

Panorama Geral do Câncer de Mama HR+/HER2-



Dr. Carlos Barrios

(CRM 10699 - RS)

Diretor e Pesquisador Principal do Centro de Pesquisa em Oncologia Hospital São Lucas da PUCRS.

Presidente do Grupo Latino Americano de Investigação Clínica em Oncologia (LACOG).

Médico do Grupo Oncoclínicas, Porto Alegre, RS.

Panorama Geral do Câncer de Mama HR+/HER2-

O câncer de mama compreende um grupo de neoplasias que pode ser subdividido em subtipos bastante distintos patologicamente e clinicamente, com base na expressão dos receptores hormonais (HR) e receptor 2 do fator de crescimento epidérmico (HER2). Dentre eles, **os tumores HR+/HER2- representam cerca de 70% dos diagnósticos**. Ainda que as terapias tenham avançado, **uma parcela das pacientes irá desenvolver metástases, um cenário onde o prognóstico e os desfechos pioram consideravelmente**, tornando importante a busca por terapias eficazes a essa necessidade médica ainda não atendida. Atualmente, para pacientes com câncer de mama HR+/HER2- metastático, recomenda-se a terapia endócrina associada à agentes alvos como os inibidores de ciclina (CDK4/6) como tratamento de primeira linha para a maioria das pacientes. No entanto, a resistência endócrina é uma realidade ao longo da jornada dessas pacientes, levando a opções subsequentes limitadas, com baixas taxas de resposta, controle da doença por períodos cada vez mais breves e acúmulo de toxicidades.¹

A progressiva compreensão da complexidade da doença tem resultado, nas últimas duas décadas, ao surgimento de várias alternativas de tratamento para estas pacientes que expressam receptores hormonais. A identificação de diferentes biomarcadores e o reconhecimento da importância de determinados comportamentos clínicos (i.e., tempo de controle da doença em linhas anteriores, assim como o volume, o sítio e a agressividade da evolução da doença metastática) tem levado a um cardápio de opções terapêuticas que oferece oportunidades de melhora significativa nos resultados em pacientes tratadas de forma mais personalizada.¹

Mais recentemente, entre as diferentes alternativas que se oferecem para este grupo de pacientes, o **sacituzumabe govitecana (Trodelvy®)** tem sido amplamente estudado e demonstrou resultados promissores em diferentes ensaios clínicos. É o **primeiro anticorpo conjugado à droga aprovado dirigido contra o TROP-2, uma glicoproteína altamente expressa em câncer de mama** e associada a um pior prognóstico em diferentes tipos de câncer. A seguir detalhamos os estudos mais relevantes com sacituzumabe govitecana (SG) na população com câncer de mama HR+/HER2- no cenário metastático, bem como detalhes da bula brasileira para o produto.⁸

TROPiCS-02: Avaliação de eficácia e segurança de sacituzumabe govitecana no câncer de mama metastático HR+/HER2-^{2,3,7}

O TROPiCS-02 é um estudo clínico de fase III, aberto e randomizado que objetiva avaliar a **eficácia e segurança de sacituzumabe govitecana (Trodelvy®) versus tratamento à escolha do médico (TPC – Treatment of Physician Choice)**. A coorte de estudo foi de pacientes com câncer de mama HR+/HER2- localmente avançado irressecável ou metastático, que receberam tratamento prévio com pelo menos uma terapia hormonal, um inibidor de CDK4/6 e taxano, em qualquer contexto, e que **receberam entre 2 a 4 regimes quimioterápicos anteriores para tratamento da doença metastática. Portanto, um grupo de pacientes muito tratadas previamente.**

O desfecho primário do estudo foi a **sobrevida livre de progressão (SLP)**. **Os principais desfechos secundários foram a sobrevida global, a taxa de resposta objetiva (TRO) e desfechos reportados pelo paciente.** Adicionalmente, foram avaliados desfechos como taxa de benefício clínico, duração da resposta e segurança.

Foram incluídas 543 pacientes randomizadas 1:1 a sacituzumabe govitecana (SG; n=272) ou tratamento à escolha do médico (TPC; n=271). Iniciando pelo desfecho primário, com uma mediana de seguimento de 10,2 meses, **a mediana de SLP (Figura 1) foi de 5,5 meses com SG versus 4,0 meses com TPC. Estes resultados representam uma redução de 34% no risco de progressão ou óbito** (HR = 0,66; 95% CI: 0,53-0,83). Na análise de **sobrevida global**, após mediana de seguimento de 12,5 meses, o tratamento com **sacituzumabe govitecana prolongou significativamente a sobrevida dos pacientes em 3,2 meses, denotando uma redução de 21% no risco de óbito** (HR = 0,79; 95% CI: 0,65-0,96). Este benefício foi consistente quando foram analisados diferentes subgrupos de pacientes. A mediana de duração de resposta foi de 8,1 meses com SG versus 5,6 meses com TPC. **A TRO, também favoreceu o Trodelvy® com uma taxa de 21% versus 14%, ou seja, houve aumento de 63% na chance de resposta objetiva em comparação ao grupo controle** (odds ratio = 1,63; 95%CI: 1,03-2,56).

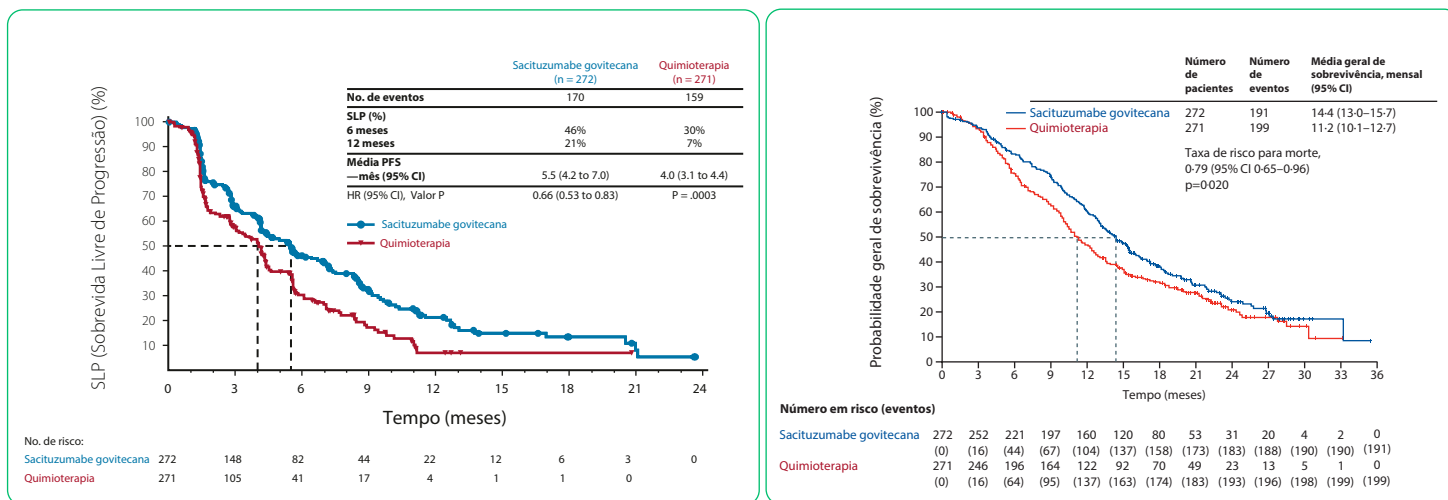


Figura 1. Curvas de sobrevida livre de progressão (esquerda) e sobrevida global (direita) demonstrando superioridade de sacituzumabe govitecana quando comparado ao tratamento de escolha do médico.

Ao avaliar o perfil de segurança, **74% dos pacientes que receberam Trodelvy® apresentaram toxicidade Grau 3 ou superior, versus 60% do grupo TPC.** Apenas **6% versus 4%, respectivamente, demandaram descontinuação do tratamento em decorrência de eventos adversos.** No braço do SG, ocorreu apenas um caso de morte relacionada ao tratamento, numa paciente com choque séptico devido à colite neutropênica. **O perfil de toxicidade era o esperado para o regime proposto e foi considerado como manejável.**

Não foram relatados eventos de doença pulmonar intersticial, insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular esquerda.

Sendo assim, os resultados do TROPiCS-02 favorecem a utilização do Trodelvy® enquanto opção terapêutica importante para o tratamento de pacientes com câncer de mama HR+/HER2- metastático ou localmente avançado, numa população com muitas linhas de tratamento prévio, demonstrando eficácia estatisticamente e clinicamente significativa nos desfechos avaliados com perfil de segurança e tolerabilidade manejável.

TROPiCS-02: Qual o impacto da expressão de TROP-2 na eficácia do Trodelvy®?⁴

Ainda que o sacituzumabe govitecana tenha apresentado resultados positivos no estudo TROPiCS-02, uma questão importante é: **uma vez que o fármaco é um anticorpo direcionado à TROP-2, a sua eficácia é diretamente dependente da expressão desse marcador?**

Portanto, o mesmo estudo também realizou uma análise onde **estratificou as pacientes com base na expressão de TROP-2 por imuno-histoquímica (IHC)**. Ao todo, 462 amostras teciduais foram avaliadas, e as pacientes foram agrupadas como apresentando *low-score* ou *high-score* para a expressão dessa molécula. Neste estudo, observou-se que o benefício do sacituzumabe govitecana foi independente da expressão de TROP-2 no tumor. Os grupos comparados foram aqueles com alta expressão de TROP-2 e baixa expressão (mediana de sobrevida global: 14,9 meses para alta expressão *versus* 11,3 meses para baixa expressão). Além disso, a eficácia também foi independente da expressão de HER-2, com comparações entre os grupos HER-2 0, 1+ e 2+ com ISH negativo (mediana de sobrevida global: 15,4 meses para os grupos HER-2 positivo *versus* 11,5 meses para HER-2 negativo). **Posteriormente, esse achado foi confirmado em uma análise similar realizada por Bardia A, e demais colaboradores (2023) em que foi realizada a avaliação da expressão do RNA mensageiro de TROP-2**, onde a eficácia de SG se manteve independente da expressão do gene *TACSTD2* no tecido tumoral.

Portanto, **atrelado à eficácia global, a eficácia de SG foi independente da expressão do marcador, demonstrando que não há a necessidade prévia da testagem de TROP-2.**

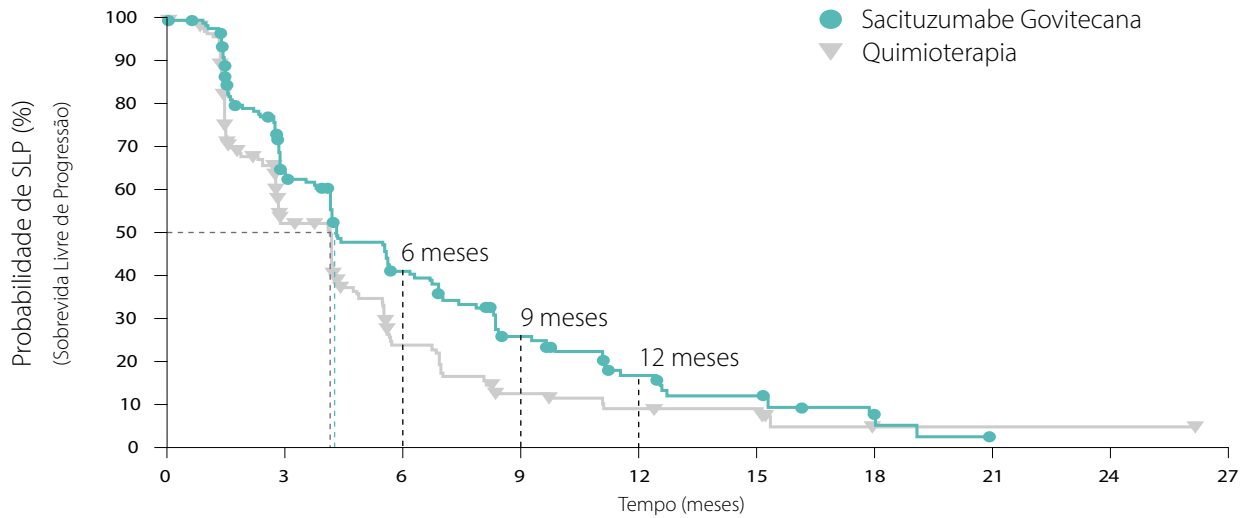
EVER -132-002: Avaliação de Trodelvy® em coorte asiática⁵

Os achados do estudo TROPiCS-02 refletem os dados de segurança e eficácia do sacituzumabe govitecana em uma coorte majoritariamente norte-americana e europeia. Em contrapartida, o estudo EVER-132 avaliou a segurança e eficácia do sacituzumabe govitecana em uma coorte asiática (China, Coreia e Taiwan). Diferentemente do TROPiCS-02, o EVER-132-002 incluiu **pacientes independentemente de terapia anterior com inibidores de CDK4/6 (somente 50% fizeram uso anterior de inibidor de ciclina). Neste estudo, foram tratadas pacientes com uma mediana de 2 linhas de quimioterapia prévia no cenário metastático versus uma mediana de 3 linhas no estudo TROPiCS-02.**

Com relação aos resultados, o estudo demonstrou uma **redução de 33% no risco de progressão ou óbito** (HR = 0,67; 95% CI: 0,52-0,87; P = 0.0028; mediana 4,3 versus. 4,2 meses) e uma redução de 36% no risco de óbito (HR = 0,64; 95% CI: 0,47-0,88; P = 0.0061; mediana 21,0 versus. 15,3 meses), demonstrando o benefício de sacituzumabe govitecana em pacientes asiáticas. (Figura 1). **Ainda que não seja possível uma comparação direta entre os estudos, devido a diferenças na população avaliada, deve-se ressaltar que o estudo EVER-132-002 é mais um estudo de fase III, randomizado e controlado, a demonstrar ganho de sobrevida global em pacientes HR+/HER2- metastáticas altamente pré-tratadas, corroborando os dados do estudo TROPiCS-02.** (ganho TROPiCS-02 e EVER 132-002: 3,2 e 5,7 meses respectivamente)

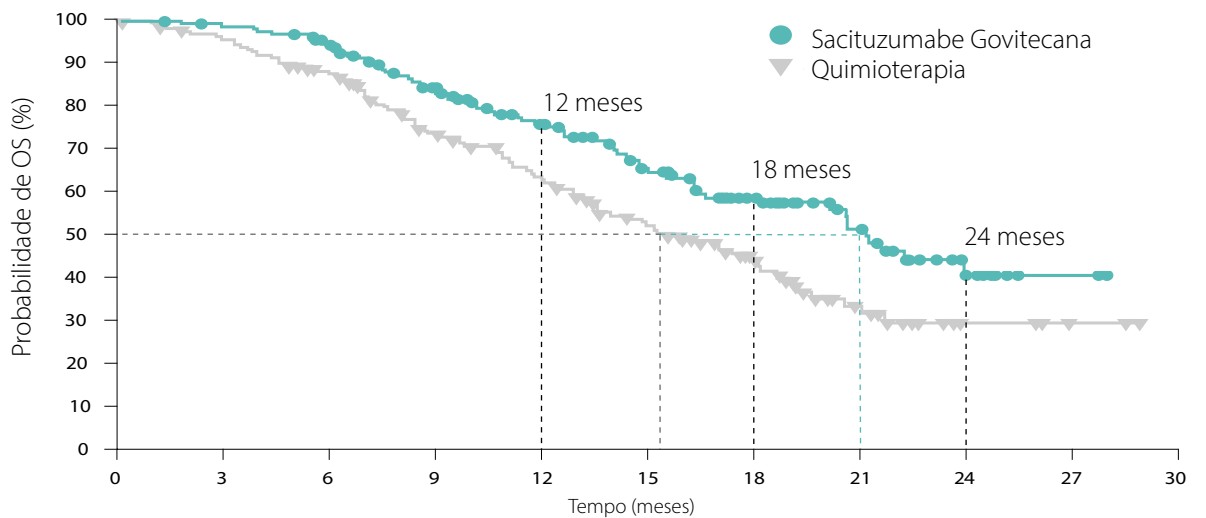
Figura 1. Estimativas estatísticas da sobrevida livre de progressão e sobrevida global do estudo EVER-132-002

A SLP por RCIC (Revisão Central Independente Cega)



Sacituzumabe Govitecana	166 (0)	90 (55)	54 (85)	30 (104)	15 (113)	10 (117)	3 (120)	0 (122)		
Quimioterapia	165 (0)	70 (71)	26 (105)	12 (117)	7 (120)	6 (120)	1 (122)	1 (122)	1 (122)	0 (122)

B OS



Sacituzumabe Govitecana	166 (0)	162 (2)	148 (9)	122 (25)	101 (36)	78 (50)	54 (57)	32 (62)	10 (67)	2 (67)
Quimioterapia	165 (0)	155 (7)	136 (20)	105 (41)	86 (57)	65 (70)	38 (79)	17 (88)	5 (89)	2 (89)

Figura adaptada de Xu B, Ma F, Wang, S. et al. 2024.

Importante destacar a consistência dos resultados destes dois estudos clínicos nos quais o SG demonstrou uma vantagem significativa na sobrevida das pacientes.

Trodelvy®: Bula Brasileira⁶

No Brasil, o Trodelvy® está aprovado pela ANVISA como monoterapia para o tratamento do câncer de mama irressecável, localmente avançado ou metastático, HR+/HER2- (IHC 0, 1+, 2+/ISH-), em pacientes que receberam terapia endócrina e pelo menos duas terapias sistêmicas adicionais no contexto metastático. Portanto, com base nas evidências científicas apresentadas, o Trodelvy® se estabelece como uma sólida opção terapêutica para o tratamento do câncer de mama HR+/HER2- irressecável, localmente avançado ou metastático a partir de terceira linha, com perfil de segurança e eficácia favorável.

Referências:

1. Cao LQ, Sun H, Xie Y. Therapeutic evolution in HR+/HER2- breast cancer: from targeted therapy to endocrine therapy. *Front Pharmacol*. 2024
2. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023.
3. Rugo HS, Bardia A, Tolaney SM, et al. TROPiCS-02: A Phase III study investigating sacituzumab govitecan in the treatment of HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Future Oncol*. 2020
4. Bardia A, Rugo HS, Cortés J, et al. Trop-2 mRNA expression and association with clinical outcomes with sacituzumab govitecan (SG) in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC): Biomarker results from the phase 3 TROPiCS-02 study. 2023 ASCO Annual Meeting.
5. Xu B, Ma F, Wang, S. et al. [LBA4] Sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in Asian patients with hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR+/HER2-) metastatic breast cancer (mBC): Results from the phase III EVER-002 study. *ESMO Annals of Oncology* 2023.
6. Bula de Trodelvy® (sacituzumabe govitecana) aprovada pela ANVISA.
7. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2022 Oct 10;40(29):3365-3376.
8. Zeng, P., Chen, MB., Zhou, LN. et al. Impact of TROP2 expression on prognosis in solid tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep* 6, 33658 (2016).

TRODELVY® (sacituzumabe govitecana). USO INTRAVENOSO. USO ADULTO. Indicações: Trodelvy como monoterapia é indicado para o tratamento de pacientes adultos com: câncer de mama triplo-negativo irrissecável ou metastático (CMTNm) que receberam duas ou mais terapias sistêmicas anteriores, incluindo pelo menos uma para doença avançada; câncer de mama irrissecável, localmente avançado ou metastático, RH+/ HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) que receberam terapia de base endócrina e pelo menos duas terapias sistêmicas adicionais no cenário metastático. Contraindicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes de Trodelvy. Cuidados e advertências: Neutropenia: Trodelvy pode causar neutropenia grave ou com risco de vida. Infecções fatais no cenário de neutropenia foram observadas em estudos clínicos com sacituzumabe govitecana. Trodelvy não deve ser administrado se a contagem absoluta de neutrófilos estiver abaixo de 1.500/mm³ no Dia 1 de qualquer ciclo ou se a contagem de neutrófilos estiver abaixo de 1.000/mm³ no Dia 8 de qualquer ciclo. É recomendado que o hemograma dos pacientes seja monitorado conforme clinicamente indicado durante o tratamento. Trodelvy não deve ser administrado em caso de febre causada por leucopenia. Diarreia: Trodelvy pode causar diarreia grave. Em alguns casos, observou-se que a diarreia levou à desidratação e subsequente lesão renal aguda. Trodelvy não deve ser administrado em caso de diarreia de Grau 3-4 no momento programado para o tratamento e o tratamento só deve continuar quando estiver resolvido para ≤ Grau 1. Hipersensibilidade: Trodelvy pode causar hipersensibilidade grave e com risco de vida. O seu uso é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao sacituzumabe govitecana. Recomenda-se tratamento prévio à infusão, incluindo antipiréticos, bloqueadores de H1 e H2, ou corticosteroides para pacientes recebendo sacituzumabe govitecana. Trodelvy deve ser permanentemente descontinuado se ocorrerem reações relacionadas à infusão com risco de vida. Náusea e vômito: Trodelvy é emetogênico. Recomenda-se tratamento antiemético preventivo com dois ou três medicamentos para a prevenção de náusea e vômito induzidos por quimioterapia. Trodelvy não deve ser administrado em caso de náuseas Grau 3 ou vômitos Grau 3-4 no momento programado para a administração do tratamento e o tratamento só deve continuar com medidas de suporte adicionais quando estes forem resolvidos até ≤ Grau 1. Uso em pacientes com atividade de UGT1A1 reduzida: Os indivíduos que são homocigotos para o alelo UGT1A1*28 estão potencialmente em risco aumentado para neutropenia, neutropenia febril e anemia e podem estar em risco aumentado para outras reações adversas após o início do tratamento com Trodelvy. Pacientes com atividade reduzida de UGT1A1 conhecida devem ser monitorados de perto para reações adversas. Quando desconhecido, nenhum teste do status de UGT1A1 é necessário, pois o manejo de reações adversas, incluindo modificações da dose recomendada, será o mesmo para todos os pacientes. Toxicidade embriofetal: Trodelvy pode causar teratogenicidade e/ou letalidade embriofetal quando administrado a mulheres grávidas. Mulheres grávidas e mulheres com potencial de engravidar devem ser informadas quanto ao potencial risco para o feto. Deve-se confirmar que a mulher não está grávida em mulheres com potencial para engravidar antes do início do tratamento com Trodelvy. Sódio: Este medicamento será posteriormente preparado para administração com solução contendo sódio e isso deve ser considerado em relação à ingestão total de sódio para o paciente de todas as fontes por dia. Gravidez – Categoria D: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Amamentação: A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com Trodelvy e por 1 mês após a última dose. Fertilidade: Trodelvy pode prejudicar a fertilidade em mulheres com potencial reprodutivo. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas: Trodelvy tem pouca influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, por exemplo, tontura, fadiga. Interações Medicamentosas: Não foram realizados estudos de interação. Espera-se que os inibidores ou indutores de UGT1A1 aumentem ou diminuam a exposição ao SN-38, respectivamente. Inibidores de UGT1A1: A administração concomitante de Trodelvy com inibidores de UGT1A1 pode aumentar a incidência de reações adversas devido ao potencial aumento da exposição sistêmica ao SN-38. Trodelvy deve ser usado com cautela em pacientes recebendo inibidores de UGT1A1. Indutores de UGT1A1: A exposição ao SN-38 pode ser reduzida em pacientes recebendo concomitantemente indutores da enzima UGT1A1. Trodelvy deve ser usado com cautela em pacientes recebendo indutores de UGT1A1. Reações adversas: As frequências das reações adversas estão baseadas nos dados agrupados de três estudos clínicos envolvendo 688 pacientes que receberam Trodelvy 10 mg/kg de peso corporal para o tratamento de CMTN metastático e câncer de mama RH+/HER2-. Reações adversas muito comuns (≥ 1/10): infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório superior, neutropenia, anemia, leucopenia, linfopenia, hipersensibilidade, diminuição do apetite, insônia, dor de cabeça, tontura, dispnéia, tosse, diarreia, vômito, náusea, constipação, dor abdominal, alopecia, erupção cutânea, prurido, dor nas costas, artralgia e fadiga. Reações adversas comuns (≥ 1/100 a < 1/10): sepse, pneumonia, gripe, bronquite, nasofaringite, sinusite, herpes oral, neutropenia febril, trombocitopenia, desidratação, hiperglicemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia, ansiedade, disgeusia, epistaxe, tosse produtiva, rinorreia, congestão nasal, síndrome da tosse das vias aéreas superiores, colite neutropênica, colite, estomatite, dor abdominal superior, dispepsia, doença por refluxo gastroesofágico, distensão abdominal, erupção maculopapular, hiperpigmentação da pele, dermatite acneiforme, pele seca, dor no peito musculoesquelética, espasmos musculares, hematúria, proteinúria, disúria, dor, calafrios, redução de peso, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada e aumento da lactato desidrogenase sanguínea. Reações adversas incomuns (≥ 1/1.000 a < 1/100): enterite e reações relacionadas a infusão. Posologia: A dose recomendada de Trodelvy é de 10 mg/kg de peso corporal administrada por infusão intravenosa, uma vez por semana, nos Dias 1 e 8 dos ciclos de tratamento de 21 dias. O tratamento deve continuar até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Trodelvy é para uso intravenoso somente. A primeira infusão deve ser administrada durante um período de 3 horas. As infusões subsequentes devem ser administradas durante um período de 1 a 2 horas se as infusões anteriores foram toleradas. Cuidados de Armazenamento: Armazenar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Não congelar. Proteger da luz. A solução reconstituída deve ser imediatamente utilizada para preparar a solução diluída para infusão. Se não for utilizada imediatamente, a bolsa de infusão contendo a solução diluída pode ser armazenada sob refrigeração (2°C a 8°C) por até 4 horas. Após a refrigeração, administrar a solução diluída dentro de 6 horas (incluindo o tempo de infusão). Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças. Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda. CNPJ: 15.670.288/0001-89. MS – 1.0929.0012. SAC 0800 7710744. sac@gilead.com. Bula Trodelvy® – Aprovada em 19/06/2023.

Contraindicações: Este medicamento é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade ao sacituzumabe govitecana ou a qualquer um dos excipientes de Trodelvy. Interações Medicamentosas: Trodelvy deve ser usado com cautela em pacientes recebendo inibidores ou indutores de UGT1A1 devido ao potencial aumento ou diminuição da exposição ao SN-38, respectivamente.

**MATERIAL DESTINADO À PROFISSIONAL DA SAÚDE PRESCRITOR OU DISPENSADOR.
APROVADO EM OUTUBRO DE 2024. BR-TRO-0447**

Med.IQ

connecting intelligence

