



Parecer da Sociedade Brasileira de Cancerologia (SBC) quanto à consulta pública para incorporação de Trastuzumabe-entansina no tratamento do câncer de mama Her-2-positivo no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)

1.1 Epidemiologia do câncer de mama no Brasil

O câncer de mama é um problema de saúde pública no Brasil e no Mundo, com alta incidência e mortalidade.

Em 2020, estimativas do *Global Cancer Observatory* (Globocan), elaboradas pela *International Agency for Research on Cancer* (Iarc), apontam que ocorreram 19,3 milhões de casos novos de câncer no mundo (18,1 milhões, se forem excluídos os casos de câncer de pele não melanoma). O câncer de mama feminina foi o mais incidente, com 2,3 milhões (11,7%) de casos novos.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), ocorrerão 73.610 casos novos de câncer de mama no Brasil em cada ano do triênio 2023-2025. Excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma, é o primeiro em incidência na população feminina brasileira.

Estima-se que a incidência de câncer de mama entre as brasileiras nos próximos 20 anos terá um aumento de 47%.

Infelizmente, devido ao atraso diagnóstico e adesão insuficiente da população ao rastreamento mamográfico, mais de 75% dos casos de câncer de mama no Brasil são diagnosticados em estágios avançados (II, III ou IV). Isto é particularmente relevante no âmbito do sistema público de saúde, onde estas dificuldades são cotidianas.

1.2 Câncer de mama Her-2 positivo

A hiperexpressão do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (Her-2) confere ao câncer de mama conhecida agressividade, com altas taxas de recidiva e morte. Há uma predileção das células em invadir e disseminarem-se sobretudo no sistema nervoso central, uma das características marcantes deste subtipo fenotípico e a que confere maior ameaça à vida das pacientes.

A positividade de hiperexpressão do Her-2 é definida por imuno-histoquímica tumoral (*score* 3 de expressão) e/ou positividade no FISH.

De acordo com dados do *National Cancer Institute* (NCI), nos Estados Unidos, o câncer de mama do subtipo Her-2 positivo corresponde a 14% dos casos diagnosticados.



2.....

O estudo brasileiro AMAZONA, observacional, retrospectivo, realizado com dados coletados de pacientes provenientes do Sistema Único de Saúde e da Saúde Suplementar brasileira entre 2008 e 2009 mostrou que, dos 4912 pacientes estudados, 32,3% eram Her-2-positivo entre os estádios I-III. As pacientes com subtipos Her-2-positivo e Triplo Negativo possuem os piores prognósticos, a depender do estágio da doença.

Este marcador prognóstico motivou os trabalhos do Dr. Dennis J. Slamon, que em 2001 publicou no *New England Journal of Medicine* seu estudo pivotal e revolucionário evidenciando que o bloqueio específico do Her-2 pelo anticorpo monoclonal Trastuzumabe associado ao uso de quimioterapia era capaz de aumentar a sobrevida livre de progressão e sobrevida global em pacientes portadoras de câncer de mama metastático com hiperexpressão de Her-2.

Desde então, o bloqueio específico do Her-2 por anticorpos monoclonais e/ou inibidores de tirosina quinase tornou-se a base do tratamento desta doença, com alta eficácia e toxicidade manejável.

Desde os trabalhos do Dr. Slamon, novas moléculas foram desenvolvidas com o objetivo de potencializar os efeitos do Trastuzumabe ou tratar as pacientes refratárias a ele. Incluem-se à lista o Pertuzumabe, Tucatinibe, Lapatinibe, Trastuzumabe-entansina e, mais recentemente, o Trastuzumabe-deruxtecane. Apesar de já serem uma realidade na medicina suplementar brasileira, a incorporação destas inovações tecnológicas no SUS é lenta e errática.

1.3 Estratégia de tratamento do câncer de mama Her-2 positivo inicial (estágios I a III)

O tratamento curativo cerne do manejo do câncer de mama inicial é a cirurgia (conservadora ou mastectomia radical) com abordagem axilar individualizada. Entretanto, radioterapia local e em drenagens linfáticas e tratamento sistêmico poderá ser necessário à complementação terapêutica, para redução do risco de recidiva e morte câncer específica.

O câncer de mama Her-2 positivo em estágio I poderá ser abordado com cirurgia primária seguida de avaliação de tratamento sistêmico com quimioterapia e bloqueio do Her-2 com Trastuzumabe por 1 ano (idealmente).

Entretanto, tumores ≥ 2 cm com ou sem envolvimento de linfonodos axilares deverão idealmente ser tratados com protocolos neoadjuvantes de quimioterapia, sempre incluindo o bloqueio simples (Trastuzumabe) ou duplo (Trastuzumabe + Pertuzumabe) do Her-2. A inclusão de Pertuzumabe aumentou o potencial de resposta da terapia neoadjuvante conforme os estudos TRYPHANE e NeoSphere. Após conclusão da terapia neoadjuvante, procede-se o tratamento cirúrgico habitual.



3.....

O *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) define pCR (resposta patológica completa) como a ausência de carcinoma invasivo residual detectado à análise histopatológica da mama e linfonodos após tratamento neoadjuvante. Associações observadas na literatura entre pCR e uma redução no risco de eventos clínicos levaram a agência estadunidense de regulação de medicamentos e alimentos *Food and Drug Administration* (FDA) e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) a considerarem a análise de pCR no momento da concessão de aprovação para novos agentes dirigidos ao tratamento neoadjuvante do câncer de mama.

Espera-se que uma paciente que tenha alcançado pCR atinja melhores desfechos em termos de sobrevida livre de doença e sobrevida global que outra com doença residual pós-neoadjuvância. O racional biológico é que os clones tumorais residuais são resistentes à terapia instituída e, portanto, potencialmente recidivantes.

Pacientes com pCR poderão seguir a utilização de Trastuzumabe adjuvante para completar um ano de tratamento.

Entretanto, no cenário contrário, um grande esforço foi empenhado na tentativa de intensificar o tratamento das pacientes que tenham doença residual pós-terapia neoadjuvante, o que poderia minimizar a adversidade prognóstica desta situação.

1.3.1 Trastuzumabe-entansina

O Trastuzumabe-entansina (T-DM1) é um anticorpo conjugado à droga (ADC) constituído pelo Trastuzumabe ligado covalentemente à Entansina (um quimioterápico inibidor de microtúbulo).

De forma seletiva, o Trastuzumabe inibirá o Her-2 da célula tumoral e carreará a molécula citotóxica. Isso melhora os desfechos clínicos, com baixa toxicidade.

Trata-se de medicamento de administração intravenosa, a cada 21 dias, por tempo indeterminado no cenário paliativo ou por 14 ciclos no cenário adjuvante.

1.3.2 Trastuzumabe-entansina no tratamento do câncer de mama localizado Her-2 positivo que não atingiu pCR pós-neoadjuvância

O uso adjuvante do Trastuzumabe-entansina é suportado pelo estudo KATHERINE, publicado em 2019 no *New England Journal of Medicine*.



4.....

Trata-se de estudo aberto de fase 3 envolvendo pacientes com câncer de mama inicial Her-2-positivo que apresentavam doença invasiva residual na mama ou axila na cirurgia após receber terapia neoadjuvante contendo um Taxano (com ou sem antraciclina) e Trastuzumabe. Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber T-DM1 adjuvante ou Trastuzumabe (tratamento padrão até aquele momento) por 14 ciclos. O desfecho primário foi a sobrevida livre de doença invasiva. Na análise interina, entre 1.486 pacientes designados aleatoriamente (743 no grupo T-DM1 e 743 no grupo Trastuzumabe), doença invasiva ou morte ocorreu em 91 pacientes no grupo T-DM1 (12,2%) e 165 pacientes no grupo Trastuzumabe (22,2%). A porcentagem estimada de pacientes livres de doença invasiva em 3 anos foi de 88,3% no grupo T-DM1 e 77,0% no grupo Trastuzumabe. A sobrevida livre de doença invasiva foi significativamente maior no grupo T-DM1 do que no grupo Trastuzumabe (HR para doença invasiva ou morte: 0,50; intervalo de confiança de 95%: 0,39 a 0,64; $P < 0,001$). A recorrência à distância como primeiro evento de doença invasiva ocorreu em 10,5% dos pacientes no grupo T-DM1 e 15,9% no grupo Trastuzumabe. Os dados de segurança foram consistentes com o perfil de segurança conhecido do T-DM1. Assim, o risco de recorrência de câncer de mama invasivo ou morte foi 50% menor com T-DM1 adjuvante do que com Trastuzumabe isolado.

Portanto, T-DM1 adjuvante tornou-se o padrão-ouro de tratamento para as pacientes que não alcançaram pCR pós-neoadjuvância, reduzindo consideravelmente o impacto prognóstico adverso deste evento e salvando muitas mulheres.

1.4 Estratégia de tratamento do câncer de mama Her-2 positivo metastático

O câncer de mama metastático é considerado incurável e, portanto, a intenção do tratamento sistêmico instituído é paliativa, com o objetivo de alívio dos sintomas e melhoria da qualidade de vida pela redução do volume tumoral e o prolongamento da sobrevida global.

O protocolo padrão-ouro para o tratamento de primeira linha destas pacientes é baseado no estudo CLEOPATRA (publicado no *New England Journal of Medicine* em 2015), que associa Docetaxel, Pertuzumabe e Trastuzumabe. A sobrevida global mediana foi de 56,5 meses (intervalo de confiança de 95%: 49,3 a não alcançado) no grupo que recebeu a combinação de Pertuzumabe em comparação com 40,8 meses (IC de 95%, 35,8 a 48,3) no grupo que recebeu a combinação de placebo (HR favorecendo o grupo Pertuzumabe: 0,68; IC 95%: 0,56 a 0,84; $P < 0,001$), uma diferença de 15,7 meses. A sobrevida livre de progressão mediana avaliada pelos investigadores melhorou em 6,3 meses no grupo Pertuzumabe (HR 0,68; IC 95%, 0,58 a 0,80). O Pertuzumabe prolongou a duração mediana da resposta em 7,7 meses, conforme avaliado de forma independente.



5.....

Este, então, permanece como a terapia de primeira linha padrão-ouro na doença Her-2 positiva metastática e foi, inclusive, incorporada ao Sistema Único de Saúde neste cenário.

1.4.1 Trastuzumabe-entansina no tratamento do câncer de mama metastático Her-2 positivo após falha ao tratamento de primeira linha com quimioterapia e Trastuzumabe

O uso paliativo em segunda linha do Trastuzumabe-entansina é suportado pelo estudo EMILIA, publicado em 2012 no *New England Journal of Medicine*.

Trata-se de estudo de fase 3, randomizado, que designou pacientes com câncer de mama avançado Her-2-positivo que haviam sido previamente tratados com Trastuzumabe e um Taxano para T-DM1 ou Lapatinibe mais Capecitabina (padrão-ouro para a segunda linha até aquele momento). Os desfechos primários foram sobrevida livre de progressão (conforme avaliado por revisão independente), sobrevida global e segurança. Os desfechos secundários incluíram a sobrevida livre de progressão (avaliada pelo investigador), a taxa de resposta objetiva e o tempo até a progressão dos sintomas. Entre 991 pacientes designados aleatoriamente, a mediana de sobrevida livre de progressão avaliada por revisão independente foi de 9,6 meses com T-DM1 versus 6,4 meses com Lapatinibe mais Capecitabina (HR para progressão ou morte por qualquer causa: 0,65; intervalo de confiança de 95%: 0,55 a 0,77; $P < 0,001$) e a sobrevida global mediana na segunda análise interina cruzou o limite de parada para eficácia (30,9 meses versus 25,1 meses; HR para morte por qualquer causa: 0,68; IC 95%: 0,55 a 0,85; $P < 0,001$). A taxa de resposta objetiva foi maior com T-DM1 (43,6%, versus 30,8% com Lapatinibe mais Capecitabina; $P < 0,001$). Os resultados para todos os desfechos secundários adicionais favoreceram T-DM1. As taxas de eventos adversos de grau 3 ou superior foram maiores com Lapatinibe mais Capecitabina do que com T-DM1 (57% versus 41%). O T-DM1 tornou-se, portanto, padrão-ouro de tratamento de segunda linha.

Entretanto, na atualidade, para este cenário o T-DM1 foi suplantado pelo novo ADC Trastuzumabe-deruxtecano, já aprovado no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

1.5 Incorporação do T-DM1 no âmbito do Sistema Único de Saúde

A incorporação de T-DM1 nos cenários adjuvante e paliativo (segunda linha) é uma realidade de longa data para as pacientes de medicina suplementar, mas, infelizmente constitui uma necessidade médica não atendida no âmbito do SUS.

Logo, as pacientes são privadas da utilização de tecnologia inovadora, altamente eficaz e com baixa toxicidade em comparação a outras terapias tradicionais existentes.



6.....

A utilização no cenário adjuvante é potencialmente curativa, reduzindo-se os impactos físicos, psíquicos e econômicos de uma eventual recidiva.

O uso em estágio avançado possibilita o controle eficaz da doença, por tempo prolongado e com eventos adversos mínimos e potencialmente manejáveis a nível ambulatorial, reduzindo-se o número de internações hospitalares e atendimentos em pronto-socorro.

A Lei 12.401/2011 promulgada em 28 de abril de 2011 pela então Presidente Dilma Rousseff aborda especificamente o prazo para que uma droga incorporada seja oferecida aos usuários do SUS no prazo máximo de 180 dias.

Neste contexto, a Sociedade Brasileira de Cancerologia (SBC), embasada nos princípios de igualdade e equidade do SUS, apoia fortemente a incorporação e urgente viabilização do medicamento T-DM1 nos cenários paliativo (segunda linha) e adjuvante no sistema público de saúde para benefício das mulheres brasileiras portadoras de câncer de mama Her-2 positivo.

1.6 Referências

DeVita, V.; Lawrence, T.; Rosenberg, S. Cancer: principles and practice of oncology. *Wolter Kluwer*. 12.ed. 2023.

INCA. Incidência de Câncer no Brasil. Estimativa 2023.

Slamon, D. *et al.* Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783-792.

Minckwitz, G. *et al.* Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:617-628.

Sandra M. Swain, S. *et al.* Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:724-734.

Sunil Verma, S. *et al.* Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:1783-1791.



Dr. Ricardo César Pinto Antunes
Presidente



7.....

Vices Presidentes

Dr. Luis Eduardo Werneck de Carvalho	PA
Dra. Nise Hitomi Yamaguchi	SP
Dr. Antonio André Magoulas Perdicaris	SP
Dr. José Getúlio Martins Segalla	SP
Dr. Enaldo Melo de Lima	MG

Secretário Geral

Dr. Hézio Jadir Fernandes Junior	SP
----------------------------------	----

Secretário Adjunto

Dr. José Ulisses Manzini Calegari	DF
-----------------------------------	----

Tesoureiro Geral

Dr. Robson Freitas de Moura	BA
-----------------------------	----

Tesoureira Adjunta

Dra. Virgilina Guimarães Fabel	BA
--------------------------------	----