

Trastuzumab Deruxtecan plus Pertuzumab for HER2 Positive Metastatic Breast Cancer

Trastuzumab Deruxtecan mais Pertuzumab para câncer da mama metastático HER2-positivo

Autor: Sara M. Tolaney

Entre 26 de abril de 2021 e 26 de outubro de 2023, um total de 1703 pacientes de 279 centros foram selecionados para o ensaio clínico internacional de fase 3 DESTINYBreast09. Destes, 1.157 pacientes foram submetidos à randomização numa proporção de 1:1:1 para receber trastuzumab deruxtecan (T-DXd) mais pertuzumab ou placebo (cego para pertuzumab ou placebo nos grupos experimentais) ou THP (paclitaxel ou docetaxel [à escolha do médico] mais trastuzumab e pertuzumab) aberto para tratamento de primeira linha em pacientes com câncer de mama HER-2 positivo avançado ou metastático confirmado centralmente. As pacientes não tinham recebido quimioterapia prévia ou terapia direcionada ao HER-2 para doença metastática. Pacientes que receberam quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante com um intervalo livre de doença de mais de 6 meses (183 dias) entre a conclusão da terapia anticancerígena sistêmica e o diagnóstico de doença avançada ou metastática eram elegíveis. Uma linha prévia de monoterapia endócrina era permitida no contexto de doença metastática. O DESTINYBREAST09 foi concebido para avaliar a eficácia e a segurança da monoterapia com TDXd e da associação de T-DXd + pertuzumab.

O ensaio foi patrocinado pela AstraZeneca e pela Daiichi Sankyo. A AstraZeneca foi responsável pelo desenho (em conjunto com a Daiichi Sankyo), que foi aprovado pelo conselho de revisão institucional ou comitê de ética de cada centro de investigação antes do início do ensaio. Os pacientes forneceram consentimento informado por escrito antes de participar e um comitê independente de monitoramento de dados monitorou a segurança dos pacientes.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão, avaliada por uma revisão central independente cega, com a progressão da doença definida de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos, versão 1.1. Os desfechos secundários incluíram

a sobrevida livre de progressão avaliada pelos investigadores, a resposta objetiva, a duração da resposta e a segurança.

A mediana da sobrevivência livre de progressão, avaliada por uma revisão central independente cega foi de 40,7 meses com T-DXd + Pertuzumab e 26,9 meses com THP. A sobrevida livre de progressão em 24 meses foi de 70,1% com T-DXd + Pertuzumab e 52,1% com THP. A mediana da sobrevida livre de progressão, avaliada pelos investigadores, foi de 40,7 meses com T-DXd + Pertuzumab e 20,7 meses com THP. Nesta análise intercalar pré-especificada, o T-DXd + Pertuzumab resultou numa diferença significativa na sobrevivência livre de progressão em comparação com o THP, com benefícios observados na maioria dos subgrupos, no câncer de avançado ou metastático HER-2 positivo de primeira linha. A redução relativa de 44% no risco de progressão da doença ou morte indica que as pacientes podem se beneficiar do tratamento com T-DXd + Pertuzumab como tratamento inicial para doença metastática, um ponto importante no percurso do tratamento, após o qual estima-se que 25 a 30% das pacientes atualmente podem não receber terapia de segunda linha. Dado o acompanhamento provisório atual, os valores medianos para a sobrevivência livre de progressão podem evoluir ainda mais, mas o fato de 70,1% das pacientes que receberam T-DXd + Pertuzumab terem permanecido livres de progressão ou morte aos 24 meses (vs. 52,1% com THP) é clinicamente relevante e indicativo de um benefício sustentado no contexto de primeira linha. É importante notar que o benefício da sobrevida livre de progressão com T-DXd + Pertuzumab foi consistente, independentemente do estado hormonal receptor.

Respostas objetivas confirmadas ocorreram em 326 pacientes com T-DXd + Pertuzumab e em 304 pacientes com THP com respostas completas em 58 pacientes (15,1%) e 33 pacientes (8,5%), respetivamente. A duração mediana da resposta foi de 39,2 meses com T-DXd + Pertuzumab e 26,4 meses com THP. Estes dados sugerem durabilidade do efeito com trastuzumab deruxtecan mais pertuzumab, com a incidência de resposta completa quase o dobro da observada com THP.

As análises de segurança incluíram 381 pacientes que receberam T-DXd + Pertuzumab e 382 pacientes que receberam THP. A duração mediana do tratamento foi de 21,7 meses entre os pacientes que receberam T-DXd + Pertuzumab e 16,9 meses entre os pacientes que receberam THP.

A segurança geral foi consistente com os perfis conhecidos dos tratamentos individuais, sem novos sinais de segurança. Eventos adversos graves ocorreram em 103 dos 381 pacientes (27,0%) com T-DXd + Pertuzumab e em 96 dos 382 pacientes (25,1%) com THP; eventos adversos de grau 3 ou superior ocorreram em 242 pacientes (63,5%) e 238 pacientes (62,3%), respetivamente. Eventos adversos associados a reduções de dose ocorreram em 175 pacientes (45,9%) com T-DXd + Pertuzumab e em 76 pacientes (19,9%) com THP, e aqueles associados a interrupções de dose ocorreram em 262 (68,8%) e em 187 (49,0%), respetivamente. Os eventos adversos que levaram à interrupção de qualquer tratamento do ensaio ocorreram em 79 pacientes (20,7%) com T-DXd + Pertuzumab e em 108 pacientes (28,3%) com THP. A incidência de eventos adversos associados à morte (grau 5) foi de 3,4% com T-DXd + Pertuzumab e 0,8% com THP.

O evento adverso mais comum relacionado ao medicamento de qualquer grau com T-DXd + Pertuzumab foi náusea; em ambos os grupos, diarreia, fadiga, neutropenia e alopecia estavam entre os eventos mais comuns. Os eventos adversos relacionados ao medicamento mais comuns de grau 3 ou superior foram neutropenia, hipocalemia e anemia com T-DXd + Pertuzumab e neutropenia, leucopenia e diarreia com THP.

No que diz respeito a eventos adversos de especial interesse, doenças pulmonares intersticiais ou pneumonites foram relacionadas com o medicamento em 46 doentes (12,1%) com T-DXd + Pertuzumab (grau ≤ 2 em 44 doentes e grau 5 em 2 doentes) e em 4 pacientes (1,0%) com THP (grau ≤ 2 em todos os pacientes). A disfunção ventricular esquerda foi relatada em 42 pacientes (11,0%) com T-DXd + Pertuzumab (evento de grau 4 em 1 paciente) e em 27 pacientes (7,1%) com THP.

O T-DXd + Pertuzumab apresentou segurança semelhante à do THP. Os eventos adversos envolvendo doença pulmonar intersticial ou pneumonite com T-DXd + Pertuzumab foram predominantemente de grau 1 ou 2, embora dois eventos tenham sido associados à morte; a doença pulmonar intersticial ou pneumonite continua sendo um evento adverso importante associado ao T-DXd, pelo que os doentes devem ser monitorizados adequadamente.

Neste ensaio, o T-DXd + Pertuzumab mostrou um benefício significativo na sobrevida livre de progressão em comparação com o THP no câncer de mama HER-2 positivo avançado ou metastático, um benefício que foi observado de forma consistente na maioria dos subgrupos de pacientes. Não foram identificados novos sinais de segurança.

Tolaney SM, Jiang Z, Zhang Q, Barroso-Sousa R, Park YH, Rimawi MF, Saura C, Schneeweiss A, Toi M, Chae YS, Kemal Y, Chaudhari M, Şendur MAN, Yamashita T, Casalnuovo M, Danso MA, Liu J, Shetty J, Herbolzheimer P, Loibl S; DESTINY-Breast09 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan plus Pertuzumab for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2025 Oct 29. doi: 10.1056/NEJMoa2508668. Epub ahead of print. PMID: 41160818.



Dr. Rodrigo De Jesus Lenharte

2º Tesoureiro da SBM-SC (triênio 2023 – 2025)