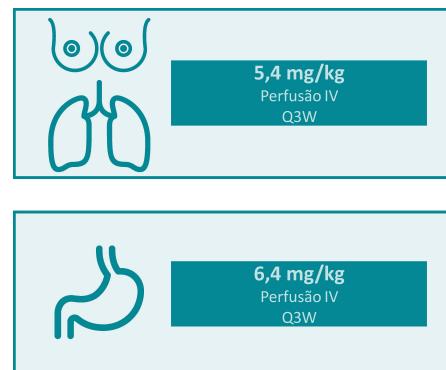


Figura 5 Posologia recomendada para o trastuzumab deruxtecan.[1] Abreviaturas: IV, intravenoso; Q3W, a cada três semanas.

Conservação e Estabilidade Após Diluição

O T-DXd deve ser conservado no frigorífico (2 °C – 8 °C) e reconstituído, em câmara de fluxo laminar vertical, (retirar imediatamente antes da administração) com 5 mL de água para preparações de injetáveis (APPI), ficando com uma concentração final de 20 mg/mL. A solução é estável, tanto química como fisicamente, por 48 horas quando armazenada entre 2 °C e 8 °C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Caso isso não aconteça, a sua conservação não deve exceder 24 horas entre 2 °C e 8 °C, desde que tenham sido garantidas as condições asséticas durante a sua preparação. A dose prescrita deve ser diluída em 100mL de solução de glucose a 5% e administrada utilizando um filtro de polietersulfona (PES) ou de polissulfona (PS) em linha, de 0,20 ou 0,22 micrómetros. Não diluir ou reconstituir com soro fisiológico (SF) devido à formação de partículas. Se a solução diluída não for imediatamente utilizada, esta poderá ser conservada à temperatura ambiente até 4 horas, incluindo preparação e perfusão, ou no frigorífico entre 2 °C e 8 °C até 24 horas. Proteger da luz. Não congelar.[1]

Armazenamento	Reconstituição	Diluição	Administração	Eliminação
<p>ESTABILIDADE 4 anos - 2 a 8 °C Não congelar</p>	<ul style="list-style-type: none"> 5 mL APPI Rodar cuidadosamente o frasco; não agitar Inspecionar para partículas e descoloração <p>Conc. final = 20 mg/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> 100 mL Glucose 5% (Não usar NaCl 0,9% - formação de partículas) Inverter cuidadosamente o saco; não agitar Proteger da luz Eliminar fármaco não utilizado 	<ul style="list-style-type: none"> Perfusão IV <ul style="list-style-type: none"> Inicial - 90 min Seguintes - 30 min Se sintomas relacionados com perfusão - diminuir velocidade ou interromper Não misturar com outros medicamentos ou administrar outros medicamentos na mesma linha 	Resíduos do grupo IV
	<p>ESTABILIDADE FÍSICA E QUÍMICA 48h - 2 a 8 °C Não congelar</p> <p>(Do ponto de vista microbiológico, utilizar imediatamente)</p>	<p>ESTABILIDADE Utilização imediata ou</p> <p>24h - 2 a 8 °C ou</p> <p>4h - temperatura ambiente</p> <p>Não congelar Proteger da luz</p>		

Figura 6 Circuito do medicamento para o trastuzumab deruxtecano.[1] Abreviaturas: APPI, água para preparação de injetáveis; Conc., concentração; IV, intravenoso; NaCl 0,9%, soro fisiológico.

Transporte

Na ausência de estudos, não se recomenda a utilização de sistemas pneumáticos de tubos para o transporte do T-DXd, uma vez que o fármaco reconstituído ou a solução preparada não devem ser agitados e as vibrações devem ser minimizadas durante todo o processo, incluindo o transporte.[25]

Administração

A dose inicial deve ser administrada na forma de uma perfusão intravenosa de 90 minutos. Se a perfusão anterior foi bem tolerada, as doses subsequentes de T-DXd podem ser administradas na forma de perfusões de 30 minutos (Figura 7).[1] Não existe tempo de vigilância recomendado, em qualquer administração.[1] Em caso de reação de hipersensibilidade ou anafilaxia, recomenda-se seguir as normas adotadas em cada Instituição.[26]



Figura 7 Modo de administração do trastuzumab deruxtecano. Adaptado de [1].

A velocidade da perfusão de T-DXd deve ser diminuída ou interrompida se o doente desenvolver sintomas relacionados com a perfusão. Recomenda-se a descontinuação permanente do T-DXd no caso de reações graves à perfusão.[1]

Extravasamento

O T-DXd é um citotóxico não vesicante, irritante, que pode causar inflamação ou descamação da pele, mas não é provável que cause morte tecidual.[27] Em caso de extravasamento, devem ser seguidos os passos descritos na Figura 8.[27]

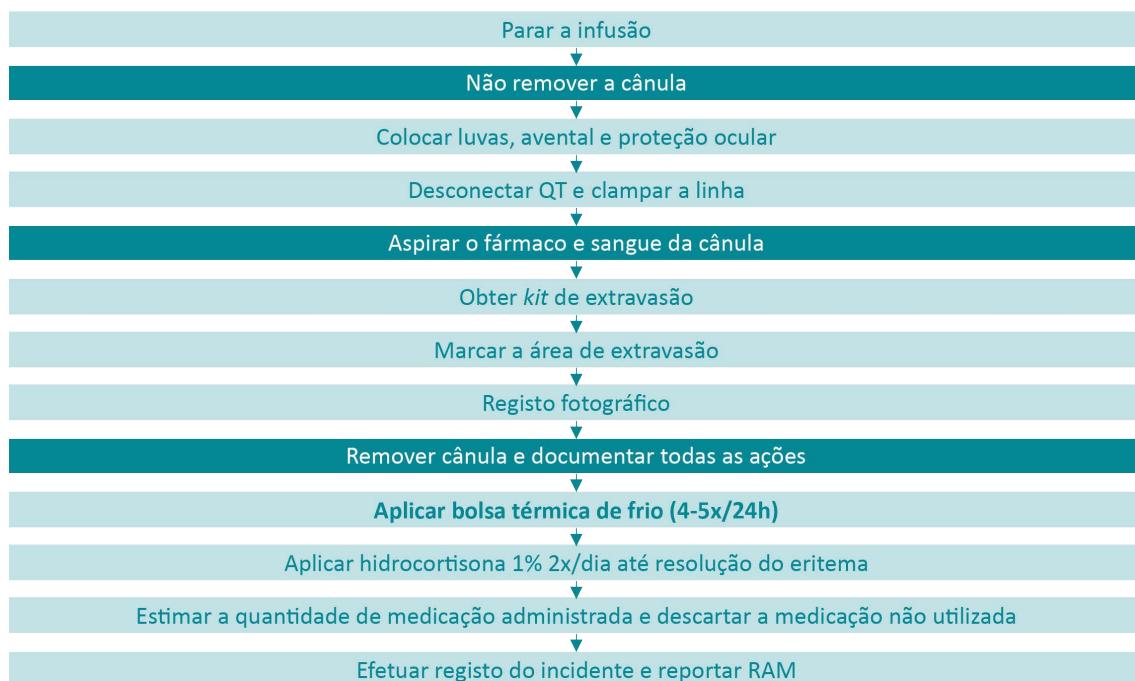


Figura 8 Medidas a aplicar no caso de extravasamento com trastuzumab deruxtecano. Abreviaturas: QT, quimioterapia; RAM, Reação Adversa ao Medicamento. Adaptado de Robertson, D. et al. 2022.[27]

Atraso ou Omissão de Dose

No caso de atraso ou omissão de uma dose planeada, o T-DXd deve ser administrado logo que possível, sem aguardar até ao ciclo planeado seguinte. O esquema de administração deverá ser ajustado de maneira a manter um intervalo de 3 semanas entre as doses. A perfusão deve ser administrada na dose e na velocidade que o doente tolerou mais recente.[1]

Pré-Medicação

O T-DXd é considerado altamente emetogénico. Antes de cada dose de T-DXd, os doentes devem ser pré-medicados com um esquema de associação de três medicamentos (p. ex., dexametasona e um antagonista do recetor da serotonina (5-HT3) e um antagonista do recetor da neurocinina-1 (NK1), conforme indicado) para a prevenção de náuseas e vômitos induzidos pelo tratamento.[1, 28] A profilaxia com fármacos antieméticos deve ser otimizada individualmente.

Modificações da Dose

O tratamento das reações adversas pode exigir a interrupção temporária, redução de dose ou descontinuação do tratamento com T-DXd, de acordo com as normas de orientação apresentadas na Tabela 1. A dose de T-DXd não deve ser novamente aumentada após ter sido efetuada uma redução da dose.[1]

Esquema para redução de dose	Cancro da mama e CPNPC	Cancro gástrico
Dose inicial recomendada	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg
Primeira redução de dose	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg
Segunda redução de dose	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg
Necessidade de redução adicional de dose	Descontinuar o tratamento	Descontinuar o tratamento

Tabela 1 Esquema para redução da dose de trastuzumab deruxtecano no tratamento do cancro da mama, do cancro gástrico e do cancro do pulmão de não pequenas células.[1] Abreviaturas: CPNPC, Cancro do pulmão de não pequenas células.

Interações Medicamentosas

Estudos *in vitro* indicam que o T-DXd não inibe as principais enzimas do citocromo P450 (CYP450), incluindo CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A. Também indicam que o T-DXd não inibe os transportadores de anões orgânicos (OAT), incluindo OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, polipeptídeo transportador de anões orgânicos (OATP) OAT1, OATP1B3 e glicoproteína P (gp-P). Não são necessários ajustes posológicos durante a coadministração de T-DXd com inibidores do CYP3A, ou dos transportadores OATP1B ou gp-P.[1]

Perfil de Segurança

As reações adversas mais frequentes foram[1]:

Reação adversa	T-DXd 5,4 mg/kg		T-DXd 6,4 mg/kg	
	Total	Grau ^a 3 ou 4 ^b	Total	Grau ^a 3 ou 4 ^c
Náuseas	75,0%	5,9%	72,2%	5,8%
Fadiga	57,3%	8,4%	58,4%	8,4%
Vómitos	42,1%	2,7%	40,1%	2,4%
Alopecia	37,6%		35,4%	
Neutropenia	35,2%	17,0%	43,5%	28,7%
Obstipação	35,0%		32,3%	
Anemia	34,4%	9,5%	44,7%	22,6%
Diminuição do apetite	33,1%	1,7%	53,5%	7,8%
Diarreia	28,8%	2,0%	35,9%	2,2%
Aumento das transaminases	26,5%	3,6%	24,2%	4,3%
Dor musculoesquelética	26,2%			
Trombocitopenia	24,5%	5,0%	30,8%	9,1%
Leucopenia	23,7%	6,8%	29,3%	13,3%
Linfopenia		4,8%		6,9%
Hipocaliemia		3,8%		4,3%
Pneumonia		1,4%		3,1%
Diminuição da fração de ejeção		1,1%		1,2%
Neutropenia febril				2,8%
Peso diminuído				1,9%
Aumento da fosfatase alcalina no sangue				1,6%
Doença pulmonar intersticial (DPI) ^d				1,5%
Dispneia				1,2%
Aumento da bilirrubina no sangue				1,2

Tabela 2 Reações adversas mais frequentes para o T-DXd.[1] Abreviaturas: DPI, Doença Pulmonar Intersticial. ^aOs graus de toxicidade são definidos em conformidade com os critérios *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* versão 5.0 (NCI-CTCAE v.5.0). ^bOcorreram reações adversas de Grau 5 em 1,4% dos doentes, incluindo Doença Pulmonar Intersticial (DPI) (1,0%). ^cOcorreram reações adversas de Grau 5 em 2,7% dos doentes, incluindo DPI (2,1%). ^dA DPI/pneumonite é considerada um evento adverso de especial interesse. Numa meta-análise incluindo um total 1970 doentes de 15 ensaios clínicos em cancro da mama, a DPI foi observada em 11,7% dos doentes (222; IC 95%: 9,1% - 15,0%). A maioria dos casos de DPI foram de grau 1 ou 2 (80,2%; 174/217 doentes). Observou-se DPI de Grau 3 ou 4 em 29 doentes (13,4%) e de grau 5 em 14 doentes (6,4%).[29]

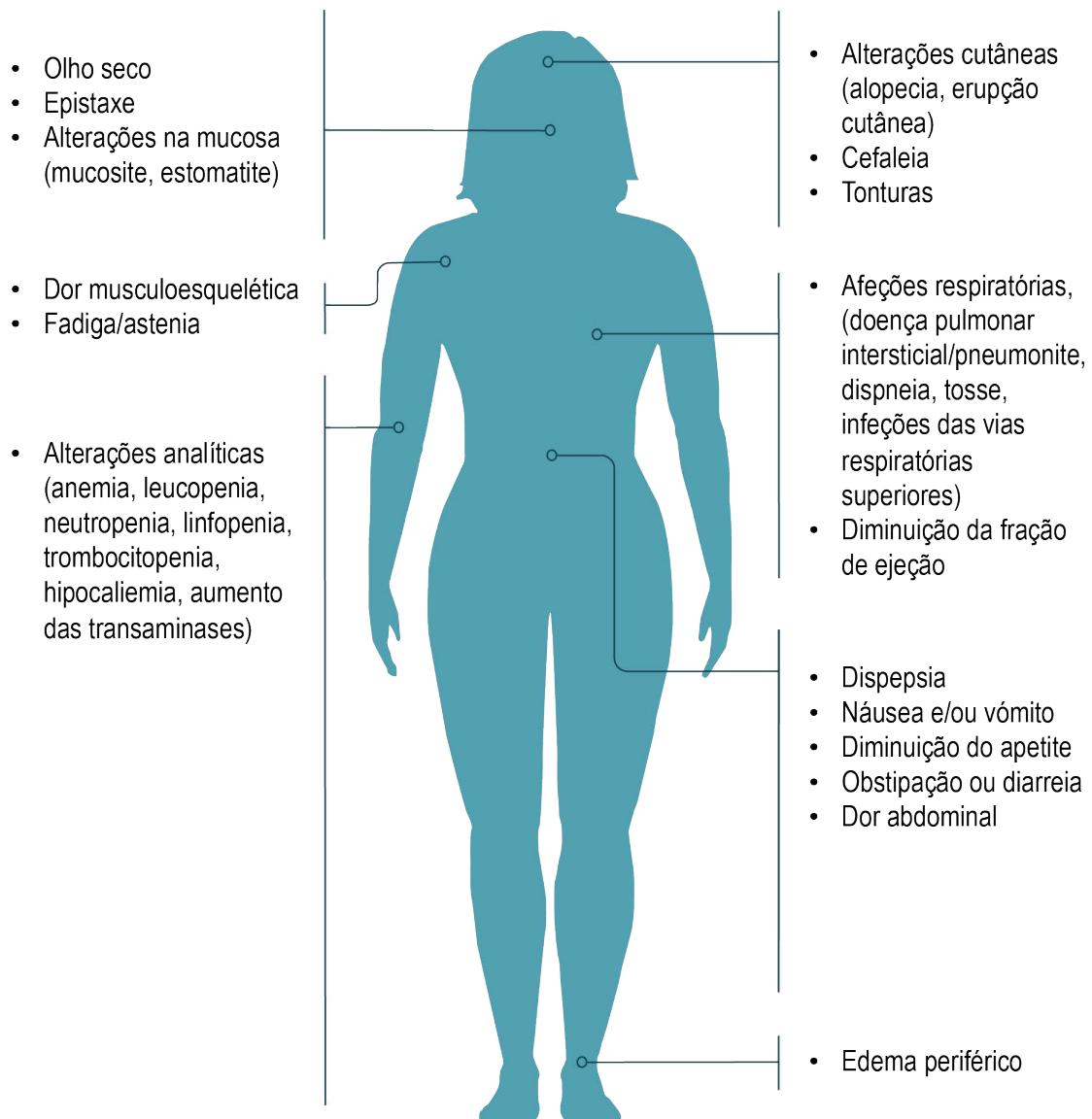


Figura 9 Sinais e sintomas de potenciais reações adversas muito frequentes com trastuzumab deruxtecano (podem afetar mais de 1 em 10 doentes). Adaptado de [1, 29].

Farmacovigilância Ativa

Tratando-se de um medicamento com monitorização adicional, deverá ser implementado um programa de farmacovigilância ativa para monitorização dos efeitos secundários associados à utilização do mesmo.[1]

Gestão de Toxicidades

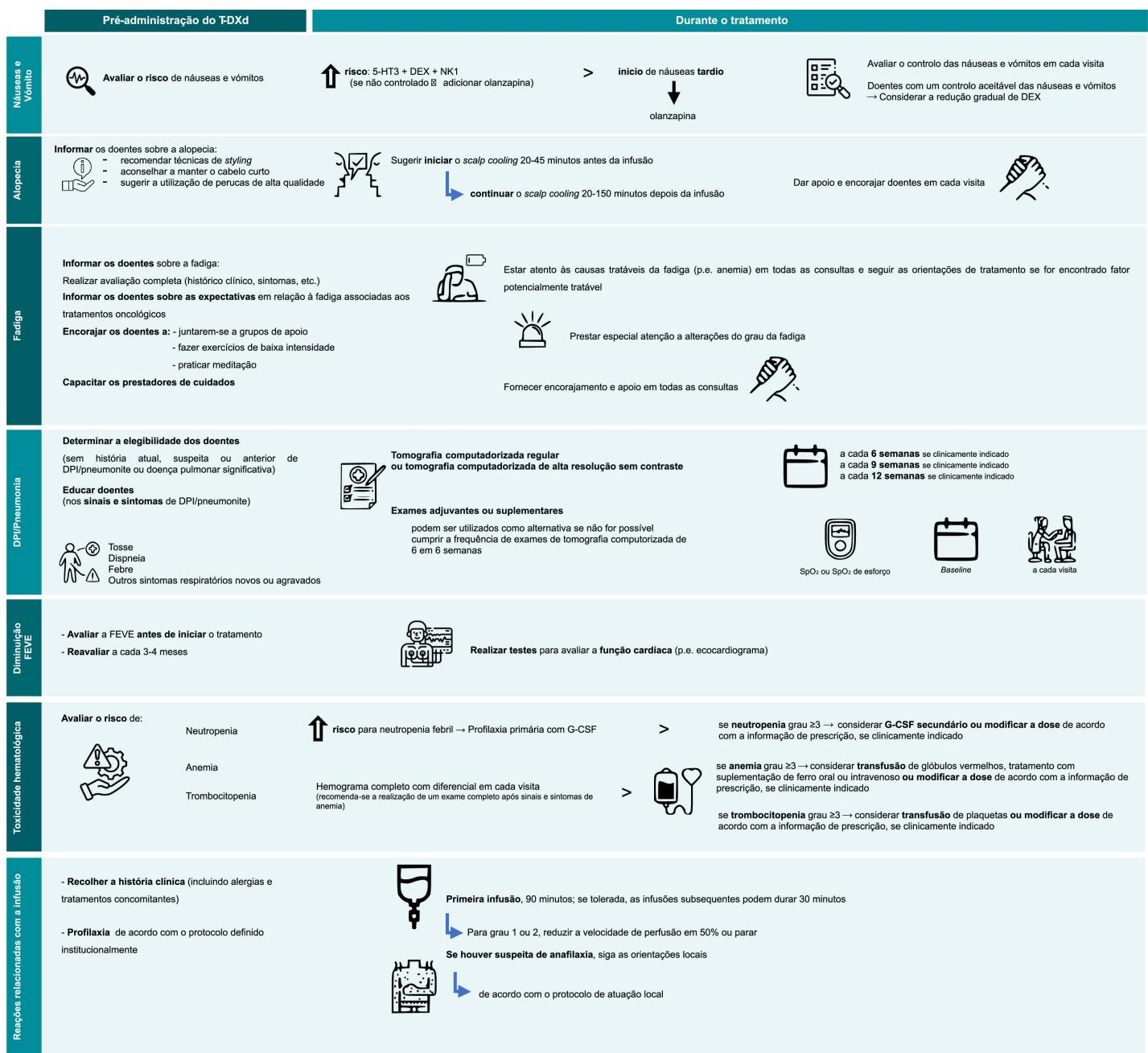


Figura 10 Gestão de Toxicidades. Adaptado de [11, 26, 29]. Abreviaturas: 5-HT3, 5-hidroxitriptamina tipo 3; DPI, doença pulmonar intersticial; DEX, dexametasona; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; G-CSF, fator estimulador de colónias de granulócitos, do inglês, *granulocyte colony stimulating factor*; NK1, neurocinina-1; SpO₂, saturação periférica de oxigénio; T-DXd, trastuzumab deruxtecano.

Acesso ao Medicamento

Processo de Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS) em Portugal

O processo de avaliação de tecnologias de saúde é um processo pluridisciplinar que envolve as seguintes etapas [30]:



Figura 11 Processo de Avaliação de Tecnologias de Saúde em Portugal.[30] # A avaliação Farmacoterapêutica para novos medicamentos oncológicos passou a ser feita a nível centralizado entre os vários membros da União Europeia, a 12 de janeiro de 2025.[31] Abreviaturas: PICO, (População, Intervenção, Comparador e Outcome).

Mais informação sobre as várias etapas do processo de ATS são descritas no Apêndice II.

Está prevista a celebração de contratos, obrigatórios no caso de processos de avaliação prévia, os quais definem as condições de utilização e as indicações terapêuticas para as quais o medicamento pode ser utilizado.[30]

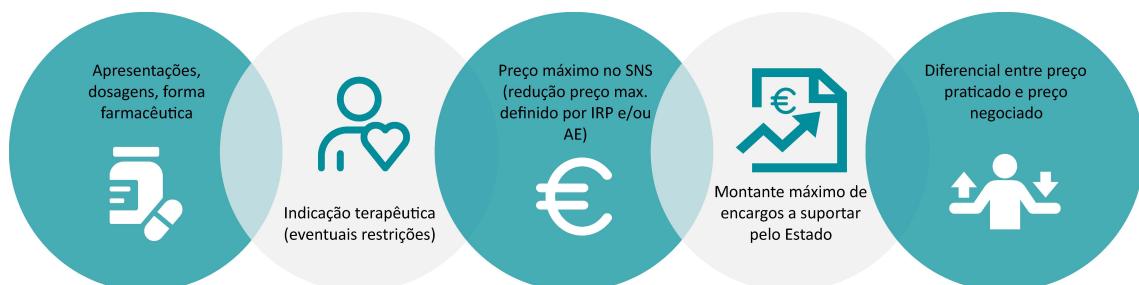


Figura 12 Elementos geralmente presentes nos contratos de avaliação prévia.[30] Abreviaturas: AE, Avaliação Económica; IRP, Sistema de Preços de Referência, do inglês *International reference pricing*; SNS, Serviço Nacional de Saúde.

Acesso Antes do Financiamento: Autorizações de Utilização Excepcional (AUE)

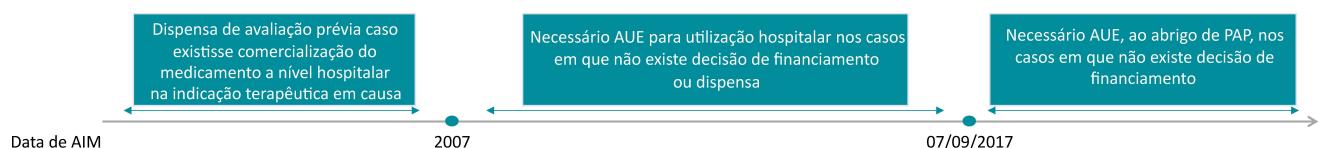


Figura 13 Evolução da Regulamentação em Portugal no que diz respeito ao acesso antes do financiamento.[32, 33] Abreviaturas: AUE, Autorização de Utilização Excepcional; PAP, Programa de Acesso Precoce.

Para todos os medicamentos ou indicações terapêuticas aprovadas depois da publicação do Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro, é necessário que um Programa de Acesso Precoce (PAP) esteja em vigor para que as AUE possam ser avaliadas.[32] O PAP permite a existência de um período de gratuitidade em que as AUE são suportadas pelas empresas.[32]

Critérios para abertura do PAP:

- Ausência de alternativa terapêutica;
- Doente em risco imediato de vida (ou de sofrer complicações graves).

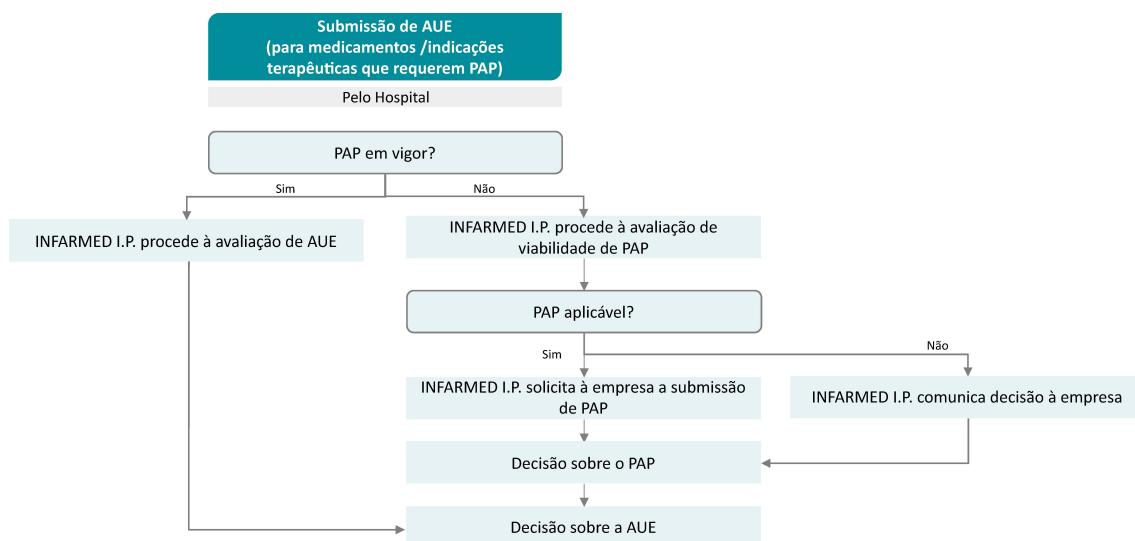


Figura 14 Fluxograma para submissão de pedido de AUE ao abrigo de PAP. Abreviaturas: AUE, Autorização de Utilização Excepcional; PAP, Programa de Acesso Precoce.

Consulta de decisão sobre os PAP em:

<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos>

Cronograma T-DXd

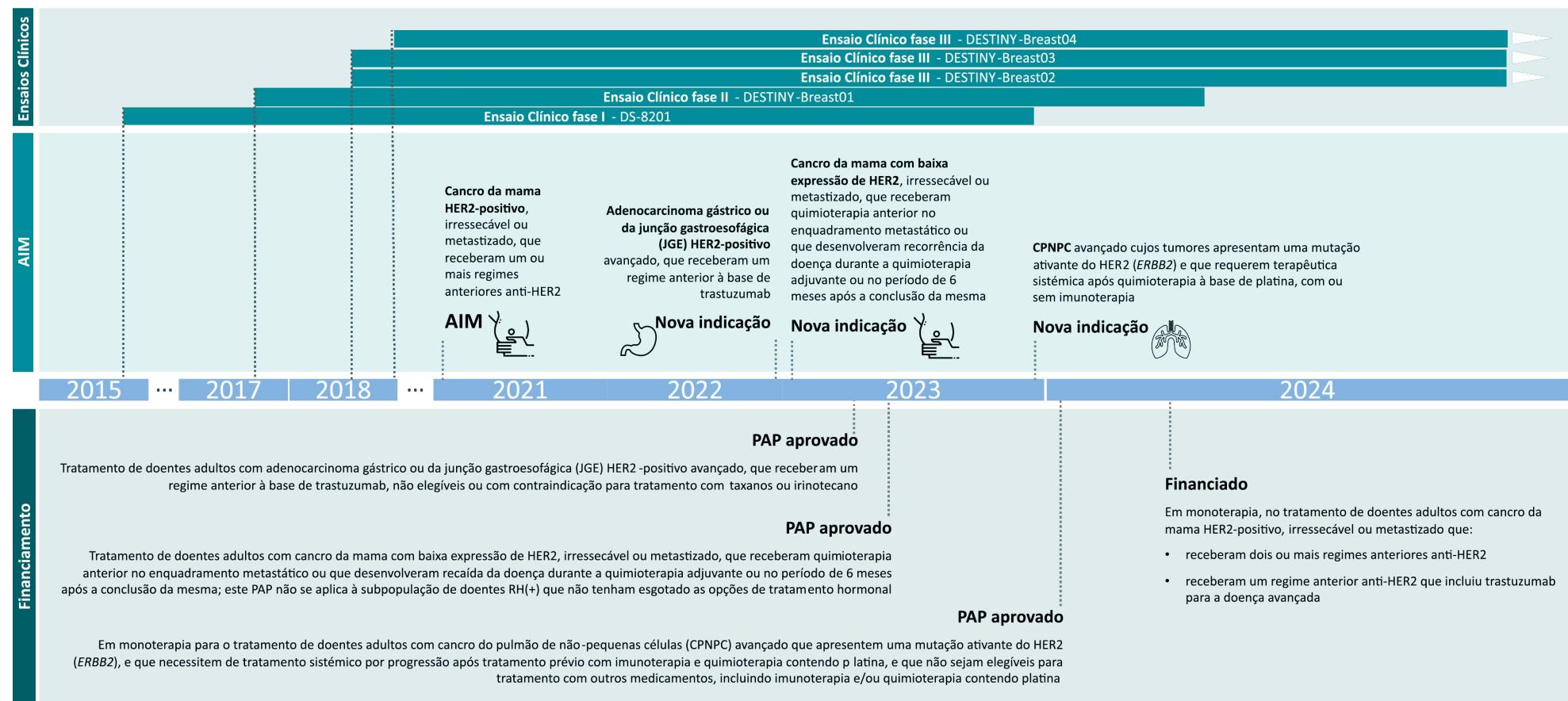


Figura 15 Ciclo de vida do trastuzumab deruxtecan a 31 de dezembro de 2024.[1, 34-36]. Abreviaturas: AIM, Autorização de Introdução no Mercado; AUE, Autorização de Utilização Excepcional; CPNPC, Cancro do pulmão de não pequenas células; HER2, Recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2, do inglês *Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*; JGE, Junção Gastroesofágica; PAP, Programa de Acesso Precoce; RH(+), Recetor Hormonal positivo.

Glossário

Endpoints: um evento ou resultado que pode ser medido objetivamente para determinar se a intervenção estudada é benéfica. Os *endpoints* de um ensaio clínico estão por norma incluídos nos objetivos do estudo. Alguns exemplos de *endpoints* são a sobrevivência global, a sobrevivência livre de progressão, a melhoria da qualidade de vida e a taxa objetiva de resposta.[37]

Ensaios clínicos: estudos realizados para investigar a segurança ou eficácia de um medicamento. Para medicamentos de uso humano, estes estudos são realizados em voluntários humanos.[38] Dividem-se em 4 fases:[39]

- Fase I – para avaliação de segurança, num grupo de pessoas pequeno e saudável;
- Fase II – para avaliação de segurança e eficácia potencial, num grupo pequeno de pessoas (maior que Fase I);
- Fase III – para confirmação de eficácia e avaliação de segurança (com estimativa de incidência de efeitos adversos), num grupo alargado e diversificado de pessoas;
- Fase IV – estudos observacionais, pós autorização de introdução no mercado, para identificar reações adversas menos frequentes, avaliar custos e/ou efetividade em populações, doses ou indicações semelhantes ou marcadamente diferentes dos estudos de Fase III.

Utilização off-label: utilização de um medicamento em situações não concordantes com os termos de autorização de introdução no mercado em vigor no país em que o medicamento é utilizado, por ex. para uma indicação não aprovada ou num grupo etário, dosagem ou via de administração não aprovados.[38, 40]

Abreviaturas

5-HT3 – 5-hidroxitriptamina tipo 3

ADC – Conjugado anticorpo-fármaco

AE – Avaliação económica

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AIM – Autorização de introdução no mercado

APFH – Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares

APPI – Água para preparações de injetáveis

ASCO – *American Society of Clinical Oncology*

ATS – Avaliação de tecnologias de saúde

AUE – Autorizações de utilização excepcional

CAP – *College of American Pathologists*

Conc. – Concentração

CPNPC – Cancro do pulmão de não pequenas células

DEX – Dexametasona

DPI – Doença pulmonar intersticial

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FH – Farmacêuticos Hospitalares

G-CSF – Fator estimulador de colónias de granulócitos, do inglês, *granulocyte colony stimulating factor*

Gp-P – Glicoproteína P

HER – Recetor do fator de crescimento epidérmico humano, do inglês *Human Epidermal growth factor Receptor*

HER1 ou EGFR – Recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 1, do inglês *Human Epidermal growth factor Receptor-type 1*

HER2 – Recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2, do inglês *Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*

HER3 – Recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 3, do inglês *Human Epidermal growth factor Receptor-type 3*

HER4 – Recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 4, do inglês *Human Epidermal growth factor Receptor-type 4*

HR – Taxa de risco, do inglês *hazard ratio*

IF – Indústria Farmacêutica

IgG – Imunoglobulina G

IHC – Imuno-histoquímica

INFARMED I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

IRP – Sistema de preços de referência, do inglês *International reference pricing*

ISH – Hibridização "in situ"

IV – Intravenoso

JGE – Junção gastroesofágica

NaCl 0,9% – Soro fisiológico

NK1 – neuroquinina-1

OAT – Transportadores de aníões orgânicos

OATP – Polipeptídeo transportador de aníões orgânicos

PAP – Programa de acesso precoce

PES – Polietersulfona

PICO – População, Intervenção, Comparador e Outcome

PIK3CA – Fosfatidilinositol 3-cinase

PS – Polissulfona

Q3W – A cada três semanas

QT – Quimioterapia

RAM – Reação adversa ao medicamento

RH – Recetores hormonais

RH- – Recetor hormonal negativo

RH+ – Recetor hormonal positivo

SF – Soro Fisiológico

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SpO2 – Saturação periférica de oxigénio

T-DXd – Trastuzumab deruxtecano

TK – Tirosina quinase

Referências

- [1] EMA, "Enhertu, INN-trastuzumab deruxtecan - Resumo das Características do Medicamento," 2024.
- [2] D. F. Hayes, "HER2 and Breast Cancer — A Phenomenal Success Story," (in English), *The New England Journal of Medicine*, vol. 381, no. 13, pp. 1284-1286, 2019 Sep 26 2019, doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1909386>.
- [3] C. Marchiò, L. Annaratone, A. Marques, L. Casorzo, E. Berrino, and A. Sapino, "Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond," (in eng), *Semin Cancer Biol*, vol. 72, pp. 123-135, Jul 2021, doi: 10.1016/j.semancer.2020.02.016.
- [4] I. Rubin and Y. Yarden, "The basic biology of HER2," *Annals of Oncology*, vol. 12, pp. S3-S8, 2001, doi: 10.1093/annonc/12.suppl_1.S3.
- [5] N. Iqbal and N. Iqbal, "Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications," (in eng), *Mol Biol Int*, vol. 2014, p. 852748, 2014, doi: 10.1155/2014/852748.
- [6] M. D. S. Lokuhetty *et al.*, "Prognostic value of the androgen receptor in addition to the established hormone receptors and HER2 status for predicting survival in women with early breast cancer," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 11, 2020, doi: 10.1002/14651858.CD013784.
- [7] A. Kulukian *et al.*, "Preclinical Activity of HER2-Selective Tyrosine Kinase Inhibitor Tucatinib as a Single Agent or in Combination with Trastuzumab or Docetaxel in Solid Tumor Models," (in eng), *Mol Cancer Ther*, vol. 19, no. 4, pp. 976-987, Apr 2020, doi: 10.1158/1535-7163.Mct-19-0873.
- [8] S. Vranić, S. Bešlija, and Z. Gatalica, "Targeting HER2 expression in cancer: New drugs and new indications," *Bosn J Basic Med Sci*, vol. 21, no. 1, pp. 1-4, 02/01 2021, doi: 10.17305/bjbms.2020.4908.
- [9] O. Do-Youn and B. Yung-Jue, "HER2-targeted therapies — a role beyond breast cancer," (in English), *Nature Reviews. Clinical Oncology*, vol. 17, no. 1, pp. 33-48, Jan 2020 2020, doi: <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0268-3>.
- [10] F. Schettini *et al.*, "Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer," *npj Breast Cancer*, vol. 7, no. 1, p. 1, 2021/01/04 2021, doi: 10.1038/s41523-020-00208-2.
- [11] J. W. Y. Chiu *et al.*, "Clinical Guidance on the Monitoring and Management of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)-Related Adverse Events: Insights from an Asia-Pacific Multidisciplinary Panel," *Drug Safety*, vol. 46, no. 10, pp. 927-949, 2023/10/01 2023, doi: 10.1007/s40264-023-01328-x.
- [12] M. Ivanova *et al.*, "Standardized pathology report for HER2 testing in compliance with 2023 ASCO/CAP updates and 2023 ESMO consensus statements on HER2-low breast cancer," *Virchows Archiv*, vol. 484, no. 1, pp. 3-14, 2024/01/01 2024, doi: 10.1007/s00428-023-03656-w.
- [13] S. Modi *et al.*, "Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer," *New England Journal of Medicine*, vol. 387, no. 1, pp. 9-20, 2022/07/06 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2203690.
- [14] A. Indini, E. Rijavec, and F. Grossi, "Trastuzumab Deruxtecan: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors," (in eng), *Int J Mol Sci*, vol. 22, no. 9, Apr 30 2021, doi: 10.3390/ijms22094774.
- [15] M. Martín *et al.*, "Trastuzumab deruxtecan in breast cancer," *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 198, p. 104355, 2024/06/01/ 2024, doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104355>.
- [16] Y. Ogitani *et al.*, "DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1," (in eng), *Clin Cancer Res*, vol. 22, no. 20, pp. 5097-5108, Oct 15 2016, doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-15-2822.
- [17] T. Nakada, K. Sugihara, T. Jikoh, Y. Abe, and T. Agatsuma, "The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy," (in eng), *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, vol. 67, no. 3, pp. 173-185, 2019, doi: 10.1248/cpb.c18-00744.

- [18] Z. Xu *et al.*, "Novel HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugates of Trastuzumab Beyond T-DM1 in Breast Cancer: Trastuzumab Deruxtecan(DS-8201a) and (Vic-)Trastuzumab Duocarmazine (SYD985)," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 183, p. 111682, 2019/12/01/ 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111682>.
- [19] S. Mitani and H. Kawakami, "Emerging Targeted Therapies for HER2 Positive Gastric Cancer That Can Overcome Trastuzumab Resistance," *Cancers*, vol. 12, no. 2, doi: 10.3390/cancers12020400.
- [20] A. H. Boekhout, J. H. Beijnen, and J. H. Schellens, "Trastuzumab," (in eng), *Oncologist*, vol. 16, no. 6, pp. 800-10, 2011, doi: 10.1634/theoncologist.2010-0035.
- [21] Y. Nagai, M. Oitate, H. Shiozawa, and O. Ando, "Comprehensive preclinical pharmacokinetic evaluations of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in cynomolgus monkeys," *Xenobiotica*, vol. 49, no. 9, pp. 1086-1096, 2019/09/02 2019, doi: 10.1080/00498254.2018.1531158.
- [22] PubChem. "National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for, Trastuzumab Deruxtecan." <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Trastuzumab-Deruxtecan> (accessed Nov., 2024).
- [23] T. Doi *et al.*, "Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study," (in eng), *Lancet Oncol*, vol. 18, no. 11, pp. 1512-1522, Nov 2017, doi: 10.1016/s1470-2045(17)30604-6.
- [24] K. Shitara, E. Baba, K. Fujitani, E. Oki, S. Fujii, and K. Yamaguchi, "Discovery and development of trastuzumab deruxtecan and safety management for patients with HER2-positive gastric cancer," (in eng), *Gastric Cancer*, vol. 24, no. 4, pp. 780-789, Jul 2021, doi: 10.1007/s10120-021-01196-3.
- [25] "Addendum to Dose Preparation Instructions - Compound: DS-8201a," *Daiichi Sankyo, Inc.*, 16 Abril 2024 2024.
- [26] H. S. Rugo, G. Bianchini, J. Cortes, J. W. Henning, and M. Untch, "Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer," (in eng), *ESMO Open*, vol. 7, no. 4, p. 100553, Aug 2022, doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100553.
- [27] D. Robertson, "Guidelines for the Management of Suspected Extravasation of Intravenous Anti-cancer medication" *Salisbury NHS Foundation Trust - Clinical Chemotherapy Group (HOP)*, 2022. [Online]. Available: <https://mq.salisbury.nhs.uk/media/3075/extravasation-2022-pdf.pdf>.
- [28] *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Antiemesis*, Version 2.2024 - September 27, 2024.
- [29] A. P. Amorim *et al.*, "Utilização e gestão do Trastuzumab Deruxtecano na pessoa com cancro de mama: recomendações," *Onco.News*, no. 49, p. e0264, 10/23 2024, doi: 10.31877/on.2024.49.05.
- [30] "Avaliação terapêutica e económica." INFARMED, I.P. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnologias-de-saude> (accessed Nov. , 2024).
- [31] *REGULAMENTO (UE) 2021/2282 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 15 de dezembro de 2021 relativo à avaliação das tecnologias da saúde e que altera a Diretiva 2011/24/UE*
- [32] Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro, D. d. República, 2017.
- [33] Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro D. d. República.
- [34] "ClinicalTrials.gov." <https://clinicaltrials.gov/> (accessed Nov., 2024).
- [35] EMA. "Enhertu - trastuzumab deruxtecan." <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu> (accessed Nov., 2024).
- [36] "Lista dos PAP (Programa de acesso precoce a medicamentos)." INFARMED, I.P. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos> (accessed Nov. , 2024).
- [37] NCI. "NCI Dictionary of Cancer Terms." <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms> (accessed Nov., 2024).
- [38] EMA. "Glossary - Regulatory terms." <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/glossaries/glossary-regulatory-terms> (accessed Nov., 2024).
- [39] C. A. Umscheid, D. J. Margolis, and C. E. Grossman, "Key concepts of clinical trials: a narrative review," (in eng), *Postgrad Med*, vol. 123, no. 5, pp. 194-204, Sep 2011, doi: 10.3810/pgm.2011.09.2475.

- [40] EMA, "Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Annex I (Rev 5)." [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-5_en.pdf.
- [41] K. Tamura *et al.*, "Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study," *The Lancet Oncology*, vol. 20, no. 6, pp. 816-826, 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30097-X.
- [42] S. Modi *et al.*, "Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer," *New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 7, pp. 610-621, 2020/02/13 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1914510.
- [43] F. André *et al.*, "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," (in eng), *Lancet*, vol. 401, no. 10390, pp. 1773-1785, May 27 2023, doi: 10.1016/s0140-6736(23)00725-0.
- [44] J. Cortés *et al.*, "Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer," *New England Journal of Medicine*, vol. 386, no. 12, pp. 1143-1154, 2022, doi: doi:10.1056/NEJMoa2115022.
- [45] S. Modi *et al.*, "Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer." *New England Journal of Medicine*, vol. 387, no. 1, pp. 9-20, 2022, doi: doi:10.1056/NEJMoa2203690.
- [46] *Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SINATS): Criar o Futuro*. INFARMED, I.P.: INFARMED, I.P., 2015.
- [47] J. Vinhas *et al.*, "Metodologia de avaliação farmacoterapêutica, Versão 3.0. Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde," *INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., Lisboa*, 2022.
- [48] Portaria n.º 391/2019, de 30 de outubro, D. d. República, 2019.
- [49] Deliberação n.º 80/CD/2017 - Programa de acesso precoce a medicamentos (PAP) para uso humano sem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal Infarmed.

Apêndice I – Revisão de Dados de Eficácia

Estudo [ClinicalTrials.gov ID]	Fase	População	Tratamento	Objetivo(s) primário(s)	Objetivo(s) secundário(s)
DS8201-A-J101 [NCT02564900][41] 2015-09-01 a 2023-12-22	I	115 doentes com cancro de mama HER2 positivo, previamente tratados (mediana de sete linhas)	T-DXd 5,4 mg/kg (n=49) ou T-DXd 6,4 mg/kg (n=66)	Taxa de resposta objetiva: 59,5% (IC 95%, 49,7 – 68,7)	Taxa de controlo de doença: 93,7% (IC 95%, 87,4 – 97,4)
DESTINY-Breast01 [NCT03248492][42] 2017-08-25 a 2024-05-06	II	184 doentes com cancro da mama HER2 positivo, irressecável e/ou metastizado, que tinham recebido dois ou mais regimes anteriores anti-HER2, incluindo trastuzumab emtansina (100%), trastuzumab (100%) e pertuzumab (65,8%)	T-DXd 5,4 mg/kg (n=184)	Taxa de resposta objetiva: 60,9% (IC 95%, 53,4 – 68,0)	Duração de resposta: 14,8 meses (IC 95%, 13,8 – 16,9) Sobrevivência livre de progressão: 16,4 meses (IC 95%, 12,7 – NA)
DESTINY-Breast02 [NCT03523585][43] 2018-08-01 a 2025-07-31	III	608 doentes com cancro da mama HER2 positivo, irressecável ou metastizado, resistentes ou refratários à terapêutica anterior com T-DM1	T-DXd 5,4 mg/kg (n=406) vs. Tratamento à escolha do investigador ¹ (n=202)	Sobrevivência livre de progressão: 17,8 meses (IC 95%, 14,3 – 20,8) vs. 6,9 meses (IC 95%, 5,5 – 8,4) Taxa de resposta objetiva: 70% (IC 95%, 65,0 – 74,1) vs. 29% (IC 95%, 23,0 – 36,0)	Sobrevivência global: 39,2 meses (IC 95%, 32,7 – NA) vs. 26,5 meses (IC 95%, 21,0 – NA)
DESTINY-Breast03 [NCT03529110][44] 2018-08-09 a 2025-06-01	III	524 doentes com cancro da mama HER2 positivo, irressecável ou metastizado, que receberam terapêutica anterior com trastuzumab e um taxano para a doença metastática, ou que desenvolveram recorrência da doença durante ou no período de 6 meses após terem concluído a terapêutica adjuvante	T-DXd 5,4 mg/kg (n=261) vs. T-DM1 3,6 mg/kg (n=263)	Doentes vivos sem progressão de doença aos 12 meses: 75,8% (IC 95%, 69,8 – 80,7) vs. 34,1% (IC 95%, 27,7 – 40,5)	Sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador: 25,1 meses vs. 7,2 meses (HR: 0,26; IC 95%, 0,20 – 0,35; P<0,001) Taxa de resposta objetiva: 79,7% (IC 95%, 74,3 – 84,4) vs. 34,2% (IC 95%, 28,5 – 40,3)
DESTINY-Breast04 [NCT03734029][45] 2018-12-27 a 2025-10-01	III	557 doentes adultos com cancro da mama com baixa expressão de HER2, irressecável ou metastizado, previamente tratados (mediana de 3 linhas) divididos em 2 coortes: - 494 doentes RH+ - 63 doentes RH-	T-DXd 5,4 mg/kg (n=331 RH+; n=40 RH-) vs. Tratamento à escolha do investigador ² (n= 163 RH+; n= 18 RH-)	Sobrevivência livre de progressão no subgrupo RH+: 10,1 meses (IC 95%, 9,5 – 11,5) vs. 5,4 meses (IC 95%, 4,4 – 7,1)	Sobrevivência livre de progressão na população global: 9,9 meses (IC 95%, 9,0 – 11,3) vs. 5,1 meses (IC 95%, 4,2 – 6,8) Sobrevivência global na população global: 23,4 meses (IC 95%, 20,0 – 24,8) vs. 16,8 meses (IC 95%, 14,5 – 20,0) Sobrevivência global no subgrupo RH+: 23,9 meses (IC 95%, 20,8 – 24,8) vs. 17,5 meses (IC 95%, 15,2 – 22,4)

Tabela 3 Revisão de Dados de Eficácia.[41-45] A sobrevivência global, a sobrevivência livre de progressão, assim como a duração de resposta são apresentados sob a forma de mediana. Abreviaturas: IC, intervalo de confiança; HR, taxa de risco, do inglês *hazard ratio*; HER2, recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano, do inglês *Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*; T-DXd, trastuzumab deruxtecano; RH+, recetores hormonais positivos; RH-, recetores hormonais negativos; T-DM1, trastuzumab emtansina; NA, não atingida. ¹Capecitabina + trastuzumab, capecitabina + lapatinib. ²Capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel, ou nab-paclitaxel.

Apêndice II – Acesso ao Medicamento

Autorização de Introdução no Mercado (AIM)

A obtenção da autorização de introdução no mercado é um processo determinante para que um medicamento possa ser comercializado. Particularmente para medicamentos oncológicos, esta autorização baseia-se num procedimento de avaliação centralizado, da responsabilidade da Agência Europeia de Medicamentos e determina a possibilidade de comercialização em todos os Estados membros da União Europeia. O objetivo desta avaliação é determinar a relação benefício-risco e verificar que o medicamento garante a qualidade, a segurança e a eficácia na indicação terapêutica em questão.[46]

Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS ou HTA)

A comercialização efetiva do medicamento está frequentemente dependente de um processo de avaliação posterior designado de avaliação de tecnologias de saúde (*health technology assessment* – HTA, na sigla em inglês). Este processo tem como objetivo apoiar a decisão de utilização e financiamento das tecnologias de saúde, nomeadamente os medicamentos e dispositivos médicos, no Serviço Nacional de Saúde (SNS) e baseia-se em critérios de efetividade relativa, *i.e.*, qual a mais-valia terapêutica desse medicamento relativamente às alternativas existentes, e respetiva avaliação económica.[46]

A avaliação de tecnologias de saúde é um processo pluridisciplinar que envolve as seguintes etapas[30]:



Figura 11 Processo de Avaliação de Tecnologias de Saúde em Portugal.[30] # A avaliação Farmacoterapêutica para novos medicamentos oncológicos passou a ser feita a nível centralizado entre os vários membros da União Europeia, a 12 de janeiro de 2025.[31] Abreviaturas: PICO, (População, Intervenção, Comparador e Outcome).

Comparticipação e Avaliação Prévia

Comparticipação e avaliação prévia: nomes diferentes mas processo de avaliação comum. A avaliação económica foi integrada no processo de comparticipação de medicamentos pelo Estado em 1998. A partir de 2007, este processo de avaliação passou a ser aplicado também aos medicamentos previamente à sua aquisição pelos hospitais do Serviço Nacional de Saúde - avaliação prévia.[46]

Ambos os termos se referem, assim, a processos de avaliação de tecnologias de saúde que visam o financiamento do Estado na aquisição de medicamentos (100% no caso de medicamentos alvo de avaliação prévia para utilização hospitalar ou uma percentagem do preço, dependente da classificação farmacoterapêutica, no caso da comparticipação).[46]

Submissão do Processo de Financiamento

É da responsabilidade do Titular de AIM a submissão do processo para obtenção do financiamento pelo Estado.[30]

Avaliação Farmacoterapêutica

A Avaliação Farmacoterapêutica compreende duas fases: definição de PICO (População, Intervenção, Comparador e *Outcome*) e análise de evidência.

Definição de PICO:

A matriz de avaliação ou PICO orienta a avaliação farmacoterapêutica. É definida sem atender à evidência disponível para o fármaco e prevê a definição de:

- População: definida tendo em conta as características clínicas da(s) população(ões) incluídas na indicação terapêutica. Podem ser consideradas diferentes subpopulações se identificadas características modificadoras de efeito ou existência de tratamentos diferenciados dentro dessa população;
- Intervenção: monoterapia ou em combinação com outras tecnologias;
- Comparadores: baseia-se na prática clínica em Portugal, devendo incluir todas as alternativas possíveis, inclusive medicamentos *off-label* quando o seu uso se encontra bem estabelecido;
- *Outcomes/Medidas* de avaliação de eficácia e segurança: medidas de resultado que permitam uma perspetiva comprehensiva do efeito do tratamento, incluindo medidas que sejam relevantes para o doente, nomeadamente através da avaliação de sintomas, capacidade funcional ou expectativa de vida.[47]

Análise de Evidência:

Baseia-se na metodologia elaborada pela Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde (CATS). Inclui a descrição dos estudos submetidos pela empresa e avaliados e a qualidade da evidência submetida. Avalia o risco de viés e a qualidade da evidência por "outcome".[47]

Conclusão da avaliação farmacoterapêutica:

A avaliação farmacoterapêutica pode concluir (Figura 16):[47]

- Superioridade: valor terapêutico acrescentado (VTA) do tratamento em avaliação face ao comparador, que pode ser substancial (maior), moderado, marginal (menor) ou não quantificável;
- Comparabilidade entre tratamentos: equivalência ou não inferioridade;
- Não demonstração de comparabilidade ou superioridade.

No caso de superioridade ou comparabilidade relativamente ao tratamento comparador, prossegue-se para a avaliação farmacoeconómica (Figura 17).[47] Caso não haja demonstração de comparabilidade ou superioridade, ocorre o indeferimento do processo, não podendo ser utilizado pelo SNS, em Portugal.[48]

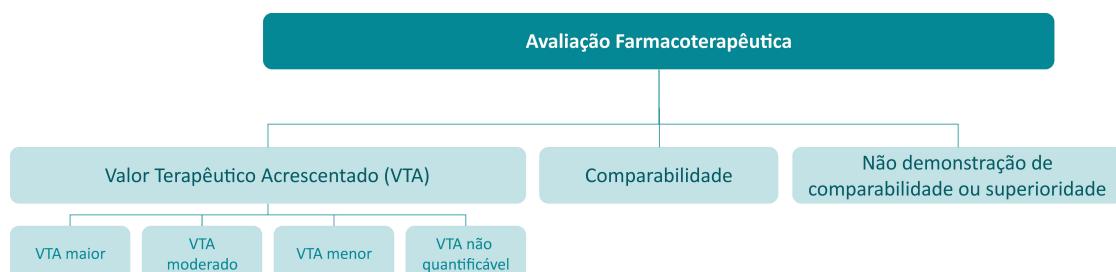


Figura 16 Avaliação Farmacoterapêutica – possíveis conclusões.[47] Abreviaturas: VTA, Valor Terapêutico Acrescentado.



Figura 17 Detalhe do processo de Avaliação de Tecnologias de Saúde em Portugal: avaliação farmacoterapêutica e avaliação farmacoeconómica.[30] # A avaliação Farmacoterapêutica para novos medicamentos oncológicos passou a ser feita a nível centralizado entre os vários membros da União Europeia, a 12 de janeiro de 2025.[31] Abreviaturas: PICO, (População, Intervenção, Comparador e Outcome).

A partir de 12 de janeiro de 2025, a etapa correspondente à Avaliação Farmacoterapêutica, agora denominada de avaliação clínica, passou a ser realizada de forma centralizada entre os vários membros da União Europeia para novos medicamentos oncológicos e produtos de terapia avançada. Novas indicações de medicamentos aprovados antes desta data não são abrangidas por esta avaliação conjunta centralizada. A 13 de janeiro de 2028 será alargada a medicamentos órfãos e a 13 de janeiro de 2030 a todos os restantes medicamentos.

Avaliação Farmacoeconómica

No caso de Valor Terapêutico Aumentado:

Pode ser apresentado um Estudo de Avaliação Económica e reclamado um preço superior ao dos comparadores. A avaliação destes estudos é feita de acordo com as Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos, da CATS.[47]

No caso de Equivalência Terapêutica:

Nestes casos é necessária uma redução de preço (no mínimo em 10% em relação à alternativa não genérica mais barata).

Preço



Figura 18 Etapas de avaliação do preço no Processo de Avaliação de Tecnologias de Saúde em Portugal.

Negociação

Está prevista a celebração de contratos, obrigatórios no caso de processos de avaliação prévia, os quais definem as condições de utilização e as indicações terapêuticas para as quais o medicamento pode ser utilizado.[30] Os elementos presentes nos contratos de avaliação incluem: apresentações, dosagens e formas farmacêuticas disponíveis; indicação terapêutica (e eventuais restrições); preço máximo no SNS (redução de preço máximo definido através de Sistema de Preços de Referência (IRP) e/ou Avaliação Económica (AE); montante máximo de encargos a suportar pelo Estado; diferencial entre preço praticado e preço negociado.[30]

Decisão

A decisão quanto aos pedidos de financiamento é da responsabilidade do Ministério da Saúde sendo divulgada, pelo INFARMED I.P., através de comunicação aos hospitais e disponibilização dos relatórios públicos de avaliação em página própria (<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/relatorios-de-avaliacao-de-financiamento-publico>) e no Infomed (<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>).[32]

Acesso Antes do Financiamento: Autorizações de Utilização Excepcional (AUE)

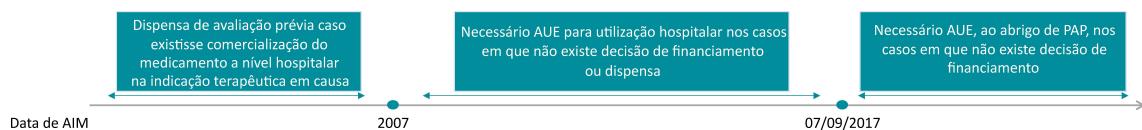


Figura 13 Evolução da Regulamentação em Portugal no que diz respeito ao acesso antes do financiamento.[32, 33] Abreviaturas: AUE, Autorização de Utilização Excepcional; PAP, Programa de Acesso Precoce.

Para todos os medicamentos ou indicações terapêuticas aprovadas depois da publicação do Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro, é necessário que um Programa de Acesso Precoce (PAP) esteja em vigor para que as AUE possam ser avaliadas. [32] O PAP permite a existência de um período de gratuitidade em que as AUE são suportadas pelas empresas.[32, 49]

Os critérios para abertura do PAP são os mesmos da aprovação da AUE: ausência de alternativa terapêutica em que o doente corra risco imediato de vida ou de sofrer complicações graves.[49]

Submissão / Decisão dos PAP:

- Submetido proativamente pela empresa ao INFARMED I.P. ou,
- Solicitado pelo INFARMED I.P. à empresa na sequência da submissão de pedidos de AUE pelos hospitais.

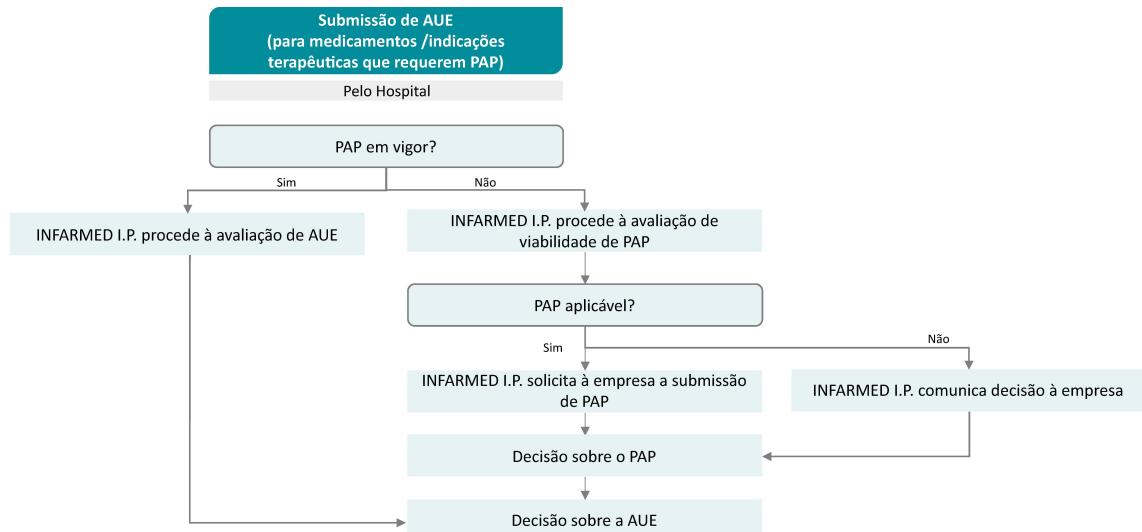


Figura 14 Fluxograma para submissão de pedido de AUE ao abrigo de PAP. Abreviaturas: AUE, Autorização de Utilização Excepcional; PAP, Programa de Acesso Precoce.