

Principais atualizações do uso do Trastuzumab Deruxtecan no tratamento de câncer de mama

Key updates on the use of Trastuzumab Deruxtecan in the treatment of breast cancer

Actualizaciones clave sobre el uso de Trastuzumab Deruxtecan en el tratamiento del cáncer de mama

Laís Fontes Albuquerque Rosa¹, João Pedro Costa Apolinário¹, Sâmara Marques Campagnani¹, Rafaela Rodrigues de Souza¹, Gabriella Fagundes Carvalho Cabral¹, Laissa Gabriella Vieira Alves de Sousa Mello¹, Maria Clara Froes Weinem¹, Thaís Maia Ribeiro¹.

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão narrativa das atualizações sobre uso do novo medicamento Trastuzumab Deruxtecan (T-Dxd) como terapia para câncer de mama incluindo sua forma de atuação, comparação com outras drogas, efeitos adversos e disponibilidade. **Revisão bibliográfica:** Os estudos apontam que o T-Dxd é um tratamento promissor que possui ação direcionada ao receptor de fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2), tendo um efeito citotóxico de alcance limitado ao microambiente tumoral e exposição sistêmica minimizada. Dessa forma, comprovou-se a ação em metástases cerebrais, atividade antitumoral significativa em pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo extensamente pré-tratado e atividade eficiente em pacientes com câncer de mama HER2-low. Em outros cânceres, foi analisado o aumento de sobrevida em comparação com terapias convencionais como no caso de câncer gástrico. Seus efeitos adversos são observados predominantemente no sistema gastrointestinal e hematológico, mas a doença pulmonar intersticial é um efeito possível a ser monitorado. **Considerações finais:** Os resultados mostram que o T-Dxd é um medicamento promissor com diversos benefícios, com uso ainda limitado, uma vez que há necessidade de mais estudos científicos acerca de seus efeitos e maior aprofundamento no real benefício que seu uso, como terapia de primeira linha, traria para pacientes HER2-positivos.

Palavras-chave: Trastuzumab, Neoplasias da mama, Trastuzumab-emtansina, Trastuzumab-deruxtecan.

ABSTRACT

Objective: To carry out a narrative review of updates on the use of the new drug Trastuzumab Deruxtecan (T-Dxd) as a therapy for breast cancer, including its mode of action, comparison with other drugs, adverse effects and availability. **Bibliographic review:** The studies indicate that T-Dxd is a promising treatment that has action directed at the human epidermal growth factor receptor type 2 (HER-2), having a cytotoxic effect of limited scope to the tumor microenvironment and minimized systemic exposure. The action on brain metastases, significant antitumor activity in patients with extensively pre-treated HER2-positive metastatic breast cancer and efficient activity in patients with HER2-low breast cancer were proven. In other cancers, the increase in survival compared to conventional therapies such as in the case of gastric cancer was analyzed. Its adverse effects are predominantly observed in the gastrointestinal and hematological system, but interstitial lung disease is a possible effect to be monitored. **Final considerations:** The results show that T-Dxd is a promising drug with several benefits, with limited use, since there is a need for more scientific studies about its effects and greater depth of the real benefit that its use, as a therapy of first line, would bring to HER2-positive patients.

Key words: Trastuzumab, Breast neoplasms, Trastuzumab-emtansine, Trastuzumab-deruxtecan.

RESUMEN

Objetivo: Realizar una revisión narrativa de las actualizaciones sobre el uso del nuevo fármaco Trastuzumab Deruxtecan (T-Dxd) como terapia para el cáncer de mama, incluyendo su modo de acción, comparación con otros fármacos, efectos adversos y disponibilidad. **Revisión bibliográfica:** Los estudios indican que T-Dxd

¹ Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG), Contagem – MG.

es un tratamiento prometedor que tiene acción dirigida al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER-2), teniendo un efecto citotóxico de alcance limitado al microambiente tumoral y una exposición sistémica minimizada. Aun, se demostró la acción sobre las metástasis cerebrales, actividad antitumoral significativa en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo pretratado extensamente y actividad eficaz en pacientes con cáncer de mama HER2 bajo. En otros cánceres se analizó el aumento de la supervivencia frente a terapias convencionales como en el caso del cáncer gástrico. Sus efectos adversos se observan predominantemente en el sistema gastrointestinal y hematológico, pero la enfermedad pulmonar intersticial es un posible efecto. **Consideraciones finales:** Los resultados muestran que T-Dxd es un fármaco promisorio con varios beneficios, con uso limitado, ya que se necesitan más estudios científicos sobre sus efectos y mayor profundidad del beneficio que su uso, como terapia de primera línea, traería a los pacientes HER2 positivos.

Palabras clave: Trastuzumab, Neoplasias de la mama, Trastuzumab-emtansina, Trastuzumab-deruxtecan.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a doença maligna mais comum em mulheres em todo o mundo. Essa doença é subdividida em três formas de neoplasias heterogêneas em sua biologia subjacente, sua manifestação clínica e suas formas de tratamento. Pouco mais de 60% dos cânceres de mama pertencem ao subtipo luminal, o qual é definido pela expressão de receptores hormonais de estrógeno e/ou de progesterona, sendo as intervenções anti-hormonais a sua base de tratamento. Nos outros 40% dos cânceres de mama, estão os subtipos dos tumores sem expressão hormonal, mas superexpressão do receptor de fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) e dos tumores triplo negativos, os quais não possuem expressão hormonal nem de HER2 (BARTSCH R, 2020).

A positividade de HER2 é responsável por cerca de 15 a 20% dos cânceres de mama que, por muitos anos, estiveram associados a um prognóstico ruim, devido a altas taxas de recorrência e à alta incidência de metástases viscerais e cerebrais (LOIBL S, GIANNI L, 2016). Segundo Kunte S, et al. (2020), a disponibilidade de anticorpos monoclonais direcionados para HER2 mudou o cenário da doença, principalmente no caso da metastática. O padrão de terapia inicial para câncer de mama HER2-positivo metastático é com anticorpos duplos anti-HER2 como pertuzumab, trastuzumab, juntamente com um taxano. De acordo com resultados do estudo EMÍLIA, os pacientes que progredirem após esse tratamento, receberão o tratamento padrão de segunda linha, trastuzumabe emtansina (CORTÉS J, et al., 2022).

Com o advento do trastuzumabe, o cenário prognóstico para pacientes HER-2 positivo melhorou consideravelmente. Entretanto, tanto a resistência de novo quanto a adquirida ao trastuzumabe continuam sendo um obstáculo significativo para muitos pacientes, exigindo novas terapias para maior benefício clínico (KREUTZFELDT J, et al., 2020).

Recentemente, novos estudos vêm sendo publicados sobre a eficácia do promissor medicamento, trastuzumabe deruxtecano (T-Dxd), um conjugado anticorpo-droga composto por um anticorpo anti-HER2, um ligante clivável à base de tetrapeptídeo e um inibidor citotóxico da topoisomerase I. Por ter mostrado atividade antitumoral durável, resultados positivos em níveis variados de expressão de HER2, efeito citotóxico potente nas células tumorais vizinhas, além de outros benefícios, seu uso foi aprovado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo que já haviam recebido dois ou mais regimes terapêuticos anteriores baseados em anticorpos anti-HER2 (MODI S, et al., 2020).

O objetivo desse artigo é realizar uma revisão bibliográfica das principais atualizações acerca do trastuzumabe deruxtecano, incluindo sua forma de atuação, comparação com outras drogas, efeitos adversos e disponibilidade.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Segundo Sung H, et al. (2021), o câncer de mama feminino apresentou a maior incidência global de câncer no ano de 2020 e foi, ainda, a quinta maior causa de morte por câncer no mundo. O termo câncer de mama

refere-se a um conjunto heterogêneo de neoplasias e cada uma delas demanda estratégias de tratamento específicas (BARTSCH R, 2020).

Sabe-se também que cerca de 15 a 20% de todos os cânceres de mama metastáticos têm como característica a superexpressão ou amplificação do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), sendo denominados HER2 positivo (MODI S, et al., 2020). Este receptor transmembrana, junto à família de receptores HER, quando ativo, leva à transdução de sinais intracelulares relacionados ao crescimento, à angiogênese e à inibição da apoptose. De forma sintética, é responsável pela regulação dos principais processos celulares e, nesse sentido, sua superexpressão está relacionada à agressividade da neoplasia e a maus prognósticos (INDINI A, et al., 2021).

O câncer de mama HER2 positivo também se relaciona com altas taxas de recorrências e, ainda, com metástases, principalmente viscerais e cerebrais. Sob esse contexto, estudos clínicos baseados em terapias anti-HER2 têm sido cada vez mais desenvolvidos e publicados como forma de implementar terapias com ação mais direcionada e, assim, promover a redução da toxicidade e dos efeitos colaterais dos medicamentos quimioterápicos tradicionais (KUNTE S, et al., 2020).

O recente surgimento de medicamentos direcionados melhorou significativamente o tratamento do câncer nos últimos anos. Para que isso fosse possível foram criadas diferentes abordagens, entre as quais, o conjugado anticorpo-droga (CAD). O CAD é um modelo atual de tratamento medicamentoso composto por carga útil, anticorpo monoclonal e ligante. Esse mecanismo permite uma entrega mais direcionada de drogas tóxicas ao tumor e, dessa forma, há redução da toxicidade nos tecidos saudáveis e consequente redução dos possíveis efeitos colaterais. Entre eles, o ado-trastuzumab entansina (T-DM1) é um medicamento bem-sucedido com excelente direcionamento e atividade antitumoral específica contra o HER2 e seu ligante não clivável libera a carga útil para matar as células tumorais. O trastuzumab deruxtecan (T-DXd) e o (vic-)trastuzumab duocarmazina (SYD985) são dois CADs que utilizam o mesmo anticorpo que o T-DM1, porém o ligante clivável e a carga útil mais tóxica permitem que eles não apenas apresentem o direcionamento do T-DM1, mas também reduzam a resistência ao T-DM1 e melhorem a eficácia em tumores heterogêneos (XU Z, et al., 2019).

O Trastuzumab (Herceptin), foi o primeiro anticorpo monoclonal humanizado aprovado para o tratamento de câncer HER2 positivo, ainda em 1998 pela *Food and Drug Administration* (FDA). Seu funcionamento se dá por diversos mecanismos moleculares, sendo eles a degradação do receptor HER-2, promovida por uma ligase ubectina, a atração de células imunes citotóxicas inatas ao microambiente tumoral e, por fim, a supressão do crescimento celular e a sinalização de proliferação. Apesar dos múltiplos mecanismos, um subconjunto possui ou desenvolve resistência ao trastuzumabe, sendo necessárias terapias adicionais para o seguimento de um bom prognóstico (KREUTZFELDT J, et al., 2020).

Um outro medicamento que foi aprovado pela FDA em 2007 é o lapatinib (Tykerb®), um inibidor reversível da quinase HER1/HER2 duplo, que seria usado em combinação com a capecitabina para câncer de mama metastático que progrediu em terapias anteriores. Ele atua diminuindo a sinalização celular a jusante de seu crescimento associado e vias proliferativas de PI3K, MAPK, PLCγ e STAT através da diminuição da fosforilação de proteínas dentro de cada uma dessas vias. Contudo, parte do seu uso clínico foi limitado devido ao efeito colateral de diarreia (KREUTZFELDT J, et al., 2020).

O Pertuzumab (Perjeta), é um anticorpo monoclonal HER2/HER3 duplo, aprovado para tratamento de primeira linha junto ao trastuzumab e docetaxel pela FDA em 2012 com base no estudo CLEOPATRA. Seu uso sinérgico com o trastuzumabe é apoiado, tendo em vista o provável mecanismo de atuação do medicamento. Acredita-se que o pertuzumabe tem como alvo um epítipo diferente do trastuzumabe dentro da molécula HER-2 e, a partir da ligação, previne a heterodimerização HER-2/HER-3 suprimindo as vias proliferativas PI3K e MAPK (KREUTZFELDT J, et al., 2020).

Em outro estudo, Takada M e Toi M (2020) demonstraram que a quimioterapia neoadjuvante com trastuzumabe juntamente com pertuzumabe aumentou a taxa de resposta patológica completa (RPC) quando comparado com o uso isolado de trastuzumabe. A abordagem deste estudo, que é baseada na doença residual, pode melhorar o prognóstico em pacientes com tumor residual após terapia neoadjuvante.

O trastuzumabe entansina (Kadcyla ou T-DM1), por sua vez, consiste em um conjugado de anticorpos compostos de trastuzumabe ligado ao quimioterápico entansina (DM1), com potente ação inibitória na polimerização da tubulina. O T-DM1 foi aprovado pela FDA para uso em câncer de mama metastático HER-2 positivo em 2013 e, com o estudo KATERINE, foi aprovado também como adjuvante para pacientes com doença invasiva residual após o uso de trastuzumabe e quimioterapia. Esse medicamento direciona sua ação seletivamente às células malignas que superexpressam o receptor HER2 (HUNTER F, et al., 2020).

Após a internalização do conjugado anticorpo-droga na célula cancerosa e a ação lisossomal ocorre a liberação do quimioterápico (KREUTZFELDT J, et al., 2020). Nesse ponto, o T-DM1 exerce sua atividade antitumoral através da inibição das vias de sinalização downstream, do estímulo da citotoxicidade celular dependente de anticorpos, e da inibição da polimerização da tubulina, que por sua vez resulta na interrupção microtubular com consequente parada no ciclo celular e morte da célula (HUNTER F, et al., 2020).

O trastuzumabe deruxtecano (T-DXd) (ENHERTU®), é um tratamento promissor de administração endovenosa baseado em um conjugado anticorpo-droga, com ação direcionada ao receptor HER-2, composto por uma imunoglobulina monoclonal humanizada G1 com uma sequência de aminoácidos semelhante ao trastuzumabe, um ligante tetrapeptídeo (linker), e o derivado extratecano DXd, um potente inibidor da topoisomerase I. T-DXd possui alta razão droga-anticorpo de 8 (BARTSCH R, 2020).

O efeito seletivo do T-DXd se deve a uma ligação peptídica estável no plasma clivada seletivamente em células tumorais HER 2 positivo, que internalizam o conjugado e, a partir das enzimas lisossomais, liberam a carga útil citotóxica (DXd) (KREUTZFELDT J, et al., 2020). Apesar da ligação seletiva do conjugado, o DXd possui uma alta permeabilidade da membrana celular e uma meia-vida curta na carga liberada, o que permite um efeito citotóxico para as células vizinhas com aparente alcance limitado ao microambiente tumoral e exposição sistêmica minimizada (KREUTZFELDT J, et al., 2020; MODI S, et al., 2020).

De acordo com Bartsch R (2020), cerca de 15% das pacientes com câncer de mama metastático desenvolvem metástases cerebrais durante o decorrer da doença, sendo que a porcentagem para pacientes HER-2- positivo pode ser superior a 40%. Atualmente, terapias locais como a radioterapia de cérebro inteiro, neurocirurgia, e radiocirurgia estereotáxica são a base do tratamento para metástases cerebrais, devido a incapacidade de penetração de grandes moléculas como anticorpos e citotóxicos presentes no tratamento sistêmico na barreira hematoencefálica e, nesse sentido, a necessidade de terapias invasivas para controle. Contudo, resultados do primeiro estágio da fase II do estudo TUXEDO-1, referente à atividade do T-DXd em metástases cerebrais, indicaram resposta intracranial em 83,3% dos pacientes inscritos, e os efeitos adversos de náusea, neutropenia e fadiga, sem relatos de doença intersticial pulmonar, o que preenche os critérios para o segmento do estudo na fase II (MANICH C, et al., 2021).

Em relação aos estudos de análise de eficácia clínica dessa terapia, o estudo de fase II DESTINY-Breast01 teve como resultado a alta atividade de T-DXd em pacientes com câncer de mama HER2-positivo fortemente pré-tratado. O desfecho deste indica que a eficácia do trastuzumabe deruxtecano excedeu substancialmente a dos regimes direcionados ao HER2 atualmente disponíveis, e isso levou à aprovação acelerada do medicamento para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo que receberam dois ou mais regimes anteriores baseados em anticorpos anti-HER2 no contexto de doença metastática, além de ter fornecido suporte considerável para um estudo comparativo que confronta trastuzumabe deruxtecano com trastuzumabe entansina, o DESTINY- Breast03 (CORTÉS J, et al., 2022).

Já o estudo DESTINY-Breast03, um estudo de fase 3, multicêntrico, aberto, randomizado, controlado por ativos, avalia a eficácia e segurança do trastuzumabe deruxtecano em comparação com trastuzumabe entansina em pacientes com câncer de mama HER2-positivo, irrissecável ou metastático. O estudo evidenciou, entre pacientes com câncer de mama HER2 com metástase previamente tratados com trastuzumabe e um deruxtecano, menor risco de progressão da doença quando comparados com o uso de trastuzumabe entansina e aumento de sobrevivência global em 12 meses de 94,1% com trastuzumabe deruxtecano em detrimento aos 85,9% com trastuzumabe entansina (CORTÉS J, et al., 2022).

O estudo descrito por Modi S, et al. (2020) de fase II de duas partes, aberto, de grupo único, multicêntrico, em que foi avaliado trastuzumabe deruxtecano em adultos com câncer de mama metastático HER2-positivo

patologicamente documentado que haviam recebido tratamento anterior com trastuzumabe entansina, obteve os seguintes resultados: 184 mulheres previamente tratadas com trastuzumabe entansina receberam trastuzumabe deruxtecano e, destas, 112 obtiveram resposta ao T-DTx com duração média da resposta de 14,8 meses e duração mediana da sobrevida livre de progressão de 16,4 meses. O T-DXd, portanto, mostrou atividade antitumoral significativa em pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo pré-tratado.

Outra atualização recente do trastuzumabe deruxtecano é com relação ao seu uso em pacientes com câncer de mama metastático HER2 baixo (HER2-low). Segundo Modi S, et al. (2022), aproximadamente 60% dos cânceres de mama metastáticos negativos expressam níveis baixos de HER2. Esses tumores HER2-low constituem uma população heterogênea, incluindo câncer de mama positivo e negativo para receptor hormonal. Sabe-se que as terapias direcionadas ao HER2 atualmente disponíveis não melhoraram os resultados clínicos em pacientes com este subtipo e, portanto, o câncer de mama HER2-low é atualmente tratado como HER2-negativo. Dessa forma, após a progressão durante a terapia de primeira linha, esses pacientes têm opções de tratamento direcionadas limitadas e, mais comumente, recebem quimioterapia paliativa de agente único. Entretanto, segundo Perez J, et al. (2021), o T-DXd tem demonstrado atividade antitumoral eficiente em pacientes com câncer de mama HER2-low, o que indica a importância de novos estudos a fim de ratificar esta hipótese e possibilitar uma nova população de pacientes alvo. Nesse sentido, o T-DXd pode ser uma opção de tratamento para pacientes com receptores hormonais positivos e HER2-low que ainda não fizeram quimioterapia, tiveram quimioterapia anterior ou que falharam na terapia endócrina e pacientes com câncer de mama triplo negativo HER2-baixo (PEREZ J, et al., 2021).

O estudo descrito por Modi S, et al. (2022) é um ensaio clínico randomizado, de dois grupos, aberto, de fase III (DESTINY-Breast04) que avalia a eficácia e a segurança do trastuzumabe deruxtecano em comparação com a quimioterapia de escolha em pacientes com câncer de mama metastático ou irressecável HER2-low. Dos 557 pacientes submetidos à randomização, 494 (88,7%) apresentavam doença com receptor hormonal positivo e 63 (11,3%) doença com receptor hormonal negativo. O estudo obteve os seguintes resultados: Na coorte receptor hormonal positivo, a sobrevida livre de progressão mediana foi de 10,1 meses no grupo trastuzumabe deruxtecano e 5,4 meses no grupo de escolha do médico, e a sobrevida global foi de 23,9 meses e 17,5 meses, respectivamente. Entre todos os pacientes, a sobrevida livre de progressão mediana foi de 9,9 meses no grupo trastuzumabe deruxtecano e 5,1 meses no grupo de escolha do médico, e a sobrevida global foi de 23,4 meses e 16,8 meses, respectivamente. Eventos adversos de grau 3 ou superior ocorreram em 52,6% dos pacientes que receberam trastuzumabe deruxtecano e 67,4% daqueles que receberam quimioterapia de escolha. Portanto, o trastuzumabe deruxtecano resultou em sobrevida global e livre de progressão significativamente mais longa do que a quimioterapia de escolha em pacientes com câncer de mama avançado com baixo nível de HER2.

Ademais, sabendo-se que o receptor HER2 se expressa em diversas células e sistemas no organismo, o T-DXd foi estrategicamente avaliado como tratamento de vários cânceres que expressam HER2, incluindo câncer de mama HER2-positivo e HER2-low, câncer gástrico HER2-positivo, câncer colorretal que expressa HER2 e câncer de pulmão de células não pequenas (INDINI A, et al., 2021). Em relação ao câncer gástrico, por exemplo, um estudo aberto, randomizado de fase II apresentou como resultados um aumento de sobrevida global quando comparado a terapias convencionais (SHITARA K, et al., 2020). Ainda, um estudo aberto de fase I demonstrou perfil de segurança gerenciável dessa droga em pacientes pré-tratados (SHITARA K, et al., 2019).

Também, de acordo com Yin O, et al. (2021), o T-DXd foi aprovado para o tratamento de câncer de mama HER2-positivo metastático e para câncer gástrico HER2-positivo metastático na dose de 5,4 mg/Kg a cada 3 semanas baseado nos resultados do estudo DESTINY-Breast 01. Ainda, os pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo que já foram tratados com trastuzumabe e um taxano apresentaram um risco de evolução da doença ou morte menor entre aqueles que utilizaram trastuzumabe deruxtecano do que entre aqueles que fizeram uso de trastuzumabe entansina (CORTÉS J, et al., 2022). De forma sintética, estudos relacionados ao trastuzumabe deruxtecano apontam a terapia como altamente eficaz e com aceitável perfil de toxicidade e, ainda, evidências promissoras para a implementação dessa terapêutica ao arsenal disponível atualmente para o tratamento dessas patologias (BARTSCH R, 2020).

Em relação aos efeitos adversos observados, tem-se que a sua maioria ocorre no sistema gastrointestinal, como diminuição do apetite, aumento de Aspartato Aminotransferase (AST) e diarreia ou efeitos hematológicos, como diminuição nas contagens de neutrófilos, plaquetas e leucócitos, anemia, hipocalemia. A doença pulmonar intersticial (DPI) foi identificada em alguns pacientes que fizeram o uso da droga, representando um evento fatal. Por isso, a DPI é um risco importante e deve ser monitorado e gerenciado atenciosamente (MODI S, et al., 2020).

Diante desses estudos definiu-se o uso de trastuzumabe e/ou pertuzumabe isolados ou em combinação com quimioterapia com taxanos como primeira linha e o uso de T-DM1 como segunda linha de tratamento para o câncer de mama HER2 positivo, enquanto ainda não há a definição da terceira linha, apesar de múltiplas opções disponíveis (BARTSCH R, 2020; COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (CONITEC), 2022). A necessidade de se obter diversas linhas de tratamento decorre da resistência medicamentosa e consequente progressão da doença. Fatores que demonstraram conduzir resistência incluem a regulação descendente de HER2, variantes do receptor HER2, heterogeneidade intratumoral da expressão de HER2, escape da citotoxicidade celular dependente de anticorpos, ativação constitutiva e regulação positiva do receptor de estrogênio (KUNTE S, et al., 2020).

A decisão terapêutica estabelecida para pacientes com câncer de mama HER2 positivo no Sistema Único de Saúde (SUS) depende de variáveis, como a individualidade de cada paciente e de cada tumor, o histórico terapêutico anterior, a disponibilidade de medicamentos e o desejo do paciente. De acordo com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, é indicado como tratamento de primeira linha o trastuzumabe associado a pertuzumabe e taxano para pacientes sem tratamento prévio ou recidiva há mais de 6 meses do término de adjuvância com o trastuzumabe ou TDM1 naqueles pacientes com recidiva menor ou igual a 6 meses do término da adjuvância com o trastuzumabe. Na segunda linha de tratamento, é indicado o TDM1 e trastuzumabe deruxtecano, sendo que este ainda não havia sido aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) até o momento da indicação. Entretanto, embora o Sistema Único de Saúde reconheça essa diretriz, ela não é seguida, uma vez que algumas das terapias propostas não estão disponíveis aos pacientes do sistema público de saúde no Brasil (ROSA DD, et al., 2022).

Sobre a disponibilidade dessas terapias no SUS, em maio de 2022 a CONITEC recomendou a não incorporação do trastuzumabe entansina em monoterapia para o tratamento de câncer de mama HER2 positivo, metastático ou localmente avançado não ressecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano no SUS. Essa decisão considera o custo adicional do T-DM1 de R\$ 386.738 por ano de vida salvo e de R\$ 580.673 por ano de vida ajustado pela qualidade, quando comparado com o trastuzumabe associado à quimioterapia. A Conitec considera, portanto, o tratamento de alto impacto financeiro para o sistema público de saúde (CONITEC, 2022).

Além disso, segundo Wang J, et al. (2022), seguindo um modelo de Markov, em um estudo realizado nos Estados Unidos da América (EUA), para avaliar o custo-benefício do T-Dxd versus T-DM1, demonstrou que o tratamento realizado com T-Dxd apresenta índices mais elevados de anos de vida ajustados pela qualidade de 3,90 em comparação com o T-DM1. No entanto, neste mesmo estudo, foi demonstrado que a terapia com o T-Dxd significa uma relação custo-benefício incremental de US\$ 220.533 por ano ao sistema de saúde. Entretanto, considerando as inovações acerca do medicamento, sua eficácia promissora e benefícios superiores em comparação aos demais fármacos já utilizados, os custos do medicamento ao Sistema Único de Saúde seriam compensados pela grande possibilidade de melhora no prognóstico de pacientes com câncer de mama HER2-positivo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O novo medicamento Trastuzumab Deruxtecan tem se mostrado uma terapia de eficácia promissora, devido aos seus efeitos benéficos na resposta tumoral ao tratamento e no prognóstico dos tumores que expressam HER2, o que inclui cânceres de mama, gástrico, colorretal e de pulmão de células não pequenas, sendo uma importante alternativa aos tratamentos convencionais. Esses efeitos têm se mostrado mais significativos no tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático, aumentando consideravelmente

a sobrevida dos pacientes. Sendo assim, essa droga possui grande potencial para se tornar o tratamento de primeira linha para o câncer de mama HER2-positivo. No entanto, é necessário um número maior de estudos científicos que comprovem seus benefícios para que este tratamento seja considerado em toda a rede de saúde pública do país, apesar dos custos exorbitantes que este tratamento trará para o Sistema Único de Saúde.

REFERÊNCIAS

1. BARTSCH R. Trastuzumab-deruxtecan: an investigational agent for the treatment of HER2-positive breast cancer. *Expert opinion on investigational drugs*, 2020; (29)9: 901-910.
2. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (CONITEC). Ministério da Saúde. Relatório para a sociedade: informações sobre recomendações de incorporação de medicamentos e outras tecnologias no SUS: trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama her-2 positivo metastático ou localmente avançado não ressecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano: Ministério da Saúde, 2022.
3. CORTÉS J, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *The new england journal of medicine*, 2022; (386)12: 1143- 1154.
4. HUNTER F, et al. Mechanisms of resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancer. *British Journal of Cancer*, 2020; 122: 603-612.
5. INDINI A, et al. Trastuzumab Deruxtecan: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021; 22(9): 4774.
6. KREUTZFELDT J, et al. The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies. *American Journal for Cancer Research*, 2020; (4)10: 1045-1067.
7. KUNTE S, et al. Novel HER2-Targeted Therapies for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Cancer*, 2020; (126): 4278-4288
8. LOIBL S, GIANNI L. HER2-positive breast cancer. *The Lancet*, 2016; (389)10087: 2415-2429.
9. MANICH C, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): updated survival results from a phase ii trial (destiny-breast01). *Annals Of Oncology*, 2021; (32): 485-486.
10. MODI S, et al. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2022; 38(17):1887-1896.
11. MODI S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *The new england journal of medicine*, 2020; (382)7: 610-621.
12. PEREZ J, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive metastatic breast cancer and beyond. *Expert Opin Biol Ther*, 2021; 21(7): 811-824.
13. ROSA DD, et al. Mama: doença metastática. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 2022.
14. SHITARA K, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive gastric cancer: a dose-expansion, phase 1 study. *The Lancet Oncology*, 2019; (20)6: 827-836.
15. SHITARA K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *The new england journal of medicine*, 2020; (382)25: 2419-2430.
16. SUNG H, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, CA. *A Cancer Journal for Clinicians*, 2021; (71)3: 209-249.
17. TAKADA M, TOI M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chin Cli Onc*, 2020; 9(3):32.
18. TAMURA K, 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*, 2019; (20)6: 816-826.
19. WANG J, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive Metastatic Breast Cancer in the USA. *Advances in Therapy*, 2022; (39) 4583-4593.
20. XU Z, 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*, 2019; (183)111682.
21. YIN O, et al. Exposure-Response Relationships in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and Other Solid Tumors Treated With Trastuzumab Deruxtecan. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2021; (110)4: 986-996.