ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana) para o tratamento do câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável em segunda linha

Parecer Técnico-Científico, Avaliação Econômica e Análise de Impacto Orçamentário

SÃO PAULO, 10 DE AGOSTO DE 2026

ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana) para o tratamento em segunda linha de câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável.

Autores: Mayra Lemos[1]; Thamires Rocco[1]

[1]Lemos Health; E-mail: mayra.lemos@lemoshealth.com;

Revisores: Sarah Ramalho[1]; Bruna Contieri[1]; Rafaela Guardia[1;] Thiago de Araújo[1]

[1]Daiichi Sankyo Brazil; E-mail: sarah.rodrigues@daiichisankyo.com.

SÃO PAULO, 10 DE AGOSTO DE 2026

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO 6
FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA 9
LISTA DE SIGLAS E ABREVIAÇÕES 11
LISTA DE FIGURAS 14
LISTA DE TABELAS 15
LISTA DE QUADROS 17
1. INTRODUÇÃO 18
1.1. Motivação para a demanda de incorporação de ENHERTU® 18
1.2. Câncer de Mama Metastático ou Irressecável 19
1.3. Visão Geral 19
1.3.1. Diagnóstico 21
1.3.2. Epidemiologia 23
1.3.3. Impacto na Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) 25
1.3.4. Impacto econômico do câncer de mama no SUS 26
1.4. Diretrizes de tratamento internacionais e nacionais 26
National Comprehensive Cancer Network, 2026 (12) 26
European Society for Medical Oncology, 2026 (56,57) 27
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 2026 (58) 29
Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Câncer de Mama, 2024 (37) 30
1.5. Necessidades médicas não atendidas 31
2. TECNOLOGIA AVALIADA: ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana) 33
2.1. Visão Geral 33
2.2. Histórico desenvolvimento clínico ENHERTU® 34
2.3. Aspectos regulatórios da indicação da proposta 36
2.4. Tecnologias comparadoras 37
3. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA 38
3.1. Objetivos 38

3.2. Métodos 38
3.2.1. Pergunta de Pesquisa 38
3.2.2. Critérios de elegibilidade 39
3.2.3. Bases de dados e estratégias de busca 40
3.2.4. Seleção dos estudos, extração dos dados e análise dos dados 41
3.2.5. Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência 42
3.3. Resultados 42
3.3.1. Estudos Selecionados 42
3.3.2. Avaliação do Risco de Viés/Qualidade da Evidência 50
Estudos Clínicos 51
Estudos Observacionais 66
Revisão Sistemática com Metanálise em Rede 69
3.4. Evidências Adicionais 72
4. ANÁLISE DE DEMANDA AFERIDA 80
4.1. Resumo 80
4.2. Objetivo 81
4.3. Métodos 81
4.3.1. Delineamento do estudo 82
4.3.2. Fontes de dados 82
4.3.3. Período de análise 82
4.3.4. População do estudo 82
4.4. Resultados 86
4.4.1. Identificação da coorte de interesse 86
4.4.2. APACs com CNS ausentes 86
4.5. Limitações 93
4.6. Considerações Finais 94
5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA 94
5.1. Objetivo 94
5.2. Estrutura do modelo de T-DXd versus QT 95
5.2.1. População do estudo 95

5.2.2. Perspectiva 95
5.2.3. Comparadores 96
5.2.4. Horizonte temporal 96
5.2.5. Ciclos 96
5.2.6. Taxa de desconto 96
5.2.7. Desfechos 96
5.3. Dados de Custos 96
5.4. Dados de eficácia 98
5.4.1. Parâmetros do Modelo 98
5.5. Resultados 99
5.5.1. Análise de Sensibilidade Univariada 100
5.5.2. Análise de Sensibilidade Probabilística 102
5.6. Impacto Orçamentário 104
Análise de impacto orçamentário do subgrupo de pacientes com metástase cerebral 106
6. DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS 107
7. PROPOSTA DE INCORPORAÇÃO 112
8. REFERÊNCIAS 113
APÊNDICE 1 - Extrapolação da sobrevida global do T-DXd 125
APÊNDICE 2 - Extrapolação sa Sobrevida Livre De Progressão do T-DXd 127
APÊNDICE 3 - Extrapolação da Sobrevida Tempo até Descontinuação (TTD) do T-DXd 129
APÊNDICE 4 - Custos do Estado de Saúde Estável ou Livre de Progressão 131
APÊNDICE 5 - Custos do Estado de Saúde Pós Progressão 132
ANEXO I – Tabelas de Risco de Viés (RoB 2.0 | ROBINS-I | AMSTAR2) 134
ANEXO II – Avaliação de Qualidade da Evidência (GRADE) 139

RESUMO EXECUTIVO

- **Título/pergunta**: trastuzumabe deruxtecana é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de segunda linha de pacientes adultos com câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável?
- **População-alvo:** Pacientes adultos com câncer de mama HER2+ metastático ou não ressecável previamente tratados no cenário metastático.
- **Tecnologia:** ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana [T-DXd]).
- **Comparador:** Sem restrição.
- **Delineamento de estudos elegíveis:** Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (fase II/III) e estudos observacionais (fase IV, coorte e caso-controle).
- **Processo de busca e análise de evidências científicas:** Uma busca ampla por estudos publicados e indexados em bases de dados foi realizada no MEDLINE, LILACS, The Cochrane Library e EMBASE para identificar estudos publicados até 07 de maio de 2026. Termos livres e descritores MESH foram utilizados. A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes, com base nos critérios de elegibilidade e com auxílio da ferramenta gratuita Rayyan® sendo dividida em duas etapas (triagem e full-text). A extração dos estudos foi realizada por um revisor e validada por um segundo, seguida de análise descritiva dos dados por meio de textos, figuras e tabelas. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada pelas ferramentas RoB 2.0 e ROBINS-I, e a qualidade de evidência dos desfechos de eficácia e de segurança foi realizada pelo GRADE.
- **Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** um total de 12 publicações foram incluídas na síntese narrativa (n=10 publicações do DESTINY-Breast03; n=1 estudo observacional; n=1 revisão sistemática com metanálise em rede [NMA]). O estudo DESTINY-Breast03 demonstrou superioridade consistente do T-DXd em relação ao trastuzumabe entansina (T-DM1) em pacientes com câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável previamente tratados em um regime baseado em trastuzumabe e taxano. O T-DXd reduziu significativamente o risco de progressão ou morte em 67% (HR 0,33) a 72% (HR 0,28) nas análises interinas, e para 67% na análise

final de 5 anos do estudo DESTINY-Breast03 (HR=0,33). Os dados ainda mostraram o aumento da mediana da sobrevida livre de progressão (SLP) para 29,0 meses nos pacientes tratados com T-DXd, em comparação com 7,8 meses naqueles tratados com T-DM1. Observou-se também benefício em sobrevida global (SG), com taxa de sobrevida em 5 anos de 48,1% para o braço tratado com T-DXd versus 36,9%, além de maior taxa de resposta objetiva (78,9% vs. 36,9%) e respostas mais duradouras. Os benefícios foram consistentes em pacientes com metástases cerebrais estáveis, nos quais foi observada redução de 75% no risco de progressão ou morte. O perfil de segurança foi considerado manejável, com incidência semelhante de eventos adversos (EA) graves entre os grupos, embora T-DXd tenha apresentado maior frequência de doença pulmonar intersticial/pneumonite, predominantemente de baixo grau. Os resultados de qualidade de vida indicaram manutenção do estado de saúde e ganho clinicamente relevante no tempo livre de progressão sem toxicidades graves. Dados de mundo real corroboraram esses achados, demonstrando redução de 54% no risco de descontinuação do tratamento e de 33% no risco de morte em comparação ao T-DM1, inclusive entre pacientes com metástases cerebrais. Na NMA, o T-DXd apresentou redução significativa do risco de progressão ou morte e maiores taxas de resposta objetiva em comparação a diversos regimes anti-HER2, incluindo TrasCap e T-DM1, com tendência favorável para sobrevida global. O perfil de segurança foi globalmente semelhante aos comparadores, com menor incidência de eventos adversos grau ≥3 do que esquemas contendo neratinibe, pirotinibe e lapatinibe. Evidências adicionais de mundo real em pacientes com metástases cerebrais estáveis ou ativas mostraram que T-DXd em segunda linha foi associado a um tempo até o próximo tratamento significativamente maior do que o esquema TTC (tucatinibe-trastuzumabe-capecitabina; 17 vs. 11 meses; HR=0,52). Metanálises adicionais em pacientes mais previamente tratados corroboram a elevada eficácia intracraniana do T-DXd em pacientes com câncer de mama HER2+ e metástases cerebrais, demonstrando respostas duradouras e benefício consistente em SLP em pacientes com doença ativa ou leptomeníngea. Adicionalmente, o DESTINY-Breast12 (fase 3b/4), o maior estudo prospectivo, até o momento, dedicado à avaliação de T-DXd em pacientes com câncer

de mama metastático HER2+ e metástases em sistema nervoso central, demonstrou eficácia consistente entre os diferentes subgrupos de pacientes com metástase do SNC estáveis ou ativas, com atividade intracraniana significativa e durável, reforçando o papel de T-DXd neste cenário clínico desafiador. Todas essas evidências demonstram que T-DXd é uma terapia sistêmica eficaz e segura para o controle de metástases cerebrais na população com câncer de mama HER2+.

- **Qualidade da evidência:** O estudo DESTINY-Breast03 apresentou robustez metodológica satisfatória, com baixo risco de viés nos domínios de randomização, dados faltantes e desfechos relatados para todos os desfechos avaliados. Foram identificadas algumas preocupações nos domínios de desvios das intervenções pretendidas e mensuração de desfecho relacionadas ao desenho aberto, que impactaram apenas o desfecho de segurança. Desta forma, os desfechos de SLP (avaliado por BICR), TRO (avaliados por BICR) e SG (avaliado pelo investigador, entretanto com baixo risco de viés pela objetividade) apresentam qualidade de evidência alta; enquanto os desfechos de segurança apresentam qualidade moderada.

FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

- **Tipo**: Medicamento
- **Tecnologia:** trastuzumabe deruxtecana (anticorpo anti-HER2 conjugado a inibidor de topoisomerase I).
- **Nome comercial:** ENHERTU®
- **Apresentação:** Pó liofilizado para solução injetável, 100 mg, frasco-ampola de uso único para infusão intravenosa.
- **Detentor do registro:** DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA.
- **Fabricante** (Embalagem Secundária): DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA.; CNPJ: 60.874.187/0001-84; Endereço: Barueri – SP – Brasil.
- **Mecanismos de ação da tecnologia:** É um conjugado anticorpo-medicamento anti-HER2; após ligação ao receptor HER2, é internalizado e libera um inibidor da topoisomerase I, levando a dano ao DNA e morte celular.
- **Fase do ciclo de vida da tecnologia:** Incorporação.
- **Indicação aprovada na Anvisa**: 1. Tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2+ (IHC3+ ou ISH+) metastático ou não ressecável, que tenham recebido um regime de tratamento baseado em anti-HER2 no cenário metastático, ou; no cenário neoadjuvante ou adjuvante, e desenvolveram recorrência da doença durante ou dentro de 6 meses após a conclusão do tratamento; 2. trastuzumabe deruxtecana em combinação com pertuzumabe é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com câncer de mama HER2+ (IHC3+ ou ISH+) irressecável ou metastático.; 3.Tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama HER2+ (IHC3+ ou ISH+) que apresentam doença invasiva residual após terapia neoadjuvante com trastuzumabe, com ou sem pertuzumabe, em associação à quimioterapia baseada em taxanos; 4. Tratamento de pacientes adultos com câncer de mama metastático ou não ressecável, e com HER2 de baixa expressão (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) ou HER2 de ultrabaixa expressão (IHC 0 com coloração de membrana) que receberam ao menos uma terapia endócrina no cenário metastático; ou HER2 de baixa expressão (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) que tenham recebido terapia sistêmica prévia no cenário metastático ou desenvolveram recorrência da doença durante ou dentro de 6 meses após a conclusão de

quimioterapia adjuvante; 5. Tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) não ressecável ou metastático cujos tumores tenham mutações HER2 (ERBB2) ativadoras e que tenham recebido uma terapia sistêmica prévia; 6. Tratamento de pacientes adultos com adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica localmente avançado ou metastático HER2+ que receberam regime anterior à base de trastuzumabe. 7. Tratamento de pacientes adultos com tumores sólidos HER2+ (IHC3+) irressecáveis ou metastáticos que receberam tratamento prévio ou que não possuem opções de tratamento alternativas satisfatórias; 8. Tratamento Neoadjuvante seguido de THP (um taxano, trastuzumabe e pertuzumabe) é indicado para o tratamento neoadjuvante de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo (IHC 3+ ou ISH+) em estágio II ou III.

- **Posologia e forma de administração**: 5,4 mg/kg IV a cada 3 semanas para câncer de mama HER2+ metastático ou não ressecável; administração exclusivamente por infusão intravenosa após reconstituição e diluição.
- **Patente**: 112016013482-6 (1).
- **Contraindicações:** Hipersensibilidade ao trastuzumabe deruxtecana ou a qualquer dos componentes da formulação; contraindicado durante aleitamento/doação de leite humano.
- **Precauções**: Risco importante de doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite; Monitoramento hematológico devido a neutropenia; Monitoramento cardíaco (fração de ejeção ventricular esquerda); Necessidade de ajuste/interrupção de dose conforme toxicidade.
- **Riscos associados**: DPI/pneumonite potencialmente fatal; Neutropenia febril; Toxicidade hematológica; Toxicidade pulmonar; Possível comprometimento da fertilidade e potencial teratogênico.
- **Eventos adversos:** Muito comuns: náusea, fadiga, alopecia, vômitos, neutropenia, anemia, constipação, diarreia, diminuição do apetite, leucopenia e trombocitopenia; Graves: doença pulmonar intersticial/pneumonite, pneumonia, sepse, neutropenia febril e eventos fatais relacionados à toxicidade pulmonar.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIAÇÕES

Sigla	Abreviação
ADC	Conjugado anticorpo-fármaco - *Antibody-Drug Conjugate*
AMSTAR 2	Ferramenta de Mensuração para Avaliar Revisões Sistemáticas, versão 2 - *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews, version 2*
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
BICR	Revisão central independente e cega - *Blinded Independent Central Review*
CADTH	Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias em Saúde - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
Cap	Capecitabina - *capecitabine*
DNA	Ácido desoxirribonucleico - *Deoxyribonucleic Acid*
DoR	Duração da Resposta – *Duration of Response*
DPI	Doença pulmonar intersticial
EA	Eventos Adversos
EMA	Agência Europeia de Medicamentos - *European Medicines Agency*
EORTC	Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer - *European Organization for Research and Treatment of Cancer*
EQ-5D-5L	Questionário EuroQol de 5 dimensões e 5 níveis - *EuroQol 5-dimension, 5-level questionnaire*
ERBB2	Gene do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano - *Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2*
ESG	Estado de saúde global
ESMO	Sociedade Europeia de Oncologia Médica - *European Society for Medical Oncology*
EVA	Escala visual analógica
FDA	Agência de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos - *U.S. Food and Drug Administration*
GRADE	Sistema de Classificação da Qualidade da Evidência e da Força das Recomendações - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
HER2	Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano - *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*
HER2+	HER2+ - *HER2-positive*
HR	Razão de risco – *Hazard Ratio*
HSA	Autoridade de Ciências da Saúde - *Health Sciences Authority*

IC	Intervalo de confiança
Icr	Intervalo de credibilidade
IHC	Imuno-histoquímica - *Immunohistochemistry*
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IPTW	Ponderação por escore de propensão - *Inverse Probability of Treatment Weighting*
ISH	Hibridização in situ - *In Situ Hybridization*
ITT	Intenção de tratar - *Intention-to-Treat*
LapCap	Lapatinibe + capecitabina – *lapatinib + capecitabine*
LapCapCitu	Lapatinibe + capecitabina + cixutumumabe – *lapatinib + capecitabine + cixutumumab*
MFDS	Ministério da Segurança de Alimentos e Medicamentos da Coreia do Sul - *Ministry of Food and Drug Safety*
NCCN	*Rede Nacional Abrangente de Câncer - National Comprehensive Cancer Network*
Nera	Neratinibe - *neratinib*
NHS	Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido - *National Health Service*
NICE	Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados do Reino Unido - *National Institute for Health and Care Excellence*
NMA	Metanálise em rede - *Network Meta-Analysis*
NMPA	Administração Nacional de Produtos Médicos da China - *National Medical Products Administration*
OR	Razão de Chances – *Odds Ratio*
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PerTrasCap	Pertuzumabe + trastuzumabe + capecitabina - *Pertuzumab + trastuzumab + capecitabine*
PMDA	Agência de Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos do Japão - *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*
PP	Pelo protocolo - *Per Protocol*
PRO	Desfecho relatado pelo paciente - *Patient-Reported Outcomes*
PROG	Estado de saúde de progressão - *progression*
PyroCap	Pirotinibe + capecitabina - *Pyrotinib + Capecitabine*
QLQ-BR45	Questionário de Qualidade de Vida para Câncer de Mama - *Quality of Life Breast Cancer questionnaire*
QLQ-C30	Questionário Central de Qualidade de Vida da EORTC com 30 Itens - *Quality of Life Core 30 questionnaire;*
QT	Quimioterapia

Q-TWiST	Tempo até a progressão da doença sem eventos de toxicidade - *Quality-Adjusted Time Without Symptoms or Toxicity*
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
RoB 2.0	ferramenta Risco de Viés - *Risk Of Bias (ROB)* da Cochrane
ROBINS-I	ferramenta para avaliação do risco de viés em estudos não randomizados de intervenções *Risk of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions*
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SLP2	SLP na próxima linha de terapia
SNC	Sistema nervoso central
SUCRA	Superfície sob a Curva de Classificação Acumulada - *Surface Under the Cumulative Ranking Curve*
SUS	Sistema Único de Saúde
TDD	Tempo até deterioração definitiva - *Time to Definitive Deterioration*
T-DM1	trastuzumabe entansina - *trastuzumab emtansine*
T-DM1Atezo	trastuzumabe entansina + atezolizumabe - *trastuzumab emtansine + atezolizumab*
T-DM1Cap	trastuzumabe entansina + capecitabina - *trastuzumab emtansine + capecitabine*
T-DXd	trastuzumabe deruxtecana – *trastuzumab deruxtecan*
TEAE	Eventos adversos emergentes do tratamento - *Treatment-Emergent Adverse Event*
TGA	Administração Australiana de Produtos Terapêuticos - *Therapeutic Goods Administration*
TKI	Inibidores de tirosina quinase - *Tyrosine Kinase Inhibitor*
TNM	Sistema de classificação Tumor, Linfonodo, Metástase - *Tumor, Node, Metastasis staging system*
TOX	Estado de saúde de toxicidade - *time with symptoms of disease or treatment toxicity prior to disease progression*
TrasCap	trastuzumabe + capecitabina – *trastuzumab + capecitabine*
TRO	Taxa de resposta objetiva
TTC	tucatinibe + trastuzumabe + capecitabina – *tucatinib + trastuzumab + capecitabine*
TTD	Tempo até descontinuação do tratamento - *Time to Treatment Discontinuation*
TTNT	Tempo até o próximo tratamento - *Time to Next Treatment*
wHR	Razão de risco ponderada - *Weighted Hazard Ratio*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da ESMO para o tratamento do câncer de mama metastático HER2+ em segunda linha com ênfase no tratamento de doença em sistema nervoso central..... 28
Figura 2. Fluxograma para tratamento da doença metastática HER2+ 29
Figura 3. Esquemas terapêuticos para em pacientes com câncer de mama avançado (estádio IV) HER-2 positivo 30
Figura 4 - Fluxograma no modelo PRISMA: representação da seleção dos estudos. 43
Figura 5- Diferença na mediana do tempo até deterioração definitiva (TDD) entre pacientes tratados com T-DXd e T-DM1 em medidas de qualidade de vida relatadas pelos pacientes. 64
Figura 6. Fluxo de identificação das observações paciente-ano elegíveis ao conjunto analítico. 84
Figura 7. (A) Frequência anual de registros sem identificação do CNS na APAC de Quimioterapia código SIGTAP 0304020419 – Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER2 positivo – 1ª linha. (B) Número anual de pacientes nas APAC de Quimioterapia código SIGTAP 0304020419 – Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER2 positivo – 1ª linha. 87
Figura 8. (A) Frequência anual de registros sem identificação do CNS na APAC de Radioterapia código SIGTAP 0304010529 – Radioterapia de metástase em sistema nervoso central. (B) Número anual de pacientes nas APAC de 0304010529 – Radioterapia de metástase em sistema nervoso central..... 88
Figura 9. Gráfico de tornado do modelo T-DXd vs QT 100
Figura 10 - Gráfico de tornado do modelo T-DXd vs QT para pacientes com metástase cerebral 102
Figura 11 – Análise de sensibilidade probabilística do modelo T-DXd vs QT..... 103
Figura 12 - Análise de sensibilidade probabilística do modelo T-DXd vs QT para pacientes com metástase cerebral. 104
Figura 13. Extrapolações paramétricas para sobrevida global de pacientes com câncer de mama metastático em uso de T-DXd 126
Figura 14. Extrapolações paramétricas para sobrevida livre de progressão..... 128
Figura 15. Curva extrapolada da taxa de abandono de tratamento com T-DXd. 130

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Agrupamento dos estádios clínicos do câncer de mama segundo a classificação TNM da União Internacional Contra o Câncer (UICC)..... 22
Tabela 2 - Regimes citotóxicos para doença recorrente irressecável (local ou regional) ou doença em estágio IV (M1) em pacientes HER2+ (HR-positivo ou HR-negativo). 27
Tabela 3 - Aprovações de ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana) em agências regulatórias e de ATS.. 36
Tabela 4: Visão Geral dos Estudos Incluídos..... 44
Tabela 5: Resultados de Sobrevida Livre de Progressão do DESTINY Breast-03 54
Tabela 6: Principais Resultados de Sobrevida Global do DESTINY-Breast03 57
Tabela 7: Principais Resultados de Resposta Global e Duração da Resposta do DESTINY-..... 59
Tabela 8: Principais Resultados de Segurança do Estudo DESTINY Breast-03..... 62
Tabela 9: Principais Resultados dos Qualidade de Vida 65
Tabela 10: Principais Resultados dos Estudos Observacionais..... 66
Tabela 11: Principais Resultados de Eficácia da NMA..... 69
Tabela 12: Principais Resultados de Segurança da NMA. 71
Tabela 13: Visão Geral das Evidências Adicionais..... 75
Tabela 14. Completude dos dados de CNS pelos procedimentos de APACs Quimioterapia SIGTAP 0304020419 e APACs Radioterapia SIGTAP 0304010529. 89
Tabela 15. Razão histórica entre o número de APACs por pacientes distintos por ano, segundo procedimento entre 2019 e 2025 90
Tabela 16. Pacientes identificadas nas bases de quimioterapia e radioterapia e proporção de pacientes com tratamento para metástase em sistema nervoso central, por ano de competência da APAC 91
Tabela 17. Estimativa da população potencialmente elegível à segunda linha terapêutica do câncer de mama HER2+ com acometimento do sistema nervoso central 92
Tabela 18. Análise de sensibilidade da população potencialmente elegível à segunda linha terapêutica nos anos com ajuste de completude 93
Tabela 19. Valores médios, limites inferior, superior e tipo de distribuição utilizados no modelo econômico 99
Tabela 20. RCUI do modelo base de T-DXd vs QT para pacientes com câncer de mama metastático com uma QT prévia..... 99
Tabela 21. RCUI do modelo de T-DXd vs QT para pacientes com metástase cerebral..... 100
Tabela 22. Parâmetros do funil de pacientes da AIO. 105
Tabela 23. Funil de pacientes para AIO. 105
Tabela 24. Market share do T-DXd em cinco anos e diferentes cenários 105
Tabela 25. AIO cenário conservador da incorporação do T-DXd versus quimioterapia 105
Tabela 26. AIO cenário conservador da incorporação do T-DXd versus quimioterapia para pacientes com metástase cerebral..... 106
Tabela 27. Ajuste das curvas paramétricas para extrapolação dos dados de sobrevida global 125
Tabela 28. Parâmetros para os modelos paramétricos da SG do T-DXd 125
Tabela 29. Ajuste das curvas paramétricas para extrapolação dos dados de sobrevida livre de progressão 127

Tabela 30. Parâmetros para os modelos paramétricos da SLP do T-DXd..... 127
Tabela 31. Ajuste das curvas paramétricas para extrapolação dos dados de taxa de abandono de tratamento (TTD). 129
Tabela 32. Parâmetros para os modelos paramétricos do TTD do T-DXd. 129
Tabela 33. Risco de Viés desfechos do estudo DESTINY-Breast03 (16,63)..... 134
Tabela 34. Risco de Viés do estudo não randomizado Jourdain et al. (2025) (98). 136
Tabela 35. Avaliação do risco de viés metodológico da revisão sistemática de Ciapponi et al., 2024 (98). 137

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Pergunta de pesquisa – PICOT. 39
Quadro 2 - Estratégias de busca utilizadas em cada base de dados 40

1. INTRODUÇÃO

1.1. Motivação para a demanda de incorporação de ENHERTU®

O câncer de mama é o tipo de câncer mais incidente entre as mulheres brasileiras, excluindo-se o câncer de pele não melanoma (2). Entre esses casos, aproximadamente 15 a 20% apresentam superexpressão da proteína HER2, um subtipo historicamente associado a uma doença mais agressiva, maior risco de metástases e evolução clínica mais desfavorável (3). Mas os desafios impostos pela doença vão além dos aspectos biológicos. O câncer de mama HER2+ frequentemente afeta mulheres em idade produtiva, muitas delas profissionalmente ativas, com filhos pequenos e intensa participação na vida familiar e social (4–7). Para essas pacientes, manter a doença controlada significa muito mais do que prolongar a sobrevida: significa preservar autonomia, qualidade de vida e a possibilidade de continuar vivendo seus projetos pessoais e profissionais (8).

Nas últimas décadas, as terapias anti-HER2 transformaram profundamente a história natural desse subtipo de câncer de mama. Mas, apesar dos avanços, necessidades médicas importantes ainda permaneciam no câncer de mama metastático HER2+ a partir da segunda linha. Muitas pacientes continuavam apresentando progressão mais precoce da doença, respostas completas permaneciam incomuns e as metástases no sistema nervoso central seguiam como um dos maiores desafios terapêuticos (9–11). Foi diante dessa necessidade que trastuzumabe deruxtecana passou a ser desenvolvido e avaliado como uma nova alternativa terapêutica para pacientes com câncer de mama HER2+ metastático (12). Inicialmente estudado em pacientes com doença avançada extensivamente pré-tratada e poucas alternativas terapêuticas em cenário a partir da terceira linha, demonstrou respostas significativas mesmo neste cenário desafiador (13). Esses resultados foram posteriormente confirmados no estudo DESTINY-Breast03, estabelecendo um novo padrão de eficácia para pacientes com câncer de mama HER2+ metastático na segunda linha de tratamento (14,15).

Os resultados mudaram as expectativas para essas pacientes. Observou-se um controle prolongado da doença por um período superior ao que historicamente era esperado, acompanhado de elevadas taxas de resposta tumoral, respostas completas mais frequentes, ganho de sobrevida e manutenção da qualidade de vida (12,14,16,17). O acompanhamento de longo prazo confirmou que esse benefício é consistente e duradouro, consolidando trastuzumabe deruxtecana como um novo

marco na evolução do tratamento do câncer de mama HER2+ metastático (16). Essa transformação tornou-se ainda mais relevante em um dos cenários de maior necessidade médica: as pacientes com metástases cerebrais (11,18).

Até 50% das pacientes com câncer de mama HER2+ metastático desenvolverá acometimento do sistema nervoso central ao longo da evolução da doença (11). Historicamente, esse diagnóstico esteve associado a pior prognóstico, importante impacto na qualidade de vida e opções terapêuticas limitadas (11). Nesse contexto, trastuzumabe deruxtecana demonstrou atividade clínica robusta tanto no controle da doença sistêmica quanto das metástases cerebrais, alcançando respostas intracranianas substanciais e resultados que modificaram as perspectivas de tratamento para esse grupo de pacientes (14,16,18,19). Ao longo da história da oncologia, poucas terapias-alvo demonstraram um impacto amplo e consistente em diversos cenários clínicos como o trastuzumabe deruxtecana, modificando o padrão de tratamento em vários tipos de tumores com alterações em HER2 (20,21). Inicialmente desenvolvido para pacientes com câncer de mama metastático HER2+ com poucas alternativas terapêuticas, seus benefícios foram sucessivamente confirmados expandidos para outros tumores sólidos com expressão de HER2 (20,21).

A evolução do tratamento do câncer de mama HER2+ metastático demonstra como a inovação pode modificar a história natural de uma doença. Para milhares de mulheres que convivem com esse diagnóstico, avanços dessa magnitude representam mais do que novos tratamentos: representam novas possibilidades de controle da doença, preservação da qualidade de vida e ampliação da expectativa de futuro (16,17,22).

1.2. Câncer de Mama Metastático ou Irressecável

1.2.1. Visão Geral

O câncer de mama permanece como a neoplasia maligna mais incidente entre mulheres no Brasil, após tumores de pele não melanoma, e configurando-se como um importante desafio para a saúde pública também por ser o tumor que apresenta maior mortalidade. Segundo a estimativa mais recente do Instituto Nacional de Câncer (INCA), o país deverá registrar aproximadamente 78.610 novos casos anuais no triênio 2026–2028, correspondendo a um risco estimado de 71,57 casos por

100 mil mulheres. A incidência do câncer de mama aumenta progressivamente com a idade, sendo a maioria dos casos diagnosticados em mulheres acima dos 50 anos (2,23). Segundo o INCA, cerca de quatro em cada cinco casos de câncer de mama ocorrem após os 50 anos, o que reforça a relevância da idade como um dos principais fatores de risco para a doença. Apesar dos avanços nas estratégias de rastreamento e diagnóstico precoce, mais de 40% dos casos de câncer de mama no país ainda são diagnosticados em estágios avançados (III e IV), refletindo limitações no acesso ao rastreamento, diagnóstico oportuno e tratamento precoce (24).

Entre os diferentes subtipos moleculares, destaca-se o câncer de mama com receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano positivo (HER2+), que corresponde a cerca de 15% a 20% dos diagnósticos (25–27). No contexto dos subtipos tumorais, o câncer de mama HER2+ é associado a maior agressividade biológica, maior taxa de recorrência e pior sobrevida global (SG), especialmente antes da introdução das terapias-alvo e das terapias inibidoras do HER2 (26,28). No cenário metastático, a superexpressão do HER2 está relacionada à progressão mais rápida da doença e à necessidade de tratamento sistêmico contínuo e mais intensivo. Dados nacionais recentes indicam que a sobrevida em cinco anos para pacientes com câncer de mama HER2+ pode ultrapassar 90% nos estágios iniciais, mas cai drasticamente quando a doença se desenvolve para estádios metastáticos, chegando a menos de 50% das pacientes vivas nesse mesmo período (29,30).

Embora a introdução de terapias-alvo tenha modificado significativamente o prognóstico dessas pacientes nas últimas décadas, o câncer de mama HER2+ metastático ainda permanece associado a elevada carga clínica e assistencial, particularmente após progressão às linhas iniciais de tratamento. Esse cenário é particularmente crítico quando há progressão de doença com acometimento do SNC, condição que representa uma necessidade médica não atendida de alta relevância clínica que está associada a redução significativa da sobrevida global (31–34) e que compromete de forma substancial a qualidade de vida, com déficits neurológicos progressivos que limitam a funcionalidade e a independência das pacientes. Adicionalmente, essa condição demanda que seja feito um manejo multimodal intensivo incluindo neurocirurgia, radioterapia e terapias sistêmicas. Isso resulta em maior número de internações, mais intervenções e custos assistenciais mais que o dobro em comparação com pacientes sem metástases cerebrais (35,36).

Atualmente, o tratamento do câncer de mama HER2+ metastático no Sistema Único de Saúde (SUS) baseia-se principalmente em esquemas contendo trastuzumabe associado à

quimioterapia. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (37) do câncer de mama também prevê o duplo bloqueio da via HER2 com pertuzumabe e trastuzumabe como opção de primeira linha para pacientes com doença avançada ou metastática HER2-positiva. Apesar desses avanços, permanece uma importante lacuna terapêutica para pacientes que apresentam progressão da doença após o tratamento inicial, uma vez que não há disponibilidade de terapias anti-HER2 para linhas subsequentes de tratamento e nem terapias que comprovadamente atuam diretamente em metástases cerebrais.

Embora medicamentos mais recentes, como o trastuzumabe entansina (T-DM1) e o trastuzumabe deruxtecana (T-DXd), já tenham sido aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), essas tecnologias ainda não estão incorporadas ao SUS para o tratamento do câncer de mama HER2+ metastático. Como consequência, pacientes com progressão após terapias iniciais permanecem com opções terapêuticas limitadas, frequentemente restritas à continuidade de esquemas quimioterápicos convencionais, os quais apresentam benefício clínico inferior quando comparados às terapias anti-HER2 atualmente recomendadas pelas principais diretrizes internacionais (12,13). Nesse contexto, o T-DXd surge como uma alternativa terapêutica de elevado valor clínico, tendo demonstrado benefícios expressivos em sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG) e resposta tumoral em pacientes com câncer de mama HER2+ metastático previamente tratadas com terapias baseadas em taxano e trastuzumabe, conforme evidenciado no estudo DESTINY-Breast03 (10), tendo demonstrado inclusive benefício consistente em pacientes com metástases cerebrais (19) , contribuindo para suprir uma necessidade médica não atendida no cenário do SUS (10).

1.2.2. **Diagnóstico**

O câncer de mama é uma doença heterogênea que pode ser classificada em diferentes subtipos moleculares com base na expressão de receptores hormonais, receptor de estrogênio (ER) e progesterona (PR), e na expressão do HER2 (71). O subtipo HER2 positivo é definido pela amplificação do gene ERBB2 e/ou pela superexpressão da proteína HER2 na membrana celular, alterações que são detectadas por técnicas padronizadas, como a imuno-histoquímica (IHC) e a hibridização in situ (ISH). Esse subtipo está associado a características biológicas mais agressivas,

incluindo maior taxa de proliferação celular e potencial aumentado de progressão tumoral, embora apresente sensibilidade a terapias-alvo específicas direcionadas ao HER2 (13).

No Brasil, o diagnóstico do câncer de mama baseia-se na integração entre exame clínico, métodos de imagem e confirmação histopatológica (15). No contexto metastático, o diagnóstico é usualmente realizado por meio de exames de imagem voltados à investigação de disseminação sistêmica da doença, incluindo tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), cintilografia óssea e tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (PET-CT). Destaca-se que o PET-CT foi incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) para o diagnóstico do câncer de mama metastático apenas em abril de 2026, com previsão de disponibilização em até 180 dias úteis após a publicação da decisão (43). Além disso, a biópsia de lesões metastáticas, associada à análise anatomopatológica e, quando necessário, à avaliação de biomarcadores por imuno-histoquímica, é fundamental para confirmação diagnóstica e caracterização do subtipo tumoral, contribuindo para a definição da estratégia terapêutica (11).

O estadiamento do câncer de mama tem como objetivo classificar a doença de acordo com sua extensão locorregional e à distância, permitindo agrupar casos com características semelhantes e orientar decisões terapêuticas e prognósticas. O sistema mais utilizado é o TNM da União Internacional Contra o Câncer, que avalia o tamanho e extensão do tumor primário (T), o acometimento linfonodal (N) e a presença de metástases à distância (M), conforme descrito na Tabela 1 (11). O PCDT de Câncer de Mamado Ministério da Saúde classifica como estádio IV os casos com disseminação metastática, independentemente do tamanho tumoral ou do acometimento linfonodal, sendo definido pela presença de metástase à distância (M1), independentemente das categorias T e N (11).

Tabela 1 - Agrupamento dos estádios clínicos do câncer de mama segundo a classificação TNM da União Internacional Contra o Câncer (UICC).

f	Subcategoria	Descrição
T (Tumor Primário)	Tx	O tumor não pode ser avaliado
	T0	Não há evidência de tumor primário
	Tis	Carcinoma in situ
	Tis (CDIS)	Carcinoma ductal in situ restrito ao CDIS
	Tis (Paget)	Doença de Paget do mamilo sem carcinoma invasivo associado
	T1	Tumor com até 2 cm
	T1mic	Tumor ≤ 0,1 cm
	T1a	Tumor > 0,1 cm e ≤ 0,5 cm

	T1b	Tumor > 0,5 cm e ≤ 1 cm
	T1c	Tumor > 1 cm e ≤ 2 cm
	T2	Tumor > 2 cm e ≤ 5 cm
	T3	Tumor > 5 cm
	T4	Tumor com extensão para parede torácica, pele ou ambos; inclui câncer inflamatório
N (Acometimento Linfonodal)	Nx	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
	N0	Ausência de metástase em linfonodo regional
	N1	Metástase em linfonodos axilares homolaterais móveis níveis I e II
	N2	Metástase em linfonodos axilares fixos/confluentes ou mamários internos
	N2a	Metástase em linfonodos axilares fixos entre si ou a outras estruturas
	N2b	Metástase em linfonodo mamário interno homolateral
	N3	Metástase infraclavicular, supraclavicular ou acometimento combinado
	N3a	Metástase em linfonodo infraclavicular homolateral
	N3b	Metástase em linfonodos mamários internos e axilares
	N3c	Metástase em linfonodo supraclavicular homolateral
M (Metástase à Distância)	M0	Ausência de metástase à distância
	M1	Presença de metástase à distância, incluindo linfonodos não regionais

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Câncer de Mama, 2024 (11)

1.2.3. **Epidemiologia**

Dados de 2023 do INCA mostram que o câncer de mama corresponde a 30,1% de todos os cânceres em mulheres, reforçando sua magnitude epidemiológica. Segundo a estimativa mais recente do INCA, o país deverá registrar aproximadamente 78.610 novos casos anuais no triênio 2026–2028, correspondendo a um risco estimado de 71,57 casos por 100 mil mulheres (4,6,15). A distribuição regional da incidência para 2026-2028 revela maior incidência na região Sudeste (88,29/100 mil mulheres), seguida pelas regiões Sul (77,91/100 mil), Centro-Oeste (61,32/100 mil), Nordeste (58,02/100 mil) e Norte (31,28/100 mil). Essas variações refletem, em parte, diferenças no acesso ao rastreamento, diagnóstico e fatores sociodemográficos (4,6,15). Além da elevada incidência, o câncer de mama constitui a principal causa de morte por câncer entre as mulheres brasileiras. Em 2021, foram registrados 18.139 óbitos pela doença, correspondendo a 16,4% de todas as mortes por câncer na população feminina (16).

No Brasil, os tumores HER2+ correspondem a aproximadamente 15–20% dos casos de câncer de mama (16). Um estudo brasileiro baseado em 5.687 casos diagnosticados entre 2009 e 2011 demonstrou heterogeneidade regional na frequência de tumores HER2+. As maiores proporções foram observadas nas regiões Norte (24,0%), Centro-Oeste (21,6%) e Nordeste (21,3%), enquanto as regiões Sul (17,8%) e Sudeste (17,6%) apresentaram frequências inferiores. Esses achados sugerem que a distribuição dos tumores HER2+ não é homogênea no país e que fatores demográficos, étnicos, socioeconômicos e relacionados ao acesso aos serviços de saúde podem contribuir para essas diferenças regionais (16).

No contexto do câncer de mama metastático, a doença pode se manifestar em dois cenários distintos: como uma progressão da doença previamente diagnosticada em estágios iniciais, após recorrência local ou à distância, ou já estar presente no momento do diagnóstico inicial, situação conhecida como câncer de mama metastático *de novo*. Estimativas recentes indicam que aproximadamente 6% a 10% dos casos são identificados já em estágio metastático na apresentação inicial da doença. Clinicamente, esse estágio também é denominado câncer de mama avançado (17).

No Brasil, dados do INCA demonstram que mais de 40% dos casos de câncer de mama ainda são diagnosticados em estágios avançados (III e IV), o que contribui diretamente para maior risco de progressão metastática e piores desfechos clínicos (3,8,9,18). As metástases cerebrais constituem uma das complicações mais frequentes do câncer de mama HER2+ metastático. Aproximadamente 10% das pacientes já apresentam acometimento do sistema nervoso central (SNC) no momento do diagnóstico da doença metastática. Entre aquelas sem envolvimento inicial do SNC, a incidência de metástases cerebrais em 12 meses, durante a segunda linha de tratamento, é de 8,7% para doença RH+/HER2+ e de 14,5% para RH-/HER2+. Em 60 meses, a incidência cumulativa aumenta para 20,3% e 26,7%, respectivamente, podendo atingir até 50% das pacientes ao longo da evolução natural da doença. Esses dados evidenciam a necessidade de estratégias terapêuticas capazes de proporcionar controle simultâneo da doença intracraniana e sistêmica (11,48).

O acometimento do SNC está associado a aumento da morbidade, deterioração da qualidade de vida e redução da sobrevida global. Entretanto, o advento de terapias anti-HER2 com atividade intracraniana tem transformado esse cenário, permitindo maior controle da doença no sistema nervoso central e contribuindo para aumento da sobrevida dessas pacientes (19).

1.2.4. **Impacto na Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS)**

O câncer de mama HER2+, especialmente em estágios avançados ou metastáticos, está associado a importante comprometimento da qualidade de vida devido à progressão da doença, carga sintomática e toxicidades relacionadas ao tratamento. Evidências do INCA demonstram prejuízos significativos nos domínios físico, sexual, emocional e social, particularmente em pacientes submetidas à quimioterapia e tratamentos prolongados. Além de sintomas como fadiga, dor, náuseas e limitação funcional, a doença afeta a saúde mental, a autoestima, a capacidade laboral e as relações familiares. Nesse contexto, além de prolongar a sobrevida, um dos principais objetivos terapêuticos é preservar ou melhorar a qualidade de vida, sendo que terapias mais eficazes podem contribuir para maior manutenção da funcionalidade, redução de hospitalizações e menor necessidade de cuidados paliativos intensivos (20).

A ocorrência de metástases cerebrais representa um dos eventos de maior impacto clínico no câncer de mama HER2+ metastático, estando associada à deterioração significativa da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Além de comprometer o prognóstico, o envolvimento do sistema nervoso central pode ocasionar sintomas neurológicos incapacitantes, como cefaleia, náuseas e vômitos, alterações cognitivas e de memória, déficits motores, distúrbios da linguagem e convulsões, resultando em perda da independência funcional, maior necessidade de suporte por cuidadores e redução da capacidade para realização das atividades de vida diária. Do ponto de vista econômico, o acometimento do SNC mais que duplica os custos assistenciais totais em comparação com pacientes sem metástases cerebrais, em decorrência do maior número de internações, intervenções neurocirúrgicas e radioterápicas, e atendimentos de emergência (35,36). Dessa forma, estratégias terapêuticas capazes de prevenir ou controlar a progressão intracraniana têm potencial não apenas para prolongar a sobrevida, mas também para preservar a funcionalidade e a qualidade de vida dessas pacientes (19). Nesse cenário, o T-DXd surge como uma abordagem terapêutica importante, demonstrando alta atividade em sistema nervoso central e eficácia intracraniana robusta tanto em metástases cerebrais estáveis quanto ativas, consolidando-se como uma estratégia crucial para mitigar o impacto neurológico da doença (21).

1.2.5. **Impacto econômico do câncer de mama no SUS**

Do ponto de vista da saúde pública, o câncer de mama representa uma carga significativa para o SUS, tanto em termos de morbimortalidade quanto de custos assistenciais. Dados publicados pelo Observatório de Oncologia demonstram que os custos assistenciais do câncer de mama tendem a aumentar progressivamente conforme o avanço do estadiamento da doença, também em pacientes com tumores HER2+, devido à maior necessidade de terapias especializadas, acompanhamento contínuo e utilização de recursos hospitalares e ambulatoriais (22,23).

1.3. **Diretrizes de tratamento internacionais e nacionais**

***National Comprehensive Cancer Network*, 2026 (12)**

As diretrizes internacionais da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendam que o tratamento do câncer de mama HER2+ seja estruturado de forma sequencial conforme o estágio da doença, exposição prévia a terapias anti-HER2 e perfil clínico da paciente. No cenário metastático HER2+, o trastuzumabe deruxtecana (T-DXd) passou a ser a terapia preferencial após progressão à primeira linha, com base no estudo DESTINY-Breast03 – categoria 1 (10). Notavelmente, o T-DXd também demonstrou atividade intracraniana substancial e duradoura em pacientes com metástases cerebrais ativas ou estáveis, com sobrevida livre de progressão intracraniana em 12 meses de 58,9% e taxa de resposta intracraniana de até 73,3% nos estudos DESTINY-Breast12 e TUXEDO-1, respectivamente (19,54). Essa atividade no sistema nervoso central é reconhecida pela NCCN, que lista o T-DXd como opção preferencial para metástases cerebrais de câncer de mama HER2+ no *guideline* de tumores do sistema nervoso central (CNS Cancers), no mesmo nível de preferência que o regime de tucatinibe + trastuzumabe + capecitabina (55). Este último é especificamente indicado como preferencial para pacientes com progressão simultânea sistêmica e no SNC a partir da terceira linha, na diretriz de câncer de mama. Como alternativas, a NCCN também recomenda trastuzumabe entansina (T-DM1) e outros esquemas à base de trastuzumabe, conforme a quantidade de tratamentos prévios e as características clínicas da paciente (12). As diretrizes também ressaltam a necessidade de manejo especializado das toxicidades associadas às terapias anti-HER2 e reforçam a importância de estratégias

terapêuticas capazes de prolongar a sobrevida e preservar a qualidade de vida das pacientes com doença avançada (12). As principais recomendações estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 - Regimes citotóxicos para doença recorrente irressecável (local ou regional) ou doença em estágio IV (M1) em pacientes HER2+ (HR-positivo ou HR-negativo).

Linha de tratamento	Regime
Primeira linha	docetaxel + pertuzumabe + trastuzumabe (Categoria 1, preferencial), seguido de manutenção com pertuzumabe + trastuzumabe. Se HR-positivo: adicionar inibidor da aromatase ± palbociclibe + pertuzumabe + trastuzumabe.
	paclitaxel + pertuzumabe + trastuzumabe (preferencial), seguido de manutenção com pertuzumabe + trastuzumabe. Se HR-positivo: adicionar inibidor da aromatase ± palbociclibe + pertuzumabe + trastuzumabe.
	trastuzumabe deruxtecana (T-DXd) + Pertuzumabe (outra opção recomendada).
Segunda/Terceira linha	capecitabina + tucatinibe + trastuzumabe (Categoria 1, preferencial).
	trastuzumabe deruxtecana (T-DXd) (Categoria 1, preferencial).
	T-DM1 (trastuzumabe entansina).

Fonte: Adaptado de NCCN 2026 (12).

European Society for Medical Oncology, 2026 (56,57)

De acordo com as diretrizes da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) para o tratamento do câncer de mama metastático HER2+, a definição terapêutica deve considerar fatores como status dos receptores hormonais, extensão da doença, presença de metástases cerebrais, terapias prévias e condições clínicas da paciente. A ESMO recomenda uma abordagem individualizada baseada na utilização contínua de terapias-alvo anti-HER2 associadas à quimioterapia e, em casos selecionados, à terapia endócrina. O tratamento padrão de primeira linha consiste na combinação de pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel, com manutenção do bloqueio duplo anti-HER2 até progressão da doença. O guia também prevê para a primeira linha outras opções terapêuticas baseadas em T-DXd associado a pertuzumabe (56,57).

Para pacientes com tumores HER2+ e receptores hormonais positivos, as diretrizes recomendam a adição de hormonioterapia após a quimioterapia inicial, em associação à manutenção com trastuzumabe e pertuzumabe. Em situações nas quais a quimioterapia esteja contraindicada, pode-se utilizar terapia anti-HER2 combinada à terapia endócrina. No cenário de segunda linha, o T-DXd é considerado a terapia preferencial após progressão ao tratamento baseado em trastuzumabe e taxano, enquanto T-DM1 permanece como alternativa terapêutica relevante. Além disso, T-DXd também é recomendado como opção preferencial para pacientes com metástases cerebrais, conforme ilustrado na Figura 1 (56,57).

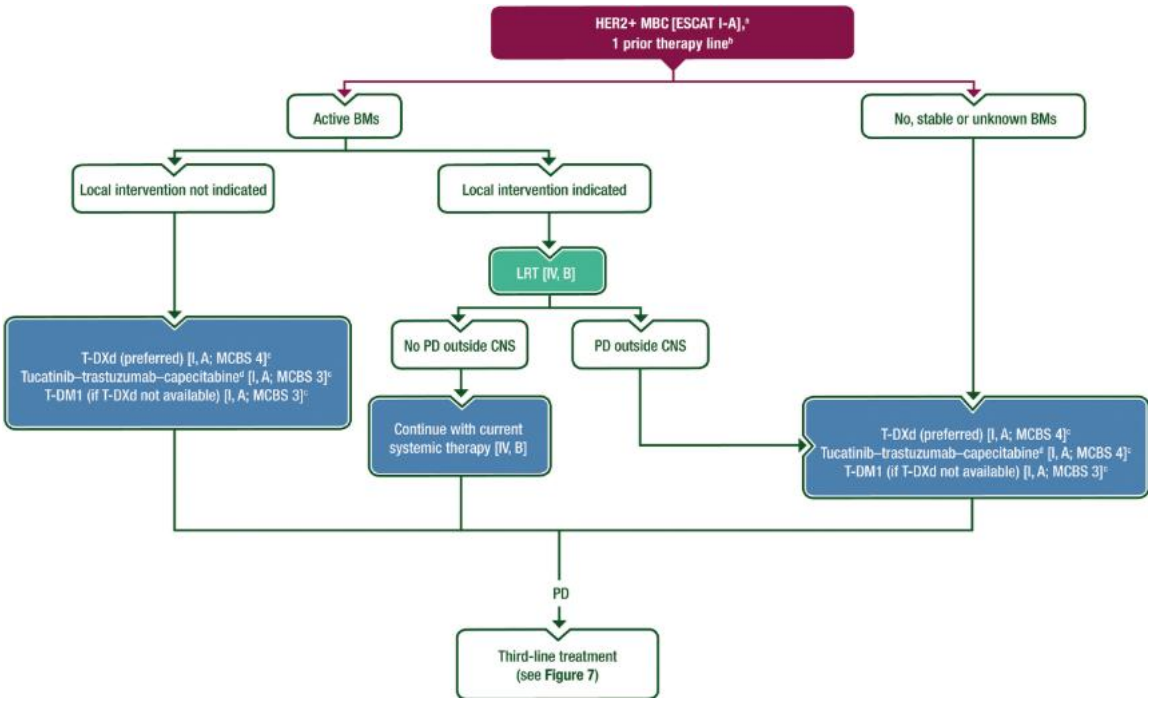


Figura 1. Fluxograma da ESMO para o tratamento do câncer de mama metastático HER2+ em segunda linha com ênfase no tratamento de doença em sistema nervoso central.

Legenda: BM - *Brain Metastasis* (Metástase Cerebral); CNS - *Central Nervous System* (Sistema Nervoso Central);; ESCAT - *ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets* (Escala da ESMO para a Acionabilidade Clínica de Alvos Moleculares); HER2 - *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (Receptor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano); LRT - L*ocoregional Treatment* (Tratamento Locorregional); MBC – *Metastatic Breast Cancer* (Câncer de Mama Metastático); MCBS - *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (Escala de Magnitude do Benefício

Clínico); PD - *progressive disease* (progressão de doença); T-DM1 - *trastuzumab emtansine* (trastuzumabe entansina); T-DXd - *trastuzumab deruxtecan* (trastuzumabe deruxtecana).
Fonte: *European Society for Medical Oncology*, 2026 (56)

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 2026 (58)

Segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), os principais agentes disponíveis no Brasil para o câncer de mama metastático HER2+ incluem trastuzumabe, pertuzumabe, lapatinibe, T-DM1 e T-DXd. Para pacientes sem tratamento prévio para doença metastática ou com recidiva após mais de seis meses do término da terapia adjuvante com trastuzumabe, a recomendação preferencial de primeira linha é a combinação de trastuzumabe, pertuzumabe e um taxano, com alto nível de evidência e forte força de recomendação (58).

Nas pacientes que apresentam progressão após a primeira linha contendo trastuzumabe e pertuzumabe, a SBOC recomenda o T-DXd como padrão-ouro de segunda linha, com base no estudo DESTINY-Breast03, que demonstrou superioridade importante em relação ao T-DM1 em resposta objetiva, sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Para linhas subsequentes, as diretrizes incluem opções como T-DM1, trastuzumabe associado à capecitabina, lapatinibe com capecitabina e manutenção do bloqueio anti-HER2, incluindo o T-DXd caso a terapia não tenha sido utilizada anteriormente, e outras opções de bloqueios anti-HER2 associado a outros quimioterápicos (Figura 2) (58).

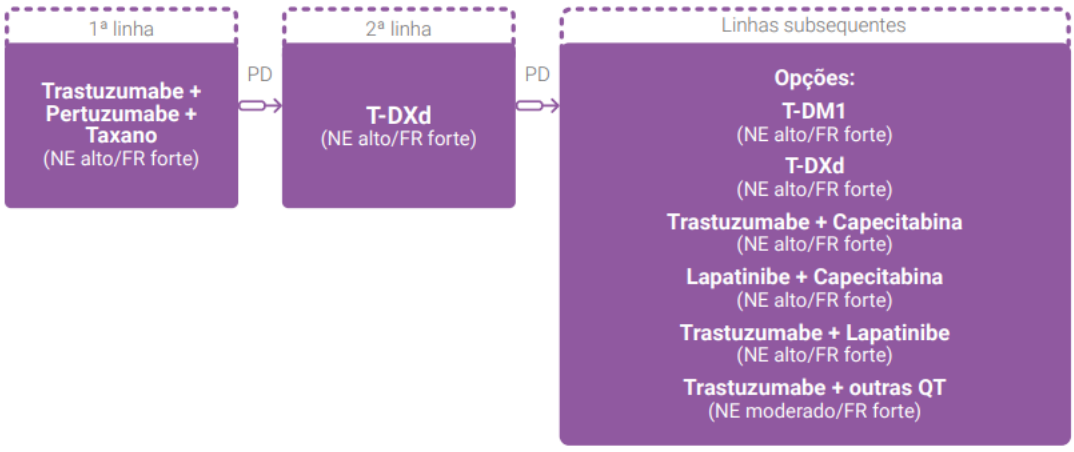


Figura 2. Fluxograma para tratamento da doença metastática HER2+

Fonte: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 2026 (58).

Legenda: NE - Nível de Evidência; FR - Força de Recomendação.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Câncer de Mama, 2024 (37)

De acordo com o PCDT do câncer de mama do Ministério da Saúde, o manejo do câncer de mama HER2+ metastático baseia-se na avaliação do estadiamento TNM, da presença de metástases à distância e das características biológicas do tumor, incluindo a expressão de HER2, receptores hormonais (RE/RP) e grau histológico. Para pacientes com câncer de mama HER2+ metastático, o PCDT recomenda apenas regimes para a primeira linha de tratamento, em especial o duplo bloqueio da via HER2 com pertuzumabe e trastuzumabe associado ao docetaxel. Os demais regimes preconizados estão descritos na Figura 3.

Possíveis esquemas
Trastuzumabe + pertuzumabe + docetaxel[a]
Trastuzumabe + pertuzumabe + paclitaxel
Trastuzumabe + paclitaxel ± carboplatina
Trastuzumabe + docetaxel
Trastuzumabe + vinorelbina
Trastuzumabe + capecitabina
Trastuzumabe

Legenda: [a] Mantendo-se o tratamento até que se verifique progressão da doença.

Nota: Trastuzumabe também pode ser associado a cisplatina, gencitabina, vinorelbina, 5-fluorouracila, doxorrubicina, epirrubicina, ciclofosfamida e metotrexato.

Figura 3. Esquemas terapêuticos para em pacientes com câncer de mama avançado (estádio IV) HER-2 positivo

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Câncer de Mama, 2024

Apesar do protocolo evidenciar a ausência de evidência científica que sustente o uso de trastuzumabe além da progressão da doença, ele não estabelece recomendações de tratamento para linhas subsequentes de tratamento para pacientes com câncer de mama metastático HER2+ nem para pacientes com metástases cerebrais. O documento destaca que novas tecnologias ainda dependem de avaliação e incorporação pela Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde do SUS (CONITEC), incluindo tratamentos direcionados para pacientes previamente tratadas no cenário metastático, evidenciando limitações importantes de acesso no SUS às terapias-alvo mais modernas.

Nesse contexto, medicamentos mais recentes, como o T-DXd (ENHERTU®), permanecem indisponíveis no SUS para pacientes com câncer de mama HER2+ metastático previamente tratados,

configurando importante lacuna terapêutica na rede pública brasileira. Pacientes com progressão da doença metastática após exposição às terapias anti-HER2 disponíveis ainda possuem acesso limitado às estratégias terapêuticas consideradas padrão em diretrizes internacionais contemporâneas. Importante ressaltar que o PCDT do Câncer de Mama encontra-se em atualização no momento desta presente submissão, sendo objeto de discussão da 154ª reunião da CONITEC do dia 06/08/2026 (Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/reunioes-da-conitec/pautas-e-atas).

1.4. **Necessidades médicas não atendidas**

Apesar dos avanços terapêuticos observados nas últimas décadas, o câncer de mama HER2+ metastático permanece associado à elevada morbimortalidade, progressão recorrente da doença e importante impacto na qualidade de vida das pacientes. Embora a introdução de terapias-alvo anti-HER2 tenha promovido avanços substanciais no tratamento dessas pacientes, a doença metastática é frequentemente acompanhada de múltiplas linhas terapêuticas ao longo da evolução clínica (59). A introdução de terapias-alvo anti-HER2, especialmente anticorpos conjugados com medicamentos, como T-DM1 e T-DXd, modificou substancialmente o manejo clínico dessa população, sendo atualmente recomendados pelas diretrizes internacionais e nacionais atualizadas, como NCCN, ESMO e SBOC. O T-DXd, em especial, é recomendado como terapia preferencial em segunda linha para pacientes com câncer de mama HER2+ metastático, após progressão ao tratamento inicial baseado em anti-HER2 (12,24,26).

Entretanto, observa-se importante defasagem entre o tratamento atualmente disponível no SUS e o padrão terapêutico recomendado pelas diretrizes mais recentes. Embora o PCDT de Câncer de Mama de 2024 reconheça a evolução do tratamento sistêmico da doença HER2+, o documento destaca que as novas tecnologias para segunda linha de tratamento metastático, incluindo T-DXd, ainda dependem de avaliação e incorporação pela CONITEC. Além disso, o próprio protocolo afirma que não há evidência científica suficiente que sustente o uso de opções de primeira linha, como trastuzumabe, além da progressão da doença. Como consequência, muitas pacientes permanecem restritas a esquemas quimioterápicos convencionais, frequentemente associados a

menor benefício clínico e controle tumoral limitado, evidenciando uma relevante lacuna assistencial no contexto da doença metastática.

Essa lacuna é particularmente relevante para pacientes com metástases cerebrais, uma das manifestações de pior prognóstico do câncer de mama HER2+ metastático, associada à elevada morbidade, comprometimento neurológico e redução da qualidade de vida. Embora o T-DM1 apresente atividade intracraniana apesar dos resultados serem modestos. T-DXd demonstrou maior eficácia no cenário de doença metastática cerebral, com melhor controle da doença cerebral, prolongamento da sobrevida livre de progressão e maiores taxas de resposta intracraniana em comparação ao T-DM1, conforme observado no estudo DESTINY-Breast03. Ainda nesse nicho específico de pior prognóstico, o estudo DESTINY-Breast12 foi o maior estudo prospectivo e consolidou com evidências robustas a atividade intracraniana de T-DXd que outros estudos já haviam demonstrado anteriormente (18,19).

Nesse cenário, o T-DXd representa uma potente estratégia terapêutica para reduzir a disparidade entre o cuidado ofertado no SUS e as recomendações terapêuticas contemporâneas. No estudo DESTINY-Breast03, o T-DXd demonstrou superioridade clínica significativa em comparação ao T-DM1, proporcionando ganhos expressivos em sobrevida livre de progressão, sobrevida global e taxa de resposta tumoral em pacientes com câncer de mama HER2+ metastático previamente tratados com terapias anti-HER2. Além dos benefícios em eficácia, os resultados relatados pelas próprias pacientes evidenciaram manutenção ou melhora da qualidade de vida relacionada à saúde, bem como atraso na deterioração dos sintomas e do funcionamento global, reforçando que os benefícios do T-DXd se traduzem não apenas em maior sobrevida, mas também em maior tempo de vida com qualidade, aspecto estes particularmente relevante no contexto da doença metastática (10,28). Adicionalmente, T-DXd apresentou eficácia consistente em pacientes com CMM HER2+, incluindo atividade intracraniana significativa e durável em pacientes com metástases cerebrais estáveis ou ativas, no estudo DESTINY-Breast12 (19).

Dessa forma, o presente dossiê tem como objetivo sintetizar as evidências de eficácia, efetividade, segurança e qualidade de vida relacionadas ao uso do T-DXd (ENHERTU®) no tratamento de pacientes com câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável previamente tratados incluindo uma análise de subgrupo para pacientes com metástase em SNC, visando subsidiar a avaliação e potencial incorporação dessa tecnologia pela CONITEC no âmbito do SUS.

2. TECNOLOGIA AVALIADA: ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana)

2.1. Visão Geral

ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana [T-DXd]) é um conjugado de anticorpo direcionado ao HER2 ligado por uma estrutura clivável a um potente inibidor da topoisomerase I, que age no DNA celular gerando morte dessas células que expressão HER2, mas também de células vizinhas dado por um efeito conhecido com *bystander*. ENHERTU® foi desenvolvido para o tratamento de tumores sólidos que expressam HER2, incluindo câncer de mama, câncer gástrico, câncer colorretal e câncer de pulmão de células não pequenas (61). ENHERTU® foi inicialmente aprovado nos Estados Unidos, sob o mecanismo de aprovação acelerada, para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2+ irressecável ou metastático que receberam dois ou mais regimes terapêuticos anteriores à base de anti-HER2 no cenário metastático, com base nos resultados do estudo de fase II e braço único, DESTINY-Breast01 (62).

Posteriormente, a realização de estudos randomizados buscou confirmar o benefício clínico observado no DESTINY-Breast01 e avaliar o tratamento em linhas mais precoces. A confirmação dos benefícios de ENHERTU® em estudo paralelo e randomizado foi obtida pelos resultados do estudo de fase III DESTINY-Breast02, buscou avaliar T-DXd em terceira linha, e sequencialmente em segunda linha com o estudo DESTINY-Breast03 (63), que demonstrou superioridade clínica e de qualidade de vida do T-DXd sobre o T-DM1, mudando o padrão para segunda linha de câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável nas diretrizes clínicas mais recentes, inclusive no Brasil (12,24,26).

Neste cenário, ENHERTU® é atualmente aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sob o registro de nº 1.0454.0191 (validade: 10/2029) (25), entre outras indicações, para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2+ metastático ou não ressecável, que tenham recebido um regime de tratamento baseado em anti-HER2 no cenário metastático; ou no cenário neoadjuvante ou adjuvante, e desenvolveram recorrência da doença durante ou dentro de 6 meses após a conclusão do tratamento.

2.2. Histórico desenvolvimento clínico ENHERTU®

O conceito dos anticorpos conjugados a drogas (ADCs) remonta a 1913, quando Paul Ehrlich descreveu a teoria da "bala mágica", que propunha o desenvolvimento de agentes capazes de eliminar seletivamente células doentes. A partir desse racional, os ADCs foram desenvolvidos para combinar a especificidade dos anticorpos monoclonais com a atividade citotóxica de agentes antineoplásicos. Embora seu desenvolvimento tenha sido limitado por desafios tecnológicos durante décadas, a aprovação do primeiro ADC, o gemtuzumabe ozogamicina, em 2000, seguida pela aprovação do trastuzumabe entansina (T-DM1) em 2013 para câncer de mama HER2+, estabeleceu a viabilidade clínica dessa classe terapêutica. Apesar desses avanços, a resistência adquirida e a progressão da doença observadas após o tratamento evidenciaram a necessidade de terapias mais eficazes, fornecendo o racional para o desenvolvimento de ADCs de nova geração, como o trastuzumabe deruxtecana (T-DXd) (64–66).

Com as limitações observadas nas gerações iniciais dessa classe terapêutica, em 2010, uma equipe de pesquisa dedicada a este tema foi criada, liderada por Toshinori Agatsuma e Yuki Abe. O objetivo era criar um ADC capaz de combinar elevada potência antitumoral, maior estabilidade na circulação sistêmica e liberação seletiva do agente citotóxico nas células tumorais. Dessa iniciativa surgiu a plataforma proprietária DXd (deruxtecana), concebida para superar desafios que ainda restringiam o potencial terapêutico dos ADCs disponíveis na época. A tecnologia DXd incorpora um *payload* altamente potente, alta razão de fármaco por anticorpo, ligante clivável seletivo e efeito *bystander*, características que ampliam a atividade antitumoral e podem contribuir para superar limitações observadas em ADCs de gerações anteriores (64,67).

O trastuzumabe deruxtecana (T-DXd) foi o primeiro ADC desenvolvido com esta nova tecnologia. Composto por três elementos principais: (1) um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 anti-HER2, com a mesma sequência de aminoácidos do trastuzumabe; (2) um derivado da exatecana com atividade inibitória da topoisomerase I; e (3) um ligante tetrapeptídico clivável que conecta o anticorpo ao payload. O componente denominado deruxtecana (DXd) corresponde à combinação do ligante com o inibidor da topoisomerase I (64,67).

O desenvolvimento clínico do T-DXd teve início com um estudo de fase I, aberto, de escalonamento de dose, que incluiu pacientes com câncer de mama avançado, câncer gástrico e

tumores da junção gastroesofágica. Após a demonstração inicial de segurança e atividade antitumoral, o programa avançou para uma fase de expansão de dose, na qual o medicamento foi avaliado em diferentes populações de pacientes, incluindo câncer de mama HER2+ entre outros tipos de tumores. Os resultados obtidos, aliados às características farmacológicas do T-DXd, forneceram evidências encorajadoras sobre o potencial clínico deste ADC e impulsionaram o desenvolvimento de um amplo programa de estudos clínicos, denominado DESTINY, voltado à avaliação da eficácia e segurança do medicamento (64,67–69).

Por isso, o primeiro grande foco de investigação de T-DXd foi o câncer de mama metastático HER2+ em pacientes extensamente pré-tratadas com mediana de tratamentos prévios situando em torno de 6 tratamentos por paciente, variando entre 2 a 27 etapas terapêuticas e expostos previamente ao T-DM1. Esta complexa jornada terapêutica demonstra uma importante necessidade médica não atendida a qual o T-DXd visava atender. Nesse cenário, foi conduzido o estudo de fase 2, aberto, e de braço único, DESTINY-Breast01, que demonstrou atividade antitumoral significativa e duradoura em uma população extensivamente pré-tratada a qual as opções terapêuticas eram limitadas(61,62).

O impacto desses achados foi suficiente para viabilizar a aprovação de trastuzumabe deruxtecana para pacientes com câncer de mama metastático HER2+ previamente tratadas com duas ou mais terapias anti-HER2 em 2021 no Brasil (70). Além disso, a magnitude do benefício clínico observada justificou o racional científico para um estudo comparativo direto com o tratamento padrão da época, o T-DM1, na segunda linha de tratamento (61,62).

Dessa forma, foi desenvolvido o estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, aberto, DESTINY-Breast03, concebido para comparar diretamente T-DXd e T-DM1 em pacientes com câncer de mama HER2+ irressecável ou metastático previamente tratados com trastuzumabe e taxano. Os resultados do estudo demonstraram superioridade clínica consistente do T-DXd em relação ao T-DM1, estabelecendo um novo padrão terapêutico para pacientes com doença HER2-positiva previamente tratada (15,71).

Os resultados observados nos estudos iniciais em câncer de mama HER2+ forneceram a base para a expansão do programa DESTINY para outros cenários clínicos (13,71). Além da investigação em neoplasias com superexpressão de HER2, o desenvolvimento clínico do T-DXd passou a incluir populações com diferentes níveis de expressão da proteína, incluindo tumores HER2-low e HER2-

ultralow, bem como neoplasias portadoras de mutações em HER2 (69). Esse racional ampliou significativamente o escopo de investigação do medicamento para diversos tumores sólidos, incluindo câncer de pulmão, gástrico, colorretal, entre outros (69). Em conjunto, a amplitude do programa de desenvolvimento clínico e a magnitude dos resultados observados ao longo dos estudos DESTINY evidenciaram o potencial do T-DXd de proporcionar benefícios clínicos em múltiplos cenários tumorais incluindo o câncer de mama metastático HER2+ em segunda linha (14,72).

2.3. Aspectos regulatórios da indicação da proposta

O T-DXd recebeu aprovações regulatórias em diversos países para o tratamento do câncer de mama HER2+ metastático, em segunda linha ou linhas subsequentes, inicialmente com aprovação acelerada pelo U.S. *Food and Drug Administration* em 2019 (73). Desde então, o medicamento foi aprovado em importantes agências regulatórias internacionais, incluindo na Europa (74), Japão (75), Canadá (76,77), Brasil (77), Austrália (78), Singapura (79) , Suíça (80), Coreia do Sul (81), e China (82). Além das aprovações regulatórias, o T-DXd recebeu recomendações favoráveis por importantes agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). Entre elas destacam-se o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), do Reino Unido (83) , o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), do Canadá (77), e o *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia (Tabela 3) (84).

Tabela 3 - Aprovações de ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana) em agências regulatórias e de ATS.

Agências ***Regulatória***	**País**	**Indicação do T-DXd (Enhertu®)**	**Ano aprovação**
US FDA (73)	Estados Unidos	Tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2+ irressecável ou metastático previamente tratados com terapias anti-HER2.	2019
EMA (74)	União Europeia	Tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2+ irressecável ou metastático previamente tratados com uma ou mais terapias anti-HER2.	2021
PMDA ((75)	Japão	Tratamento de pacientes com câncer de mama HER2+ irressecável ou metastático previamente tratado.	2020
Health Canada ((76)	Canadá	Tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2+ metastático previamente tratado.	2021

TGA ((78)	Austrália	Tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2+ irressecável ou metastático previamente tratados com terapias anti-HER2.	2021
MFDS (81)	Coreia do Sul	Tratamento de câncer de mama HER2+ metastático previamente tratado.	2026
NMPA (82)	China	Tratamento de câncer de mama HER2+ irressecável ou metastático previamente tratado.	2023
HSA(79)	Singapura	Tratamento de câncer de mama HER2+ irressecável ou metastático após terapia prévia anti-HER2.	2025
ANVISA nº 1.0454.0191, validade: 10/2029) (77)	Brasil	Enhertu® indicado para pacientes com câncer de mama HER2+ irressecável ou metastático previamente tratados com uma ou mais terapias anti-HER2.	2022
Swissmedic (80)	Suíça	Tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2+ irressecável ou metastático previamente tratado.	2021
ATS			
NICE (83)	Reino Unido	Recomendado para câncer de mama HER2+ metastático previamente tratado, conforme critérios clínicos definidos pelo National Health Service (NHS).	2023
CADTH (77)	Canadá	Recomendação favorável para pacientes com câncer de mama HER2+ metastático após tratamento prévio anti-HER2.	2023
SMC (84)	Escócia	Tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2+ irressecável ou metastático que tenham recebido um ou mais regimes terapêuticos prévios baseados em anti-HER2.	2023

Legenda: ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde; FDA: *U.S. Food and Drug Administration*; EMA: *European Medicines Agency*; PMDA: *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; TGA: *Therapeutic Goods Administration*; MFDS: *Ministry of Food and Drug Safety*; NMPA: *National Medical Products Administration*; HSA: *Health Sciences Authority*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*; NHS: *National Health Service*. A coluna "Ano de aprovação" refere-se ao ano da primeira aprovação regulatória ou da publicação da recomendação pela agência de ATS para a indicação em câncer de mama HER2+ irressecável ou metastático previamente tratado.

2.4. Tecnologias comparadoras

Considerando o cenário terapêutico atualmente disponível no SUS, não há um tratamento padronizado de segunda linha para pacientes com câncer de mama HER2+ metastático após progressão à terapia inicial baseada em anti-HER2. O PCDT de Câncer de Mama (2024) recomenda esquemas de primeira linha com pertuzumabe, trastuzumabe e taxano, ou trastuzumabe associado à quimioterapia quando o pertuzumabe não está disponível, porém não estabelece recomendações para o tratamento após progressão da doença. Na prática, pacientes que evoluem após a primeira linha frequentemente permanecem recebendo esquemas baseados em trastuzumabe associado à

quimioterapia ou outras combinações quimioterápicas convencionais, apesar da ausência de evidências que sustentem a manutenção do trastuzumabe além da progressão, conforme reconhecido pelo próprio PCDT. Outros comparadores relevantes incluem o padrão de cuidado recomendado pelas diretrizes internacionais e nacionais contemporâneas (NCCN, ESMO e SBOC), que recomendam o T-DM1 como opção terapêutica após progressão ao tratamento de primeira linha baseado em trastuzumabe, pertuzumabe e taxano, além de outras terapias anti-HER2 em linhas subsequentes, como tucatinibe em associação com trastuzumabe e capecitabina, particularmente para pacientes com metástases cerebrais (11). Entretanto, vale ressaltar que o tucatinibe ainda não está aprovado pela ANVISA para a indicação de interesse.

3. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

3.1.Objetivos

O objetivo é avaliar as evidências científicas de eficácia, efetividade, qualidade de vida e segurança de ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana) na indicação proposta, ou seja, no tratamento de segunda linha de pacientes adultos com câncer de mama HER2+ metastático ou não ressecável previamente tratados. O parecer técnico-científico (PTC) foi realizado com base na versão atualizada das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnicos do Ministério da Saúde (86).

3.2. Métodos

3.2.1. Pergunta de Pesquisa

A pergunta de pesquisa foi estruturada com base na estratégia PICOT (população, intervenção, comparador, desfecho e tipo de estudo). Seguindo os elementos descritos na Quadro 1, a seguinte pergunta de pesquisa foi desenvolvida:

Pergunta: “trastuzumabe deruxtecana é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de segunda linha de pacientes adultos com câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável?”

Quadro 1 - Pergunta de pesquisa – PICOT.

Estratégia	Definição
População	Pacientes adultos com câncer de mama HER2+ metastático ou não ressecável previamente tratados no cenário metastático
Intervenção	trastuzumabe deruxtecana
Comparador	Sem restrição
Desfecho (*outcome*)	**Desfechos primários** ▪ Sobrevida Livre de Progressão (SLP); ▪ Sobrevida Global (SG); ▪ Taxa de Resposta Objetiva (TRO); Duração da Resposta; Resposta Completa e/ou Parcial; ▪ Tempo até a próxima terapia; Tempo até a segunda terapia ▪ Eventos Adversos **Desfechos secundários** ▪ Desfechos relatado pelos pacientes; ▪ Utilidade; ▪ Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALY)
Tipo de estudo	▪ Revisões Sistemáticas com ou sem metanálise ▪ Estudos Clínicos Randomizados fase II/III ▪ Estudos Fase IV ▪ Estudos Observacionais (coorte e caso-controle)

A restrição do delineamento dos estudos incluídos nesta revisão sistemática foi baseada na hierarquia de evidências, visando garantir a qualidade metodológica e robustez dos resultados ao responder à pergunta de pesquisa.

3.2.2. **Critérios de elegibilidade**

Optou-se por incluir (i) revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (fase II/III) e estudos observacionais (fase IV, coorte e caso-controle) (ii) que avaliaram a eficácia e a segurança do tratamento com T-DXd em (iii) pacientes adultos com câncer de mama HER2+ metastático ou não ressecável previamente tratados; (iv) com grupo comparador. Apenas artigos disponíveis em publicações na íntegra e descritos em inglês, espanhol e/ou português foram considerados na análise, por serem de idiomas de domínio do revisor. Não houve restrição do ano de publicação dos estudos.

3.2.3. **Bases de dados e estratégias de busca**

Uma busca ampla por estudos publicados e indexados em bases de dados foi realizada no MEDLINE, na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), na *The Cochrane Library* e no EMBASE visando identificar os estudos de interesse publicados até 07 de maio de 2026. Termos livres e descritores MESH como “trastuzumab deruxtecan" e “Breast Neoplasms” foram utilizados. As estratégias de busca específicas utilizadas em cada base de dados estão descritas na Quadro 2. Uma busca manual e complementar foi realizada nas listas de referências de determinados estudos, como revisões narrativas.

Quadro 2 - Estratégias de busca utilizadas em cada base de dados

Base de dados	**Estratégia de busca**	**Resultados (títulos) 07/05/26**
Medline	("trastuzumab deruxtecan"[Supplementary Concept] OR "trastuzumab deruxtecan"[All Fields] OR "enhertu"[All Fields] OR "T-DXd"[All Fields] OR (("trastuzumab"[Supplementary Concept] OR "trastuzumab"[All Fields] OR "trastuzumab"[MeSH Terms] OR "trastuzumab s"[All Fields]) AND "deruxtecan"[All Fields]) OR ("fam-trastuzumab"[All Fields] AND "deruxtecan-nxki"[All Fields])) AND ("Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Breast Neoplasm"[All Fields] OR "neoplasm breast"[All Fields] OR "neoplasms breast"[All Fields] OR "Breast Tumors"[All Fields] OR "Breast Tumor"[All Fields] OR "tumor breast"[All Fields] OR "tumors breast"[All Fields] OR "Breast Cancer"[All Fields] OR "cancer breast"[All Fields] OR "Cancer of Breast"[All Fields] OR "Cancer of the Breast"[All Fields] OR "Malignant Neoplasm of Breast"[All Fields] OR "Breast Malignant Neoplasm"[All Fields] OR "Breast Malignant Neoplasms"[All Fields] OR "Malignant Tumor of Breast"[All Fields] OR "Breast Malignant Tumor"[All Fields] OR "Breast Malignant Tumors"[All Fields] OR "Mammary Cancer"[All Fields] OR "cancer mammary"[All Fields] OR "cancers mammary"[All Fields] OR "Mammary Cancers"[All Fields] OR "Breast Carcinoma"[All Fields] OR "Breast Carcinomas"[All Fields] OR "carcinoma breast"[All Fields] OR "carcinomas breast"[All Fields] OR "Human Mammary Carcinomas"[All Fields] OR "Human Mammary Carcinoma"[All Fields])	951
Cochrane	#1 Breast Neoplasms OR Breast Neoplasm OR neoplasm breast OR neoplasms breast OR Breast Tumors OR Breast Tumor OR tumor breast OR tumors breast OR Breast Cancer OR cancer breast OR Cancer of Breast OR Cancer of the Breast OR Malignant Neoplasm of Breast OR Breast Malignant Neoplasm OR Breast Malignant Neoplasms OR Malignant Tumor of Breast OR Breast Malignant Tumor OR Breast Malignant Tumors OR Mammary Cancer OR cancer mammary OR cancers mammary OR Mammary Cancers OR Breast Carcinoma OR Breast Carcinomas OR carcinoma breast OR carcinomas breast OR Human Mammary Carcinomas OR Human Mammary Carcinoma in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched) #2 trastuzumab deruxtecan OR Enhertu OR T-DXd OR fam-trastuzumab deruxtecan-nxki OR (trastuzumab AND deruxtecan) in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched #3 #1 AND #2 269	269

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados (títulos) 07/05/26
Lilacs via BVS	(mh:(mh:("Neoplasias da Mama"))) AND (trastuzumab deruxtecan OR enhertu OR t-dxd OR fam-trastuzumab deruxtecan-nxki OR (trastuzumab AND deruxtecan)) AND instance:"lilacsplus" AND db:("LILACS") AND instance:"lilacsplus"	84
Embase	#4. #1 AND #2 AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it) #3. #1 AND #2 #2. 'breast cancer'/exp OR 'breast cancer' OR 'breast tumor'/exp OR 'breast tumor' OR 'breast carcinoma'/exp OR 'breast carcinoma' #1. 'trastuzumab deruxtecan'/exp OR 'trastuzumab deruxtecan' OR 'trastuzumab deruxtecan'/exp OR 'trastuzumab deruxtecan' OR 't dxd'/exp OR 't dxd' OR 't dxd' OR ('fam trastuzumab' AND 'deruxtecan nxki') OR ('trastuzumab' AND 'deruxtecan')	1.871
Total		**3.175**

3.2.4. **Seleção dos estudos, extração dos dados e análise dos dados**

A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes, com base nos critérios de elegibilidade e com auxílio da ferramenta gratuita Rayyan (87), sendo dividida em duas etapas. Após a remoção das duplicatas, uma triagem inicial dos estudos foi realizada pela análise do título e do resumo (abstract) de cada artigo. Posteriormente, as publicações dos estudos considerados elegíveis na primeira etapa foram recuperadas e avaliadas integralmente, visando confirmar a elegibilidade destes estudos. Tal processo foi representado nos resultados por um fluxograma no modelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (88).

A extração dos estudos foi realizada por um revisor e validada por um segundo. As seguintes informações foram retiradas de cada estudo elegível: autor principal, ano de publicação; tipo de estudo; número de participantes (para estudos primários) ou de publicações (para estudos secundários); características de base da população; intervenções e comparadores; desfechos primários e secundários (eficácia e segurança) e principais resultados. Tais dados foram representados no tópico de resultados no formato de tabela com as características dos estudos

incluídos. A análise dos dados consistiu em uma análise descritiva dos resultados dos estudos incluídos (síntese narrativa) por meio de textos, figuras e tabelas.

3.2.5. **Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência**

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada por tipo de delineamento. No caso de ensaios clínicos randomizados, foi utilizada a ferramenta *Risk Of Bias (ROB) 2.0*, da Cochrane (89); no caso de estudos não randomizados, foi utilizado a ferramenta *Risk of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions* (ROBINS-I) (90); e no caso de revisões sistemáticas da literatura, foi utilizada a ferramenta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews, version 2* (AMSTAR-2) (91). Por sua vez, a avaliação da qualidade/nível de evidência dos desfechos de eficácia e de segurança foi realizada pela ferramenta GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (92).

3.3. Resultados

3.3.1. Estudos Selecionados

Um total de 3.175 estudos foram recuperados na pesquisa das bases de dados e sete foram recuperados por busca manual. Após a remoção das duplicatas, 2.144 artigos foram analisados na triagem inicial (título/resumo), dos quais 1.857 foram excluídos com base nos critérios de elegibilidade. Como resultado, 287 estudos foram integralmente avaliados na segunda etapa da seleção, sendo 275 excluídos. Desta forma, 12 publicações foram incluídas na síntese narrativa, sendo 10 publicações referentes ao estudo DESTINY-Breast03 (16–18,41,63,93–97), um estudo observacional (98) e uma revisão sistemática com metanálise em rede (NMA) (99) (Figura 4; Tabela 5). Adicionalmente, sete evidências adicionais referente à atuação em de T-DXd em pacientes com metástases cerebrais foram descritas para complementar os achados (sessão 3.4; Tabela 14).

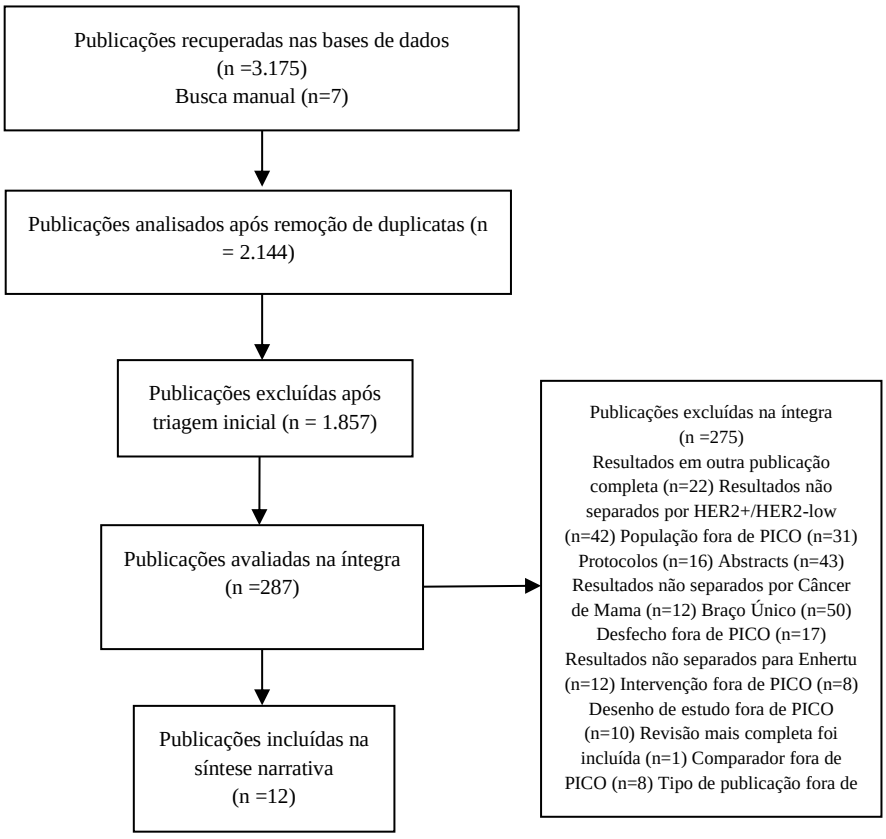


Figura 4 - Fluxograma no modelo PRISMA: representação da seleção dos estudos.

Tabela 4: Visão Geral dos Estudos Incluídos

Características dos estudos						Características dos participantes			
Autor/Ano	**Desenho**	**Local**	**Intervenção**	**Comparador**	**Desfechos**	**N**	**Tratamento prévio metastático – Mediana (variação)**	**Idade – Mediana (variação)**	**Critério de Inclusão**
Ensaio Clínico Randomizado: DESTINY-Breast03									
Cortés et al., 2022 (63)	ECR, fase III, aberto, multicêntrico - DCO: 21 de maio de 2021	169 centros em 15 países	T-DXd (5,4mg/Kg a cada 3 semanas IV)	T-DM1 (3,6 mg/Kg a cada 3 semanas IV)	**Primário**: - SLP (BICR) **Secundário**s: - SG - TRO (BICR e Investigador) - SLP (investigador) - Segurança	T-DXd (n=261) T-DM1 (n=263) Ainda em tratamento na DCO: T-DXd (n=132; 51,4%) T-DM1 (n=47; 18%)	T-DXd 1 (0-16) T-DM1 2 (0-14)	T-DXd: 54,3 (27,9–83,1) T-DM1: 54,2 (20,2–83,0)	- Adultos com câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável; - Previamente tratados com trastuzumabe e taxano; - Progressão durante/após tratamento no cenário avançado/metastático ou ≤6 meses após terapia (neo) adjuvante; - ECOG 0–1; - Metástases cerebrais estáveis foram permitidas
Cortés et al., 2022 (93)	Análise exploratória de subgrupos - DCO: 21 de maio de 2021	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	**Exploratórios** - SLP (BICR) por histórico da doença e tratamento prévio - TRO por histórico da doença	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)
Hurvitz et al., 2024 (18)	Análise exploratória de subgrupo com metástases cerebrais	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	**Primário**: - SLP (BICR) **Secundário**s: - TRO (BICR)	BM/sem BM T-DXd (n=43/218) T-DM1 (n=39/224)	Sem tratamento prévio local para metástase cerebral: T-DXd: 20	BM/sem BM T-DXd: 52.8 (29,2-76,2) / 54,4 (27,9-83,1)	Idem DESTINY-Breast03; Subgrupo de pacientes com metástases cerebrais clinicamente inativas/assintomáticas

Características dos estudos						Características dos participantes			
Autor/Ano	**Desenho**	**Local**	**Intervenção**	**Comparador**	**Desfechos**	**N**	**Tratamento prévio metastático – Mediana (variação)**	**Idade – Mediana (variação)**	**Critério de Inclusão**
	- DCO: 21 de maio de 2021				- TRO intracraniana (BICR)		T-DM1: 19	T-DM1: 51,8 (26,0-78,2) / 54,8 (20,2-83,0)	
Hamilton et al., 2022 (94)	Análise de follow-up de segurança - DCO: 7 de setembro de 2021	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	**Secundário:** Segurança	Idem DESTINY-Breast03 Ainda em tratamento na DCO: T-DXd (n=116, 45,1%) T-DM1 (n=39, 14,9%)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)
Hurvitz et al., 2023 (71)	Resultados atualizados de DESTINY Breast03 – DCO: 25 de julho de 2022	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	**Primário**: - SLP (BICR) **Secundário**s: - SG - TRO (BICR e Investigador) - DoR - SLP (investigador) - Segurança	Idem DESTINY-Breast03 Ainda em tratamento na DCO: T-DXd (n=75) T-DM1 (n=18)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)
Cortés et al., 2024 (95)	Resultados atualizados de	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-	Idem DESTINY-	**Secundários**: - SG - TRO - DoR	Idem DESTINY-Breast03	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)

Características dos estudos						Características dos participantes			
Autor/Ano	**Desenho**	**Local**	**Intervenção**	**Comparador**	**Desfechos**	**N**	**Tratamento prévio metastático – Mediana (variação)**	**Idade – Mediana (variação)**	**Critério de Inclusão**
	DESTINY Breast03 – DCO: 20 de novembro de 2023		Breast03 (63)	Breast03 (63)	- SLP (investigador)	Ainda em tratamento na DCO: T-DXd (n=50) T-DM1 (n=10)			
Im et al., 2026 (16)	Resultados atualização em 5 anos DESTINY-Breast03 (final) - DCO: 27 de junho de 2025	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	**Exploratórios (investigador):** - SLP - SLP2 - SG - TRO - DoR - Segurança	Idem DESTINY-Breast03 Ainda em tratamento na DCO: T-DXd (n=24) T-DM1 (n=2)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)
Dennis et al., 2025 (96)	Análise exploratória de qualidade de vida – DCO: 25 de julho de 2022	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	**Exploratórios:** - Escore Q-TWIST - Estados de saúde TWIST; PROG e TOX	Idem DESTINY-Breast03	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)
Iwata et al., 2024 (97)	Subanálise na população asiática - DCO: 25 de julho de 2025	Países asiáticos (Coreia, Japão, China, Taiwan, Hong Kong)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	**Primário**: - SLP (BICR) **Secundário**s: - SG - TRO (BICR e Investigador) - DoR	T-DXd (n=149) T-DM1 (n=160) Em tratamento na DCO:	T-DXd 2,0 (1,0–10,0) T-DM1 2,0 (1,0–15,0)	T-DXd: 54,0 (30,0–77,5) T-DM1: 53,4 (20,2–80,6)	Idem DESTINY-Breast03; Subgrupo de pacientes asiáticos

Características dos estudos						Características dos participantes			
Autor/Ano	**Desenho**	**Local**	**Intervenção**	**Comparador**	**Desfechos**	**N**	**Tratamento prévio metastático – Mediana (variação)**	**Idade – Mediana (variação)**	**Critério de Inclusão**
					- SLP (investigador) - Segurança	T-DXd (n=35) T-DM1 (n=10)			
Curigliano et al., 2023 (17)	Análise de PRO e de hospitalização - DCO: 21 de maio de 2021	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	**Primário:** - EGS do EORTC QLQ-C30 **Secundários:** - Escores das subescalas de desempenho físico, emocional e social; e de sintomas de dor do EORTC QLQ-C30 - Escores de sintomas do EORTC QLQ-BR45 - EVA do EQ-5D-5L - TDD – EGS - Tempo até a 1ª hospitalização - Duração da hospitalização.	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)	Idem DESTINY-Breast03 (63)
Observacional									
Jourdain et al., 2025 (98)	Estudo observacional	França (*French*	T-DXd	2ª linha: T-DM1	-Tempo até descontinuaçã	2ª linha: n=2.931	NR	2ª linha: T-DXd: 59	Pacientes com câncer de mama HER2+ metastático

Características dos estudos						Características dos participantes			
Autor/Ano	**Desenho**	**Local**	**Intervenção**	**Comparador**	**Desfechos**	**N**	**Tratamento prévio metastático – Mediana (variação)**	**Idade – Mediana (variação)**	**Critério de Inclusão**
	, retrospectivo, com emulação de ensaio clínico (target trial emulation; análise ponderada IPTW)	*National Health Data System* – base nacional)			o do tratamento (TTD); -SG - Segurança - Hospitalizações	T-DXd (n=1.298) T-DM1 (n=1.633) Metástases cerebrais T-DXd (29,4%) T-DM1 (24,4%)		(51–68) T-DM1: 60 (51–71)	iniciando T-DXd, T-DM1 em 2ª linha, sem uso prévio dessas terapias, período 2020–2023
Revisão Sistemática									
Ciapponi et al. (2024) (99)	Revisão sistemática com NMA	NA	T-DXd (5,4mg/Kg a cada 3 semanas IV) – DESTINY Breast 03	- T-DM1 - PyroCap -T-DM1Atezo - T-DM1Cap - PerTrasCap -LapCap - TrasCap – LapCapCitu -Nera - Cap	SLP, TRO, SG. Segurança	6.737 pacientes; 23 ECRs fase II/III	Progressão após trastuzumabe e taxano T-DXd: 2L Demais: 2L+	48–60 anos (variação entre estudos)	HER2+ câncer de mama metastático ou localmente avançado, previamente tratados com trastuzumabe e taxano; sem metástases cerebrais não controladas

T-DXd: trastuzumab deruxtecan; T-DM1: trastuzumabe entansina; ECR: ensaio clínico randomizado; HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano. SG: Sobrevida Global; SLP: Sobrevida Livre de Progressão; TRO: Taxa de Resposta Objetiva; DoR: duração da resposta; HR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; EA: eventos adversos; DPI: doença pulmonar intersticial; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; BICR: revisão central independente e cega; NR: não relatado; Q-TWIST: tempo até a progressão da doença sem eventos tóxicos; TOX: total de dias após a randomização com TEAE de grau 3–4 antes da progressão da doença; PROG: período entre a progressão da doença e o óbito por qualquer causa. EGS: Estado Geral de Saúde; EORTC-QoL: *European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life;* QLQ-C30*: oncology-specific EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30.* EORTC QLQ-BR45: EQ-5D-5L: *EuroQol 5-dimension 5-level questionnaire;* TDD: tempo até deterioração definitiva; EVA: escala visual analógica. PRO: desfechos relatados pelos pacientes; DCO: data de corte dos dados; NMA: metanálise em rede; NA: não se aplica; PyroCap: Pirotinibe + capecitabina; T-DM1Atezo: T-DM1 + atezolizumabe; T-DM1Cap: T-DM1 + capecitabina; PerTrasCap: pertuzumabe + trastuzumabe + capecitabina; LapCap: lapatinibe + capecitabina; :TrasCap: trastuzumabe + capecitabina; LapCapCitu: lapatinibe + capecitabina + cixutumumabe; Nera: neratinibe; Cap: capecitabina isolada.

3.3.2. Avaliação do Risco de Viés/Qualidade da Evidência

Estudo Randomizado

As avaliações do risco de viés metodológico estão descritas no ANEXO I, enquanto a qualidade da evidência pelo GRADE está descrita no ANEXO II. O ensaio clínico randomizado DESTINY-Breast03 apresentou robustez metodológica, com baixo risco de viés nos domínios relacionados ao processo de randomização, dados faltantes e à seleção de resultados relatados para todos os desfechos avaliados. Foram identificadas algumas preocupações nos domínios de desvios das intervenções pretendidas e mensuração de desfecho relacionadas ao desenho aberto (*open-label*), que impactaram apenas os desfechos avaliados pelos investigadores. Os desfechos avaliados por revisão central independente e cega (BICR), como o desfecho primário de SLP e desfecho secundário de taxa de resposta objetiva (TRO), apresentaram baixo risco de viés nestes domínios, uma vez que a avaliação cega minimiza vieses de detecção. Ainda, apesar do desfecho secundário de sobrevida global (SG) ter sido avaliado pelo investigador e o estudo ser aberto, a objetividade do desfecho minimiza a suscetibilidade a viés de mensuração, sendo considerado de baixo risco. Os desfechos de segurança apresentaram algumas preocupações pela população ter sido avaliada pelo protocolo e não com intenção de tratar, e pelo desenho aberto do estudo. Apesar disso, houve coleta sistemática e uso de critérios padronizados, incluindo adjudicação independente para eventos pulmonares, como doença pulmonar intersticial (DPI) ou pneumonite, o que minimiza o risco de viés.

Estudo Não Randomizado

O estudo observacional não randomizado, avaliado por meio da ferramenta ROBINS-I, foi classificado com risco de viés moderado para os desfechos de efetividade, e risco de viés grave para os desfechos de segurança. Para os desfechos de tempo até descontinuação do tratamento (TTD) e SG, a principal fonte de viés foi a presença de confusão residual. Apesar do uso de métodos robustos de inferência causal, incluindo ponderação por escore de propensão (IPTW) baseada em um modelo causal, variáveis clínicas relevantes, como performance status, carga tumoral e caracterização detalhada de metástases cerebrais, não estavam disponíveis na base administrativa, podendo resultar em ajuste incompleto. O viés de seleção também foi considerado moderado, uma vez que a definição da linha de tratamento foi baseada no registro de dispensação de tratamentos na dados administrativos. Por fim, os desfechos de segurança apresentaram risco de viés grave,

principalmente devido à captação restrita a eventos adversos que resultaram em hospitalização, o que pode levar à subestimação da incidência real de toxicidades.

Revisão Sistemática

A revisão sistemática com NMA de Ciapponi et al. (2024) (99) foi classificada com qualidade metodológica criticamente baixa segundo a ferramenta AMSTAR 2. A revisão apresentou diversos pontos fortes metodológicos, incluindo definição clara dos componentes PICO, registro prévio do protocolo no PROSPERO, seleção e extração de dados em duplicata, descrição adequada dos estudos incluídos, avaliação apropriada do risco de viés dos estudos primários e utilização de métodos estatísticos adequados para a condução da NMA. Entretanto, foram identificadas inconsistência em dois domínios críticos do AMSTAR 2: ausência de lista dos estudos excluídos com justificativa das exclusões e ausência de investigação formal do viés de publicação. Adicionalmente, a estratégia de busca foi considerada apenas parcialmente abrangente e não foram reportadas as fontes de financiamento dos estudos incluídos. Dessa forma, de acordo com os critérios de Shea et al. (2017), a presença de mais de uma falha crítica resultou em classificação de confiança criticamente baixa, indicando que os resultados da revisão devem ser interpretados com cautela.

GRADE

A avaliação do GRADE utilizou os dados do estudo de melhor robustez metodológica, DESTINY-Breast03. Desta forma, os desfechos de SLP e TRO avaliados pelo BICR, assim como o desfecho de SG, apresentam qualidade de evidência alta; enquanto os desfechos de segurança apresentam qualidade moderada (ANEXO II).

Estudos Clínicos

DESTINY-Breast03 (NCT03529110)

O DESTINY-Breast03 foi um ensaio clínico randomizado (1:1), de fase 3, aberto e multicêntrico, que avaliou a eficácia e segurança de T-DXd comparado com T-DM1, em 524 pacientes adultos com câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável, previamente tratados com trastuzumabe e taxano em cenário avançado ou metastático ou que progrediram dentro de 6

meses após terapia (neo)adjuvante (n=261 no grupo T-DXd; n=263 no grupo T-DM1). O desfecho primário foi a SLP avaliada por BICR; os desfechos secundários incluíram SG, TRO (por BICR e investigador), SLP avaliado pelo investigador e segurança; e os desfechos exploratórios, incluíram taxa de benefício clínico, qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e SLP na próxima linha de terapia (SLP2). As principais características do estudo estão descritas na Tabela 5.

As características demográficas e basais da doença foram semelhantes nos dois grupos (idade mediana de 54 anos; maioria asiáticas [58-61%]). A mediana de tratamento prévio no cenário metastático foi de 1 (variação 0-16) para T-DXd e de 2 (0-14) para T-DM1. Cerca de 16,5% do grupo T-DXd e 14,8% do T-DM1 apresentavam metástases cerebrais estáveis no período basal. A análise de eficácia compreendeu todos os pacientes randomizados (n=261 no grupo T-DXd; n=263 no grupo T-DM1); e a análise de segurança incluiu todos que receberam pelo menos uma dose do medicamento de estudo (n=257 no grupo T-DXd; n=261 no grupo T-DM1).

O estudo apresentou três análises interinas além da análise final. Na primeira análise interina (data de corte de 21 de maio de 2021) (63), a duração mediana do acompanhamento foi de 16,2 meses (variação: 0 a 32,7) com T-DXd e de 15,3 meses (variação: 0 a 31,3) com T-DM1; a segunda análise interina ocorreu após mediana de 28 meses (data de corte 25 de julho de 2022) (71); a terceira análise interina ocorreu após mediana de acompanhamento de 41 meses (95); e a análise final, após acompanhamento mediano de 50,9 (variação 0-80,6) meses com T-DXd e 35,4 (variação 0-80,4) meses com T-DM1 (data de corte 27 de junho de 2025) (16). Houve ainda análises de subgrupo para pacientes asiáticos, histórico de tratamento e presença de metástases cerebrais baseada na linha de base.

Sobrevida Livre de Progressão

População Geral

Na primeira análise interina do estudo DESTINY Breast-03 (21 de maio de 2021) (63), T-DXd já demonstrou benefícios de SLP por BICR em relação ao T-DM1 (desfecho primário). Aos 12 meses, T-DXd reduziu em 72% o risco de morte ou progressão da doença comparado ao T-DM1, de maneira significativa (razão de risco [HR] de 0,28 (IC de 95%: 0,22 a 0,37; $p < 0,001$; 75.8% versus 34,1% vivos e sem progressão da doença, respectivamente; Tabela 6). A mediana da SLP

não foi atingida (intervalo de confiança [IC] de 95%: 18,5 a não estimável) com T-DXd e foi de 6,8 meses (IC de 95%: 5,6 a 8,2) com T-DM1.

De maneira similar, na avaliação pelo investigador do DESTINY-Breast03 (desfecho secundário) (63), T-DXd reduziu em 74% o risco de morte ou progressão da doença comparado ao T-DM1, de maneira significativa (HR: 0,26; IC de 95%: 0,20 a 0,35; p < 0,001). A mediana da SLP avaliada pelo investigador foi de 25,1 meses (IC de 95%: 22,1 a não estimável) com T-DXd, em comparação com 7,2 meses (IC de 95%: 6,8 a 8,3) com T-DM1. As análises de subgrupos demonstraram benefícios na SLP (conforme avaliado por revisão central independente e cega) com T-DXd em relação ao T-DM1 independentemente do número prévio de linhas terapêuticas no cenário metastático (0-1 versus ≥2) (Tabela 6).

Na segunda análise interina (data de corte 25 de julho de 2022) (71), T-DXd reduziu em 67% o risco de morte ou progressão da doença comparado ao T-DM1, de maneira significativa (HR 0,33 [IC de 95%: 0,26–0,43]; p < 0,0001). A mediana da SLP (avaliada por revisão central independente e cega) foi de 28,8 meses com T-DXd e de 6,8 meses com T-DM1. A taxa de SLP em 12 meses foi de 75,2% com T-DXd e de 33,9% com T-DM1; enquanto a taxa de SLP em 24 meses foi de 53,7% vs 26,4%, respectivamente (Tabela 6). Um benefício consistente de SLP continuou a ser observado com T-DXd em comparação com T-DM1 em todos os subgrupos analisados. De maneira similar, a mediana da SLP pela avaliação do investigador foi de 29,1 meses com T-DXd e de 7,2 meses com T-DM1, com redução no risco de morte ou progresso de 70% com T-DXd (HR: 0,30 [IC de 95%: 0,24–0,38]; p < 0,0001; Tabela 6).

Na terceira análise interina (data de corte de 20 de novembro de 2023) (95), apenas a SLP avaliada pelo investigador foi descrita. A mediana da SLP foi de 29,0 meses (IC de 95%: 23,7–40,0 meses) com T-DXd e de 7,2 meses (IC de 95%: 6,8–8,3 meses) com T-DM1, representando uma redução de 70% no risco de progressão da doença ou morte com T-DXd (HR: 0,30; IC de 95%: 0,24–0,38). A taxa de SLP em 36 meses foi de 45,7% (IC de 95%: 38,9–52,2%) com T-DXd e de 12,4% (IC de 95%: 8,1–17,7%) com T-DM1 (Tabela 6).

Na análise final de 5 anos (data de corte 27 de junho de 2025) (16), T-DXd reduziu em 67% o risco de progressão da doença ou morte comparado com T-DM1 (HR 0,33; IC95%: 0,26; 0,41; SLP mediana de 29,0 meses [IC95% 23,7; 42,7] com T-DXd versus 7,8 meses [6,8; 8,3] com T-

DM1). A taxa de SLP em 5 anos foi de 37,6% (IC95%: 30,8; 44,4) com T-DXd versus 10,0% (IC95%: 6,1; 15,0) com T-DM1 (Tabela 6).

Subgrupo com Metástases Cerebrais Estáveis (inativas/assintomáticas)

T-DXd reduziu em 75% o risco de progressão da doença ou morte em pacientes com metástases cerebrais estáveis (inativas/assintomáticas; data de corte em 21 de maio de 2021), comparado com T-DM1 (HR 0,25; IC95%: 0,13–0,45; mediana de 15,0 meses [IC95%: 12,5–22,2 meses] para T-DXd e 3,0 meses [IC95%: 2,8–5,8 meses] para T-DM1) (18). A taxa de SLP em 12 meses para pacientes com metástases cerebrais foi de 72,0% (IC95%: 55,0% a 83,5%) para o T-DXd, em comparação com 20,9% (IC95%: 8,7% a 36,6%) para o T-DM1 (Tabela 6).

Tabela 5: Resultados de Sobrevida Livre de Progressão do DESTINY Breast-03

Autor/Ano	**População**	**Desfechos (T-DXd vs T-DM1)**	**Desfechos (T-DXd vs T-DM1)**
		Desfecho Primário	**Desfechos Secundários/Exploratórios**
Cortés et al., 2022 (63) **- DCO: 21 de maio de 2021**	Câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável; previamente tratados com trastuzumabe e taxano; - População ITT	**SLP (BICR):** **Geral em 12 meses:** 75,8% (IC95% 69,8-80,7%) vs 34,1% (27,7-40,5); Mediana não estimável (IC95%: 18,5 a não estimável) vs 6,8 meses (IC de 95%: 5,6 a 8,2) com T-DM1. HR 0,28 (IC95% 0,22–0,37; p<0,001) **Linha de terapia prévia:** 0-1: HR 0,33 (0,23-0,48) ≥2: HR 0,28 (0,19-0,41)	**SLP (investigador):** HR 0,26 (IC95% 0,20–0,35; p<0,001)
Cortés et al., 2022 (93) **- DCO: 21 de maio de 2021**	Subgrupo por histórico da doença e tratamento prévio	Idem à análise primária.	**SLP por subgrupos (BICR):** • MBC *de novo* Mediana 22,4 (15,0-NE) vs 5,8 meses (4,2-8,1) HR 0,35 (IC95% 0,23–0,53) • MBC Recorrente: Mediana NE (18.5-NE) vs 7,0 meses (5.4-9.7) HR 0,28 (IC95% 0,20–0,39) • 1 linha prévia anti-HER2: Mediana NE NE (18.5-NE) vs 8,0

Autor/Ano	População	Desfechos (T-DXd vs T-DM1)	Desfechos (T-DXd vs T-DM1)
		Desfecho Primário	**Desfechos Secundários/Exploratórios**
			meses (5.7-9.7) HR 0,33 (IC95% 0,24–0,45) • 2 linhas prévias anti-HER2: Mediana 22,2 (16.8-NE) vs 4,2 meses (2.8-5.7) HR 0,23 (IC95% 0,13–0,38)
Hurvitz et al., 2024 (18) **- DCO: 21 de maio de 2021**	Subgrupo de pacientes com metástases cerebrais clinicamente inativas/assintomáticas	**SLP (BICR):** 15,0 (IC95%: 12,5–22,2 meses) vs 3,0 meses (IC95%: 2,8–5,8 meses) HR 0,25 (IC95% 0,13–0,45)	SLP não relatada
Hurvitz et al., 2023 (71) **– DCO: 25 de julho de 2022**	Câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável; previamente tratados com trastuzumabe e taxano; - População ITT	**SLP (BICR):** Mediana de 28,8 (IC de 95%: 22,4–37,9) vs 6,8 meses (5,6–8,2); HR 0,33 (IC95% 0,26–0,43; p<0,0001) **SLP em 12 meses**: 75,2% (IC de 95%: 69,3–80,2) vs 33,9% (27,7–40,2); **SLP em 24 meses:** 53,7% (IC de 95%: 46,8–60,1) vs 26,4% (20,5–32,6)	**SLP (investigador):** HR 0,30 (IC95% 0,24–0,38; p<0,0001)
Cortés et al., 2024 (95) **– DCO: 20 de novembro de 2023**	Câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável; previamente tratados com trastuzumabe e taxano; - População ITT	Não relatado	**SLP (investigador):** HR 0,30 (IC95% 0,24–0,38)
Im et al., 2026 (16) **- DCO: 27 de junho de 2025**	Câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável; previamente tratados com trastuzumabe e taxano; - População ITT	Não relatado	**SLP (investigador):** Mediana 29,0 (23,7, 42,7) vs 7,8 meses (6,8, 8,3) HR 0,33 (IC95% 0,26–0,41) **SLP 5 anos:** 37,6% (30,8-44,4) vs 10,0% (6,1-15,0)
Iwata et al., 2024 (97) **- DCO: 25 de julho de 2025**	Subgrupo de pacientes asiáticos	**SLP (BICR):** Mediana 25,1 (IC95% 16.8–NE]) vs 5,4 meses (IC95% 4.1–6.9)	**SLP (investigador):** 26,3 ((IC 95%: 19,5–NE) vs 7,0 meses (IC de 95%: 5,5–8,1) HR 0,30 (IC95% 0,22–0,41)

Autor/Ano	População	Desfechos (T-DXd vs T-DM1)	Desfechos (T-DXd vs T-DM1)
		Desfecho Primário	**Desfechos Secundários/Exploratórios**
		HR 0,30 (IC95% 0,22–0,41)	

T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; T-DM1: Trastuzumab emtansine; HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; ITT: intenção de tratar; BICR: revisão central independente e cega; DCO: data de corte; SLP: Sobrevida Livre de Progressão; HR: razão de risco; IC: intervalo de confiança.

Sobrevida Global

População Geral

Na primeira análise interina do DESTINY Breast-03 (21 de maio de 2021) (63), cerca de 94,1% (IC de 95%: 90,3 a 96,4) dos pacientes tratados com T-DXd e 85,9% (IC de 95%: 80,9 a 89,7) com T-DM1 estavam vivos. Apesar de tendencia do benefício de sobrevida em favor do T-DXd, a diferença entre os grupos de tratamento não atingiu o limiar de significância pré-especificado ($p < 0,000265$) (HR: 0,55; IC de 95%: 0,36 a 0,86; $p = 0,007$).

Na segunda análise interina (data de corte 25 de julho de 2022) (71), a mediana da SG não foi atingida com T-DXd (IC95%: 40,5 meses – não estimável) e com T-DM1 (não foi atingida; IC95% 34,0 meses – não estimável). Os grupos T-DXd e T-DM1 apresentaram 72 (28%) e 97 (37%) eventos de SG, respectivamente, com redução de risco de morte em 36% com T-DXd (HR 0,64; IC de 95%: 0,47–0,87; p=0,0037; Tabela 7). A taxa de SG aos 12 meses foi de 94,1% (IC95%: 90,4–96,4) com T-DXd e de 86,0% (81,1–89,8) com T-DM1; enquanto a de 24 meses foi de 77,4% (IC de 95%: 71,7–82,1) e de 69,9% (63,7–75,2), respectivamente. Observou-se uma tendencia de benefício consistente de SG a favor do T-Xxd em relação ao T-DM1 independentemente do número prévio de linhas terapêuticas no cenário metastático (<3 vs ≥3) (Tabela 7).

Na terceira análise interina (data de corte de 20 de novembro de 2023) (95), houve 110 (42,1%) eventos de SG no grupo T-DXd e 126 (47,9%) no grupo T-DM1. A mediana da SG foi de 52,6 meses (IC 95%: 48,7 meses – não estimável) com T-DXd e 42,7 meses (IC95%: 35,4 meses – não estimável) com T-DM1, com redução no risco de morte em 27% (HR: 0,73; IC95%: 0,56–0,94). A taxa de SG em 24 meses foi de 77,5% (IC95%: 71,8–82,2%) com T-DXd comparado a 70,1% (IC95%: 64,0–75,4%) com T-DM1, e a taxa de SG em 36 meses foi de 67,6% (IC95%: 61,3–73,0%) versus 55,7% (IC95%: 49,2–61,7%), respectivamente (Tabela 7). Na análise final de 5 anos (data

de corte 27 de junho de 2025) (16), houve uma atualização da mediana da SG de T-DXd que foi de 56,4 meses (IC 95%: 49,4-67,0) – não houve alterações na SG mediana com T-DM1. A a taxa de SG em 5 anos foi de 48,1% (IC95%: 41,7; 54,2) com T-DXd versus 36,9% (IC95%: 30,8; 43,1) com T-DM1. T-DXd reduziu em 26% o risco de morte comparado ao T-DM1 (HR 0,74; IC95%: 0,59-0,94; Tabela 7).

Subgrupo com Metástases Cerebrais Estáveis (inativas/assintomáticas)

Na segunda análise interina (data de corte 25 de julho de 2022) (71), observou-se uma tendência de benefício consistente de SG a favor do T-DXd em relação ao T-DM1 independentemente da presença de metástases cerebrais estáveis na linha de base (Tabela 7). No estudo DESTINY-Breast03, das 261 pacientes randomizadas para o grupo T-DXd, 43 tinham metástase cerebral inativa ou assintomática, e no grupo tratado com T-DM1 das 263 pacientes randomizadas apenas 39 estavam nas condições de terem metástases cerebrais sem atividades ou sem sintomatologia de atividade da doença.

Tabela 6: Principais Resultados de Sobrevida Global do DESTINY-Breast03

Autor/Ano	População	Desfechos (T-DXd vs T-DM1) Desfechos Secundários/Exploratórios
Cortés et al., 2022 (63) **- DCO: 21 de maio de 2021**	Câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável; previamente tratados com trastuzumabe e taxano; - População ITT	**SG (investigador):** SG 12 meses: 94,1% (IC95%: 90,3 a 96,4) vs 85,9% (80,9 a 89,7) HR 0,55 (IC95% 0,36–0,86; p=0,007)
Hurvitz et al., 2023 (71) **– DCO: 25 de julho de 2022**	Câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável; previamente tratados com trastuzumabe e taxano; - População ITT Subgrupo com metástases cerebrais	**SG (investigador):** HR 0,64 (IC95% 0,47–0,87; p=0,0037) **Linha de terapia prévia:** <3: HR 0,70 (0,47-1,04) ≥3: HR 0,55 (0,34-0,89) **Metástases cerebrais no baseline** Sim: HR 0,54 (0,29-1,03) Não: HR 0,66 (0,47-0,94)
Cortés et al., 2024 (95) – DCO: 20 de novembro de 2023	Câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável; previamente tratados com trastuzumabe e taxano; - População ITT	**SG (investigador):** HR 0,73 (IC95% 0,56–0,94)
Im et al., 2026 (16) **- DCO: 27 de junho de 2025**	Câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável; previamente tratados com trastuzumabe e taxano; - População ITT	**SG (investigador)**: Mediana 56,4 (49,4-67,0) vs 42,7 meses (35,4, 52,6) HR 0,74 (IC95% 0,59–0,94)

Autor/Ano	População	Desfechos (T-DXd vs T-DM1)
		Desfechos Secundários/Exploratórios
		SG 5 anos (investigador): 48,1% (41.7, 54.2) vs 36,9% (30.8, 43.1)
Iwata et al., 2024 (97)	Subgrupo de pacientes asiáticos	**SG (investigador):** HR 0,62 (IC95% 0,42–0,91)

T-DXd: trastuzumabe deruxtecana; T-DM1: trastuzumabe entansina; HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; ITT: intenção de tratar; DCO: data de corte; SG: Sobrevida Global; HR: razão de risco; IC: intervalo de confiança.

Taxa de Resposta Objetiva

População Geral

Na análise interina do DESTINY Breast-03 (21 de maio de 2021) (63), observou-se TRO em 79,7% (IC de 95%: 74,3 a 84,4) dos pacientes que receberam T-DXd, em comparação com 34,2% (IC de 95%: 28,5 a 40,3) dos que receberam T-DM1 (Tabela 8). Uma maior proporção do grupo T-DXd apresentou resposta completa (16,1% vs 8,7% com T-DM1), e controle da doença (definido como resposta completa, resposta parcial ou doença estável; 96,6% e 76,8%, respectivamente).

Na segunda análise interina (data de corte 25 de julho de 2022) (71), a TRO confirmada por revisão central independente e cega foi de 79% (205 pacientes; IC 95% 73,1–83,4) com T-DXd e de 35% (92 pacientes; 29,2–41,1) com T-DM1. Uma maior proporção de pacientes apresentou resposta completa com T-DXd (21% vs 10%, com T-DM1), assim como resposta parcial (57% vs 25%). Ainda, a duração mediana da resposta, segundo a revisão central independente e cega, foi maior com T-DXd, sendo de 36,6 meses (IC95%: 22,4–não estimável) com T-DXd, e de 23,8 meses (12,6–34,7) com T-DM1.

Na terceira análise interina (data de corte de 20 de novembro de 2023) (95), a TRO segundo avaliação do investigador foi de 78,9% (206 pacientes; IC95%: 73,5–83,7%) com T-DXd e de 36,9% (97 pacientes; IC95%: 31,0–43,0%) com T-DM1. Uma maior proporção de pacientes do grupo T-DXd apresentou resposta completa (12,6% vs 4,2% com T-DM1), e resposta parcial (66,3% vs 32,7% com T-DM1). A mediana da duração da resposta, segundo avaliação do investigador, foi maior com T-DXd (30,5 meses; IC95%: 23,0 meses a não estimável) comparado ao T-DM1 (17,0

meses; IC95%: 14,1–23,7 meses). Na análise final de 5 anos (data de corte 27 de junho de 2025) (16), uma maior proporção de pacientes do grupo T-DXd apresentou TRO confirmada comparado ao T-DM1 (78,9% vs 36,9%), além de duração da resposta mediana mais prolongada (31,8 meses vs 17,0 meses).

Subgrupo com Metástases Cerebrais Estáveis (inativas/assintomáticas)

A TRO sistêmica confirmada foi de 67,4% (IC95% 51,5%-80,9%) para T-DXd versus 20,5% (IC95%: 9,3%-36,5%) para T-DM1 em pacientes com metástases cerebrais (18). A TRO intracraniana foi de 65,7% com T-DXd, versus 34,3% com T-DM1. A duração mediana da resposta foi mais prolongada com T-DXd (12,9 meses vs 7,2 com T-DM1). Não foi relatada doença intracraniana progressiva em nenhum dos pacientes com metástases cerebrais do grupo T-DXd, em comparação com 20,0% no grupo T-DM1. As respostas de T-DXd foram consistentes independente de terapias radioterápicas em sistema nervoso central realizadas previamente.

Tabela 7: Principais Resultados de Resposta Global e Duração da Resposta do DESTINY-Breast03

Autor/Ano	População	Desfechos (T-DXd vs T-DM1)
		Desfechos Secundários/Exploratórios
Cortés et al., 2022 (63) **- DCO: 21 de maio de 2021**	Câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável; previamente tratados com trastuzumabe e taxano; - População ITT	**TRO (BICR):** 79,7% (IC95%: 74,3 a 84,4) vs 34,2% (IC95%: 28,5 a 40,3)
Cortés et al., 2022 (93) **- DCO: 21 de maio de 2021**	Câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável; previamente tratados com trastuzumabe e taxano; - População ITT	**TRO (não especificado)** • MBC de novo: 79,6% (IC95%: 69.9-87.2) vs 33.7% (24.7-43.6) •MBC recorrente: 79.8% (72.9-85.6) vs 34.6% [27.2-42.5]
Hurvitz et al., 2024 (18) **- DCO: 21 de maio de 2021**	Subgrupo de pacientes com metástases cerebrais clinicamente inativas/assintomáticas	**TRO sistêmica (BICR)**: 67,4% (IC95% 51,5%-80,9%) versus 20,5% (IC95%: 9,3%-36,5%) **TRO intracraniana (BICR):** 65,7% vs 34,3% **DoR (não especificado)** 12,9 meses (IC95%: 8,5 - NE) vs 7,2 meses (2,8 – NE)

Autor/Ano	População	Desfechos (T-DXd vs T-DM1)
		Desfechos Secundários/Exploratórios
Hurvitz et al., 2023 (71) – DCO: 25 de julho de 2022	Câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável; previamente tratados com trastuzumabe e taxano; - População ITT	**TRO (BICR):** 79% (IC 95% 73,1–83,4) vs 35% (29,2–41,1) **DoR (BICR):** 36,6 (IC95%: 22,4–não estimável) vs 23,8 meses (12,6–34,7)
Cortés et al., 2024 (95) – DCO: 20 de novembro de 2023	Câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável; previamente tratados com trastuzumabe e taxano; - População ITT	**TRO (investigador)**: 78,9% (IC95%: 73,5–83,7%) vs 36,9% (IC95%: 31,0–43,0%) **DoR (investigador):** 30,5 (IC95%: 23,0 meses a não estimável) vs 17,0 meses (IC95%: 14,1–23,7 meses)
Im et al., 2026 (16) - DCO: 27 de junho de 2025	Câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável; previamente tratados com trastuzumabe e taxano; - População ITT	**TRO (investigador):** 78,9% (73.5, 83.7) vs 36,9% (31.0, 43.0) **DoR (investigador):** 31,8 (23.1, 53.4) vs 17,0 meses (14.1, 23.7)
Iwata et al., 2024 (97) - DCO: 25 de julho de 2025	Subgrupo de pacientes asiáticos	**TRO:** 75,8% (IC95%: 68,2–82,5) vs. 31,3% (IC95%: 24,2–39,0). **DoR:** NR (IC95%: 16,9–NE) vs 13,8 meses (IC95%: 8,2–34,7)

T-DXd: trastuzumabe deruxtecan; T-DM1: trastuzumab entansine; HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; ITT: intenção de tratar; BICR: revisão central independente e cega; DCO: data de corte; TRO: Taxa de Resposta Objetiva; DoR: duração da resposta; HR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; CBR: taxa de benefício clínico

Segurança

População Geral

Na análise interina do DESTINY-Breast03 (21 de maio de 2021) (63), a incidência de eventos adversos (EA) foi semelhante (99,6% e 95,4%, respectivamente), assim como de eventos adversos graves (EAG; 19,1% e 18,0%, respectivamente) e de EA de grau ≥3 (52,1% e 48,3%, respectivamente). A incidência de EA que levaram à descontinuação do tratamento foi maior com

T-DXd (13,6% versus 7,3% com T-DM1). A incidência de EA relacionados ao tratamento (TEAE) de qualquer grau foi de 98,1% com T-DXd e de 86,6% com T-DM1, e a incidência de TEAE de grau 3 ou 4 foi de 45,1% e 39,8%, respectivamente. TEAE de qualquer grau mais comuns com T-DXd foram náusea (72,8%), fadiga (44,7%) e vômito (44,0%); a incidência de cada um desses eventos foi menor com T-DM1 (27,6%, 29,5% e 5,7%, respectivamente). Houve doença pulmonar intersticial (DPI) ou pneumonite em 10,5% do grupo T-DXd e em 1,9% do grupo T-DM1, sendo a maioria de grau 1 ou 2. Houve, ainda, diminuição da fração de ejeção em 2,3% do grupo T-DXd e em 0,4% do grupo T-DM1, todos de grau 2.

Na segunda análise interina (data de corte 25 de julho de 2022) (71), TEAE de qualquer grau ocorreram em >99% dos pacientes no grupo T-DXd e em 95% do grupo T-DM1, sendo a maioria gastrointestinais e hematológicos, incluindo náusea, vômito, alopecia, constipação e anemia. O número de pacientes com TEAE de grau ≥3 e TEAE graves foi semelhante entre os grupos (grau ≥3: 56% T-DXd vs. 52% T-DM1; graves: 25% vs. 22%), sendo que as taxas de incidência ajustadas pela exposição foram menores com T-DXd comparado ao T-DM1 (grau ≥3: 0,36 vs. 0,65; graves: 0,16 vs. 0,28). A incidência de TEAE que levaram à descontinuação do tratamento foi maior com T-DXd (20% vs. 7% com T-DM1). Os mais comuns com T-DXd foram pneumonite (6%), DPI (5%) e pneumonia (2%); e com T-DM1 foram redução da contagem de plaquetas (2%), pneumonite (1%) e trombocitopenia (1%). Ocorreram casos confirmados de DPI ou pneumonite relacionada ao medicamento em 15% dos pacientes que receberam T-DXd e em 3% dos pacientes tratados com T-DM1, a maioria de grau 1 ou 2.

Na terceira análise interina (data de corte de 20 de novembro de 2023) (95), taxas semelhantes de TEAE de qualquer grau foram observadas em ambos os grupos de tratamento (99,6% com T-DXd versus 95,4% com T-DM1). TEAEs de grau ≥3 ocorreram em 58,0% do grupo T-DXd e em 52,1% do grupo T-DM1. Nos grupos T-DXd e T-DM1, 22,6% e 7,3%, respectivamente, descontinuaram o tratamento devido a TEAE relacionados ao medicamento. No grupo T-DXd, os mais comuns associados à descontinuação foram pneumonite (6,6%) e DPI (5,4%), e no grupo T-DM1, pneumonite (1,5%) e diminuição da contagem de plaquetas (1,5%). DPI e/ou pneumonite relacionadas ao medicamento ocorreram em 16,7% do grupo T-DXd e em 3,4% do grupo T-DM1.

Na análise final em 5 anos (data de corte 27 de junho de 2025) (16), as razões mais comuns para a descontinuação do tratamento foram doença progressiva (44,7% com T-DXd; 70,9% com T-

DM1), e EA (26,8% T-DXd e 10% T-DM1). As taxas de TEAE foram consistentes com a data de corte de dados anterior. As taxas de incidência ajustadas pela exposição para TEAE de qualquer grau, grau ≥3 e graves foram menores com T-DXd do que com T-DM1. DPI ou pneumonite relacionada ao medicamento ocorreu em 17,5% dos pacientes tratados com T-DXd (2 novos eventos [graus 1 e 3] desde a última análise) e em 3,1% dos pacientes tratados com T-DM1, com 1,2% e 0,4% eventos de grau 3, respectivamente, e nenhum evento de grau 4 ou 5.

Tabela 8: Principais Resultados de Segurança do Estudo DESTINY Breast-03

Autor/Ano	População	Desfechos (T-DXd vs T-DM1) Segurança (%)
DESTINY-Breast03		
Cortés et al., 2022 (63) **- DCO: 21 de maio de 2021**	Câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável; previamente tratados com trastuzumabe e taxano; - População PP	**Duração mediana do tratamento:** 14,3 meses (variação de 0,7 a 29,8) vs 6,9 meses (variação de 0,7 a 25,1) **TEAE qualquer grau:** 98,1% vs 86,6% **TEAE grau ≥3:** 45,1% vs 39,8% **DPI/pneumonite**: 10,5% vs 1,9%
Hamilton et al., 2022 (94) **- DCO: 7 de setembro de 2021**	Câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável; previamente tratados com trastuzumabe e taxano; - População PP	**Duração mediana do tratamento:** 16,1 meses (variação 0,7–33,0) e 6,9 meses (0,7–28,5) **TEAE qualquer grau**: 99,6% vs 95,4% **TEAE ≥3:** 53,3% vs 49,8% **TEAE graves**: 21,0% vs 19,2% **DPI/pneumonite**: 10,9% vs 1,9% **EAIR TEAE ≥3**: 0,42 vs 0,70 **EAIR TEAE graves**: 0,17 vs 0,27
Curigliano et al., 2023 (17) **- DCO: 21 de maio de 2021**	Câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável; previamente tratados com trastuzumabe e taxano; - População PP	**TDD (QLQ-C30) náusea e vômito - mediana (IC 95%):** 7,3 meses (4,4-12,5 meses) versus NE (NE, NE); HR (IC 95%), 2,11 (1,60-2,78); p< 0,0001, **TDD fadiga - mediana (IC de 95%):** 15,9 meses (12,1–19,8 meses) versus 10,3 meses (6,2–15,2 meses); HR (IC de 95%): 0,78 (0,60–1,00); p= 0,0480.
Hurvitz et al., 2023 (71) **– DCO: 25 de julho de 2022**	Câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável; previamente tratados com trastuzumabe e taxano; - População PP	**Duração mediana do tratamento:** 18,2 meses (IQR 9,0–29,4) e 6,9 meses (2,8–12,3) **TEAE qualquer grau**: >99% vs 95% **TEAE grau ≥3:** 56% vs 52% **TEAE grave**: 25% vs 22% **DPI/pneumonite**: 15% vs 3%
Cortés et al., 2024 (95) **– DCO:** **20 de novembro de 2023**	Câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável; previamente tratados com	**Duração mediana do tratamento:** 18,2 meses (variação: 0,7–56,6) e 6,9 meses (variação: 0,7–55,2)

Autor/Ano	População	Desfechos (T-DXd vs T-DM1)
		Segurança (%)
	trastuzumabe e taxano; - População PP	**TEAE**: 99,6% vs 95,4% **TEAE grau ≥3**: 58,0% vs 52,1% **TEAE grave**: 27,6% vs 22,6% **DPI/pneumonite**: 16,7% vs 3,4%
Im et al., 2026 (16) **- DCO: 27 de junho de 2025**	Câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável; previamente tratados com trastuzumabe e taxano; - População PP	**Duração mediana do tratamento:** 18,0 meses (variação: 0,7–76.0) e 6,9 meses (variação: 0,7–65,1) **TEAE relacionados ao medicamento:** 98,1% vs 87,4% **TEAE grau ≥3**: 51,4% vs 42,5% **TEAE grave:** 15,6% vs 8,0% **Descontinuação por TEAE:** 24,9% vs 7,7% **DPI/pneumonite**: 17,5% vs 3,1%
Iwata et al., 2024 (97) **- DCO: 25 de julho de 2025**	**Subgrupo de pacientes asiáticos**	**Duração mediana do tratamento:** 15.4 meses (variação: 0,7–44.0) e 5.5 meses (variação: 0,7–39.3) **TEAE qualquer grau:** 98,0% vs 88,7% **TEAE ≥3:** 49,0% vs 46,5% **TEAE graves**: 10,9% vs 7,5% **Descontinuação por TEAE**: 19,7% vs 6,9% **DPI/pneumonite**: 12,9% vs 2,5%

T-DXd: trastuzumab deruxtecana; T-DM1: trastuzumab entansina; HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; PP: pelo protocolo; DCO: data de corte; IC: intervalo de confiança; EA: eventos adversos; DPI: doença pulmonar intersticial; NR: não relatado; TEAE: evento adverso emergente do tratamento; QLQ-C30: *Quality of Life Core 30 questionnaire*; TDD: tempo até deterioração definitiva.

Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

População Geral

A duração do tempo até a progressão da doença sem eventos de toxicidade (Q-TWiST) foi significativamente maior com T-DXd comparado ao T-DM1, com uma diferença média de 3,8 meses (IC95%: [1,90-5,62]; p < 0,001) (96). Tal resultado correspondeu a um ganho relativo de Q-TWiST de 11,64%, superando o limiar de 10% para a diferença clinicamente relevante. A duração média do estado de saúde de toxicidade (TOX), ou seja, total de dias após a randomização com TEAE de grau 3–4 antes da progressão da doença, foi maior com T-DXd comparado ao T-DM1. Os pacientes do grupo T-DXd apresentaram uma duração média maior no estado de saúde TWiST do que os pacientes do grupo T-DM1 (diferença média: 5,47 meses; IC95%: [0,494; 10,52]; p= 0,03),

porém passaram menos tempo no estado de saúde de progressão (PROG) do que o grupo T-DM1 (diferença média: -8,84 meses; IC95%: [-12,95; -4,84]; p< 0,001), definido como período entre a progressão da doença e o óbito por qualquer causa (96).

Outra sub-análise do estudo DESTINY-Breast03 avaliou que o estado de saúde global (ESG) avaliado pelo questionário EORTC QLQ-C30 foi semelhante entre os grupos de tratamento na linha de base, sem alteração clinicamente significativa (mudança <10 pontos em relação à linha de base) ao longo dos tratamentos (duração mediana do tratamento: T-DXd, 14,3 meses; T-DM1, 6,9 meses) (17). As análises de tempo até deterioração definitiva (TDD) do ESG do QLQ-C30 (desfecho PRO primária) e demais desfechos relatados pelos pacientes pré-especificados (subescalas do QLQ-C30, escala de sintomas do QLQ-BR45 e escala visual analógica do EQ-5D-5L) sugeriram uma vantagem numérica para o T-DXd em relação ao T-DM1 (Figura 5). Do total de pacientes randomizados, 18 (6,9%) que receberam T-DXd e 19 (7,2%) que receberam T-DM1 foram hospitalizados, sendo a mediana do tempo até a primeira hospitalização de 219,5 para pacientes tratadas com T-DXd, e 60,0 dias para pacientes que receberam T-DM1(17).

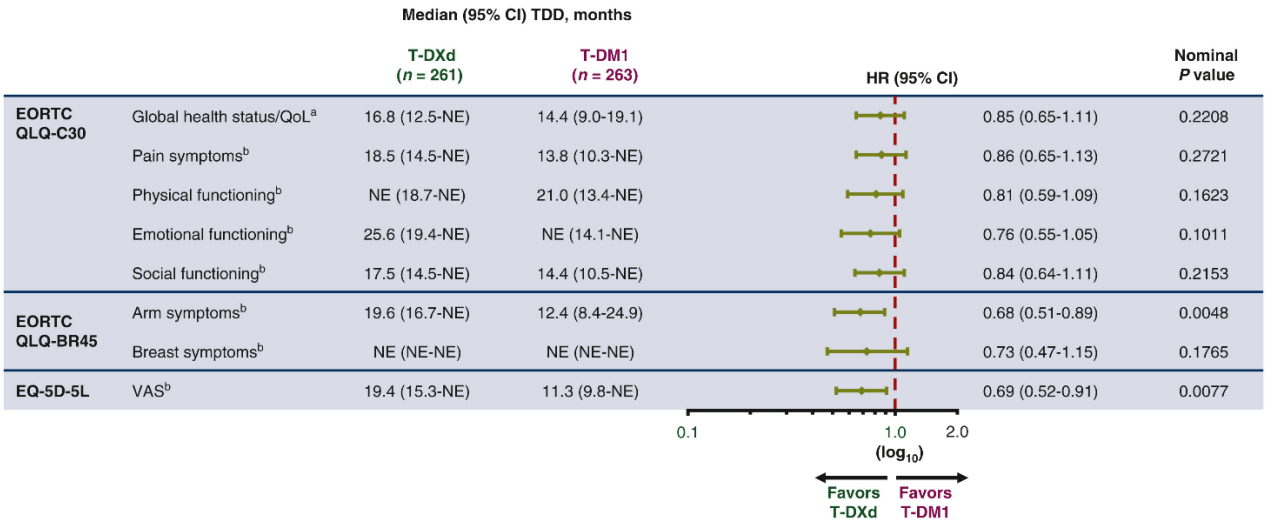


Figura 5- Diferença na mediana do tempo até deterioração definitiva (TDD) entre pacientes tratados com T-DXd e T-DM1 em medidas de qualidade de vida relatadas pelos pacientes.

Fonte: Curigliano et al., 2023 (17). As medidas de PRO são relatadas de modo que uma pontuação elevada na GHS/QV ou na EVA represente uma qualidade de vida elevada, uma pontuação elevada nas escalas funcionais represente um alto nível de desempenho e uma pontuação elevada nas escalas de sintomas represente um alto nível de sintomatologia. O TDD foi definido como o número de dias entre a data da randomização e a data da avaliação em que o evento de deterioração definitiva foi observado pela primeira vez (ou seja, uma alteração superior a +10 pontos nas escalas de

sintomas, ou uma alteração superior a -10 pontos nas escalas GHS, EVA e funcionais, com deterioração em duas ou mais visitas consecutivas ou na última visita). Os valores de p não foram ajustados para testes múltiplos. IC, intervalo de confiança*; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L, EuroQol 5-dimension, 5-level questionnaire*; GHS, escala de saúde global; HR, razão de risco; NE, não estimável; PRO: desfecho relatado pelo paciente; QLQ-BR45, Quality of Life Breast Cancer questionnaire; QLQ-C30, Quality of Life Core 30 questionnaire; T-DM1, trastuzumabe entansina; T-DXd, trastuzumabe deruxtecana; TDD, tempo até a deterioração definitiva; EVA, escala visual analógica. [a]Desfecho primário. [b]Desfecho secundário.

Tabela 9: Principais Resultados dos Qualidade de Vida

Autor/Ano	Desfechos (T-DXd vs T-DM1)
	Desfechos Secundários/Exploratórios
DESTINY-Breast03	
Dennis et al., 2025 (96) **– DCO: 25 de julho de 2022**	**Q-TWiST:** Média de 28,98 (IC95%27.69, 30.16) vs 25,18 (23.77, 26.53) meses Diferença: +3,80 meses (IC95% 1,90–5,62; p<0,001) **Ganho relativo:** 11,64% (>10% clinicamente relevante) **TWiST:** Média de 14,11 (IC95%: 10.53, 17.75) vs 8,64 meses (IC95%: 5.40, 12.03) Diferença: +5,47 meses (IC95%: 0.49, 10.52) (p=0,03) **PROG:** 9,57 (IC95%: 7.11, 12.47) vs 18,41 meses (IC95%: 15.68, 21.82); Diferença: - 8.84 meses (IC95%: − 12.95, − 4.84; p< .0001 **TOX**: 12,66 (IC95%: 9.52, 15.14) vs 5,57 meses (IC95%: 3.18, 7.64) Diferença: 7.09 meses (IC95%: 3.29, 10.73) p=0.0002
Curigliano et al., 2023 (17) **- DCO: 21 de maio de 2021**	**PRO (principal) – mediana (IC95%)** TDD (QLQ-C30): 16,8 vs 14,4 meses; HR 0,85 (IC95% 0,65–1,11) TDD sintomas (QLQ-BR45): 19,6 vs 12,4 meses; HR 0,68 (IC95% 0,51–0,89) TDD EQ-5D-5L EVA: 19,4 vs 11,3 meses; HR 0,69 (IC95% 0,52–0,91) Hospitalização: 6,9% vs 7,2% Tempo até 1ª hospitalização: Mediana: 219,5 vs 60,0 dias Duração da Hospitalização Mediana: 10,5 vs 9,0 dias.

T-DXd: trastuzumabe deruxtecana; T-DM1: trastuzumabe entansina; HR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; Q-TWIST: tempo até a progressão da doença sem eventos tóxicos; TOX: total de dias após a randomização com evento adverso emergente do tratamento de grau 3–4 antes da progressão da doença; PROG: período entre a progressão da doença e o óbito por qualquer causa. EGS: Estado Geral de Saúde; EORTC-QoL: *European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life;* QLQ-C30*: oncology-specific EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30.*

EORTC QLQ-BR45: EQ-5D-5L: *EuroQol 5-dimension 5-level questionnaire;* TDD: tempo até deterioração definitiva; EVA: escala visual analógica. PRO: desfechos relatados pelos pacientes.

Estudos Observacionais

Jourdain et al., 2025 (98) avaliaram a efetividade e a segurança de T-DXd em comparação com o T-DM1, para tratamento de segunda linha de pacientes com câncer de mama metastático HER2+. A avaliação foi realizada pela baseando-se no desenho do estudo DESTINY-Breast03 utilizando dados do *French National Health Data System*. Um total de 2.931 pacientes (n=1.298 no grupo T-DXd; n=1.633 no grupo T-DM1) foram incluídos de setembro de 2020 a setembro de 2023, e acompanhados até abril de 2024 ou o óbito. Os desfechos incluíram o tempo até a descontinuação do tratamento (TTD), SG e hospitalizações. Enquanto a sobrevida livre de progressão mede o tempo até progressão tumoral objetiva ou morte, o tempo até descontinuação do tratamento mede o período em que o paciente permanece em terapia, independentemente do motivo da interrupção. Dessa forma, TTD pode refletir eficácia clínica, tolerabilidade e padrões de prática clínica, enquanto SLP é um desfecho mais diretamente relacionado ao controle tumoral (100–102). TTD foi utilizado como um indicador *proxy* da SLP, sendo definido como o tempo decorrido entre a data de registro inicial na base de dados e a data de descontinuação do tratamento (90 dias sem registro do tratamento) (98). Os principais resultados estão descritos na Tabela 11.

Tabela 10: Principais Resultados dos Estudos Observacionais

	Desfechos (T-DXd vs T-DM1)		
	Desfecho Primário	**Desfechos Secundários/Exploratórios**	**Segurança (%)**
Jourdain et al., 2025 (98)	**2ª linha – Mediana (IC95%)** TTD: 14,1 vs 6,5 meses; wHR 0,46 (IC95% 0,42–0,51) Diferença média TTD: +4,0 meses **Subgrupo de Metástases Cerebrais TTD:** (wHR: 0,40; IC95%: 0,33–0,49)	**SG**: - **ITT**: NR vs NR; wHR 0,66 (IC95% 0,55–0,80); Diferença média SG: +2,1 meses. -**PP**: wHR 0,57 (IC95% 0,39–0,97) - **Coorte histórica**: wHR de 0,59; IC95%: 0,49–0,71) - **Subgrupo de Metástases Cerebrais** (wHR: 0,46; IC de 95%: 0,33–0,64)	**DPI grave**: maior com T-DXd (11 vs 3 casos) **Eventos cardiológicos:** wHR 1,25 (IC95%: 0,82 a 1,90) **Eventos respiratórios**: wHR 1,13 (IC95%: 0,80 a 1,59) **Eventos Gástricos**: wHR 0,83 (IC95%: 0,61 a 1,15)

	Desfechos (T-DXd vs T-DM1)		
	Desfecho Primário	**Desfechos Secundários/Exploratórios**	**Segurança (%)**
			Eventos Hematológicos: wHR 0,75 (IC95%: 0,41 a 1,35)

Legenda: T-DXd: trastuzumabe deruxtecana; T-DM1: trastuzumabe entansina; SG: Sobrevida Global; wHR: razão de risco ponderada; IC: intervalo de confiança; DPI: doença pulmonar intersticial; NR: não relatado; TTD: tempo até descontinuação do tratamento; PP: população pelo protocolo; ITT: população por intenção de tratar.

Tempo até a Descontinuação do Tratamento

População Geral

No estudo de Jourdain et al., (2025) (98), a mediana do TTD foi de 14,1 meses (IC95%: 13,2–15,5) no grupo T-DXd, e de 6,5 meses (IC95%: 6,2–7,0) no grupo T-DM1. A razão de risco ponderada (wHR) de descontinuação do tratamento associada à exposição ao T-DXd em relação à exposição ao T-DM1 foi de 0,46 (IC95%: 0,42–0,51), correspondendo a uma diferença média de 4,0 meses de tratamento entre o T-DXd e o T-DM1, em 18 meses de acompanhamento. A redução do risco de descontinuação do tratamento associada ao T-DXd, em comparação com o T-DM1, foi observada independentemente da idade (<65 versus ≥65 anos), do status dos receptores hormonais e da presença ou ausência de doença visceral ou metástases cerebrais.

Subgrupo com Metástases Cerebrais

No estudo de Jourdain et al., (2025) (98), particularmente entre pacientes com metástase cerebral no *baseline*, T-DXd reduziu o risco de descontinuação do tratamento comparado ao T-DM1 em 60%, de maneira significativa (wHR: 0,40; IC de 95%: 0,33–0,49), e para morte em 34% (wHR: 0.46; IC de 95%: 0,33-0.64).

Sobrevida Global

População Geral

Na análise de SG por intenção de tratar (ITT) do estudo de Jourdain et al., (2025) (98), a mediana da SG não foi atingida, registrando-se 177 óbitos (13,6%) no grupo T-DXd e 395 óbitos (24,2%) no grupo T-DM1 (98). O T-DXd reduziu o risco de morte em relação ao T-DM1 em 34% (wHR: 0,66; IC95%: 0,55–0,80), isso correspondendo a uma diferença média de sobrevida de 2,1 meses entre o T-DXd e o T-DM1, em 18 meses de acompanhamento. Durante o acompanhamento, 41,7% (n = 681) dos pacientes inicialmente tratados com T-DM1 passaram a ser tratados com T-DXd, enquanto apenas 7,5% (n = 97) dos pacientes mudaram do tratamento com T-DXd para T-DM1. Nesta população pelo protocolo (PP), a análise com ajuste pelo *crossover* continuou a demonstrar benefício de T-DXd na SG (wHR de 0,57; IC95%: 0,39–0,97) (98).

Análises adicionais comparando o T-DXd com uma coorte histórica de pacientes tratados com T-DM1 (tratamento iniciado em 2016 ou 2017 na base de dados) demonstraram um benefício consistente em termos de SG (wHR de 0,59; IC95%: 0,49–0,71). As análises de subgrupos mostraram resultados consistentes para o T-DXd em todos os grupos avaliados. A redução do risco de morte associada ao T-DXd, em comparação com o T-DM1, foi observada independentemente da idade (<65 versus ≥65 anos), do status dos receptores hormonais e da presença ou ausência de doença visceral ou metástases cerebrais (98).

Eventos adversos

Em termos de segurança, o estudo de Jourdain et al., (2025) (98), não observou diferença significativa e clinicamente relevante entre o uso de T-DXd e T-DM1 em termos de incidência de EA cardiológicos, respiratórios, ou hematológicos. DPI grave ocorreu em 11 pacientes do grupo T-DXd e em 3 pacientes do grupo T-DM1.

Revisão Sistemática com Metanálise em Rede

Ciapponi et al., 2024 (99) desenvolveram uma revisão sistemática com metanálise em rede (NMA) para avaliar a eficácia e a segurança de terapias anti-HER2 para o tratamento de câncer de mama HER2+, metastático ou localmente avançado, após tratamento com trastuzumabe e taxano. Um total de 23 ensaios clínicos randomizados foram incluídos (n=6.737 pacientes). As comparações do T-DXd foram baseadas nos resultados do estudo DESTINY-Breast03. Outras terapias analisadas incluíram T-DM1 isolado ou combinado com atezolizumabe (T-DM1Atezo) ou capecitabina (T-DM1Cap); combinação de pirotinibe com capecitabina (PyroCap); combinação trastuzumabe e capecitabina associada ou não ao pertuzumabe (PerTrasCap e TrasCap, respectivamente); combinação de lapatinibe com capecitabina associada ou não ao cixutumumabe (LapCapCitu e LapCap, respectivamente); monoterapia de neratinibe; e monoterapia de capecitabina. Os desfechos incluíram SG, SLP, TRO, TEAE, EA que levaram a descontinuação do tratamento e EA graves (EAG) (99). Os principais resultados de T-DXd comparado às terapias anti-HER2 estão descritos na Tabela 12.

Tabela 11: Principais Resultados de Eficácia da NMA

	Desfechos		
Comparações	**SLP – HR (IC95%)**	**SG - HR (IC95%)**	**TRO – OR (IC95%)**
Comparador vs T-DXd			
T-DM1 vs T-DXd	3,57 (2,75–4,63)	1,79 (0,83-3,86)	0,13 (0,04-0,5)
T-DXd vs comparadores			
T-DXd vs PyroCap	0,51 (0,34–0,75)	0,61 (0,16-2,26)	1,29 (0,17 – 9,98)
T-DXd vs T-DM1Atezo	0,34 (0,21–0,55)	0,76 (0,24-2,39)	6,96 (1,02-47,47)
T-DXd vs T-DM1Cap	0,30 (0,20–0,46)	0,64 (0,20-2,10)	5,36 (0,78-37,08)
T-DXd vs PerTrasCap	0,22 (0,14–0,35)	0,65 (0,16-2,68)	6,9 (0,53-90,08)
T-DXd vs LapCap	0,18 (0,13–0,25)	0,42 (0,15-1,15)	4,08 (0,64-25,97)
T-DXd vs TrasCap	0,18 (0,12–0,28)	0,50 (0,14-1,71)	9,57 (1,07-85,62)
T-DXd vs LapCapCitu	0,17 (0,09–0,33)	0,45 (0,12-1,78)	NR
T-DXd vs Nera	0,15 (0,10–0,23)	0,34 (0,10-1,18)	6,78 (0,68-68,04)
T-DXd vs Cap	0,10 (0,07–0,15)	0,39 (0,12-1,24)	7,68 (0,96-61,63)

Fonte: Ciapponi et al. (2024) (99). Legenda: T-DXd: trastuzumabe deruxtecana; T-DM1: trastuzumabe entansina; SG: Sobrevida Global; SLP: sobrevida livre de progressão; TRO: taxa de resposta objetiva; HR: razão de risco; OR: razão de chances; IC: intervalo de confiança; PyroCap: Pirotinibe + capecitabina; T-DM1Atezo: T-DM1 + atezolizumabe; T-DM1Cap: T-DM1 + capecitabina; PerTrasCap: Pertuzumabe + trastuzumabe + capecitabina; LapCap: Lapatinibe +

capecitabina; TrasCap: trastuzumabe + capecitabina; LapCapCitu: Lapatinibe + capecitabina + cixutumumabe; Nera: Neratinibe; Cap: Capecitabina; NR: não relatado; NMA: metanálise em rede.

Sobrevida Livre de Progressão

Vinte estudos relataram dados de SLP e treze foram incluídos NMA, abrangendo 11 tratamentos diferentes. O T-DXd demonstrou maior eficácia comparado aos demais tratamentos, de maneira significativa, representando redução do risco de progressão ou morte comparado ao T-DM1 (HR: 3,57; favorecendo T-DXd), PyroCap (HR 0,51), T-DM1Atezo (HR 0,34), T-DM1Cap (HR 0,30), PerTrasCap (HR 0,22), LapCap (HR 0,18), TrasCap (HR 0,18), LapCapCitu (HR 0,17), neratinibe (HR 0,15) e capecitabina isolada (HR 0,10; Tabela 12) (99) .

Sobrevida Global

Quinze estudos relataram dados de SG e onze foram incluídos na NMA, abrangendo 11 tratamentos diferentes. Apesar de nenhuma comparação ter alcançado diferença com significância estatística, o T-DXd apresentou tendência de benefício em SG comparado aos tratamentos anti-HER2 avaliados, incluindo T-DM1 (HR 1,79; favorecendo T-DXd), PyroCap (HR 0,61), T-DM1Atezo (HR 0,76), T-DM1Cap (HR 0,64), PerTrasCap (HR 0,65), LapCap (HR 0,42), TrasCap (HR 0,50), LapCapCitu (HR 0,45), neratinibe (HR 0,34) e capecitabina (HR 0,39; Tabela 12) (99).

Taxa de Resposta Objetiva

Vinte estudos relataram os resultados de TRO e 12 foram incluídos na NMA. O T-DXd apresentou superioridade estatística em relação ao T-DM1 (OR 0,13; favorecendo o T-DXd), T-DM1Atezo (OR 6,96) e TrasCap (OR 9,57). Houve tendência favorável frente de T-DXd em relação ao T-DM1Cap (OR 5,36), PerTrasCap (OR 6,90), LapCap (OR 4,08), PyroCap (OR 1,29), neratinibe (OR 6,78) e capecitabina (OR 7,68), embora sem significância estatística (Tabela 12) (99).

Segurança

Dezesseis estudos avaliaram a descontinuação do tratamento devido a EA (11 foram incluídos na NMA), assim como nove estudos para EA graves (EAG) (6 incluídos na NMA) e 11

para EA de grau ≥ 3 (7 incluídos na NMA). De modo geral, o T-DXd apresentou perfil de segurança comparável ou favorável à maioria dos regimes anti-HER2 avaliados, sem diferença significativa na incidência de EA que levaram à descontinuação. Não houve, ainda, diferença significativa do T-DXd em relação a maioria dos demais anti-HER2 em termos de EAG, com exceção da capecitabina isolada, que apresentou menor chances de incidência de EAG em comparação ao T-DXd (OR 0,22) (Tabela 13) (99). Em termos de incidência de EAs de grau ≥3, T-DXd apresentou menores chances significativas em relação ao neratinibe (OR 0,25), LapCap (OR 0,61) e PyroCap (OR 0,28). Não foram observadas diferenças significativas entre T-DXd e T-DM1 (OR 0,86), T-DM1Cap (OR 0,97) ou LapCapCitu (OR 0,53) (Tabela 13) (99).

Tabela 12: Principais Resultados de Segurança da NMA.

	Desfechos		
Comparações	**EA descontinuação – OR (IC95%)**	**EAG – OR (IC95%)**	**EA grau ≥3 – OR (IC95%)**
Comparador vs T-DXd			
T-DM1 vs T-DXd	0,44 (0,17-1,16)	0,53 (0,28-1,01)	0,86 (0,61-1,21)
Nera vs T-DXd	0,21 (0,03-1,24)	0,83 (0,33-2,14)	NR
TrasCap vs T-DXd	0,4 (0,08-2,15)	NR	NR
PerTrasCap vs T-DXd	0,45 (0,07-2,98)	NR	NR
Cap vs T-DXd	0,49 (0,1-2,34)	0,22 (0,09-0,53)	NR
LapCap vs T-DXd	0,65 (0,18-2,43)	0,64 (0,31-1,31)	NR
PyroCap vs T-DXd	0,75 (0,12-4,54)	NR	NR
T-DM1Atezo vs T-DXd	0.88 (0,21-3,71)	NR	NR
T-DM1Cap vs T-DXd	NR	0,56 (0,18-1,72)	0,97 (0,47-1,99)
T-DXd vs Comparadores			
T-DXd vs Nera	NR	NR	0,25 (0,11-0,54)
T-DXd vs LapCap	NR	NR	0,61 (0,39-0,93)
T-DXd vs PyroCap	NR	NR	0,28 (0,16-0,51)
T-DXd vs T-DM1Cap	0,79 (0,19-3,29)	NR	NR
T-DXd vs T-DM1Atezo	NR	0,9 (0,35 -2,33)	NR
T-DXd vs LapCapCitu	NR	NR	0,53 (0,16-1,78)

Fonte: Ciapponi et al. (2024) (99). Legenda: T-DXd: trastuzumabe deruxtecana; T-DM1: trastuzumabe entansina; EA: Eventos Adversos; EAG: Eventos Adversos Graves; OR: razão de chances; IC: intervalo de confiança; PyroCap: Pirotinibe + capecitabina; T-DM1Atezo: T-DM1 + atezolizumabe; T-DM1Cap: T-DM1 + capecitabina; PerTrasCap: pertuzumabe + trastuzumabe + capecitabina; LapCap: lapatinibe + capecitabina; :TrasCap: trastuzumabe + capecitabina; LapCapCitu: lapatinibe + capecitabina + cixutumumabe; Nera: neratinibe; Cap: capecitabina isolada; NR: não relatado; NMA: metanálise em rede.

3.4. Evidências Adicionais

Um total de sete evidências adicionais foram incluídas com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de T-DXd em pacientes com câncer de mama metastático HER2+ com metástases cerebrais, em múltiplas linhas terapêuticas. As principais características destes estudos estão descritas na Tabela 14. Foram consideradas três revisões sistemáticas, dois estudos observacionais, uma análise agrupada dos estudos DESTINY-Breast01/02/03 e o estudo de fase 3b/4 DESTINY-Breast12.

Taxa de Resposta Objetiva

No DESTINY-Breast12 (19), estudo fase 3b/4, prospectivo, aberto e de braço único, que buscou avaliar a ação de T-DXd numa população com câncer de mama HER2+ com metástase cerebral (263 pacientes, sendo 157 com metástase estável e 106 pacientes com metástase ativa) ou sem metástase cerebral (241 pacientes). A TRO em pacientes com câncer de mama HER2+ com metástases cerebrais estáveis e ativas foi de 49,7% (IC95%: 41,9–57,5) e 54,7% (IC95%: 45,2–64,2), respectivamente. Na metanálise de Michelon et al (2025) (103), que incluiu 786 pacientes com câncer de mama metastático HER2+ com metástases cerebrais e/ou acometimento leptomeníngeo, 60,4% (IC95%: 53,6%–67%) alcançaram a TRO e 94,4% (IC95%: 92,1%–96,5%) alcançaram taxa de controle da doença com T-DXd. Não houve diferenças significativas entre resultados de ensaios clínicos e de estudos retrospectivos ($p > 0,05$).

TRO Intracraniana

Na análise agrupada dos estudos DESTINY-Breast01/02/03 (104), os pacientes com metástases cerebrais tratadas ou estáveis apresentaram uma TRO intracraniana (desfecho primário da análise) de 45,2% com T-DXd (47/104) e de 27,6% (16/58) com os comparadores agrupados (escolha do médico ou T-DM1), assim como uma mediana da duração da resposta intracraniana de 12,3 meses (IC95%: 9,1–17,9 meses) vs 11,0 meses (IC95%: 5,6–16,0 meses), respectivamente. De maneira similar, os pacientes com metástases cerebrais não tratadas ou ativas apresentaram uma TRO intracraniana de 45,5% (20/44) com T-DXd, e de 12,0% (3/25) com os comparadores.

A mediana da duração da resposta intracraniana foi de 17,5 meses (IC95%: 13,6–31,6 meses) com T-DXd e não foi calculada para os comparadores devido ao pequeno número de respondedores (n < 10). No DESTINY-Breast12 (19), a proporção de pacientes com TRO confirmada no sistema nervosos central (SNC) foi de 71,7% (IC95%: 64,2–79,3), sendo de 79,2% (IC95%: 70,2–88,3) nos pacientes com metástases cerebrais estáveis e de e 62,3% (IC 95%: 50,1–74,5) nos com metástases cerebrais ativas.

Na metanálise de Michelon et al (2025) (103), as taxas intracranianas de TRO e de taxa de controle da doença foram de 62,2% (n=268/424; IC95%: 56,7–67,9%) e 88,6% (n=270/302; IC de 95%: 81,6–93,2%) com T-DXd, respectivamente. As respostas foram semelhantes entre os ensaios clínicos e os estudos observacionais (p > 0,05). Vale ressaltar que a TRO intracraniana foi numericamente maior, porém sem significância estatística, no grupo com metástases cerebrais estáveis (n = 134), comparado às ativas (n = 181) (72,7% versus 60,5%, respectivamente). Por sua vez, a taxa de controle da doença foi ligeiramente melhor para pacientes com metástases cerebrais, o que pode ser reflexo do tamanho limitado da amostra no subgrupo de estáveis (n=57 versus n=120). No subgrupo de pacientes com metástases leptomeníngeas (LMD), a TRO intracraniana foi de 59,4% (IC95%: 38,5%–77,4%) em quatro estudos envolvendo 26 pacientes. Com exceção de um estudo, a TRO intracraniana foi igual ou superior a 50%.

Sobrevida Livre de Progressão

Os resultados do estudo DESTINY-Breast12 (19) mostraram que a SLP global em 12 meses foi de 61,6% (IC de 95%: 54,9–67,6) em todos os pacientes com metástases cerebrais, sendo de 62,9% (IC95%: 54,0–70,5) e 59,6% (IC95%: 49,0–68,7) nos pacientes com metástases cerebrais estáveis e ativas, respectivamente. A SLP mediana foi de 17,3 meses (IC de 95%: 13,7–22,1). Na metanálise de Michelon et al (2025) (103), entre seis estudos com 449 pacientes, a SLP em 12 meses foi de 64,7% (IC95%: 59,4%–69,7%) com T-DXd. No subgrupo de pacientes com metástases com acometimento leptomeníngeo na metanálise de Michelon et al (2025) (103), a mediana da SLP com T-DXd foi reportada individualmente para dois estudos, sendo de 8,9 meses (IC95%: 4,9-não alcançado; n=7) no estudo DEBBRAH, e de 17,5 meses (IC95: 8,3-22,1; n=19) no estudo ROSET-BM.

Wang et al (2022) (105) conduziram uma metanálise em rede (NMA) para comparar a eficácia entre inibidores de tirosina quinase (TKI) e anticorpos combinados com droga (ADC) no tratamento de pacientes com câncer de mama HER2+ e metástases cerebrais. T-DXd apresentou benefícios de SLP comparado à escolha do médico, de maneira significativa (HR: 0,17; intervalo de credibilidade (ICr) de 95%: 0,03–0,82). Nessa mesma metanálise foi determinado comparativamente os valores de SUCRA, que é uma classificação com base na área sob a curva cumulativa, onde os valores de variaram entre 0 e 100% e indicam a classificação dos tratamentos, do pior para o melhor. Os dados revelaram a classificação da eficácia de cada esquema de tratamento. Na análise SUCRA, T-DXd apresentou a maior probabilidade de ser o melhor tratamento em termos de benefícios de SLP (91,45%), seguido do regime de neratinibe combinado com quimioterapia (76,12%); tucatinibe combinado com trastuzumabe e quimioterapia (69,59%) e T-DM1 (58,89%).

SLP Intracraniana

Na análise agrupada dos estudos DESTINY-Breast01/02/03 (104), em pacientes com metástases cerebrais tratadas ou estáveis, a mediana da SLP no sistema nervoso central (SLP-SNC) foi de 12,3 meses (IC95%: 11,1–13,8 meses) com T-DXd, e 8,7 meses (IC95%: 6,3–11,8 meses) com os comparadores agrupados; enquanto para pacientes com metástases cerebrais não tratadas ou ativas, a mediana foi de 18,5 meses (IC95%: 13,6–23,3 meses) com T-DXd e 4,0 meses (IC95%: 2,7–5,7 meses) com os comparadores.

No estudo DESTINY-Breast12 (19), a SLP-SNC em 12 meses foi de 58,9% (IC95%: 51,9–65,3), sendo de 57,8% (IC95%: 48,2–66,1) nos pacientes com metástases cerebrais estáveis e de 60,1% (IC95%: 49,2–69,4) em pacientes com metástases cerebrais ativas. Na metanálise de Michelon et al (2025) (103), a SLP intracraniana em 12 meses de 383 pacientes (quatro estudos) foi de 67,4% (IC de 95%: 58,1–76,7%) com T-DXd. Ambos os subgrupos com metástases cerebrais estáveis (n = 168) e ativas (n = 198) apresentaram uma SLP intracraniana em 12 meses superior a 65% (p = 0,64).

Tabela 13: Visão Geral das Evidências Adicionais

Características dos estudos						Características dos participantes (T-DXd vs comparador)			
Autor/Ano	**Desenho**	**Local**	**Intervenção**	**Comparador**	**Desfechos (T-DXd vs comparador)**	**N**	**Linhas prévias metastático – Mediana (variação)**	**Idade – Mediana (variação)**	**Critério de Inclusão**
Ensaios Clínicos									
André 2024 (104)	Análise agrupada de estudos fase II/III (DESTINY-Breast01/02/03) DCO: DESTINY-Breast01, 26 de março de 2021; DESTINY-Breast02, 30 de junho de 2022; DESTINY-Breast03, 25 de julho de 2022,	Multinacional	T-DXd (5,4 mg/kg a cada 3 semanas)	TPC* / T-DM1 (3,6mg/kg a cada 3 semanas)	**Primário**: TRO intracraniano 45,2% vs 27,6% (BM tratadas); 45,5% vs 12,0% (BM ativas) **Secundário**: - SNC-SLP 12,3 vs 8,7 meses (tratadas); 18,5 vs 4,0 meses (ativas; HR 0,19); - SG: NR vs 18,8 meses	148 vs 83 com BM	3,0 (1,0-14,0) vs 3,0 (1,0-15,0)	53,4 (22,4–81,6) vs 52,6 (26,0–78,2)	Pacientes adultos com HER2+ MBC com metástases cerebrais (tratadas/estáveis ou não tratadas/ativas)
Harbeck et al,, 2024 (19)	Estudo fase 3b/4, prospectivo, aberto, braço único (DESTINY-Breast12)	Multinacional, multicêntrico	T-DXd (5,4 mg/kg a cada 3 semanas)	NA	**Coorte com BM: Primário**: SLP 12 meses: 61,6% (IC95% 54,9–67,6); SLP mediana: 17,3 meses (IC95% 13,7–22,1) **Secundário:** SG 12 meses: 90,3% (IC95% 85,9–93,4)	263 com BM (157 estáveis; 106 atiivas)	1,0 (0–4) com BM	52 (28–86) com BM	Adultos (≥18 anos) com câncer de mama HER2+ avançado/metastático, previamente tratados com ≥1 regime anti-HER2, não mais de 2 regimes prévios no cenário metastático, sem tucatinibe prévio; ECOG 0–1; incluídos

Características dos estudos						Características dos participantes (T-DXd vs comparador)			
Autor/Ano	**Desenho**	**Local**	**Intervenção**	**Comparador**	**Desfechos (T-DXd vs comparador)**	**N**	**Linhas prévias metastático – Mediana (variação)**	**Idade – Mediana (variação)**	**Critério de Inclusão**
					SLP-SNC 12 meses: 58,9% (IC95% 51,9–65,3) TRO: 51,7% (IC95% 45,7–57,8) TRO-SNC: 71,7% (IC95% 64,2–79,3) **Segurança**: 98,5% vs 98,3% EA ≥G3: 51,0%; DPI/pneumonite:16,0 % Neutropenia ≥G3: 16,3% Anemia ≥G3: 7,2% Fadiga ≥G3: 8,7%				pacientes com metástases cerebrais estáveis ou ativas
Estudos Observacionais									
Chun et al 2026 (106)	Coorte retrospectiva multicêntrica	Coreia do Sul (5 centros)	T-DXd + SRS	SRS	- Taxa de RN 1 ano: 0% vs 10% (p=0,028); - RNFS HR 0,31 (IC95%: 0,13–0,75; p = 0,009) - Taxa de progressão intracraniana 1 ano: 40% vs 76%; falha local 6,6% vs 29% ; HR 0,39; IC95%, 0,27–0,56; p < 0,001)	113 (29 T-DXd)	NR	Média (DP) 56,0 ± 8,5 vs 54,8 ± 9,9	HER2+ (87,6%) u HER2-low BC com metástases cerebrais tratados com SRS
Gorantla et al, 2026 (107)	Estudo retrospectivo, multicêntrico, de dados	Base de dados Integra Connect	T-DXd	TTC	TTNT: 17 vs 11 meses (p=0,006); HR 0,52 (IC95%: 0,37–0,74; p<0,001)	255 (138 T-DXd)	≥1 linha prévia HER2 (não reportada mediana)	58 vs 55	HER2+ MBC com BM tratados em 2ª linha com T-DXd ou TTC a partir de janeiro de 2020

Características dos estudos						Características dos participantes (T-DXd vs comparador)			
Autor/Ano	**Desenho**	**Local**	**Intervenção**	**Comparador**	**Desfechos (T-DXd vs comparador)**	**N**	**Linhas prévias metastático – Mediana (variação)**	**Idade – Mediana (variação)**	**Critério de Inclusão**
	administrativos	PrecisionQ							
Revisão Sistemática									
Michelon et al, 2025 (103)	Revisão sistemática com metanálise	NA	T-DXd (5,4 mg/kg a cada 3 semanas)	NA	TRO 60,4%; (IC95%: 53,6–67 %) DCR 94,4% (IC95%: 92,1–96,5 %) CBR 79,3% (IC95% 63,6–89,4 %) SLP 12m 67,4% (IC95%: 59,4–69,7) SG 12m 82,7% (IC95%: 69–91,1) Segurança**:** EA na maioria dos pacientes; redução de dose 28,2%; descontinuação 16,7%;	18 estudos (n=786 pacientes)	0–6 linhas (variável entre estudos; alguns NR)	46–69 anos (variável entre estudos)	HER2+ MBC com BMs ± LMD, que receberem T-DXd; Estudos prospectivos e retrospectivos, incluindo DESTINY-Breast01/02/03/07/12; DEBBRAH, DE-REAL, TUXEDO-1, ROSET-BM e outros
Ma et al, 2026 (108)	Revisão sistemática com metanálise	NA	T-DXd	NA	Incidência de DPI/pneumonite 10% (IC95% 5–16%) DPI ≥G3 2% (IC de 95%: 1%–4%); Descontinuação por DPI 11% (IC de 95%: 0%–24%) TEAE qualquer grau 97% (IC95%: 94%–100%) TEAE ≥G3 48% (IC de 95%: 42%–54%) TEAE redução de dose: 14%(IC 95%: 11%–18%)	9 estudos (n=684 pacientes)	NR	51–55 anos (variável entre estudos)	HER2+ (e HER2-low) MBC com metástases cerebrais avaliando toxicidade (especialmente DPI)

Características dos estudos						Características dos participantes (T-DXd vs comparador)			
Autor/Ano	**Desenho**	**Local**	**Intervenção**	**Comparador**	**Desfechos (T-DXd vs comparador)**	**N**	**Linhas prévias metastático – Mediana (variação)**	**Idade – Mediana (variação)**	**Critério de Inclusão**
					TEAE descontinuação: (IC 95%: 0%–57%),				
Wang et al, 2022 (105)	Revisão sistemática com metanálise em rede	NA	T-DXd	T-DM1 Lapatinibe, Afatinibe, Neratinibe, Tucatinibe, Pirotinibe trastuzumabe	SLP (network): T-DXd vs escolha do médico: HR 0,17 (ICr 95%: 0,03–0,82) T-DXd vs afatinib: HR 0,14 (ICr95% 0,02–1,00) T-DXd vs T-DM1:HR 0,39 (0,12, 1,20): Ranking (SUCRA): T-DXd: 91,45% (melhor)	16 estudos total	NR	NR	ECR com pacientes HER2+ metastáticos com BM e dados disponíveis de SLP, SG ou progressão no SNC

T-DXd: trastuzumabe deruxtecana; T-DM1: trastuzumabe entansina; ECR: ensaio clínico randomizado. HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; SNC-SLP: sobrevida livre de progressão no sistema nervoso central; TRO: taxa de resposta objetiva; DCR: taxa de controle da doença; CBR: taxa de benefício clínico; DoR: duração da resposta; HR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; ICr: intervalo de credibilidade; EA: eventos adversos; TEAE: eventos adversos emergentes do tratamento; DPI: doença pulmonar intersticial; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BM: metástases cerebrais; TTC: tucatinibe + trastuzumabe + capecitabina; LC: lapatinibe e capecitabina; SRS: radiocirurgia estereotáxica; RN: radionecrose; RNFS: sobrevida livre de radionecrose; TTNT: tempo até o próximo tratamento. NA: Não aplicável; NR: não relatado; MBC: câncer de mama metastático; LMD: metástases leptomeningeas; TPC: terapia a critério do médico com trastuzumabe 8 mg/kg por via intravenosa no dia 1, seguido de 6 mg/kg/dia + capecitabina 1250 mg/m² por via oral, duas vezes ao dia, nos dias 1 a 14 de um ciclo de tratamento de 21 dias; ou lapatinibe 1250 mg/dia por via oral nos dias 1 a 21 + capecitabina 1000 mg/m² por via oral, duas vezes ao dia, nos dias 1 a 14 de um ciclo de tratamento de 21 dias.

Sobrevida Global

Na análise agrupada dos estudos DESTINY-Breast01/02/03 (104), os pacientes com metástases cerebrais do grupo T-DXd não alcançaram a mediana da SG (IC95%: 26,2 meses – não estimável), e foi de 18,8 meses (IC 95%: 15,0–26,7 meses) com os comparadores. Entre os pacientes com metástases cerebrais tratadas ou estáveis, a mediana da SG também não foi alcançada no grupo T-DXd (IC95%: 22,1 meses – não estimável); enquanto em pacientes com metástases cerebrais não tratadas ou ativas, foi de 30,2 meses (IC 95%: 21,3 meses – não estimável). No estudo DESTINY-Breast12, os dados de SG estavam imaturos no momento da análise do estudo (maturidade de 16,3%), entretanto, a SG em 12 meses foi de 90,3% (IC de 95%: 85,9–93,4) (19).

A análise combinada de quatro estudos com 393 pacientes na metanálise de Michelon et al (2025) (103) revelou uma SG em 12 meses de 82,7% (IC95%: 69%–91,1%) com T-DXd. No subgrupo de pacientes com metástases leptomeníngeas, a mediana da SG com T-DXd foi reportada individualmente para três estudos, variando de 10,4 a 13,9 meses.

Tempo até o próximo tratamento

Os resultados do estudo retrospectivo e de dados administrativos de Gorantla et al. 2026 (107) mostraram que, em pacientes com câncer de mama metastático HER2+ e metástases cerebrais, o tratamento de segunda linha com T-DXd associou-se a um tempo até o próximo tratamento (TTNT) significativamente mais longo em comparação com o regime TTC (tucatinibe + trastuzumabe + capecitabina). A mediana do TTNT foi significativamente maior entre os pacientes que receberam T-DXd em comparação com aqueles que receberam TTC (17 vs. 11 meses; p=0,006), com o T-DXd sendo associado a uma redução de 48% na probabilidade de necessidade de tratamento subsequente (HR: 0,52; IC de 95%: 0,37-0,74; p<0,001).

Segurança

A duração mediana total do tratamento foi de 11,5 meses (variação: 0,1–26,9) no estudo DESTINY-Breast12 (19). Os EA mais comuns incluíram náusea, fadiga e constipação. EA de grau

3 ou superior ocorreram em 51,0% dos pacientes, principalmente neutropenia (16,3%), fadiga (8,7%) e anemia (7,2%). Os EA que levaram à descontinuação do tratamento ocorreram em 15,2% dos pacientes e DPI/pneumonite relatada pelo investigador, em 16,0%.

De modo geral, os resultados das metanálises indicaram que os desfechos de segurança do T-DXd em pacientes com câncer de mama HER2+ e metástases cerebrais foram aceitáveis. EA de qualquer grau foram observados na maioria dos pacientes da metanálise de Michelon et al (2025) (103). Reduções de dose e descontinuação do tratamento foram necessárias em 28,2% e 16,7% dos casos, respectivamente. EA e EA graves mais comuns foram náusea, fadiga, constipação e neutropenia. Na metanálise de Ma et al. 2026 (108), a ocorrência de quaisquer TEAE foi de 97%, e a incidência de quaisquer TEAE de grau ≥3 foi de 48%. A incidência de quaisquer TEAE associados à redução da dose foi de 14% e a incidência daqueles associados à descontinuação do tratamento foi de 28%. A taxa de incidência global de DPI ou pneumonia foi de 10%, a de DPI ou pneumonia de grau ≥3 foi de 2%; e a DPI ou pneumonia associada à descontinuação foi de 11%.

4. ANÁLISE DE DEMANDA AFERIDA

4.1. Resumo

Esta análise documenta a estimativa da demanda aferida de pacientes HER2 positivos em poliquimioterapia e compatíveis com a segunda linha metastática com metástase Sistema Nervoso Central (SNC). O objetivo é estimar demanda aferida da população dessas pacientes potencialmente elegível à segunda linha terapêutica visando subsidiar a avaliação de incorporação tecnológica no âmbito do sistema público de saúde brasileiro. A estratégia metodológica fundamentou-se na identificação indireta da população de interesse por meio da utilização de procedimentos oncológicos específicos registrados nas bases de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade em Oncologia (APAC), adotando-se marcadores assistenciais compatíveis com a trajetória terapêutica da doença em cenário metastático. Estima-se que a demanda aferida de

pacientes em segunda linha metastática foi de 90 pacientes em 2019 e estimamos 98 pacientes (variando de 81 a 115) em 2025, com média de aproximadamente 98 pacientes/ano.

A identificação da população potencialmente elegível às terapias de segunda linha para câncer de mama Receptor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano (HER2)-positivo metastático com acometimento do SNC, constitui uma etapa fundamental para embasamento de análises posteriores e subsídio informacional para quantificação de processos administrativos para o Sistema Único de Saúde (SUS). Para isso, faz-se necessária análise exploratória das bases administrativas nacionais como proxy para fundamentação censitária do cenário histórico da população alvo.

Sabe-se que as bases administrativas do Departamento de Informática do SUS (DATASUS) impõem algumas limitações analíticas circunstanciais, quando consumidas na ótica associada a informações clínicas. Como estratégia oportuna para contornar essas restrições investigativas, este relatório adota abordagens indiretas de estimação populacional, fundamentadas em registros de procedimentos oncológicos compatíveis com o perfil clínico da doença. Assim, a partir dos registros de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) de oncologia e radiologia do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), este documento apresenta uma análise exploratória voltada à descrição e quantificação do contingente potencial de pacientes com câncer de mama com HER2 positivo elegíveis à segunda linha terapêutica metastática com acometimento do Sistema Nervoso Central.

4.2. Objetivo

Estimar a demanda aferida da população potencialmente elegível à segunda linha terapêutica entre pacientes com câncer de mama HER2+ metastático com acometimento do sistema nervoso central (SNC) e registro de tratamento em primeira linha compatível com terapia anti-HER2, visando subsidiar a avaliação de incorporação tecnológica no âmbito do sistema público de saúde brasileiro.

4.3. Métodos

4.3.1. Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional, epidemiológico, retrospectivo, de mundo real, baseado em dados secundários provenientes de registros administrativos do SUS, consolidados em âmbito nacional. A abordagem metodológica, em termos operacionais, foi realizada mediante estimativa epidemiológica a partir dos registros de APAC de estabelecimentos SUS.

4.3.2. Fontes de dados

Foram utilizados registros nacionais do Sistema de Informações do SIA/SUS, disponibilizados pelo DATASUS, abrangendo os bancos de dados de APAC Quimioterapia e APAC Radioterapia.

A APAC Quimioterapia foi empregada para identificar pacientes em tratamento sistêmico para câncer de mama HER2+, enquanto a APAC Radioterapia foi utilizada para identificar pacientes submetidos a tratamento radioterápico para metástase cerebral. Ambas as bases contemplam informações sobre os procedimentos realizados, competência de faturamento, identificação anonimizada dos pacientes por meio do Cartão Nacional de Saúde (CNS) e demais atributos administrativos utilizados para acompanhamento dos tratamentos oncológicos financiados pelo SUS.

4.3.3. Período de análise

A análise contemplou os registros compreendidos entre 2019 e 2025, período que permitiu a avaliação contínua concomitante dos procedimentos selecionados nas bases de APAC Quimioterapia e APAC Radioterapia.

4.3.4. População do estudo

A população do estudo foi identificada a partir dos registros de APAC do SIA/SUS. Considerando a ausência de dados nas bases administrativas do DATASUS, tais como informações clínicas detalhadas, estadiamento e linha terapêutica, foi adotada uma abordagem indireta (proxy) para alcance da população desejada. A população de interesse foi estimada pela interseção entre

pacientes submetidos à poliquimioterapia para câncer de mama HER2 positivo em primeira linha (0304020419) e pacientes submetidos à radioterapia para metástase em sistema nervoso central (0304010529), assumindo que a coexistência desses registros no mesmo ano de competência é compatível com doença HER2-positiva avançada e acometimento metastático do sistema nervoso central.

Estratégia de construção do conjunto analítico

Para caracterizar pacientes com câncer de mama HER2+ previamente expostas à terapia anti-HER2 em primeira linha, foi utilizado o procedimento 0304020419 – Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER2 positivo – 1ª linha. O acometimento do sistema nervoso central foi identificado por meio do procedimento 0304010529 – Radioterapia de metástase em sistema nervoso central. A adoção de procedimentos específicos como marcadores da população-alvo segue abordagem metodológica já empregada em avaliações anteriores submetidas à CONITEC (109), permitindo a construção de estimativas populacionais a partir de bases administrativas nacionais.

Inicialmente, foram extraídos todos os registros vinculados aos procedimentos selecionados nas respectivas bases. A partir da competência da APAC, foi derivada a variável correspondente ao ano calendário do atendimento. Em seguida, realizou-se a identificação dos pacientes por meio do CNS e a consolidação dos registros por ano de ocorrência. A vinculação entre as bases foi efetuada utilizando-se como chave o CNS do paciente e o ano calendário da APAC (Figura 6).

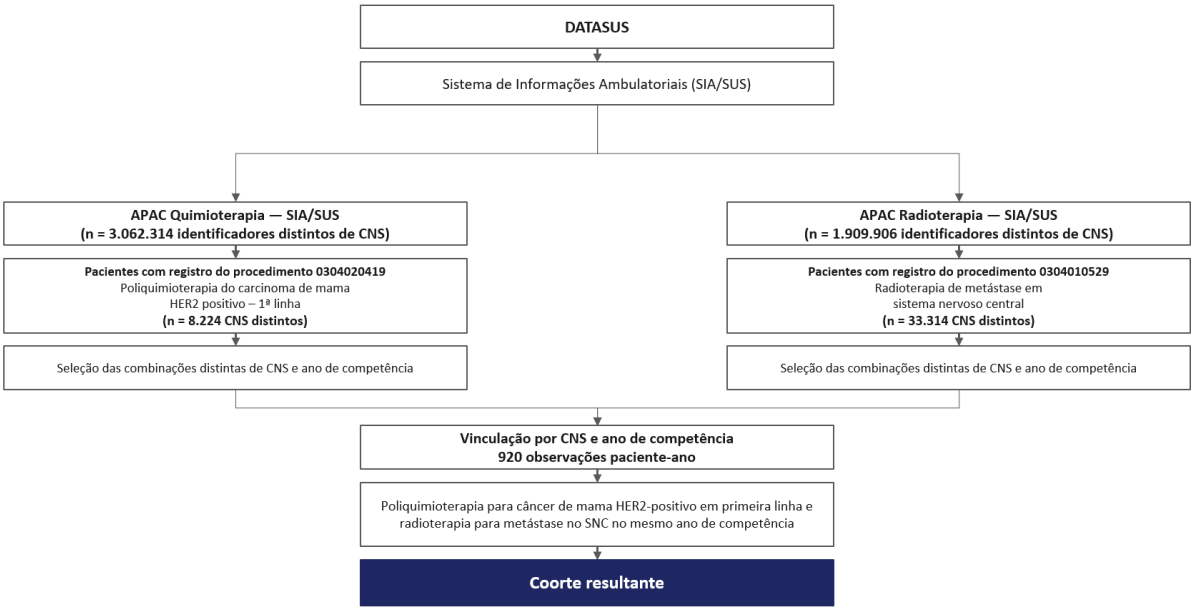


Figura 6. Fluxo de identificação das observações paciente-ano elegíveis ao conjunto analítico.

Fonte: Elaboração própria a partir de SIGTAP/DATASUS – Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS), módulo APACs Quimioterapia e Radioterapia.

Foram considerados elegíveis os indivíduos que apresentaram, no mesmo período anual, registro simultâneo de poliquimioterapia para câncer de mama HER2+ em primeira linha e de radioterapia para metástase em sistema nervoso central. A interseção dessas condições resultou na constituição da coorte analítica do estudo, composta por 920 observações paciente-ano com registro concomitante dos dois procedimentos no mesmo ano-calendário.

Estimativa da população em segunda linha terapêutica

A população potencialmente elegível à segunda linha terapêutica foi estimada a partir da coorte de pacientes com câncer de mama HER2+ e acometimento do sistema nervoso central identificada no presente estudo. Para essa estimativa, foi considerada a taxa de atrito entre a primeira e a segunda linha de tratamento reportada por *COTTU et al (110)*, correspondente a 29,6%. Dessa forma, assumiu-se que 70% das pacientes identificadas na coorte inicial seriam elegíveis à segunda linha terapêutica sendo esse percentual aplicado para obtenção da estimativa final da população-alvo.

Tratamento dos dados

Durante a análise de completude dos registros, observou-se aumento da frequência de ocorrências sem preenchimento do CNS nos anos de 2024 e 2025, comprometendo a identificação individualizada de pacientes e potencialmente subestimando o tamanho da população avaliada. Para mitigar esse efeito, foram adotados procedimentos de estimativas baseadas no comportamento das razões históricas observadas nos períodos com maior completude da série analisada, objetivando minimizar potenciais subestimações decorrentes da ausência de informações necessárias à identificação de pacientes e à vinculação entre bases. Os procedimentos adotados e seus respectivos impactos sobre as estimativas são apresentados na seção de resultados.

Variáveis analisadas

Foram elaboradas estimativas anuais relacionadas à população potencialmente elegível, incluindo o número de pacientes identificados, volume de procedimentos realizados e proporção de pacientes em quimioterapia com metástase de SNC, com o objetivo de subsidiar análises de dimensionamento assistencial e avaliação de impacto orçamentário decorrente da incorporação tecnológica.

Processamento dos dados e análise estatística

O número de pacientes foi calculado por meio da contagem distinta do CNS dos indivíduos elegíveis em cada ano. O volume de procedimentos por ano foi obtido pela soma dos registros remanescentes após filtragem do procedimento de quimioterapia alvo. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, estratificados com base na agregação dos anos de competências das APACs, por contagem dos dados, somatório ou média e desvio padrão(±). Foram considerados os registros disponíveis até 06 de julho de 2026, contemplando as informações incorporadas à base até a data de extração. Para os anos com incompletude dos registros, foram aplicadas estimativas baseadas nos parâmetros históricos com dados integrais observados entre 2019 e 2023. Foi calculado o intervalo de confiança de 95% (IC95%) da fração histórica de pacientes com radioterapia para sistema nervoso central utilizando-se a distribuição *t*. O Intervalo foi posteriormente empregado para a análise de sensibilidade das estimativas da população-alvo.

4.4. Resultados

4.4.1. Identificação da coorte de interesse

Foram inicialmente identificados 3.062.314 CNS distintos na base de APAC Quimioterapia e 1.909.906 CNS distintos na base de APAC Radioterapia. Após a seleção dos procedimentos de interesse, foram identificados 8.224 CNS distintos associados ao procedimento 0304020419 e 33.314 CNS distintos associados ao procedimento 0304010529.A vinculação entre as bases por CNS e ano de competência resultou na identificação de 920 observações paciente-ano com registros concomitantes de poliquimioterapia para câncer de mama HER2+ em primeira linha e radioterapia para metástase em sistema nervoso central (Figura 6).

4.4.2. APACs com CNS ausentes

Foram identificados, a partir de 2024, um aumento expressivo da quantidade de registros sem preenchimento do CNS para o código SIGTAP 0304020419 Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER2 positivo – 1ª linha (Figura 7 e Tabela 14), impactando diretamente a identificação de pacientes únicos. Em 2024 foram observados 219 registros sem CNS (2%), enquanto em 2025 esse quantitativo alcançou 1.582 registros (13%). De forma similar, no mesmo período, para o código 0304010529 – Radioterapia de metástase em sistema nervoso central também houve um aumento expressivo nos registros sem preenchimento do CNS (Figura 8 e Tabela 14), sendo 186 registros sem CNS observados em 2024 (3%) e 1.050 registros em 2025 (18%). Ambos resultando na redução do número anual de pacientes distintos nas respectivas APACs de 2025.

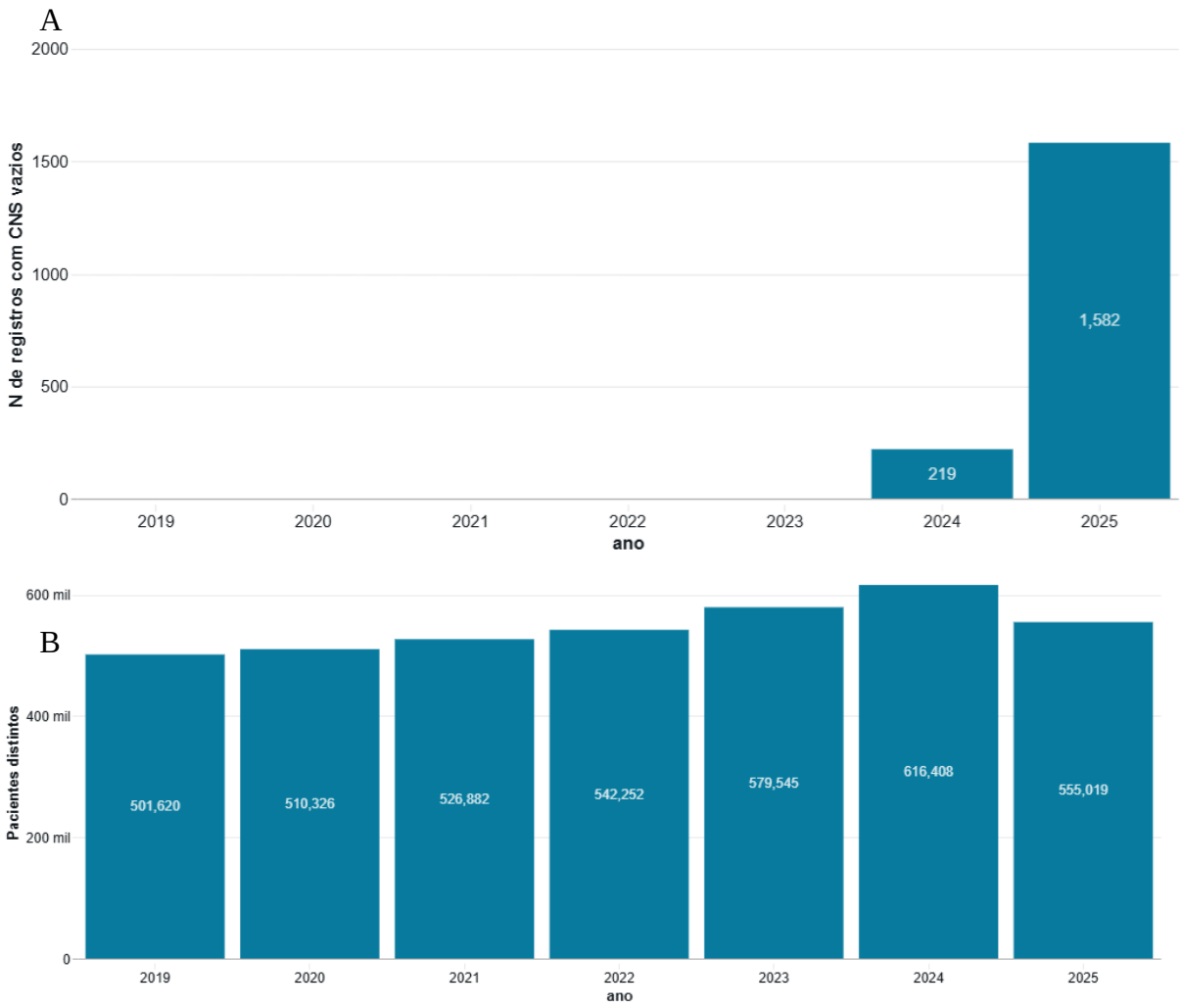


Figura 7. (A) Frequência anual de registros sem identificação do CNS na APAC de Quimioterapia código SIGTAP 0304020419 – Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER2 positivo – 1ª linha. (B) Número anual de pacientes nas APAC de Quimioterapia código SIGTAP 0304020419 – Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER2 positivo – 1ª linha.

Legenda: CNS - Cartão Nacional de Saúde.

Fonte: Elaboração própria a partir de SIGTAP/DATASUS – Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS), módulo APAC Quimioterapia.

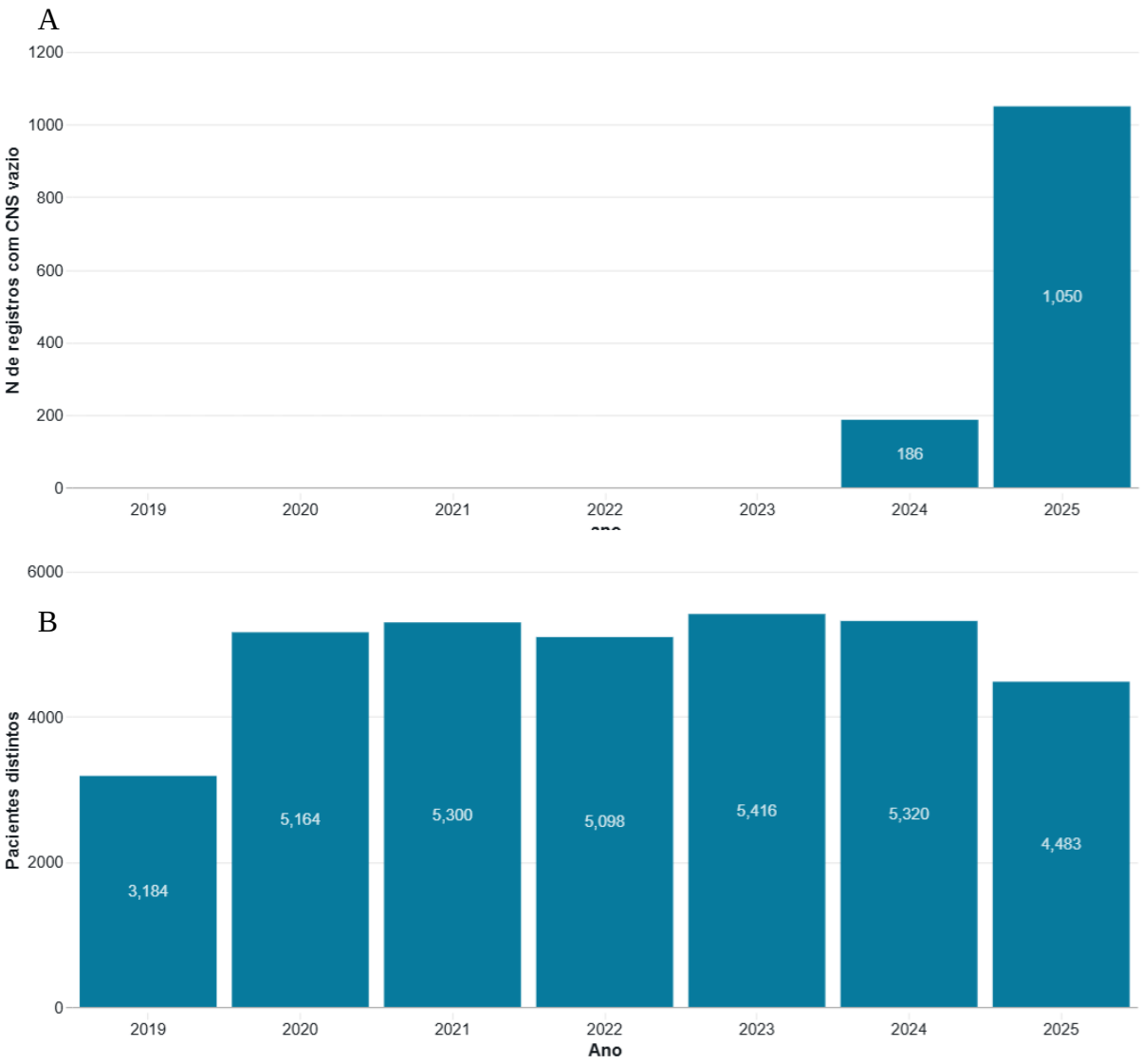


Figura 8. (A) Frequência anual de registros sem identificação do CNS na APAC de Radioterapia código SIGTAP 0304010529 – Radioterapia de metástase em sistema nervoso central. (B) Número anual de pacientes nas APAC de 0304010529 – Radioterapia de metástase em sistema nervoso central.

Legenda: CNS - Cartão Nacional de Saúde.
Fonte: Elaboração própria a partir de SIGTAP/DATASUS – Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS), módulo APAC Radioterapia.

Tabela 14. Completude dos dados de CNS pelos procedimentos de APACs Quimioterapia SIGTAP 0304020419 e APACs Radioterapia SIGTAP 0304010529.

0304020419 – Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER2 positivo – 1ª linha				
Ano	**Pacientes Distintos**	**Quantidade de APACs**	**Quantidade de APACs sem CNS**	**Proporção de APAC sem CNS**
2019	2.387	13.197	0	0%
2020	2.723	15.752	0	0%
2021	2.034	12.0±	0	0%
2022	1.671	10.236	0	0%
2023	1.646	10.106	0	0%
2024	**1.835**	**11.220**	**219**	**2%**
2025	**1.590**	**11.929**	**1.582**	**13%**
0304010529 – Radioterapia de metástase em sistema nervoso central				
Ano	**Pacientes Distintos**	**Quantidade de APACs**	**Quantidade de APACs sem CNS**	**Proporção de APAC sem CNS**
2019	3.184	3.212	0	0%
2020	5.164	5.207	0	0%
2021	5.300	5.348	0	0%
2022	5.098	5.141	0	0%
2023	5.416	5.458	0	0%
2024	**5.320**	**5.646**	**186**	**3%**
2025	**4.483**	**5.791**	**1.050**	**18%**

Legenda: APAC = Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade; CNS = Cartão Nacional de Saúde.
Nota: Dados destacados em negrito sinalizam as informações impactadas pela ausência de dados identificadores nos registros administrativos.

Estimativa dos pacientes para registros sem identificação individual

Com o objetivo de avaliar o impacto da ausência de identificadores individuais sobre a contagem de pacientes, foi analisada a razão entre o número de APACs e o número de pacientes distintos para os procedimentos de quimioterapia e radioterapia selecionados (Tabela 15).

Entre 2019 e 2025, a razão de APACs por paciente variou de 5,529 a 7,503 na base de quimioterapia, com média de 6,16±0,63 APACs por paciente em todo o período analisado. Na base de radioterapia, essa razão variou de 1,008 a 1,292 APAC por paciente, apresentando média de 1,056±0,106 APAC por paciente no mesmo período (Tabela 15).

Nota-se um aumento da razão APAC/paciente em 2024 e, principalmente, em 2025, em ambas as bases. Esse comportamento ocorreu concomitantemente ao aumento da frequência de registros sem preenchimento do CNS (Tabela 15 e Figuras 8 e 9). Na quimioterapia, a razão atingiu

7,50 APACs por paciente em 2025, enquanto na radioterapia alcançou 1,29 APAC por paciente no mesmo ano, aumento expressivo sugerindo subidentificação de pacientes distintos nas bases administrativas (Tabela 15).

Como análise exploratória, os anos de 2019 a 2023 foram utilizados como referência para estimar a relação esperada entre volume de APACs e pacientes distintos nos anos com incompletude de CNS. Nesse intervalo, a razão média entre APACs e pacientes foi de 5,91±0,25 na quimioterapia e 1,008±0,001na radioterapia, valores utilizados como parâmetros de ajuste para as estimativas da população-alvo elegível à segunda linha terapêutica nos anos de 2024 e 2025, afetados pela ausência de identificadores individuais.

Tabela 15. Razão histórica entre o número de APACs por pacientes distintos por ano, segundo procedimento entre 2019 e 2025

ano	Sessões Quimioterapia[1]			Sessões Radioterapia[2]		
	APACs	Pacientes Distintos	APACs por Paciente	APACs	Pacientes Distintos	APACs por Paciente
2019	13197	2.387	5,529	3.212	3.184	1,009
2020	15752	2.723	5,785	5.207	5.164	1,008
2021	12098	2.034	5,948	5.348	5.300	1,009
2022	10236	1.671	6,126	5.141	5.098	1,008
2023	10106	1.646	6,140	5.458	5.416	1,008
2024*	11220	1.835	6,114	5.646	5.320	1,061
2025*	11929	1.590	7,503	5.791	4.483	1,292

Legenda: APAC = Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade.
[1] SIGTAP (0304020419) - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER2 positivo – 1ª linha;[2] SIGTAP (0304010529) - Radioterapia de metástase em sistema nervoso central;
* Dados impactados pela ausência de identificadores nos registros dos procedimentos das bases administrativas.

Após a identificação das pacientes em poliquimioterapia para câncer de mama HER2+ em primeira linha e daquelas submetidas à radioterapia para metástase em sistema nervoso central, procedeu-se à vinculação destas bases de APAC Quimioterapia e APAC Radioterapia por meio do CNS e do ano de competência.

Entre 2019 e 2025, o número de pacientes identificadas simultaneamente em ambas as bases variou de 91 a 194 por ano. A proporção de pacientes com radioterapia para SNC dentre aquelas tratadas com poliquimioterapia HER2+ em primeira linha oscilou entre 5,40% e 7,90% (Tabela 16). Entretanto, nos períodos com dados ausentes, especialmente em 2025, observou-se drástica redução

do número de pacientes identificadas na interseção entre as bases, registrando 91 pacientes, em consonância com o aumento da frequência de registros sem preenchimento do CNS previamente descrito.

Adicionalmente, foi avaliada a fração histórica de pacientes com radioterapia para SNC dentre aquelas tratadas com poliquimioterapia HER2+ em primeira linha. Considerando a média de todo o período analisado (2019–2025), nota-se que a fração histórica é de 6,63%. Entretanto, devido ao impacto da ausência de CNS em 2024 e 2025, considerou-se como referência o valor médio de 6,88%±0,97%, observado no período de completude integral dos dados das bases (2019 a 2023) (Tabela 16).

Por representar uma característica clínica da população estudada, menos suscetível a flutuações administrativo-operacionais, a fração de pacientes com radioterapia para SNC entre pacientes em poliquimioterapia HER2+ em primeira linha foi utilizada para estimar o quantitativo esperado de pacientes com registros concomitantes de quimioterapia e radioterapia nos anos de 2024 e 2025, reduzindo o impacto da perda de identificadores individuais sobre a estimativa da população com acometimento do SNC.

Tabela 16. Pacientes identificadas nas bases de quimioterapia e radioterapia e proporção de pacientes com tratamento para metástase em sistema nervoso central, por ano de competência da APAC

Ano	Pacientes em Poliquimioterapia HER2+ 1L	Pacientes em Radioterapia para SNC	Pacientes identificadas em ambas as bases no ano	Fração de pacientes com radioterapia para SNC entre pacientes em poliquimioterapia HER2+ 1L
2019	2.387	3.184	129	5,40%
2020	2.723	5.164	194	7,12%
2021	2.034	5.300	152	7,47%
2022	1.671	5.098	109	6,52%
2023	1.646	5.416	130	7,90%
2024*	**1.835**	**5.320**	**115**	**6,27%**
2025*	**1.590**	**4.483**	**91**	**5,72%**

Legenda: SNC = Sistema Nervoso Central; APAC = Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade; HER2+ = receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano positivo; 1L = primeira linha terapêutica. Os pacientes com registros em ambas as bases foram identificados por meio da vinculação dos registros de APAC Quimioterapia e APAC Radioterapia utilizando o Cartão Nacional de Saúde (CNS) e o ano de competência.

* Dados impactados pela ausência de identificadores nos registros dos procedimentos das bases administrativas.

Estimativa da população-alvo para segunda linha terapêutica

Como parâmetro para estimativa da população com acometimento do sistema nervoso central nos anos com perda de identificadores, foi utilizada a fração histórica de pacientes com radioterapia para SNC entre aquelas tratadas com poliquimioterapia HER2+ em primeira linha. A média aritmética das proporções anuais observadas entre 2019 e 2023 foi de 6,88% (IC95%: 5,67%–8,08%), valor posteriormente aplicado aos anos de 2024 e 2025 para reduzir o impacto da incompletude dos registros administrativos (Tabela 17).

Para estimar a população potencialmente elegível à segunda linha terapêutica, foi aplicado o complemento da taxa de atrito entre linhas de tratamento reportada por *Cottu et al.(110)*, assumindo-se o valor de 70% das pacientes progridem da primeira linha para a linha subsequente de tratamento.

Considerando os ajustes realizados para os anos com incompletude dos registros em 2024 e 2025, estima-se que a população potencialmente elegível à segunda linha terapêutica tenha variado entre 76 e 136 pacientes por ano no período analisado, observando uma média anual de aproximadamente 98 pacientes.

Tabela 17. Estimativa da população potencialmente elegível à segunda linha terapêutica do câncer de mama HER2+ com acometimento do sistema nervoso central

Ano	Pacientes em Poliquimioterapia HER2+ 1L	Pacientes em Radioterapia para SNC	Pacientes com registros em ambas as bases no mesmo ano	Estimativa de pacientes em 2L com metástase no SNC[1]
2019	2.387	3.184	129	90
2020	2.723	5.164	194	136
2021	2.034	5.300	152	106
2022	1.671	5.098	109	76
2023	1.646	5.416	130	91
2024*	**1.908**[#]	**5.599** [†]	**131**[‡]	**92**
2025*	**2.029**[#]	**5.743** [†]	**140** [‡]	**98**

Legenda: SNC = Sistema Nervoso Central; APAC = Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade; HER2+ = receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano positivo; 1L = primeira linha terapêutica; 2L = segunda linha terapêutica.

[1] Estimativa obtida mediante aplicação de razão de progressão de 70% entre a primeira e a segunda linha terapêutica, conforme parâmetros publicados por Cottu *et al*.

* Estimativas ajustadas utilizando os parâmetros históricos observados entre 2019 e 2023; [#] Estimado por 5,905 APACs/paciente; [†] Estimado por 1,008 APACs/paciente; [‡] Estimado utilizando a fração histórica média de 6,88% (IC95%: 5,67%–8,08%) de pacientes com radioterapia para SNC entre as pacientes tratadas com poliquimioterapia HER2+1L.

Análise de sensibilidade para estimativas 2024 e 2025

A população potencialmente elegível à segunda linha terapêutica em 2024 foi estimada em aproximadamente 92 pacientes anuais com acometimento do SNC. Para o ano de 2025, estimou-se o crescimento da projeção para 98 pacientes.

Como análise complementar, foi conduzida avaliação de sensibilidade para os anos de 2024 e 2025, considerando o intervalo de confiança de 95% da proporção histórica de pacientes com radioterapia para sistema nervoso central entre aquelas tratadas com poliquimioterapia HER2+ em primeira linha (6,88%; IC95%: 5,67%–8,08%). Os resultados indicaram que a população potencialmente elegível à segunda linha terapêutica variou entre 76 e 108 em 2024 e 81 e 115 em 2025 pacientes por ano (Tabela 18).

Tabela 18. Análise de sensibilidade da população potencialmente elegível à segunda linha terapêutica nos anos com ajuste de completude

Ano	Cenário Conservador (5,67%)	Cenário Base (6,88%)	Cenário Superior (8,08%)
2024	76	92	108
2025	81	98	115

4.5. Limitações

Os resultados devem ser interpretados considerando as limitações inerentes ao uso de bases administrativas do SIA/SUS, especialmente a indisponibilidade de informações clínicas detalhadas, tais como progressão da doença, estadiamento, status molecular individual e sequência terapêutica efetivamente recebida. Dessa forma, a população de interesse foi identificada por meio de procedimentos assistenciais utilizados como marcadores operacionais do cenário clínico avaliado.

Adicionalmente, foram observadas limitações relacionadas à completude dos registros nos anos mais recentes da série histórica, particularmente quanto ao preenchimento do CNS. Embora tenham sido adotados procedimentos de ajuste para mitigar potenciais subestimações da população analisada, as estimativas obtidas para esses períodos estão sujeitas a maior grau de incerteza quando comparadas aos anos com completude integral dos registros.

Por fim, a estimativa da população potencialmente elegível à segunda linha terapêutica baseou-se em parâmetros derivados de evidências científicas publicadas, utilizados para aproximar a progressão entre linhas de tratamento. Assim, os resultados devem ser interpretados como uma estimativa da demanda potencial no SUS, não substituindo a avaliação clínica individual nem a determinação exata da população elegível ao tratamento

4.6. Considerações Finais

A partir da vinculação dos registros de APAC Quimioterapia e APAC Radioterapia e da aplicação dos ajustes definidos para os anos com incompletude do CNS, estimou-se que aproximadamente 98 pacientes apresentariam, em 2025, perfil assistencial potencialmente compatível com a segunda linha terapêutica para câncer de mama HER2+ e tratamento radioterápico de metástase no sistema nervoso central. Na análise de sensibilidade, essa estimativa variou de 81 a 115 pacientes, oferecendo um parâmetro nacional para subsidiar o dimensionamento da população-alvo e análises subsequentes no SUS.

5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

5.1. Objetivo

O presente estudo tem como objetivo avaliar a relação de custo-utilidade do trastuzumabe deruxtecana (T-DXd) versus quimioterapia (QT) para sua incorporação no SUS na indicação do tratamento de pacientes com câncer de mama metastático HER2+ que já receberam tratamento prévio com uma análise segmentada para pacientes com metástase cerebral. Adicionalmente, foi conduzida uma análise específica para o subgrupo de pacientes com metástases cerebrais, visando avaliar os desfechos clínicos e econômicos nessa população de maior complexidade clínica.

5.2. Estrutura do modelo de T-DXd versus QT

Um modelo de sobrevida particionada foi desenvolvido a partir do estudo DESTINY-Breast03 (69) considerando o hazard ratio (HR) obtido através da metanálise em rede (NMA) proposta por Ciapponi, que permitiu a comparação entre T-DXd e QT (98). O modelo simula uma coorte de mil pacientes em 2ª linha de tratamento, todos iniciando no estado de sobrevida livre de progressão (SLP), os quais podem migrar para o estado de sobrevida após a progressão da doença (SPP) ou morte.

O percentual de pacientes em cada estado de saúde e o tempo de tratamento foram obtidos pelo método particionado, medidos pela área sob a curva com dados baseados no estudo DB03. Estas curvas foram extrapoladas com modelos paramétricos (Exponencial, Weibull, Gompertz, Log-normal, Log-logística e Gama generalizada). As extrapolações estão detalhadas nos apêndices 1 a 4.

As estratégias de tratamento foram comparadas através da razão de custo-utilidade incremental (RCUI), definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de utilidade entre as duas estratégias de tratamento conforme a Equação 1.

$$RCUI = \frac{Custos_{TDXd} - Custos_{QT}}{Utilidades_{TDXd} - Utilidades_{QT}}$$

RCUI: Razão de Custo-Utilidade Incremental.

5.2.1. População do estudo

Pacientes com câncer de mama HER2+ metastático previamente tratadas com trastuzumabe e um taxano.

5.2.2. Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS, na qual foram considerados os custos médicos diretos, que incluem o custo com materiais, medicamentos, exames e acompanhamento e o custo do manejo de eventos adversos (EAs).

5.2.3. Comparadores

A tecnologia avaliada neste estudo foi a quimioterapia (QT), uma vez que é a única opção terapêutica disponível no SUS para o tratamento da população-alvo abordada neste dossiê. Para os dados relacionados aos desfechos clínicos de T-DXd versus QT, foi identificada a comparação indireta de Ciapponi et al. (98) entre os tratamentos para a população alvo e que conecta o T-DXd à rede através do DB03. Neste modelo, sobre a curva extrapolada do T-DXd, foram aplicados os HR da sobrevida global (SG) (0,39) e SLP (0,10) com base na comparação indireta do T-DXd versus a quimioterapia capecitabina.

5.2.4. Horizonte temporal

Para presente análise, considerou-se o horizonte temporal de toda a vida (*lifetime*), considerando o impacto em sobrevida das intervenções.

5.2.5. Ciclos

O modelo acompanha o paciente com ciclos mensais.

5.2.6. Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto de 5% anuais (ajustados para 0,4074% mensais) para custos e efetividade, conforme orientação das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde para avaliações econômicas.

5.2.7. Desfechos

Os estados de saúde no modelo foram: 1) sobrevida livre de progressão (SLP), 2) sobrevida após a progressão da doença (SPP) e 3) morte.

5.3. Dados de Custos

Todos os custos apresentados no modelo estão em reais, respeitando a perspectiva do SUS. Abaixo os custos estão apresentados de forma individualizada e melhor detalhadas no APÊNDICE 4:

- T-DXd: o peso médio das mulheres foi estimado em 61,9 Kg, conforme estimativa do Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE) para a população geral, ponderado por

sexo (111). (IBGE Pesquisa de Orçamentos Familiares 2017-2018: primeiros resultados. 2019). A dose média utilizada foi a mesma do estudo DB03 e indicada na bula brasileira: 5,4 mg/Kg, a cada três semanas. O custo do frasco de 100 mg foi considerado o preço PMVG 18% (R$ 13.753,90) (111). Assim, os custos médios mensais de cinco frascos, já considerando o desperdício de dose foi calculado em R$ 68.769,50. Os custos do T-DXd foram aplicados de acordo com a taxa de abandono de tratamento observada no estudo DB03, com extrapolações paramétricas conforme apêndice 3, até a progressão ou morte.

- Quimioterapia: considerado o uso contínuo de quimioterapia no braço comparador dado que são pacientes com câncer avançado e com uso prévio de terapias. Os custos foram do SIGTAP 03.04.02.014-1, QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA AVANÇADO - 2ª LINHA (R$ 2.378,90) corrigidos pelo fator de correção federal (2,8).
- Custos do estado estável: considerado os custos diretos de seguimento de pacientes com câncer de mama metastático com pressuposto de seis consultas médicas anuais, duas radiografias de tórax, quatro ecocardiogramas transtorácicos, duas tomografias de tórax, abdome e pelve, duas PET scan e duas cintilografias ósseas com custos dos procedimentos SIGTAP ajustados pelo fator de correção federal 2,8 totalizando R$ 16.155,33 anuais (Apêndice 4).
- Custos da progressão: considerados os custos das metástases com base no SIGTAP, fator de correção federal (2,8) e a frequência observada no estudo de Chen et al 2017 (112), que estimou os percentuais de metástases em: pulmonar (31,4%), óssea (65%), hepática (26%) e cerebral (8,8%), o custo anual ficou estimado em R$ 137.956,14 (Apêndice 5).Para a análise de subgrupo de metástase cerebral, foram considerados apenas os custos da metástase em SNC.
- Custo da morte: considerado o procedimento SIGTAP 03.03.12.006-7, Tratamento de pacientes sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas; R$ 1.176,97, corrigido pelo fator de correção federal (2,8).
- Custos dos eventos adversos: estabelecer o padrão de eventos adversos dos diferentes esquemas quimioterápicos nas linhas de tratamento necessitaria de muitos pressupostos

gerando incertezas e dado o potencial reduzido impacto econômico dos EA no resultado do modelo econômico, os custos dos EA não foram considerados.

5.4. Dados de utilidade

Baseadas no relatório 752 da Conitec (113): “Os dados de qualidade de vida (valores de utilidade) foram obtidos do estudo de Lloyd et al. (*Health state utilities for metastatic breast cancer 2006*), o qual avaliou qualidade de vida em pacientes com câncer de mama metastático. Para o estado de saúde pré-progressão foi utilizado o valor de 0,765. Para o estado pós-progressão, foi utilizado o valor de 0,508. Devido à ausência de medida de incerteza para os valores de utilidade na publicação base, foi aplicado o valor de erro padrão equivalente a 10% da média”. Houve críticas no relatório quanto a utilização de *utilities* estrangeiras, porém, o único estudo que pesquisou as utilities em brasileiras com câncer de mama entrevistou mulheres com perfil diferente da população de modelo: câncer de mama recém diagnosticado e sem tratamento prévio (114). A referência (Lloyd) (115), além do relatório 752 (113) já foi adotada em diversos modelos econômicos, por exemplo, serviu de base para o relatório de incorporação dos inibidores de CDK.

Assim, neste modelo optou-se por utilizar os valores de Lloyd (115), entretanto adaptados à realidade brasileira. No estudo Lloyd, a utilidade estimada sem progressão foi de 0,715 e com progressão havia uma desutilidade média de 0,272. De acordo com Alava et al., (116) a utilidade média de mulheres no Reino Unido na faixa etária de 50 anos é de 0,855, equivalente a uma redução relativa de 0,8363 no estado SLP e de 0,5181 na SPP. No Brasil, para a faixa etária entre 55-59 anos, a utilidade média é de 0,762 (117). Assim, ao aplicarmos os valores relativos identificados para o impacto nos estados de SLP e SPP teremos respectivamente os valores de 0,6373 e 0,3948. Na análise de subgrupo de metástase cerebral utilizou-se os mesmos valores da análise do câncer metastático em decorrência da ausência de dados comparativos diretos ou indiretos.

5.4.1. Parâmetros do Modelo

Na Tabela 19, são apresentados os parâmetros do modelo, seus valores utilizados e a distribuição probabilística.

Tabela 19. Valores médios, limites inferior, superior e tipo de distribuição utilizados no modelo econômico

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Função de Distribuição de probabilidade
Idade inicial	54	45	63	Gamma
Utilidade SLP	0,637	0,574	0,701	Beta
Utilidade Progressão	0,395	0,355	0,434	Beta
HR SG T-DXd vs QT	0,390	0,120	1,240	Lognormal
HR SLP T-DXd vs QT	0,100	0,070	0,150	Lognormal
Custo T-DXd	68.769,50	55.015,60	82.523,40	Gamma
Custo quimioterapia	6.660,92	5.328,74	7.993,10	Gamma
Custo estável	1.346,28	1.077,02	1.615,53	Gamma
Custo progressão	11.496,34	9.197,08	13.795,61	Gamma
Custo progressão metástase cerebral	7.708,51	6.166,80	9.250,21	Gamma
Custo da morte	3.295,52	2.636,41	3.954,62	Gamma
Taxa de desconto	0,05	-	0,10	Beta
Fator SIGTAP	2,80	1,00	3,50	Gamma

Lim: limite; vs: versus. N.A.: não se aplica. A idade foi variada na análise de sensibilidade de acordo com a mediana e intervalo interquartílico do estudo DB03: 54 (45-63).

5.5. Resultados

Os resultados da análise demonstram que T-DXd comparado à QT proporciona ganhos em efetividade com maior custo de tratamento para o desfecho primário analisado. No cenário base, a RCUI foi estimada em cerca de R$ 1,1 milhões de reais por QALY (Tabela 20).

Tabela 20. RCUI do modelo base de T-DXd vs QT para pacientes com câncer de mama metastático com uma QT prévia

	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	RCUI
T-DXd	R$ 2.109.535,72	2,64			
Tra-QT	R$ 336.622,77	1,08	1,56	1.772.912,94	1.136.407,83

Para análise de subgrupo dos pacientes com metástase cerebral, os valores de RCUI são apresentados a seguir (Tabela 21).

Tabela 21. RCUI do modelo de T-DXd vs QT para pacientes com metástase cerebral.

	Custos	QALYs	Efetividade incremental	Custo incremental	RCUI
T-DXd	R$ 2.016.339,92	2,64			
Tra-QT	R$ 237.624,53	1,08	1,56	1.778.715,39	1.140.127,10

5.5.1. Análise de Sensibilidade Determinística

A análise de sensibilidade determinística (univariada) tem como objetivo determinar os parâmetros de maior influência em relação aos resultados do modelo econômico apresentado. Para isso, todos os parâmetros relacionados aos custos foram variados em mais ou menos 20% em relação ao cenário base. Os parâmetros avaliados, bem como, seus valores no cenário base com os limites inferior e superior estão apresentados na Tabela 19. Os resultados da análise de sensibilidade univariada estão representados na Figura 9.

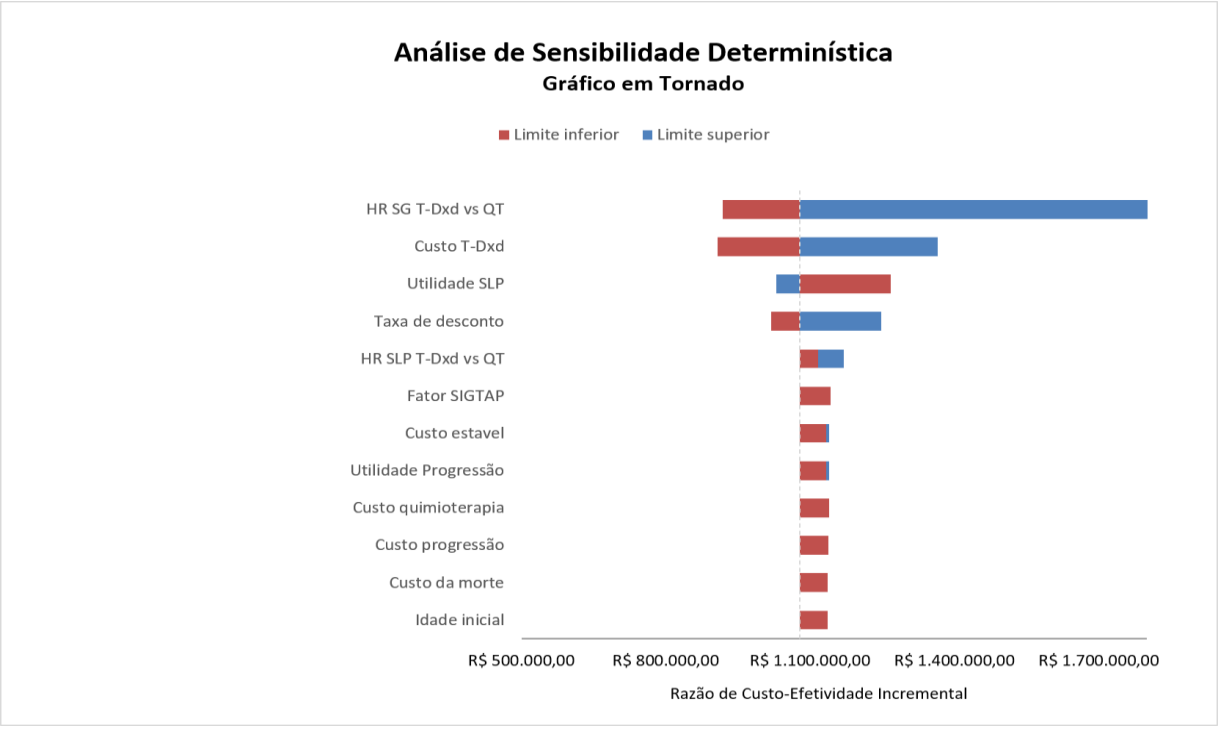


Figura 9. Gráfico de tornado do modelo T-DXd vs QT

Na análise de sensibilidade determinística, os parâmetros de maior impacto foram o HR da sobrevida global e o custo do T-DXd (Figura 9). O HR influencia diretamente a extrapolação das curvas de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG), que, por sua vez, definem a quantidade de anos de vida e QALYs acumulados pelos pacientes ao longo do horizonte temporal do modelo. Como os custos incrementais do T-DXd geralmente são relativamente estáveis, enquanto os benefícios clínicos dependem fortemente das estimativas de eficácia, pequenas variações no HR podem resultar em mudanças expressivas nos ganhos de saúde projetados e, consequentemente, na razão de custo-utilidade incremental (ICUR).

É importante destacar que, embora existam evidências robustas de fase 3 demonstrando superioridade do T-DXd em relação ao T-DM1 e, por sua vez, do T-DM1 em relação à quimioterapia, a comparação indireta entre T-DXd e quimioterapia exigiu o uso de uma metanálise em rede. Essa abordagem metodológica, necessária para conectar os diferentes comparadores, resultou em um HR de SG com intervalo de confiança mais amplo, refletindo a incerteza inerente ao processo de síntese indireta. Assim, a maior amplitude do IC não indica ausência de benefício clínico, mas sim a propagação da incerteza estatística ao se transpor evidências de comparações diretas para uma comparação indireta. Essa característica metodológica explica por que o HR da SG aparece como o parâmetro de maior impacto na análise de sensibilidade, reforçando a necessidade de interpretar os resultados à luz da hierarquia de evidências disponíveis e da robustez dos ensaios clínicos que sustentam a rede de comparações.

Na análise de sensibilidade de pacientes com metástase cerebral, houve pouca variação no gráfico de tornado devido em grande parte utilizar os mesmos valores de HR para este subgrupo (Figura 10).

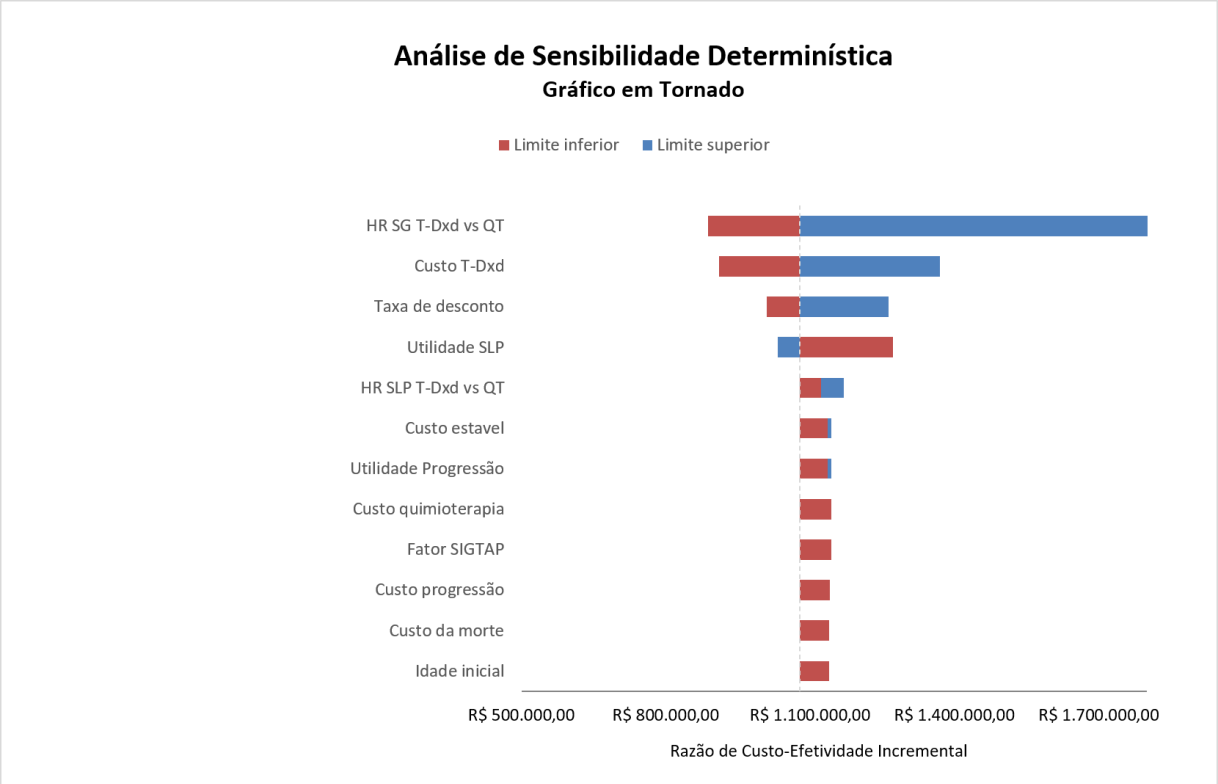


Figura 10 - Gráfico de tornado do modelo T-DXd vs QT para pacientes com metástase cerebral

5.5.2. Análise de Sensibilidade Probabilística

A análise de sensibilidade probabilística foi aplicada neste relatório para representar as variações entre pacientes encontrados na prática clínica. Nesta avaliação, os diversos parâmetros foram variados simultaneamente em 1.000 iterações. A cada nova iteração, uma coorte simulada de pacientes foi criada, cada qual com suas características próprias, de forma a refletir a variação entre pacientes vista na prática clínica. Cada um destes pacientes que integram a coorte simulada tem sua própria variação de custo e efetividade, gerando, assim uma RCEI própria. A partir destes dados foi possível avaliar, através de quadrantes, qual a probabilidade média do procedimento ser custo-efetivo e estar dentro de um limite de disposição a pagar. Na análise probabilística, na maior parte das simulações, o T-DXd foi mais eficaz e mais custoso do que a quimioterapia (Figura 11). Da mesma forma que a análise de sensibilidade determinística, a análise de sensibilidade probabilística para os pacientes com metástase cerebral foi semelhante aos pacientes do grupo geral (Figura 12).

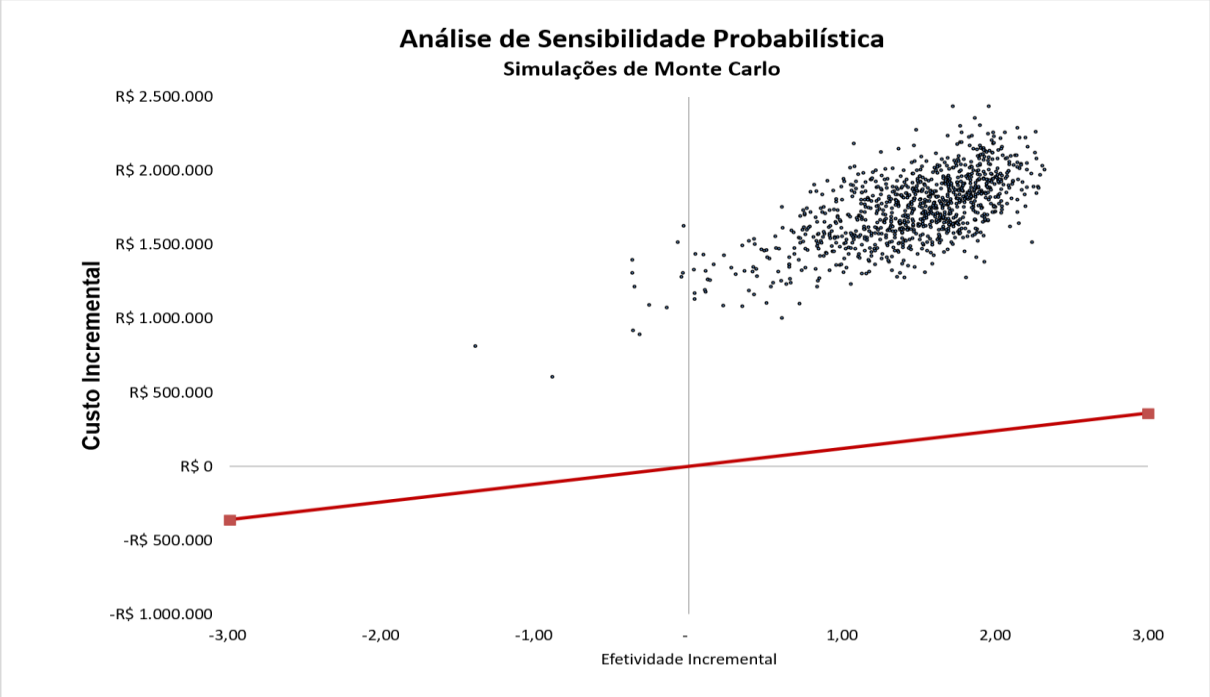


Figura 11 – Análise de sensibilidade probabilística do modelo T-DXd vs QT

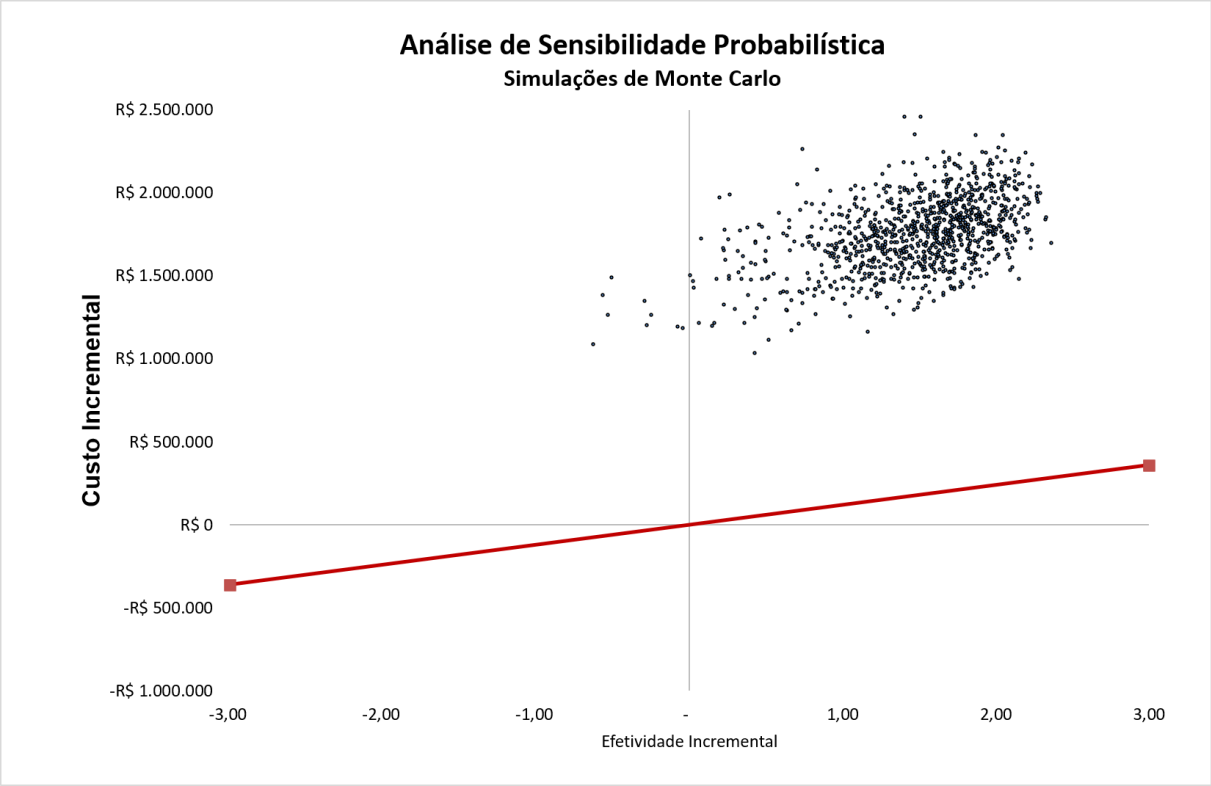


Figura 12 - Análise de sensibilidade probabilística do modelo T-DXd vs QT para pacientes com metástase cerebral.

5.6. Impacto Orçamentário

A estimativa da população elegível foi baseada na análise de demanda aferida apresentada na análise de demanda aferida apresentada neste relatório na seção 4. O cálculo da população elegível foi baseado em dados do SIASUS e na taxa de pacientes que progridem após um ano de tratamento com trastuzumabe + taxano em primeira-linha, as respectivas referências do modelo estão indicadas na Tabela 22. Desta forma, foi estimado o tratamento de, em média, 1420 pacientes-ano (Tabela 23). Em consonância à maior adequação da taxa de adesão observada em terapias

semelhantes no SUS, optou-se por indicar neste relatório um cenário de *market-share* que varia entre 10% a 50% em 5 anos.

Tabela 22. Parâmetros do funil de pacientes da AIO.

Parâmetros para impacto orçamentário	Valor	Referência
Taxa de atrito 1L para 2L	70%	Cottu et al. (2025)
% de Metástase Cerebral	6,88%	Demanda aferida - DATASUS

Tabela 23. Funil de pacientes para AIO.

Funil de Pacientes	Valor	Referência
1 L de tratamento	2029	Demanda aferida - DATASUS
2L de tratamento	1420	
Metastáse cerebral	98	

Tabela 24. Market share do T-DXd em cinco anos e diferentes cenários

Ano	*Market-share*
Ano 1	10%
Ano 2	20%
Ano 3	30%
Ano 4	40%
Ano 5	50%

Os custos do impacto orçamentário consideraram os custos observados no modelo econômico, multiplicados pela população elegível e considerando o *market share* estimados para um seguimento de cinco anos. O impacto orçamentário foi estimado aproximadamente de 1,5 bilhões de reais em cinco anos (Tabela 25).

Tabela 25. AIO cenário conservador da incorporação do T-DXd versus quimioterapia

População elegível	Número de pacientes	Marketshare	com t-dxd	sem t-dxd	Incremental
Ano 1	1420	10%	327.772.945,09	222.865.488,77	104.907.456,32
Ano 2	1420	20%	551.783.194,77	347.246.970,75	204.536.224,02
Ano 3	1420	30%	733.914.092,74	435.975.569,01	297.938.523,73

Ano 4	1420	40%	883.470.230,53	495.909.874,14	387.560.356,39
Ano 5	1420	50%	1.012.172.871,18	535.415.001,49	476.757.869,69
TOTAL					**1.471.700.430,15**

Análise de impacto orçamentário do subgrupo de pacientes com metástase cerebral

Para os pacientes com metástase cerebral o cálculo da população elegível considerou a análise apresentada na seção 4 deste documento, considerando a taxa de 6,88% dos pacientes com metástase cerebral totalizando 98 pacientes por ano (Tabela 26). Adotou-se para este subgrupo de pacientes os mesmos cenários de *market-share* que o grupo geral de pacientes com câncer de mama metastático. Em um cenário de cinco anos, o impacto orçamentário para o subgrupo de pacientes com metástase cerebral foi de aproximadamente R$ 104 milhões.

Tabela 26. AIO cenário conservador da incorporação do T-DXd versus quimioterapia para pacientes com metástase cerebral

População elegível	Número de pacientes	Marketshare	com t-dxd	sem t-dxd	Incremental
Ano 1	98	10%	20.180.576,92	12.919.585,34	7.260.991,57
Ano 2	98	20%	32.975.875,83	18.698.917,06	14.276.958,77
Ano 3	98	30%	43.826.675,26	22.822.870,50	21.003.804,76
Ano 4	98	40%	53.164.210,06	25.609.275,92	27.554.934,14
Ano 5	98	50%	61.532.373,28	27.446.313,53	34.086.059,75
TOTAL					**104.182.748,99**

A análise de subgrupo em pacientes com metástase cerebral evidencia uma redução significativa no impacto orçamentário, correspondendo a uma diminuição absoluta de R$ 1,37 bilhão e relativa de aproximadamente 93%. Essa magnitude reforça não apenas a relevância da estratificação de pacientes na avaliação econômica, mas também a importância clínica de direcionar recursos para uma população marcada por maior agressividade da doença e pior prognóstico. Ao concentrar os benefícios do T-DXd em um grupo de elevada necessidade médica não atendida, o modelo sugere que a incorporação da tecnologia pode ser simultaneamente mais eficiente em termos de alocação de recursos e proporcionar um impacto positivo na qualidade de vida e sobrevida desses

pacientes. Dessa forma, a análise de subgrupo contribui para uma interpretação mais refinada da avaliação de impacto orçamentário, destacando a importância de considerar cenários específicos que refletem necessidades clínicas prioritárias e ganhos substanciais em equidade no acesso.

6. DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama permanece como a neoplasia maligna mais incidente entre mulheres no Brasil, configurando-se como um importante desafio para a saúde pública (25). O subtipo HER2+ corresponde a 15-20% dos diagnósticos (25–27,120) e está associado a maior agressividade biológica, maior taxa de recorrência e menor sobrevida, especialmente no cenário metastático (26,28). Atualmente, o tratamento do câncer de mama HER2+ metastático no SUS baseia-se principalmente em trastuzumabe associado ao pertuzumabe em primeira linha, entretanto, não há disponibilidade de terapias anti-HER2 para linhas subsequentes de tratamento (40,85). Essa lacuna é particularmente crítica para pacientes que progridem a primeira linha com doença em SNC, pois representam uma necessidade médica não atendida, associada a pior prognóstico, comprometimento neurológico progressivo e ausência de opções sistêmicas eficazes no SUS com atividade intracraniana comprovada (11,37). Nesse contexto, anticorpos conjugados com medicamentos, como T-DM1 e T-DXd, são atualmente recomendados pelas diretrizes internacionais e nacionais mais recentes, como NCCN, ESMO e SBOC, para segunda linha de tratamento sistêmico. O T-DXd, em especial, é recomendado como terapia preferencial em segunda linha para pacientes com câncer de mama HER2+ metastático, após progressão ao tratamento inicial baseado em anti-HER2 e também para pacientes que tenham metástases cerebrais (38,56,58).

Desta forma, a presente revisão sistemática de literatura teve por objetivo avaliar eficácia, efetividade, qualidade de vida e segurança de ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana) no tratamento de segunda linha de pacientes adultos com câncer de mama HER2+ metastático ou não ressecável previamente tratados. Um total de 12 publicações foram incluídas, sendo 10 referentes ao ensaio clínico randomizado DESTINY-Breast03 (16–18,41,63,93–97), um referente a um estudo observacional de mundo real (98) e uma metanálise em rede que avaliou os resultados do T-DXd com outros regimes anti-HER2 (99). O estudo DESTINY-Breast03 apresentou robustez

metodológica satisfatória, com baixo risco de viés nos domínios relacionados ao processo de randomização, dados faltantes e desfechos relatados para todos os desfechos avaliados. Foram identificadas algumas preocupações nos domínios de desvios das intervenções pretendidas e mensuração de desfecho relacionadas ao desenho aberto, que impactaram apenas o desfecho de segurança. Desta forma, os desfechos de SLP (avaliado por BICR), TRO (avaliados por BICR) e SG (avaliado pelo investigador, entretanto com baixo risco de viés pela objetividade) apresentam qualidade de evidência alta; enquanto os desfechos de segurança apresentam qualidade moderada.

Os resultados do estudo DESTINY-Breast03 demonstram benefícios clínicos consistente do T-DXd em relação ao T-DM1 em pacientes com câncer de mama HER2+ metastático ou irressecável, previamente tratados com trastuzumabe e taxano. Em termos na SLP avaliada por BICR, a redução no risco de progressão ou morte variou entre 67% e 72% nas análises interinas, de maneira significativa, mantendo-se robusta na análise final de 5 anos pelo investigador (HR=0,33) (16,63,71). Além disso, a SLP mediana no seguimento de cinco anos foi aproximadamente quatro vezes maior com T-DXd em comparação ao T-DM1 (29 versus 7,8 meses, respectivamente), evidenciando a durabilidade do controle da doença ao longo do seguimento (16).

O benefício em SLP foi consistente em todos os subgrupos avaliados no estudo DESTINY-Breast03, independentemente do número prévio de linhas terapêuticas no cenário metastático (0-1 vs ≥2) e em pacientes com metástases cerebrais estáveis na linha de base (18,63). Em especial, o subgrupo com metástases cerebrais apresentou redução de 75% no risco de progressão ou morte, além de taxas superiores de resposta intracraniana e sistêmica, um achado de grande relevância clínica considerando o prognóstico historicamente desfavorável dessa população (18).

Em relação à SG, embora a primeira análise interina do estudo DESTINY-Breast03 não tenha alcançado o limiar pré-especificado para significância estatística (63), as análises subsequentes demonstraram benefício consistente do T-DXd em relação ao T-DM1, culminando na análise final de 5 anos com redução de 26% no risco de morte e maior taxa de sobrevida em 5 anos (48,1% versus 36,9%) (16). O benefício de SG também foi observado independentemente da presença de metástases cerebrais estáveis na linha de base (71). Adicionalmente, T-DXd também apresentou benefícios em termos de TRO, que permaneceu próxima de 79% ao longo das análises interinas e na análise final de cinco anos, em comparação com cerca de 36,9% no grupo T-DM1.

Além disso, as respostas alcançadas com T-DXd mostraram-se mais duradouras, refletidas em uma duração mediana da resposta de 31,8 meses no seguimento de cinco anos, comparado a 17 meses com T-DM1 (16). Os pacientes com metástases cerebrais estáveis também apresentaram benefícios de TRO com T-DXd, tanto sistêmica quanto intracraniana, com duração mediana da resposta mais prolongada comparado ao T-DM1 (18).

Quanto à segurança, a incidência de TEAE, TEAE graves e TEAE de grau ≥3 foram semelhantes entre T-DXd e T-DM1 no estudo DESTINY-Breast03, sendo que as taxas ajustadas pela exposição de TEAE graves com T-DXd foram semelhantes ou inferiores às observadas com T-DM1. Embora o T-DXd tenha sido associado a maior frequência de eventos gastrointestinais e maior incidência de DPI ou pneumonite, a maioria desses eventos foi de grau 1 ou 2 e manejável com monitoramento adequado. Vale ressaltar que, na análise final de cinco anos (16), a principal razão para descontinuação do tratamento foi a progressão da doença, que foi mais proeminente com T-DM1 (44,7% com T-DXd; 70,9% com T-DM1). Por fim, os resultados de qualidade de vida indicam que o ganho de eficácia não ocorreu às custas de pior percepção de saúde pelos pacientes. O T-DXd proporcionou aumento clinicamente relevante do tempo livre de progressão sem toxicidades graves (Q-TWiST), atraso na deterioração de sintomas e menor tempo em estado de progressão da doença, sugerindo que os benefícios em eficácia foram acompanhados pela manutenção da qualidade de vida relacionada à saúde (17,96).

Os resultados de Jourdain et al. (2025) (98) corroboram os achados do DESTINY-Breast03 em cenário de mundo real, demonstrando que os benefícios de T-DXd em controle da doença e sobrevida são reproduzíveis em populações mais amplas e menos selecionadas. Em uma coorte nacional francesa com 2.931 pacientes tratados em segunda linha, o T-DXd foi associado a maior tempo até a descontinuação do tratamento (TTD), utilizado como *proxy* para SLP, reduzindo em 54% o risco de descontinuação do tratamento frente ao T-DM1 (wHR=0,46). Além disso, o T-DXd reduziu o risco de morte em 33% na análise por intenção de tratar (wHR=0,66), benefício que permaneceu consistente após ajuste para crossover terapêutico (wHR=0,57), e em comparação com uma coorte histórica de pacientes tratados com T-DM1 (wHR=0,59). Os resultados também foram consistentes em pacientes com metástases cerebrais, nos quais foram observadas reduções de 60% no risco de descontinuação do tratamento, e de 54% no risco de morte (98). Em termos de segurança,

houve semelhança entre T-DXd e T-DM1 na incidência de EA cardiológicos, respiratórios, gástricos ou hematológicos, com maior incidência de DPI grave com T-DXd. Tais dados são complementados por evidencias adicionais de mundo real, que demonstram que T-DXd em segunda linha foi associado a um tempo até o próximo tratamento significativamente maior do que o esquema tucatinibe-trastuzumabe-capecitabina (17 vs. 11 meses; HR=0,52) em pacientes com metástases cerebrais, sugerindo maior durabilidade do benefício terapêutico (107). Lembrando que o tratamento baseado em tucatinibe não está disponível no Brasil até a elaboração desse documento.

Os resultados da NMA de Ciapponi et al (2024) (99) demonstraram que o T-DXd apresentou a maior eficácia entre os tratamentos anti-HER2 avaliados, incluindo a combinação TrasCap, atualmente disponível no SUS para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2+ avançado. Observou-se redução significativa no risco de progressão ou morte frente a todos os regimes avaliados, incluindo T-DM1, PyroCap, T-DM1Atezo, T-DM1Cap, PerTrasCap, LapCap, TrasCap, LapCapCitu, neratinibe e capecitabina. Houve, ainda, aumento significativo de TRO comparado com TrasCap, T-DM1 e T-DM1Atezo, com tendência favorável ao T-DXd comparado aos demais regimes. Houve, ainda, tendência favorável ao T-DXd em termos de SG comparado aos regimes avaliados, apesar da ausência de significância estatística. Em relação ao perfil de segurança, o T-DXd apresentou taxas de descontinuação e de EAG comparáveis à maioria dos tratamentos anti-HER2 avaliados, com menores chances significativas de incidência de EA de grau ≥3 frente ao neratinibe, LapCap e PyroCap. Vale ressaltar que os resultados devem ser interpretados com cautela devido à heterogeneidade entre os estudos e às diferenças nas linhas prévias de tratamento das populações avaliadas (segunda linha para T-DXd e a partir da segunda linha para demais comparadores anti-HER2) (99).

Evidências adicionais de pacientes com metástases cerebrais também demonstram os benefícios do T-DXd em populações previamente tratadas com maior número de terapias no cenário metastático e com doença intracraniana ativa. A análise agrupada dos estudos DESTINY-Breast01/02/03 (104) mostrou taxas de resposta intracraniana significativamente maiores com T-DXd em comparação aos tratamentos controle (T-DM1/TPC), tanto em pacientes com metástases cerebrais tratadas ou estáveis (45,2% vs. 27,6%) quanto naqueles com metástases ativas (45,5% vs. 12,0%), com maior duração mediana da resposta. Adicionalmente, observou-se prolongamento

substancial da SLP intracraniana, particularmente em pacientes com doença ativa, nos quais a mediana atingiu 18,5 meses com T-DXd versus 4,0 meses com os comparadores (104). Esses resultados são corroborados pelo estudo prospectivo DESTINY-Breast12, que incluiu pacientes com metástases cerebrais estáveis e ativas e demonstrou taxas de resposta intracraniana de 71,7%, entre pacientes com doença mensurável no SNC, SLP global mediana de 17,3 meses e SG em 12 meses superior a 90% (19).

As metanálises adicionais também sustentam a elevada atividade intracraniana do T-DXd, sendo observadas TRO global de 60,4%, taxa de controle da doença de 94,4% e TRO intracraniana de 62,2%(103). Adicionalmente, a SLP intracraniana em 12 meses permaneceu superior a 65% tanto em pacientes com metástases cerebrais estáveis quanto ativas, sugerindo benefício independente do status da doença intracraniana. Resultados favoráveis de T-DXd também foram observados no subgrupo de pacientes com metástases leptomeningeas. Na metanálise em rede de Wang et al., (105) T-DXd apresentou uma das maiores probabilidades de benefício em SLP entre as terapias sistêmicas avaliadas para pacientes com metástases cerebrais HER2+, alcançando a maior classificação de eficácia pelo SUCRA (91,45%) e demonstrando superioridade em relação à terapia à escolha do médico, além de tendência favorável quando comparado a outros tratamentos anti-HER2, incluindo o T-DM1.

Neste contexto, o conjunto de evidências demonstra de forma consistente que o T-DXd proporciona benefícios clínicos substanciais em pacientes com câncer de mama HER2+ metastático ou irresecável previamente tratados, traduzidos em ganhos expressivos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global, resposta tumoral e manutenção da qualidade de vida. Esses benefícios se estendem a populações historicamente associadas a pior prognóstico, incluindo pacientes com metástases cerebrais estáveis, ativas e leptomeníngeas, nas quais o T-DXd apresenta atividade intracraniana relevante e duradoura. Considerando a ausência de alternativas anti-HER2 disponíveis no SUS após a progressão à primeira linha de tratamento, sua incorporação tem potencial para proporcionar ganhos clínicos relevantes e duradouros, especialmente para pacientes com doença metastática de pior prognóstico, contribuindo para reduzir desigualdades de acesso a terapias inovadoras e para melhorar desfechos de sobrevida em uma população com opções terapêuticas atualmente limitadas.

7. PROPOSTA DE INCORPORAÇÃO

Considerando a importante necessidade médica não atendida no SUS para pacientes com câncer de mama HER2+ metastático que desenvolvem metástases cerebrais, propõe-se a incorporação de ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana) especificamente para essa população. As evidências apresentadas demonstram benefício clínico consistente e robusto no controle da doença no sistema nervoso central, com redução de 75% no risco de progressão ou morte em pacientes com metástases cerebrais estáveis (HR=0,25), aumento da sobrevida livre de progressão (15,0 versus 3,0 meses), maior taxa de resposta objetiva intracraniana (65,7% versus 34,3%) e respostas mais duradouras em comparação ao T-DM1. Adicionalmente, estudos prospectivos e evidências de mundo real corroboram a elevada atividade intracraniana do T-DXd em pacientes com metástases cerebrais estáveis ou ativas, demonstrando controle sustentado da doença, redução do risco de morte e potencial para preservação da qualidade de vida em uma população de alto risco e pior prognóstico. Sob a perspectiva da gestão de recursos do SUS, a restrição da incorporação às pacientes com metástases cerebrais permite direcionar o acesso à população de maior necessidade clínica e maior potencial de benefício, reduzindo significativamente o impacto orçamentário quando comparado à incorporação ampla para todas as pacientes elegíveis. Além disso, importante ressaltar que a capacidade instalada atual do SUS já comporta os exames para diagnóstico, estadiamento e monitoramento da doença, uma vez que o câncer de mama HER2+ metastático possui uma descrição robusta da jornada do paciente, segundo o PCDT de câncer de mama. Dessa forma, a proposta concilia ganhos clínicos expressivos com maior sustentabilidade do sistema de saúde, favorecendo a alocação eficiente de recursos e ampliando o acesso a uma tecnologia de elevado valor terapêutico em um grupo com importante lacuna assistencial.

8. REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Conjugado de anticorpo anti-HER2-fármaco, fármacos antitumor e/ou anticâncer e composição farmacêutica. BR 11 2016 013482 6. 2015 jan 28. https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController. 2015.
2. Instituto Nacional de Câncer. https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/17914/1/Estima2026_completo%20%281%29.pdf. 2026. ESTIMATIVA 2026 l Incidência de Câncer no Brasil.
3. Miski H, Krupa K, Budzik MP, Deptała A, Badowska-Kozakiewicz A. HER2-Positive Breast Cancer—Current Treatment Management and New Therapeutic Methods for Brain Metastasis. Biomedicines. 2025 May 9;13(5):1153. doi:10.3390/biomedicines13051153
4. Kim HJ, Kim S, Freedman RA, Partridge AH. The impact of young age at diagnosis (age <40 years) on prognosis varies by breast cancer subtype: A U.S. SEER database analysis. The Breast. 2022 Feb;61:77–83. doi:10.1016/j.breast.2021.12.006
5. Zhang Q, Gao W, Li X, Wang D, Zhang L, Xu M, et al. Motherhood role concerns in young women with breast cancer: a mixed-methods study. BMC Womens Health. 2025 Jul 4;25(1):313. doi:10.1186/s12905-025-03870-5
6. Khorsandi B, Dolatian M, Mahmoodi Z, Broomand MA, Alavi Majd H, Bagherinia M, et al. Social Determinants of Health and Their Impact on Quality of Life in Young Female Breast Cancer Survivors, the Mediating Role of Treatment Regret: A Path Analysis. Cancer Manag Res. 2025 Nov;Volume 17:2905–14. doi:10.2147/CMAR.S552156
7. Nunes LV, Adão KM, Paião GMB, Silva LP, Pinto GV da S. Compreendendo a Ocorrência e as Características dos Subtipos Moleculares do Câncer de Mama no Centro-Oeste Paulista, São Paulo. Revista Brasileira de Cancerologia. 2026 Mar 20;72(2). doi:10.32635/2176-9745.RBC.2026v72n2.5545
8. Mertz S, Benjamin C, Girvalaki C, Cardone A, Gono P, May SG, et al. Progression-free survival and quality of life in metastatic breast cancer: The patient perspective. The Breast. 2022 Oct;65:84–90. doi:10.1016/j.breast.2022.07.006
9. Veeraraghavan J, De Angelis C, Gutierrez C, Liao FT, Sabotta C, Rimawi MF, et al. HER2-Positive Breast Cancer Treatment and Resistance. In. 2025. p. 495–525. doi:10.1007/978-3-031-70875-6_24
10. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2012 Nov 8;367(19):1783–91. doi:10.1056/NEJMoa1209124
11. DeBusk K, Ike C, Lindegger N, Schwartz N, Surinach A, Liu Y, et al. Real-world outcomes among patients with HER2+ metastatic breast cancer with brain metastases. J Manag Care Spec Pharm. 2022 Jun;28(6):657–66. doi:10.18553/jmcp.2022.28.6.657

12. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Mar 24;386(12):1143–54. doi:10.1056/NEJMoa2115022 PubMed PMID: 35320644.
13. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2020 Feb 13;382(7):610–21. doi:10.1056/NEJMoa1914510
14. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2023 Jan 14;401(10371):105–17. doi:10.1016/S0140-6736(22)02420-5 PubMed PMID: 36495879.
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines) - Breast Cancer - version 4.2026. 2026.
16. Im SA, Cortes J, Kim SB, Curigliano G, Buscacio de Sousa G, Nagai SE, et al. Abstract PS5-01-30: Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (mBC): Final analysis from DESTINY-Breast03. Clinical Cancer Research. 2026 Feb 17;32(4_Supplement):PS5-01-30-PS5-01–30. doi:10.1158/1557-3265.SABCS25-PS5-01-30
17. Curigliano G, Dunton K, Rosenlund M, Janek M, Cathcart J, Liu Y, et al. Patient-reported outcomes and hospitalization data in patients with HER2-positive metastatic breast cancer receiving trastuzumab deruxtecan or trastuzumab emtansine in the phase III DESTINY-Breast03 study. Annals of Oncology. 2023 Jul;34(7):569–77. doi:10.1016/j.annonc.2023.04.516
18. Hurvitz SA, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastases from the randomized DESTINY-Breast03 trial. ESMO Open. 2024 May;9(5):102924. doi:10.1016/j.esmoop.2024.102924
19. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, Müller V, Niikura N, Viale G, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. Nat Med. 2024 Dec 13;30(12):3717–27. doi:10.1038/s41591-024-03261-7
20. Ghidini A, Bukovec R, Roncari L, Dottorini L, Petrelli F. Trastuzumab deruxtecan in non-breast solid tumors: Expanding indications, efficacy, and future directions. Crit Rev Oncol Hematol. 2026 Apr;220:105158. doi:10.1016/j.critrevonc.2026.105158
21. Jørgensen JT. The Potential of Trastuzumab Deruxtecan as a Tissue Agnostic Drug. Oncology. 2023;101(12):836–42. doi:10.1159/000533866

22. Escrivá-de-Romaní S, Saura C. The change of paradigm in the treatment of HER2-positive breast cancer with the development of new generation antibody-drug conjugates. Cancer Drug Resistance. 2023;6(1):45–58. doi:10.20517/cdr.2022.52
23. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). CONTROLE DO CÂNCER DE MAMA NO BRASIL: DADOS E NÚMEROS 2024. https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/17002/1/Controle%20do%20c%C3%A2ncer%20de%20mamano%20Brasil%20-%20dados%20e%20n%C3%BAmeros%202024.pdf. 2024.
24. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Inca estima 786 mil casos de câncer de mama no Brasil para 2026 [Internet]. 2026. Available from: https://www.hospitaloswaldocruz.org.br/imprensa/hospital-na-midia/inca-estima-786-mil-casos-de-cancer-de-mama-no-brasil-para-2026/
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). ENHERTU ® Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda. Pó liofilizado para solução injetável 100 mg [Internet]. 2023. Available from: https://daiichisankyo.com.br/wp-content/uploads/2025/09/bula-enhertu-profissional-db06_29.09.pdf
26. INCA - Instituto Nacional do Câncer. Estadiamento:Apresenta dados sobre o estadiamento do câncer de mama no Brasil com base no Integrador RHC [Internet]. 2022. Available from: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-de-mama/dados-e-numeros/estadiamento
27. Instituto Oncoguia. Aumento de casos de câncer de mama expõe desigualdades regionais [Internet]. Available from: https://www.oncoguia.org.br/conteudo/aumento-de-casos-de-cancer-de-mama-expoe-desigualdades-regionais/18065/7/%0Ahttps://www.hospitaloswaldocruz.org.br/imprensa/hospital-na-midia/inca-estima-786-mil-casos-de-cancer-de-mama-no-brasil-para-2026/%0A
28. Da Silva M, Rodriguez K, Corrêa L, Santos L, Canuto L, Da Silva L, et al. Atualizações no manejo do câncer de mama HER2+. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences. 2025;7(6):283–91. doi:10.36557/2674-8169.2025v7n6p283-291
29. Santos M de O, Lima FC da S de, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM de, Cancela M de C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. Revista Brasileira de Cancerologia. 2023;69(1):2023–5. doi:10.32635/2176-9745.rbc.2023v69n1.3700
30. Paulo S. Compreendendo a Ocorrência e as Características dos Subtipos Moleculares do Câncer de Mama no Centro-Oeste Paulista , São Paulo. Vol. 72. 2026;72(2):1–7.
31. Ramakrishna N, Anders CK, Lin NU, Morikawa A, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Management of Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2022 Aug 10;40(23):2636–55. doi:10.1200/JCO.22.00520

32. Varghese D, Collins J, Nordstrom B, Miranda M, Murphy B, Harland D. Epidemiology and outcomes associated with brain metastases among patients with metastatic breast cancer – a cohort study in US electronic health record data. BMC Cancer. 2025 Oct 1;25(1):1475. doi:10.1186/s12885-025-14786-6
33. Steindl A, Zach C, Berchtold L, Grisold A, Gatterbauer B, Eckert F, et al. Prognostic relevance of the neurological symptom burden in brain metastases from breast cancer. Br J Cancer. 2025 May 3;132(8):733–43. doi:10.1038/s41416-025-02967-w
34. Hurvitz SA, O'Shaughnessy J, Mason G, Yardley DA, Jahanzeb M, Brufsky A, et al. Central Nervous System Metastasis in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Patient Characteristics, Treatment, and Survival from SystHERs. Clinical Cancer Research. 2019 Apr 15;25(8):2433–41. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-2366
35. Schwartz NR, DeBusk K, Forero-Torres A, Feliciano J, Anupindi VR, Yeaw J, et al. Economic Burden of Central Nervous System Metastases in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer. Future Oncology. 2021 Sep 28;17(26):3457–63. doi:10.2217/fon-2020-1292
36. Pelletier EM, Shim B, Goodman S, Amonkar MM. Epidemiology and economic burden of brain metastases among patients with primary breast cancer: results from a US claims data analysis. Breast Cancer Res Treat. 2008 Mar 19;108(2):297–305. doi:10.1007/s10549-007-9601-0
37. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Câncer de Mama [Internet]. 2024. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Rastreamento_Mamografia_final.pdf,
38. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 3.2026 — May 8, 2026 NCCN. Vol. 70. 2025;70(8):515–7.
39. Benjamín Walbaum G, Francisco Acevedo C, Diego Carrillo B, Mauricio Camus A, Manuel Manzor V, Raúl Martínez R, et al. HER2 positive breast cancer: Current systemic therapy and local experience. Rev Cir (Mex). 2023;75(1):43–52. doi:10.35687/s2452-454920230011653
40. DESTINY-Breast03 Trial [Internet]. Available from: https://www.enhertuhcp.com/en/HER2-positive-metastatic-breast-cancer/additional-indications/destiny-breast-03-study-design?
41. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2023 Jan 14;401(10371):105–17. doi:10.1016/S0140-6736(22)02420-5
42. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Versão para profissionais de saúde [Internet]. 2025. Available from: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/mama/versao-para-profissionais-de-saude

43. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e I em Saúde. Portaria SCTIE/MS nº 23, de 2 de abril de 2026. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2026/portaria-sctie-ms-no-23-de-2-de-abril-de-2026/. Brasília: Ministério da Saúde.; 2026.
44. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Câncer de Mama [Internet]. 2024. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Rastreamento_Mamografia_final.pdf,
45. Carvalho FM, Bacchi LM, Pincerato KM, Van de Rijn M, Bacchi CE. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. BMC Womens Health. 2014;14(1):1–8. doi:10.1186/1472-6874-14-102 PubMed PMID: 25174527.
46. Malhotra P. HER2-Positive Breast Cancer: Testing, Treatment, and Research [Internet]. Available from: https://www.bcrf.org/about-breast-cancer/HER2-positive-breast-cancer-treatment-research/
47. Wang R, Zhu Y, Liu X, Liao X, He J, Niu L. The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. BMC Cancer. 2019;19(1):1–12. doi:10.1186/s12885-019-6311-z PubMed PMID: 31718602.
48. Sammons SL, Sanglier T, Leone JP, Erick TK, Lambert P, Montemurro F, et al. Prevalence by therapy line and incidence of breast cancer brain metastases in 18 075 patients. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2025 Aug 1;117(8):1565–72. doi:10.1093/jnci/djaf048
49. Hackshaw MD, Danysh HE, Henderson M, Wang E, Tu N, Islam Z, et al. Prognostic factors of brain metastasis and survival among HER2-positive metastatic breast cancer patients: a systematic literature review. BMC Cancer. 2021;21(1). doi:10.1186/s12885-021-08708-5 PubMed PMID: 34454469.
50. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2015;372(8):724–34. doi:10.1056/nejmoa1413513 PubMed PMID: 25693012.
51. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, Müller V, Niikura N, Viale G, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. Nat Med. 2024;30(12):3717–27. doi:10.1038/s41591-024-03261-7 PubMed PMID: 39271844.
52. Fernanda Simão. O custo do tratamento do câncer de mama por paciente no SUS [Internet]. 2024. Available from: https://observatoriodeoncologia.com.br/estudos/tratamento-em-oncologia/2024/o-custo-do-tratamento-do-cancer-de-mama-por-paciente-no-sus/
53. Ministério da Saúde. Gastos do SUS com cânceres que poderiam ser prevenidos com atividade física chegarão a R$ 2,5 bilhões em 2030 — Instituto Nacional de Câncer - INCA

[Internet]. 2022. Available from: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/gastos-do-sus-com-canceres-que-poderiam-ser-prevenidos-com-atividade-fisica-chegarao-a-r-2-5-bilhoes-em-2030

54. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, Marhold M, Bergen ES, Roider-Schur S, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. Nat Med. 2022 Sep 8;28(9):1840–7. doi:10.1038/s41591-022-01935-8
55. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Central Nervous System Cancers. Version 2.2026 . https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2026 ; 2026.
56. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer ☆. Annals of Oncology. 2021;32(12):1475–95. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.019 PubMed PMID: 34678411.
57. European Society For Medical Oncology (ESMO). ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline Diagnosis and Staging [Internet]. 2023. Available from: https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline-duplicated/HER2-positive-breast-cancer/second-line-or-recurrence-during-or-6-12-months-of-completing-adjuvant-treatment/second-line-treatment-or-fast-progress
58. Brazilian Society of Clinical Oncology (SBOC). Câncer de mama – doença metastática - Brazilian Society of Clinical Oncology (SBOC) [Internet]. 2026. Available from: https://sboc.org.br/wp-content/uploads/2026/01/Mama-doenca-metastatica-3.pdf?
59. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Síntese de resultados e comentários [Internet]. Available from: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios
60. Cortés J, Hurvitz SA, Im SA, Iwata H, Curigliano G, Kim SB, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. Nat Med. 2024;30(8):2208–15. doi:10.1038/s41591-024-03021-7 PubMed PMID: 38825627.
61. Keam SJ. Trastuzumab Deruxtecan: First Approval. Drugs. 2020 Apr 7;80(5):501–8. doi:10.1007/s40265-020-01281-4
62. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2019 Feb 13;382(7):610–21. doi:10.1056/NEJMoa1914510
63. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2022 Mar 24;386(12):1143–54. doi:10.1056/NEJMoa2115022

64. Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, Abe Y, Agatsuma T. The Latest Research and Development into the Antibody–Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2019 Mar 1;67(3):173–85. doi:10.1248/cpb.c18-00744
65. Fu Z, Li S, Han S, Shi C, Zhang Y. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy. Signal Transduct Target Ther. 2022 Mar 22;7(1):93. doi:10.1038/s41392-022-00947-7
66. Hunter FW, Barker HR, Lipert B, Rothé F, Gebhart G, Piccart-Gebhart MJ, et al. Mechanisms of resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancer. Br J Cancer. 2020 Mar 3;122(5):603–12. doi:10.1038/s41416-019-0635-y
67. Yver A, Agatsuma T, Soria JC. The art of innovation: clinical development of trastuzumab deruxtecan and redefining how antibody-drug conjugates target HER2-positive cancers. Annals of Oncology. 2020 Mar;31(3):430–4. doi:10.1016/j.annonc.2019.11.019
68. Doi T, Shitara K, Naito Y, Shimomura A, Fujiwara Y, Yonemori K, 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. Lancet Oncol. 2017 Nov;18(11):1512–22. doi:10.1016/S1470-2045(17)30604-6
69. DESTINY Clinical Trials. https://www.destinyclinicaltrials.com/.
70. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RE nº 3.751, de 30 de setembro de 2021. . https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-3.751-de-30-de-setembro-de-2021-350008438. Diário Oficial da União. 2021 Oct 4;188(1):270.
71. Yoon J, Oh DY. HER2-targeted therapies beyond breast cancer — an update. Nat Rev Clin Oncol. 2024 Sep 22;21(9):675–700. doi:10.1038/s41571-024-00924-9
72. Narayan P, Osgood CL, Singh H, Chiu HJ, Ricks TK, Chow ECY, et al. FDA approval summary: Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for the treatment of unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer. Clinical Cancer Research. 2021;27(16):4478–85. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-4557 PubMed PMID: 33753456.
73. European Medicines Agency (EMA). Enhertu (trastuzumab deruxtecan): EPAR – Medicine overview - European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2025. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu
74. Daiichi Sankyo US. Daiichi Sankyo US. ENHERTU® approved in Japan for treatment of patients with HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer [Internet]. 2020. Available from: https://daiichisankyo.us/press-releases/-/article/enhertu-approved-in-japan-for-treatment-of-patients-with-HER2-positive-unresectable-or-metastatic-breast-cancer
75. Government of Canada. Health Canada Summary Basis of Decision (SBD) for Enhertu [Internet]. 2021. Available from: https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SBD00539

76. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu) 2. Canadian Journal of Health Tecnologies [Internet]. 2022;2(10). Available from: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0285 Enhertu - Confidential Final CADTH Recommendation-KH - Validated-meta.pdf
77. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ENHERTU. 2024. Bula ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana).
78. Therapeutic Goods Administration (TGA). ENHERTU trastuzumab deruxtecan 100 mg powder for injection vial. 2021. p. 2017–9.
79. Health Sciences Authority (HSA). New drug indication approval - July 2025 [Internet]. 2025. Available from: https://www.hsa.gov.sg/announcements/new-drug-indication-approval---july-2025/
80. Swiss Medic. Enhertu® (active substance: trastuzumab deruxtecan) [Internet]. Available from: https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/about-us/publications/public-summary-swiss-par/public-summary-swiss-par-enhertu-01.html?utm_source
81. Daiichi Sankyo Korea. Daiichi Sankyo Korea and AstraZeneca Korea Approved for Two Additional Indications for Enhertu®: First-Line Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and Second-Line Treatment of HER2-Positive Metastatic Gastric Cancer [Internet]. 2026. Available from: https://www.daiichisankyo.co.kr/news/press/212
82. National Medical Products Administration. China's NMPA approves Enhertu to treat HER2-positive breast cancer [Internet]. 2023. Available from: https://www.worldpharmaceuticals.net/news/chinas-nmpa-approves-enhertu-to-treat-HER2-positive-breast-cancer/?
83. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 1 or more anti-HER2 treatments – Committee discussion [Internet]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta554/chapter/3-Committee-discussion
84. Scottish Medicines Consortium. Scottish Medicines Consortium. Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) (SMC2608) [Internet]. 2023. Available from: https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trastuzumab-deruxtecan-enhertu-full-smc2608/?
85. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] - 1ª edição eletrônica com atualizações da 4ª edição impressa. 2021. p. 122.
86. Ouzzani Mourad and Hammady H and FZ and EA. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4

87. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ. 2009;339:b2700. doi:10.1136/bmj.b2700
88. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011/10/18. 2011;343:d5928. doi:10.1136/bmj.d5928
89. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016 Oct 12;i4919. doi:10.1136/bmj.i4919
90. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ (Online). 2017;358:4008. doi:10.1136/bmj.j4008 PubMed PMID: 28935701.
91. Schünemann H, Guyatt G, Oxman A, Brożek J. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Available from: guidelinedevelopment.org/handbook. 2013.
92. Cortés J, Im SA, Iwata H, Hamilton EP, Hurvitz SA, Egorov A, et al. 236P Subgroup analysis by disease history and prior treatments of patients (pts) with HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (MBC) from DESTINY-Breast03, a randomized phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1). Annals of Oncology. 2022 Sep;33:S645–6. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.275
93. Hamilton EP, Bragaia VPH, Yeo W, Kim SB, Bianchini G, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Safety follow-up of the randomized, phase 3 study DESTINY-Breast03. Journal of Clinical Oncology. 2022 Jun 1;40(16_suppl):1000–1000. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1000
94. Cortés J, Hurvitz SA, Im SA, Iwata H, Curigliano G, Kim SB, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. Nat Med. 2024 Aug 2;30(8):2208–15. doi:10.1038/s41591-024-03021-7
95. Dennis N, Dunton K, Livings C, Bogoeva N, Bourke S, Oluboyede Y, et al. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2- positive metastatic breast cancer patients based on secondary use of the DESTINY-Breast03 trial. Eur J Cancer. 2025 Feb;217:115192. doi:10.1016/j.ejca.2024.115192

96. Iwata H, Xu B, Kim S, Chung W, Park YH, Kim MH, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in Asian patients with HER2-positive metastatic breast cancer. Cancer Sci. 2024 Sep 9;115(9):3079–88. doi:10.1111/cas.16234
97. Jourdain H, Di Meglio A, Mansouri I, Desplas D, Zureik M, Haddy N. Real-world efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine and tucatinib as second-line and third-line treatments for HER2-positive metastatic breast cancer: two target trial emulation studies. The Lancet Regional Health - Europe. 2025 Nov;58:101455. doi:10.1016/j.lanepe.2025.101455
98. Ciapponi A, Bardach A, Colaci C, Rodríguez Cairoli F, Argento F, Korbenfeld E, et al. Trastuzumab-emtansine versus other anti-HER2 regimens in early or unresectable or metastatic HER2 positive breast cancer: systematic review and network meta-analysis. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2024 May 8;7–18. doi:10.17843/rpmesp.2024.411.13351
99. U.S. Food and Drug Administration. Patient-friendly language in cancer clinical trials. https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/patient-friendly-language-cancer-clinical-trials. Silver Spring (MD): FDA.
100. Walia A, Tuia J, Prasad V. Progression-free survival, disease-free survival and other composite end points in oncology: improved reporting is needed. Nat Rev Clin Oncol. 2023 Dec 12;20(12):885–95. doi:10.1038/s41571-023-00823-5
101. Belin L, Tan A, De Rycke Y, Dechartres A. Progression-free survival as a surrogate for overall survival in oncology trials: a methodological systematic review. Br J Cancer. 2020 May 26;122(11):1707–14. doi:10.1038/s41416-020-0805-y
102. Michelon I, Castro CER, Madeira T, Dacoregio MI, Stecca C, Soares LR, et al. Trastuzumab deruxtecan in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer brain metastases: A systematic review and updated meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2025 Feb;133:102882. doi:10.1016/j.ctrv.2025.102882
103. André F, Cortés J, Curigliano G, Modi S, Li W, Park YH, et al. A pooled analysis of trastuzumab deruxtecan in patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive metastatic breast cancer with brain metastases. Annals of Oncology. 2024 Dec;35(12):1169–80. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.2347
104. Wang Y, Xu H, Han Y, Wu Y, Wang J. Comparative Efficacy of Tyrosine Kinase Inhibitors and Antibody–Drug Conjugates in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients with Brain Metastases: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2022 Jul 11;14(14):3372. doi:10.3390/cancers14143372
105. Chun SJ, Kim K, Chang WI, Kim YB, Paek SH, Lee KH, et al. Impact of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) and brain stereotactic radiosurgery on intracranial control and radionecrosis risk in HER2-positive or -low breast cancer brain metastases. The Breast. 2026 Jun;87:104751. doi:10.1016/j.breast.2026.104751

106. Gorantla V, Choksi R, Kudrik F, Patt D, Reddy S, Reganti S, et al. Abstract PS5-01-12: Real-world time to next treatment in HER2+ breast cancer patients with brain metastases: trastuzumab deruxtecan vs tucatinib based therapy as second-line treatment. Clinical Cancer Research. 2026 Feb 17;32(4_Supplement):PS5-01-12-PS5-01–12. doi:10.1158/1557-3265.SABCS25-PS5-01-12
107. Ma Y, Li X, Jiang Y, Xiao L, Sun T. The safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in breast cancer brain metastases with a focus on interstitial lung disease/pneumonitis: A systematic review and meta-analysis. Cancer. 2026 Feb 1;132(3). doi:10.1002/cncr.70268
108. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Relatório nº 752: trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2+ metastático ou localmente avançado iressecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220912_relatorio_752_t-dm1_metastatico.pdf. Brasília: Ministério da Saúde.; 2022.
109. Cottu P, Cheeseman S, Hall P, Wöckel A, Scholz CW, Bria E, et al. Attrition between lines of therapy and real-world outcomes of patients with HER2-positive metastatic breast cancer in Europe: a cohort study leveraging electronic medical records. Breast Cancer Res Treat. 2025 Jan 20;209(2):419–30. doi:10.1007/s10549-024-07506-4
110. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2017-2018: sobre . https://www.ibge.gov.br/estatisticas/todos-os-produtos-estatisticas/24786-pesquisa-de-orcamentos-familiares-2.html?edicao=25578&t=sobre. Rio de Janeiro: IBGE.
111. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Preços de medicamentos . https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos [gov.br], [gov.br]. Brasília: ANVISA.
112. Chen MT, Sun HF, Zhao Y, Fu WY, Yang LP, Gao SP, et al. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis. Sci Rep. 2017 Aug 23;7(1):9254. doi:10.1038/s41598-017-10166-8
113. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2+ metastático ou localmente avançado irressecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano: relatório de recomendação nº 752 . https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220912_relatorio_752_t-dm1_metastatico.pdf. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
114. Guerra RL, Dos Reis NB, Corrêa FDM, Fernandes MM, Ribeiro Alves Fernandes R, Cancela MDC, et al. Breast Cancer Quality of Life and Health-state Utility at a Brazilian

Reference Public Cancer Center. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2020 Mar 3;20(2):185–91. doi:10.1080/14737167.2019.1621752

115. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2006 Sep 12;95(6):683–90. doi:10.1038/sj.bjc.6603326
116. Hernández Alava, M. P, S. WA. Estimating EQ-5D by Age and Sex for the UK. NICE DSU Report. 2022.
117. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. Health Qual Life Outcomes. 2021 Dec 10;19(1):162. doi:10.1186/s12955-021-01671-6
118. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte P, et al. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. Journal of Clinical Oncology. 2017 Jan 10;35(2):141–8. doi:10.1200/JCO.2016.67.4887
119. https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-de-mama/dados-e-numeros/estadiamento [Internet]. Available from: https://www.cancer-genetics.org/ERBB2?utm_source
120. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Enhertu® (trastuzumabe deruxtecana): nova indicação [Internet]. 2022. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/enhertu-r-trastuzumabe-deruxtecana-nova-indicacao

APÊNDICE 1 - Extrapolação da sobrevida global do T-DXd

Modelo econômico de T-DXd vs QT

Para a sobrevida global, a curva com melhor ajuste (menor valor) pelo critério AIC/BIC foi a Log-normal (Tabela 21).

Tabela 27. Ajuste das curvas paramétricas para extrapolação dos dados de sobrevida global

Ajuste	AIC	BIC
Exponencial	-1056,01	-1049,16
Weibull	-1109,59	-1099,32
Log-logística	-1148,13	-1137,86
Gompertz	-1075,32	-1065,04
Log-normal	-1192,06	-1181,78
Gama generalizada	-1189,99	-1176,29

Os parâmetros para os modelos paramétricos da SG do T-DXd estão apresentados na Tabela 22.

Tabela 28. Parâmetros para os modelos paramétricos da SG do T-DXd

Modelo	Parâmetros	Estatística
Exponencial	rate	0,010478
Log-normal	meanlog	1,963512
Log-normal	sdlog	1,119063
Log-logística	shape	0,003494
Log-logística	scale	1,371912
Weibull	shape1	0,005475
Weibull	scale1	1,190092
Gompertz	shape2	0,008656
Gompertz	rate1	0,009122
Gama generalizada	mu	1,252
Gama generalizada	sigma	4,161126
Gama generalizada	Q	0,001

Porém, visualmente (Figura 9), observa-se que após 20 anos, 14,6% dos pacientes estariam vivos; em 30 anos, 8,4% e em 40 anos, 5,4%, o que poderia ser considerado pouco verossímil para pacientes com câncer de mama metastático em segunda linha de tratamento e idade incial de 54 anos. Portanto, adotamos para este modelo a curva Weibull, mais conservadora.

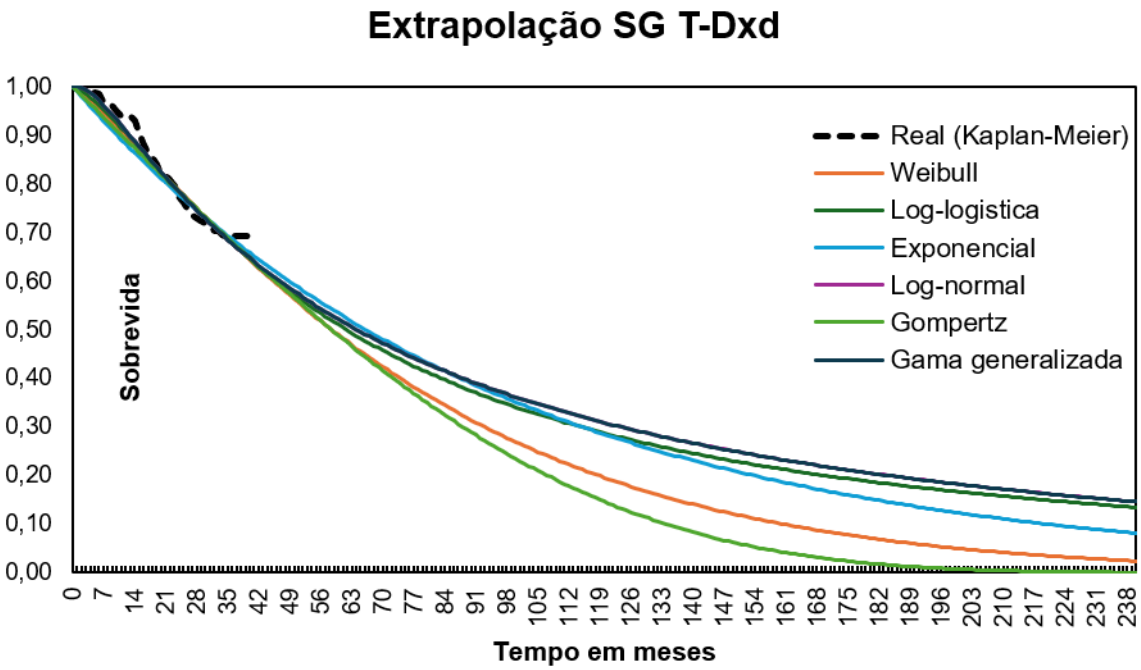


Figura 13. Extrapolações paramétricas para sobrevida global de pacientes com câncer de mama metastático em uso de T-DXd

APÊNDICE 2 - Extrapolação sa Sobrevida Livre De Progressão do T-DXd

Para a SLP, novamente, a Log-normal apresentou o melhor ajuste (Tabela 23) e mais uma vez adotamos uma conduta conservadora, escolhendo a curva Weibull (Figura 10).

Tabela 29. Ajuste das curvas paramétricas para extrapolação dos dados de sobrevida livre de progressão

Ajuste	AIC	BIC
Exponencial	-1131,94	-1125,15
Weibull	-1135,46	-1125,28
Log-logística	-1248,75	-1238,57
Log-normal	-1306,23	-1296,05
Gama generalizada	-1304,16	-1290,59

Os parâmetros para os modelos paramétricos da SLP do T-DXd estão apresentados na Tabela 24.

Tabela 30. Parâmetros para os modelos paramétricos da SLP do T-DXd

Modelo	Parâmetros	Estatística
Exponencial	rate	0,024441
Log-normal	meanlog	1,556591
Log-normal	sdlog	1,14074
Log-logistica	shape	0,014294
Log-logistica	scale	1,275099
Weibull	shape1	0,022722
Weibull	scale1	1,022871
Gompertz	shape2	0,001
Gompertz	rate1	0,03
Gama generalizada	mu	1,301106
Gama generalizada	sigma	3,332696
Gama generalizada	Q	0,001

O ajuste visual para as extrapolações da SLP do tratamento com T-DXd pode ser observado na Figura 10.

OBJ

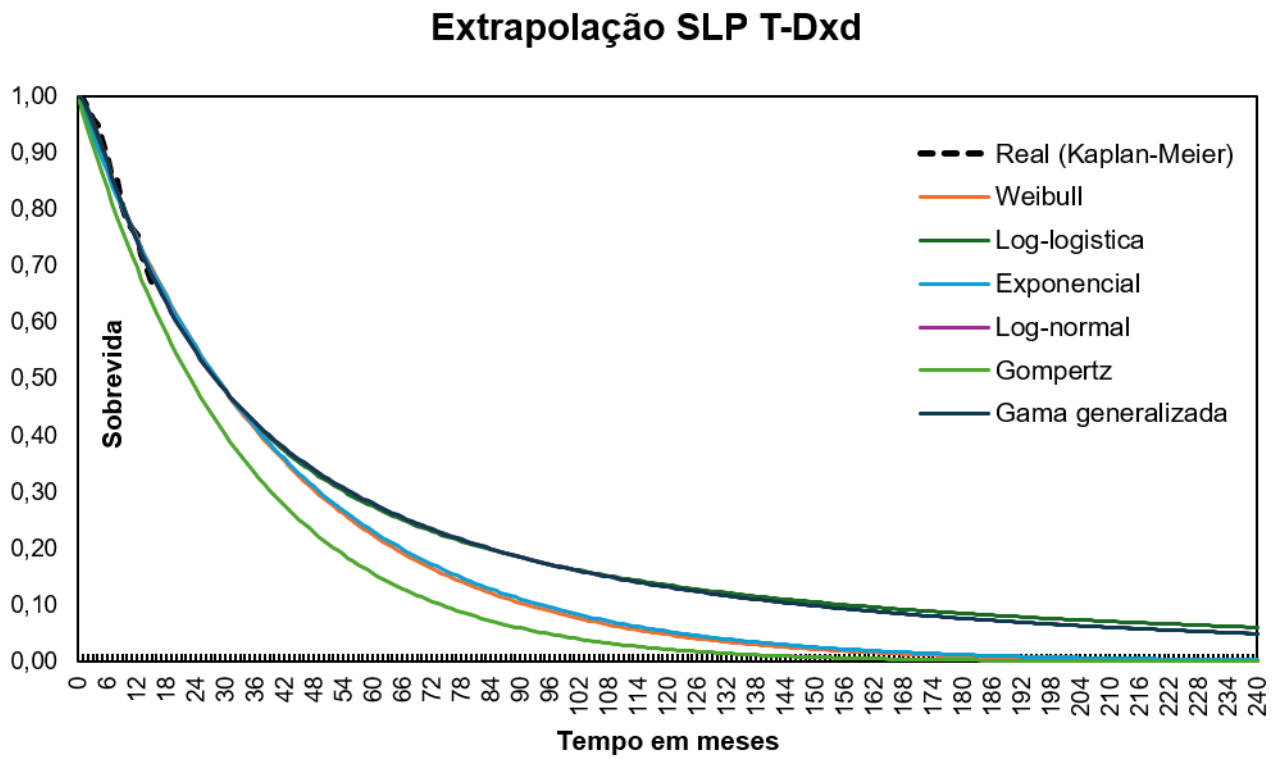


Figura 14. Extrapolações paramétricas para sobrevida livre de progressão

APÊNDICE 3 - Extrapolação da Sobrevida Tempo até Descontinuação (TTD) do T-DXd

A curva escolhida para a análise foi a com melhor ajuste: Gama-generalizada (Tabela 25).

Tabela 31. Ajuste das curvas paramétricas para extrapolação dos dados de taxa de abandono de tratamento (TTD).

Ajuste	AIC	BIC
Exponencial	-897,09	-890,22
Weibull	-1136,34	-1126,04
Log-logística	-1414,83	-1404,53
Gompertz	-1019,00	-1486,93
Log-normal	-1497,23	-1008,7
Gama generalizada	-1495,19	-1481,46

Os parâmetros para os modelos paramétricos da TTD do T-DXd estão apresentados na Tabela 26.

Tabela 32. Parâmetros para os modelos paramétricos do TTD do T-DXd.

Modelo	Parâmetros	Estatística
Exponencial	rate	0,037064
Log-normal	meanlog	1,442974
Log-normal	sdlog	1,010453
Log-logística	shape	0,00925
Log-logística	scale	1,611794
Weibull	shape1	0,02094
Weibull	scale1	1,186066
Gompertz	shape2	0,015212
Gompertz	rate1	0,030783
Gama generalizada	mu	1,020959
Gama generalizada	sigma	2,901418
Gama generalizada	Q	0,001

O ajuste visual para as extrapolações do TTD do tratamento com T-DXd pode ser observado na Figura 11.

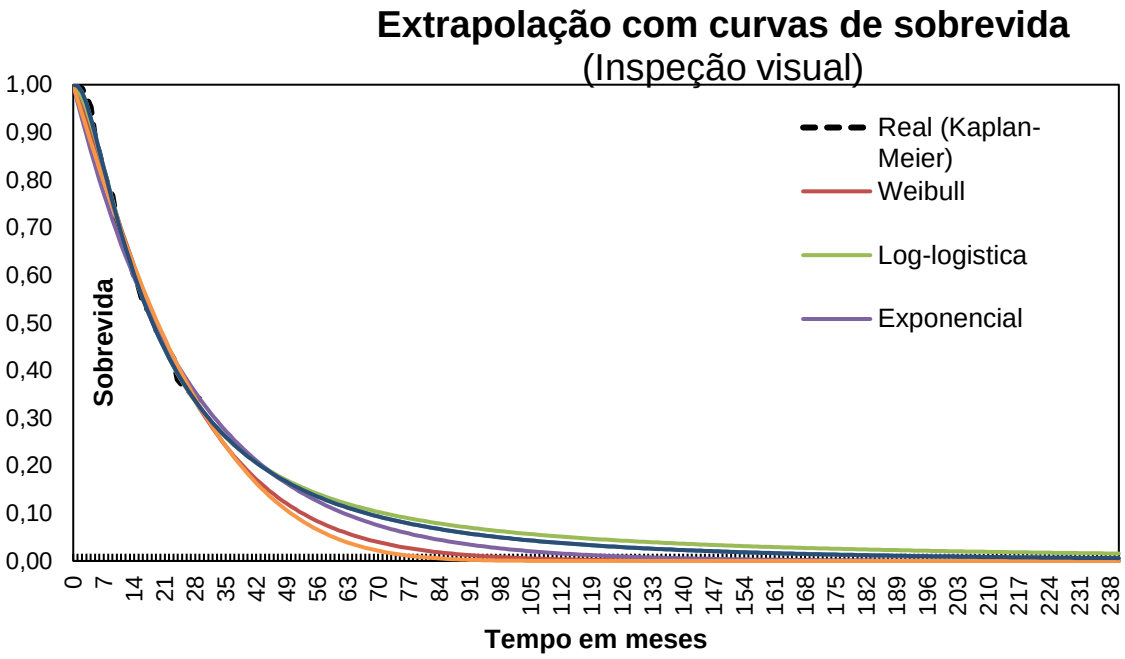


Figura 15. Curva extrapolada da taxa de abandono de tratamento com T-DXd.

APÊNDICE 4 - Custos do Estado de Saúde Estável ou Livre de Progressão

Variável	Qtdd. anual	Valor referência (R$)	Fator de correção	SIGTAP	Total anual (R$)
Consulta com especialista	6,00	10,00	2,80	03.01.01.007-2	168,00
Radiografia de tórax (PA e perfil)	2,00	9,50	2,80	02.04.03.015-3	53,20
Ecocardiografia	4,00	67,86	2,80	02.05.01.003-2	760,03
Tomografia computadorizada de tórax	2,00	136,41	2,80	02.06.02.003-1	763,90
Tomografia computadorizada de abdome	2,00	136,41	2,80	02.06.03.001-0	763,90
Tomografia computadorizada de pelve	2,00	138,63	2,80	02.06.03.003-7	776,33
PET scan	2,00	2.107,22	2,80	02.06.01.009-5	11.800,43
Cintilografia ossea	2,00	190,99	2,80	02.08.05.003-5	1.069,54
TOTAL					**16.155,33**

APÊNDICE 5 - Custos do Estado de Saúde Pós Progressão

	Quantidade anual	Valor referência	Fator de correção	SIGTAP	Total anual
Metástase pulmonar					
Consulta com especialista	12	R$ 10,00	2,8	03.01.01.007-2	R$ 336,00
Quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 2ª linha	12	R$ 2.378,90	2,8	03.04.02.014-1	R$ 79.931,04
Radiografia de tórax (PA e perfil)	2	R$ 9,50	2,8	02.04.03.015-3	R$ 53,20
Tomografia computadorizada de tórax	2	R$ 136,41	2,8	02.06.02.003-1	R$ 763,90
Tomografia computadorizada de abdome	2	R$ 136,41	2,8	02.06.03.001-0	R$ 763,90
Tomografia computadorizada de pelve	2	R$ 138,63	2,8	02.06.03.003-7	R$ 776,33
PET scan	4	R$ 2.107,22	2,8	02.06.01.009-5	R$ 23.600,86
					R$ 106.225,22
Metástase óssea					
Consulta com especialista	12	R$ 10,00	2,8	03.01.01.007-2	R$ 336,00
Quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 2ª linha (número de ciclos)	12	R$ 2.378,90	2,8	03.04.02.014-1	R$ 79.931,04
Tomografia computadorizada de tórax	2	R$ 136,41	2,8	02.06.02.003-1	R$ 763,90
Tomografia computadorizada de abdome	2	R$ 136,41	2,8	02.06.03.001-0	R$ 763,90
Tomografia computadorizada de pelve	2	R$ 138,63	2,8	02.06.03.003-7	R$ 776,33
Cintilografia óssea	1	R$ 190,99	2,8	02.08.05.003-5	R$ 534,77
PET Scan	1	R$ 2.107,22	2,8	02.06.01.009-5	R$ 5.900,22
Radioterapia de ossos/cartilagens/partes moles	1	R$ 3.118,00	2,8	03.04.01.039-1	R$ 8.730,40
Inibidor da ostólise	12	R$ 449,50	2,8	03.04.08.007-1	R$ 15.103,20
					R$ 112.839,75

Metástase hepática							
Consulta com especialista	12	R$	10,00	2,8	03.01.01.007-2	R$	336,00
Quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 2ª linha (número de ciclos)	12	R$	2.378,90	2,8	03.04.02.014-1	R$	79.931,04
Tomografia computadorizada de tórax	2	R$	136,41	2,8	02.06.02.003-1	R$	763,90
Tomografia computadorizada de abdome	2	R$	136,41	2,8	02.06.03.001-0	R$	763,90
Tomografia de pelve	2	R$	138,63	2,8	02.06.03.003-7	R$	776,33
PET scan	1	R$	2.107,22	2,8	02.06.01.009-5	R$	5.900,22
						R$	**88.471,38**
Metástase cerebral							
Consulta com especialista	12	R$	10,00	2,8	03.01.01.007-2	R$	336,00
Quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 2ª linha (número de ciclos)	12	R$	2.378,90	2,8	03.04.02.014-1	R$	79.931,04
Radioterapia em sistema nervoso central	1	R$	3.278,00	2,8	03.04.01.050-2	R$	9.178,40
Tomografia computadorizada de tórax	2	R$	136,41	2,8	02.06.02.003-1	R$	763,90
Tomografia computadorizada de abdome	2	R$	136,41	2,8	02.06.03.001-0	R$	763,90
Tomografia computadorizada de pelve	2	R$	138,63	2,8	02.06.03.003-7	R$	776,33
Ressonância magnética do crânio	1	R$	268,75	2,8	02.07.01.006-4	R$	752,50
						R$	**92.502,06**
Total progressão anual						**R$**	**137.956,14**

ANEXO I – Tabelas de Risco de Viés (RoB 2.0 | ROBINS-I | AMSTAR2)

Tabela 33. Risco de Viés desfechos do estudo DESTINY-Breast03 (16,63)

ECR DESTINY BREAST-03	Desfecho primária	Desfecho secundário	Desfecho secundário	Desfecho secundário	Desfecho secundário	Desfecho secundário
Domínio	**SLP (BICR)**	**SLP (Investigador)**	**SG**	**TRO (BICR)**	**TRO (Investigador)**	**Segurança**
Domínio 1: Processo de randomização	**Baixo** Randomização centralizada (1:1), com estratificação por fatores prognósticos e grupos balanceados; comparabilidade entre grupos.	**Baixo** Randomização centralizada (1:1), com estratificação por fatores prognósticos e grupos balanceados; comparabilidade entre grupos	**Baixo** Randomização centralizada (1:1), com estratificação por fatores prognósticos e grupos balanceados; comparabilidade entre grupos	**Baixo** Randomização centralizada (1:1), com estratificação por fatores prognósticos e grupos balanceados; comparabilidade entre grupos	**Baixo** Randomização centralizada (1:1), com estratificação por fatores prognósticos e grupos balanceados; comparabilidade entre grupos	**Baixo** Randomização centralizada (1:1), com estratificação por fatores prognósticos e grupos balanceados; comparabilidade entre grupos
Domínio 2: Desvios das intervenções pretendidas	**Baixo** *Open-label*, porém mitigado por BICR; análise ITT	**Algumas preocupações** *Open-label* pode influenciar monitoramento e decisões clínicas; análise ITT	**Baixo** Desfecho objetivo, menos susceptível à viés comportamental e de mensuração pelo desenho aberto.	**Baixo** Possível influência indireta no timing de avaliações, mitigado pelo BICR; análise ITT	**Algumas preocupações** Possível influência indireta no timing de avaliações, com impacto potencial maior por subjetividade; análise ITT	**Algumas preocupações** Apesar dos eventos adversos serem menos suscetíveis a viés comportamental; a análise foi PP e os pacientes não foram cegados.
Domínio 3: Dados faltantes	**Baixo** Seguimento adequado e análise ITT; dados censurados na KM.	**Baixo** Seguimento adequado e análise ITT; dados censurados na KM.	**Baixo** Análise final com longo seguimento (~50 meses) e maturidade adequada;	**Baixo** Alta completude de dados de resposta tumoral; ~94% com avaliação no grupo T-DXd; ~87% no grupo T-DM1	**Baixo** Alta completude de dados de resposta tumoral; ~94% com avaliação no grupo T-DXd; ~87% no grupo T-DM1	**Baixo** Eventos adversos amplamente capturados.
Domínio 4: Mensuração do desfecho	**Baixo** BICR cego reduz substancialmente viés	**Algumas preocupações** Avaliadores não	**Baixo** Desfecho objetivo (morte).	**Baixo** BICR cego com critérios RECIST	**Algumas preocupações** Resposta tumoral	**Baixo** Uso de critérios padronizados

ECR DESTINY BREAST-03 Domínio	Desfecho primária SLP (BICR)	Desfecho secundário SLP (Investigador)	Desfecho secundário SG	Desfecho secundário TRO (BICR)	Desfecho secundário TRO (Investigador)	Desfecho secundário Segurança
	de detecção.	cegos, possível viés na definição de progressão.		padronizados.	depende de julgamento radiológico (RECIST) sem cegamento.	(CTCAE) e adjudicação para DPI.
Domínio 5: Seleção dos resultados relatados	**Baixo** Desfecho primário pré-especificado.	**Baixo** Desfecho secundário pré-especificado.	**Baixo** Análise final consistente com protocolo.	**Baixo** Relatado conforme plano estatístico.	**Baixo** Relatado conforme plano estatístico.	**Baixo** Dados reportados de forma abrangente.
Risco de viés global	**Baixo**	**Algumas preocupações**	**Baixo**	**Baixo**	**Algumas preocupações**	**Algumas preocupações**

BICR = revisão central independente e cega (blinded independent central review); SLP = sobrevida livre de progressão; SG = sobrevida global; TRO = taxa de resposta objetiva; T-DXd = trastuzumabe deruxtecana; T-DM1 = trastuzumabe entansina; ITT = intenção de tratar; PP = por protocolo; RECIST = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; DPI = doença pulmonar intersticial.

Tabela 34. Risco de Viés do estudo não randomizado Jourdain et al. (2025) (98).

Domínio ROBINS-I	TTD (Primário)	Sobrevida Global (Secundário)	Segurança (Secundário)
1. Confundidores	**Moderado** Ajuste robusto com IPTW + propensity score + modelo causal, com bom balanceamento (diferenças padronizadas <0,1). Entretanto, há confusão residual não mensurada: performance status, carga tumoral e atividade de metástases cerebrais não disponíveis no SNDS, reconhecido pelos autores	**Moderado** Ajuste robusto com IPTW + propensity score + modelo causal, com bom balanceamento (diferenças padronizadas <0,1). Entretanto, há confusão residual não mensurada: performance status, carga tumoral e atividade de metástases cerebrais não disponíveis no SNDS, reconhecido pelos autores	**Grave** Eventos dependem de comorbidades e gravidade clínica não completamente ajustadas
2. Viés de Seleção	**Moderado** Coorte populacional ampla (>99% da população francesa), reduzindo viés de seleção. Contudo, definição da linha de tratamento baseada em registros administrativos pode comprometer a classificação.	**Moderado** Coorte populacional ampla (>99% da população francesa), reduzindo viés de seleção. Contudo, definição da linha de tratamento baseada em registros administrativos pode comprometer a classificação.	**Moderado** Coorte populacional ampla (>99% da população francesa), reduzindo viés de seleção. Contudo, definição da linha de tratamento baseada em registros administrativos pode comprometer a classificação.
3. Viés na classificação de intervenções quanto à mensuração	**Baixo** Uso de dados de dispensação/reembolso para T-DXd e T-DM1.	**Baixo** Uso de dados de dispensação/reembolso para T-DXd e T-DM1.	**Baixo** Uso de dados de dispensação/reembolso para T-DXd e T-DM1.
4. Viés decorrente de desvios das intervenções pretendidas	**Moderado** Crossover significativo: 41,7% dos pacientes migraram de T-DM1 para T-DXd, o que pode alterar duração do tratamento.	**Moderado** Crossover significativo: 41,7% dos pacientes migraram de T-DM1 para T-DXd, o que pode diluir o efeito. Entretanto, análises ITT e PP foram realizadas.	**Moderado** Crossover significativo: 41,7% dos pacientes migraram de T-DM1 para T-DXd, o que pode diluir o efeito. Entretanto, análises ITT e PP foram realizadas.
5. Viés da Dados faltantes	**Baixo** Base SNDS altamente completa para dispensações; limitação principal é ausência de variáveis clínicas detalhadas.	**Baixo** Base SNDS altamente completa para mortalidade e dispensações; limitação principal é ausência de variáveis clínicas detalhadas.	**Grave** Apenas eventos com hospitalização capturados, possível subnotificação.
6. Viés de Mensuração de Desfechos	**Moderado** TTD foi utilizado como proxy de sobrevida livre de progressão;	**Baixo** Óbito é desfecho objetivo.	**Grave** Eventos adversos foram limitados a hospitalizações (subestimação de toxicidades)
7. Viés na seleção do resultado relatado	**Baixo** Todos os desfechos pré-especificados foram relatados	**Baixo** Todos os desfechos pré-especificados foram relatados	**Baixo** Todos os desfechos pré-especificados foram relatados
Risco de Viés Geral	**Moderado**	**Moderado**	**Grave**

ROBINS-I = *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions*; TTD = tempo até a descontinuação do tratamento; IPTW = ponderação pelo inverso da probabilidade de tratamento; SNDS = *French National Health Data System*; T-DXd = trastuzumabe deruxtecana; T-DM1 = trastuzumabe entansina; ITT = intenção de tratar; PP = por protocolo.

Tabela 35. Avaliação do risco de viés metodológico da revisão sistemática de Ciapponi et al., 2024 (98).

Parâmetros	Ciapponi et al., 2024 (98)
1- As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	(X) Sim ( ) Não
2- O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	(X) Sim ( ) Sim Parcial ( ) Não
3- Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	(X) Sim ( ) Não
4- Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	( ) Sim (X) Sim Parcial ( ) Não
5- Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	(X) Sim ( ) Não
6- Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	(X) Sim ( ) Não
7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	( ) Sim ( ) Parcial (X) Não
8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	(X) Sim ( ) Parcial ( ) Não
9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	(X) Sim ( ) Parcial ( ) Não ( ) Incluiu apenas estudos observacionais
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	( ) Sim (X) Não
11- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem meta-análise
12- Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem meta-análise
13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	(X) Sim ( ) Não
14- Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	(X) Sim ( ) Não
15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	( ) Sim (X) Não ( ) Sem meta-análise
16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	(X) Sim ( ) Não
Avaliação da confiança nos resultados da revisão	Criticamente Baixa*

Fonte: Shea et al. 2017.*Definido como mais de uma falha crítica com ou sem fraquezas não críticas: a revisão tem mais de uma falha crítica e não deve ser confiável para fornecer um resumo preciso e abrangente dos estudos disponíveis. .** Definido como ausência de falha crítica ou uma falha não-critica. Os itens definidos como críticos são os de nº 2, 4, 7, 9, 11, 13 e 15.

ANEXO II – Avaliação de Qualidade da Evidência (GRADE)

Avaliação da Certeza da Evidência							Impacto	Certeza	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Sobrevida Livre de Progressão (SLP) - BICR									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	- DCO: 21 de maio de 2021: Mediana não estimável (IC95%: 18,5 a não estimável) vs 6,8 meses (IC de 95%: 5,6 a 8,2) com T-DM1; HR 0,28 (IC95% 0,22–0,37; p<0,001) – DCO: 25 de julho de 2022: Mediana de 28,8 (IC de 95%: 22,4–37,9) vs 6,8 meses (5,6–8,2); HR 0,33 (IC95% 0,26–0,43; p<0,0001)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Sobrevida Livre de Progressão (SLP) - Investigador									
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	não grave	nenhum	- DCO: 21 de maio de 2021: HR 0,26 (IC95% 0,20–0,35; p<0,001) – DCO: 25 de julho de 2022: HR 0,30 (IC95% 0,24–0,38; p<0,0001)	⊕⊕⊕◯ Moderada[a]	CRÍTICO
Sobrevida Global (SG)									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	- DCO: 21 de maio de 2021: SG 12 meses: 94,1% (IC95%: 90,3 a 96,4) vs 85,9% (80,9 a 89,7) HR 0,55 (IC95% 0,36–0,86; p=0,007) - DCO: 27 de junho de 2025: Mediana 56,4 (49,4-67,0) vs 42,7 meses (35,4, 52,6); HR 0,74 (IC95% 0,59–0,94)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Avaliação da Certeza da Evidência							Impacto	Certeza	Importância
№ dos estudos	**Delineamento do estudo**	**Risco de viés**	**Inconsistência**	**Evidência indireta**	**Imprecisão**	**Outras considerações**			
Taxa de Resposta Objetiva (BICR)									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	- DCO: 21 de maio de 2021 : **TRO sistêmica (BICR):** **67,4% (IC95% 51,5%-80,9%) versus 20,5% (IC95%: 9,3%-36,5%)** **TRO intracraniana (BICR):** 65,7% vs 34,3% - DCO: 25 de julho de 2022: **TRO (BICR):**79% (IC 95% 73,1–83,4) vs 35% (29,2–41,1)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Taxa de Resposta Objetiva (investigador)									
1	ensaios clínicos randomizados	grave[a]	não grave	não grave	não grave	nenhum	- DCO: 27 de junho de 2025: **TRO (investigador):**78,9% (73.5, 83.7) vs 36,9% (31.0, 43.0)	⊕⊕⊕◯ Moderada[a]	IMPORTANTE
Segurança									
1	ensaios clínicos randomizados	grave[b]	não grave	não grave	não grave	nenhum	- DCO: 27 de junho de 2025 **TEAE qualquer grau:** 98,0% vs 88,7%**TEAE ≥3:** 49,0% vs 46,5%**TEAE graves**: 10,9% vs 7,5%**Descontinuação por TEAE**: 19,7% vs 6,9%**DPI/pneumonite**: 12,9% vs 2,5%	⊕⊕⊕◯ Moderada[b]	IMPORTANTE

IC: intervalo de confiança; BICR: revisão central independente e cega; TEAE: eventos adversos emergentes do tratamento; DCO: data de corte; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; T-DM1: trastuzumabe entansina.

a. Os avaliadores não estavam cegos ao tratamento alocado.

b. Avaliado na população por protocolo (PP)