

AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE E PERFIL DE SEGURANÇA DO TRASTUZUMAB EMTANSINA NO HOSPITAL ESPÍRITO SANTO, ÉVORA

ESTRADA NACIONAL 2 DO CONHECIMENTO (SPFCS)

A. Rosa¹, F. Fonseca¹, I. Silva¹, G. Silva¹, N. Landeira¹, M. Pereira¹

¹ Hospital Espírito Santo Évora - EPE, Serviço Farmacêutico, Évora, Portugal

Hospital do Espírito Santo



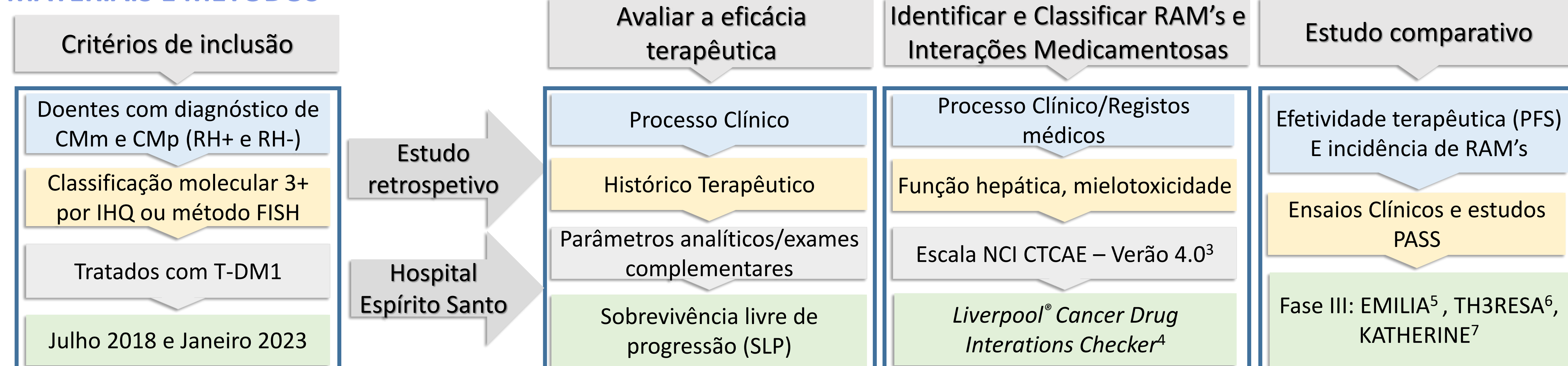
INTRODUÇÃO

Trastuzumab emtansina (T-DM1) é um fármaco conjugado que incorpora o agente **anti-HER2**, trastuzumab, com a atividade **citotóxica** do agente DM1 através de um ligando estável, conferindo-lhe maior seletividade para as células tumorais com expressão de HER2. Tem indicação em RCM para tratamento de **cancro da mama HER2 positivo**, localmente avançado irressecável ou metastizado (**CMm**) e, mais recentemente em estádios precoces (**CMp**). Os ensaios clínicos e estudos PASS mostram uma taxa de **Reações Adversas a Medicamentos (RAM's)** de grau 3 ou superior de 40% e 15% de taxa de abandono por toxicidade. O metabolismo do T-DM1 é mediado essencialmente pelo **CYP3A4**, pelo que o uso concomitante de inibidores da enzima deve ser evitado devido ao potencial aumento da exposição ao T-DM1 e consequente toxicidade.^{1,2}

OBJETIVOS

Foi proposto estudar retrospectivamente todos os doentes com diagnóstico de Cancro de Mama (CMm e CMp), HER2+, RH+ e RH-, tratados com T-DM1, de forma a avaliar a **efetividade terapêutica (SLP)**, identificar a incidência de **Reações Adversas a Medicamentos (RAM's)** e **Interações Medicamentosas (IM's)**, comparar os dados obtidos com os estudos que levaram à aprovação do fármaco.

MATERIAIS E MÉTODOS



RESULTADOS

Foram elegíveis para o estudo **11** doentes do sexo feminino, com idades compreendidas entre os **44 e 75 anos** (média de 59 anos), **64%** em contexto **pós-menopáusico**. A amostra é constituída por **64%** doentes em situação metastática ou avançada (**CMm**) e **36%** estádios precoces da doença (**CMp**), 73% tinham expressão dos recetores de estrogénio e/ou progesterona. As doentes CMm cumpriram em média terapêutica com T-DM1 por um período de **15,5 meses** e **9,2 meses** para as doentes CMp. Observou-se uma mediana de sobrevivência livre de progressão (SLP) de **11,5 meses** e **54%** descontinuou por progressão de doença, intolerância analítica/clínica ou morte. A comparação de SLP entre o presente estudo e os estudos que levaram à aprovação do fármaco está representada no **Gráfico 1**. Três doentes CMm mantêm terapêutica até à atualidade e **18%** progrediu sob T-DM1.

Sobrevivência livre de doença (SLP)

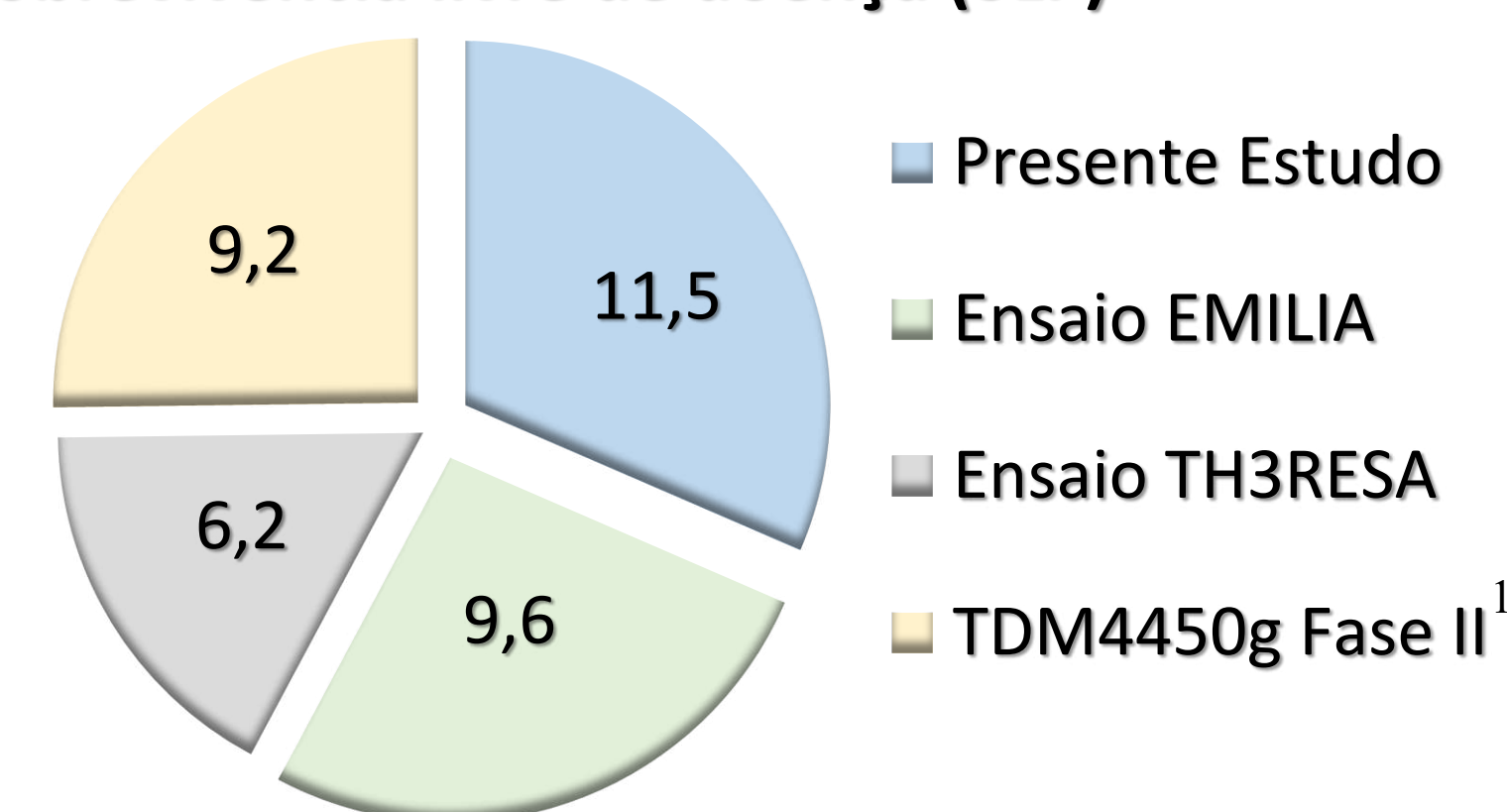


Gráfico 1: SLP Ensaios Clínicos vs presente estudo (meses)

	Presente Estudo	Ensaio TH3RESA	Ensaio EMILIA	Ensaio KATHERINE
Trombocitopenia G<3 (%)	73	21	85	51
Trombocitopenia G≥3 (%)	45	6	14	4
Neutropenia G≤3 (%)	18	16	41	24
Neutropenia G4 (%)	9	4	4	1
Bilirrubina>1,5XSLN (%)	27	9	21	11
AST/ALT >3XSLN (%)	82	13	82	55
Anemia (%)	36	11	50	31

Tabela 1: Resumo do Perfil de Segurança do T-DM1

Relativamente ao **perfil de segurança** do fármaco, foi observada maioritariamente toxicidade hematológica e hepática, em representação na **Tabela 1**. Desequilíbrios electrolíticos como hipomagnesemia com necessidade de aporte IV de Mg²⁺ foram reportados em **27%** das doentes, RAM não descrita em RCM. Infecções do Trato Urinário recidivantes levaram à descontinuação da terapêutica em duas doentes. Está prevista **redução de dose** do fármaco com base na gestão de toxicidades e **36%** das doentes demonstraram intolerância que levou a **modificação de dose**. Dois doentes suspenderam por **toxicidade inaceitável**. A taxa de incidência de RAM's, redução de dose e suspensão do fármaco está representada no **Gráfico 2**, em comparação com os dados obtidos no estudo TH3RESA.

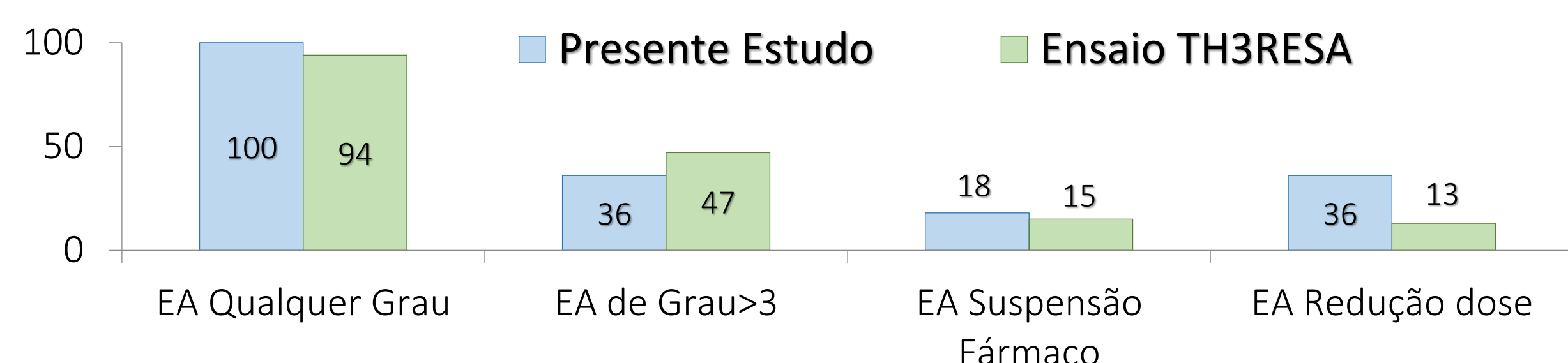


Gráfico 2: Taxa de incidência de RAM's, redução de dose e suspensão terapêutica (%)

As doentes cumpriam em média terapêutica domiciliária concomitante com **6 fármacos**. Pela componente hormonal da doença, **73%** das doentes estava medicada com Inibidores da Aromatase, substratos inibidores da **CYP3A4**, com potencial de **aumento da concentração plasmática** de T-DM1 e implicações no perfil de segurança do fármaco. Nenhuma doente cumpria terapêutica hormonal com anastrozol, um inibidor potente da CYP3A4.

CONCLUSÃO

A **efetividade e perfil de segurança** dos fármacos devem ser avaliados em contexto de **Real World Data**, de forma a caracterizar melhor o seu balanço risco-benefício. Obteve-se uma mediana de SLP de **11,5 meses**, superior ao descrito nos ensaios comparativos. Observaram-se **Eventos Adversos** de elevada relevância clínica em **maior extensão** do que descrito na literatura, que levaram ao ajuste de dose e a taxa de abandono do fármaco por toxicidade foi concordante com o descrito nos ensaios. Observaram-se **36%** de reduções de dose por RAM's em comparação com **13%** no ensaio TH3RESA. Assumem-se possíveis **toxicidades cruzadas**, pelo número e agressividade das terapêuticas prévias, visto que **36%** dos doentes recebeu um regime prévio contendo antraciclina, **81%** recebeu outro fármaco anti-HER2 e **54%** cumpriu duplo bloqueio. A seleção de fármacos concomitantes substratos inibidores da CYP3A4 deve ser tida em consideração pelo potencial de aumento da concentração sérica do T-DM1 e exacerbação da sua toxicidade.

BIBLIOGRAFIA

- CHMP. (n.d.). ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO.
- Relatório Público de Avaliação (no date) Infarmed, I.P. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/relatorios-de-avaliacao-de-financiamento-publico>
- Cancer Institute. N. (2017). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. <https://www.meddra.org/>
- University of Liverpool (n.d.). *Liverpool HEP Interactions*. HEP Drug Interactions. <https://www.hep-druginteractions.org/checker>
- Verma, S., Miles, D., Gianni, L., Krop, I. E., Welslau, M., Baselga, J., Pegram, M., Oh, D.-Y., Diéras, V., Guardino, E., Fang, L., Lu, M. W., Olsen, S., & Blackwell, K. (2012). Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 367(19), 1783–1791. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1209124>
- Krop, I. E., Kim, S. B., Martin, A. G., LoRusso, P. M., Ferrero, J. M., Badovinac-Crnjevic, T., Hoersch, S., Smitt, M., & Wildiers, H. (2017). Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 18(6), 743–754. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30313-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30313-3)
- von Minckwitz, G., Huang, C.-S., Mano, M. S., Loibl, S., Mamounas, E. P., Untch, M., Wolmark, N., Rastogi, P., Schneeweiss, A., Redondo, A., Fischer, H. H., Jacot, W., Conlin, A. K., Arce-Salinas, C., Wapnir, I. L., Jackisch, C., DiGiovanna, M. P., Fasching, P. A., Crown, J. P., ... Geyer, C. E. (2019). Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(7), 617–628. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1814017>