

# Comparação entre o trastuzumab deruxtecano e o trastuzumab emtansina para o cancro da mama: um resumo em linguagem clara do estudo DESTINY-Breast03

Javier Cortés<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Oncologia, International Breast Cancer Center (IBCC), Pangaea Oncology, Quiron Group, Barcelona, Espanha

Submissão do primeiro manuscrito: 12 de maio de 2023; Aceitação para publicação: 21 de setembro de 2023; Publicação online: a confirmar

## Resumo

### Em que se foca este resumo?

Trata-se de um resumo de uma publicação sobre o estudo DESTINY-Breast03, que foi publicado na revista *New England Journal of Medicine* em março de 2022. O estudo incluiu 524 adultos com cancro da mama avançado HER2 positivo, o que significa ter níveis elevados de uma proteína chamada HER2. Todos os participantes deste estudo tinham sofrido um agravamento do cancro após receberem tratamento prévio. O tratamento que os participantes tinham recebido previamente foi uma combinação de um medicamento chamado trastuzumab com um tipo de quimioterapia com taxano. Os investigadores pretendiam perceber se um medicamento chamado trastuzumab deruxtecano (T-DXd) conseguiria melhorar o cancro dos participantes mais do que o tratamento padrão. O tratamento padrão é um medicamento chamado trastuzumab emtansina (T-DM1). Os investigadores analisaram os resultados deste estudo antes do final do mesmo. Apresenta-se aqui um resumo desses resultados.

### Quais foram os resultados?

Os investigadores deste estudo descobriram que o risco de morte ou de agravamento do cancro dos participantes diminuía em 72% no grupo T-DXd comparativamente ao grupo T-DM1. A isto também se chama sobrevivência livre de progressão.

Os tumores sofreram uma redução significativa ou desapareceram em 79,7% dos participantes no grupo T-DXd, comparativamente a 34,2% dos participantes no grupo T-DM1.

Durante o estudo, 10,9% dos participantes que receberam T-DXd sofreram problemas médicos graves relacionados com o medicamento, comparativamente a 6,1% dos que receberam T-DM1.

Entre os participantes que receberam T-DXd, 10,5% sofreram doença pulmonar intersticial (DPI) ou pneumonite relacionadas com o medicamento, em comparação com 1,9% dos que receberam T-DM1. A DPI e a pneumonite são problemas pulmonares potencialmente graves.

Quando os investigadores analisaram os resultados pela primeira vez, não conseguiram ter a certeza de que o T-DXd ajudasse os participantes a sobreviver mais tempo no geral do que o T-DM1. Contudo, quando analisaram os resultados numa fase mais avançada do estudo, descobriram que o T-DXd ajudava os participantes a sobreviver mais tempo no geral do que o T-DM1.

Estes resultados mais recentes foram publicados separadamente e não estão incluídos neste resumo. Pode encontrar uma hiperligação com mais informações sobre os resultados mais recentes no final deste resumo.

### O que significam os resultados?

No geral, o T-DXd foi consideravelmente benéfico para os participantes comparativamente ao T-DM1. O T-DXd pode ser uma opção de tratamento para pessoas com cancro da mama avançado HER2 positivo que tenha sido previamente tratado.

## Quem deve ler este artigo?

Este resumo poderá ser útil para doentes com cancro da mama HER2 positivo, seus familiares e cuidadores. Também poderá ser útil para associações de doentes e profissionais de saúde, incluindo os que procuram opções de tratamento para doentes com cancro da mama HER2 positivo.

## Onde posso encontrar o artigo original no qual se baseia este resumo?

O título completo da publicação original na revista *New England Journal of Medicine* é: Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer.

Pode ler a publicação original gratuitamente em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115022>

## Quem foi o promotor deste estudo clínico?

Os promotores deste estudo foram a Daiichi Sankyo Co., Ltd e a AstraZeneca. O estudo foi desenhado e liderado pela Daiichi Sankyo Co., Ltd, ao nível da recolha e análise de dados, e foi aprovado pelo conselho de revisão institucional de cada um dos centros clínicos participantes. Em março de 2019, a AstraZeneca celebrou um acordo de colaboração com a Daiichi Sankyo Co., Ltd para o trastuzumab deruxtecano (T-DXd). Todos os autores e promotores participaram na interpretação de dados, na redação do relatório e na revisão do manuscrito, e deram a sua aprovação final para a submissão do manuscrito para publicação.

## O que é o cancro da mama avançado HER2 positivo?

Nas pessoas com **cancro da mama**, o organismo não consegue controlar o crescimento de células anormais na mama. Estas células adicionais podem formar tumores que se podem disseminar para outras partes do corpo.

O HER2 é um tipo de proteína encontrado na superfície de algumas células. O cancro da mama com níveis elevados de HER2 é chamado cancro da **mama HER2 positivo**.

O cancro da mama HER2 positivo muitas vezes cresce rapidamente e dissemina-se para outras partes do corpo. Quando isto acontece, passa a chamar-se cancro da **mama avançado HER2 positivo**.

## Como são normalmente tratadas as pessoas que sofrem de cancro da mama avançado HER2 positivo?

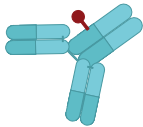
Atualmente, o tratamento de pessoas com cancro da mama avançado HER2 positivo é feito através de medicamentos de quimioterapia que matam células cancerígenas.

Também existem outros tratamentos aprovados que não são de quimioterapia e que são específicos para pessoas com cancro da mama HER2 positivo. Um destes tratamentos chama-se trastuzumab. O trastuzumab é um anticorpo gerado em laboratório que se liga a proteínas HER2 e bloqueia o crescimento dos tumores. O trastuzumab emtansina (T-DM1) é outro tratamento que é habitualmente usado para tratar o cancro da mama HER2 positivo. O T-DM1 contém trastuzumab e um medicamento de quimioterapia.

Mesmo fazendo-se o tratamento com estes medicamentos, o cancro muitas vezes volta, e por isso os investigadores estão a estudar novos medicamentos que possam oferecer melhores formas de tratar o cancro da mama avançado HER2 positivo.

## O que é o trastuzumab emtansina (T-DM1)?

O T-DM1 é:



um medicamento composto por 2 partes. Uma parte é o trastuzumab, que se liga às proteínas HER2 encontradas na superfície das células tumorais. A outra parte é um medicamento de quimioterapia. Quando o T-DM1 entra no corpo, a parte do trastuzumab adere-se às células tumorais, ajudando o T-DM1 a administrar uma dose de quimioterapia diretamente nessas células e a matá-las.

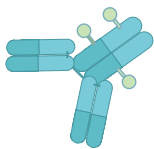


administrado na forma de perfusão intravenosa.

O T-DM1 já foi aprovado para o tratamento de doentes em alguns países onde este estudo foi realizado. No início deste estudo, o T-DM1 foi o tratamento padrão para os doentes cujo cancro tivesse voltado após o primeiro tratamento que receberam.

## O que é o trastuzumab deruxtecano (T-DXd)?

O medicamento do estudo, o T-DXd, é:



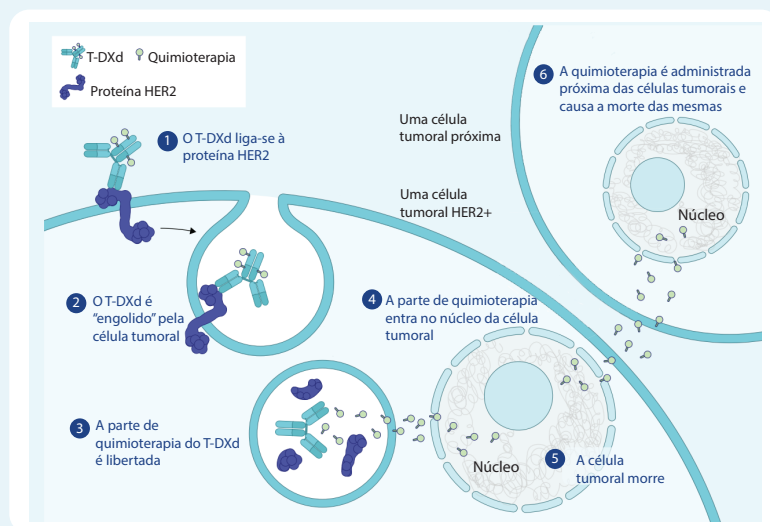
composto por 2 partes: trastuzumab e um medicamento de quimioterapia. O **T-DXd** é semelhante ao **T-DM1**, mas tem um medicamento de quimioterapia diferente e uma maior quantidade do medicamento de quimioterapia por dose.



administrado na forma de perfusão intravenosa.

Os investigadores queriam perceber a eficácia do T-DXd comparativamente ao T-DM1 e a sua segurança.

## Como está prevista a atuação do T-DXd?



Pode encontrar informações mais detalhadas sobre a atuação prevista do T-DXd em: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2023-0245>.

## Sobre o estudo DESTINY-Breast03



### Objetivos do estudo

- Perceber se o T-DXd atua melhor do que o T-DM1 em pessoas com cancro da mama avançado HER2 positivo
- Perceber se o T-DXd é seguro em pessoas com cancro da mama avançado HER2 positivo



- A decorrer, teve início em julho de 2018
- Resultados analisados em maio de 2021

524  
participantes

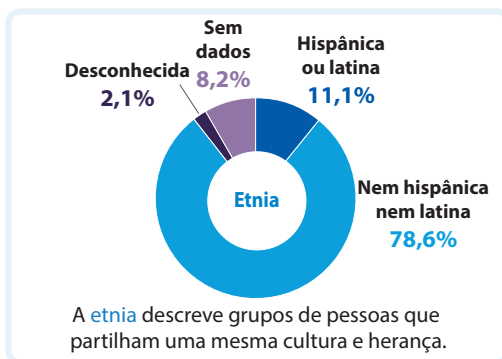
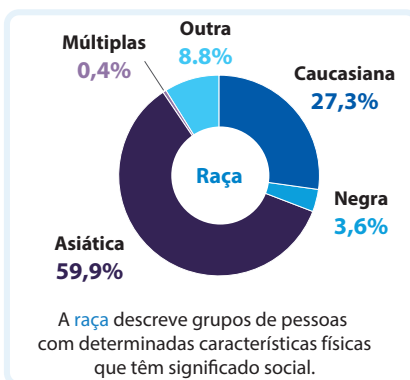
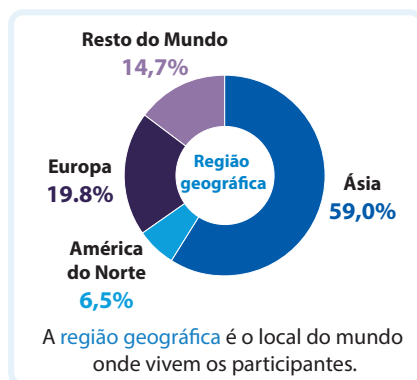


Este estudo foi um estudo em **regime aberto**. Este termo significa que todos os participantes, investigadores e médicos sabiam que tratamento estava cada participante a receber.

## Sobre os participantes do estudo DESTINY-Breast03

Os participantes neste estudo tinham as seguintes características:

**20–83**  
intervalo de idades



**Todos** os participantes do estudo:

- ✓ Tinham cancro da mama HER2 positivo **localmente avançado** ou **metastático**
- ✓ Tinham sofrido um agravamento do cancro após receberem um dos 2 ou ambos os tratamentos seguintes: trastuzumab e um tipo de quimioterapia com taxano

**Localmente avançado:** o cancro disseminou-se para partes do corpo nas proximidades do órgão onde teve origem.

**Metastático:** o cancro disseminou-se para partes do corpo mais afastadas.

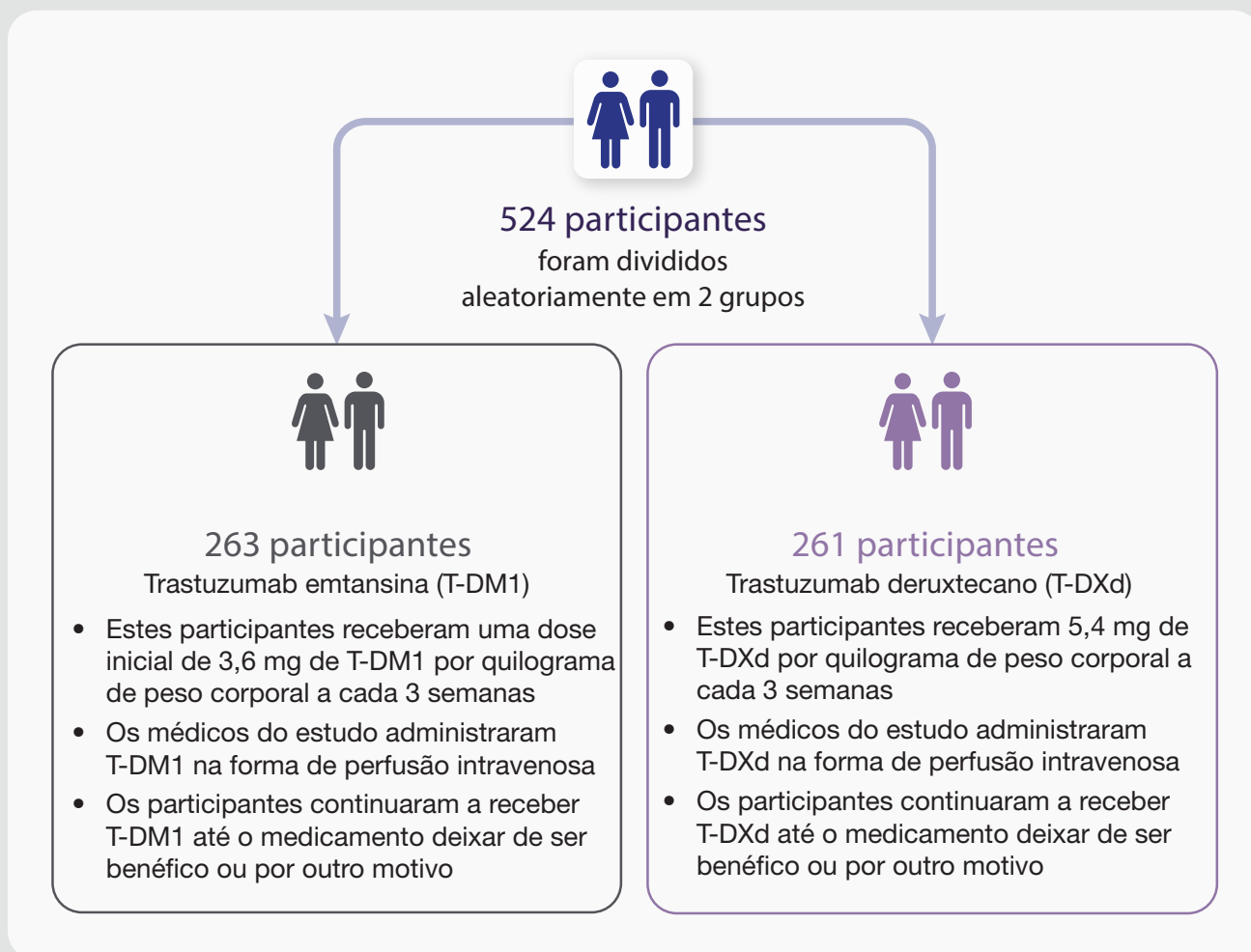
**Nenhum** dos participantes do estudo:

- ✗ Tinha recebido previamente um tipo de tratamento para o seu cancro avançado semelhante ao T-DXd ou ao T-DM1
  - Este tipo de tratamento denomina-se *conjugado anticorpo-fármaco*
- ✗ Tinha requerido previamente esteróides para o tratamento de **doença pulmonar intersticial (DPI)** ou **pneumonite** não infecciosa
- ✗ Tinha suspeita de diagnóstico de DPI ou pneumonite no momento da inclusão no estudo
- ✗ Tinha um tumor cerebral que apresentasse sintomas ou requeresse tratamento

**Pneumonite:** inflamação do tecido pulmonar.

**Doença pulmonar intersticial (DPI):** um grupo de doenças pulmonares não infecciosas que podem causar cicatrizes e rigidez nos pulmões.

## Como foi realizado o estudo?



## Quais foram os resultados?

Para comparar a eficácia do T-DXd e do T-DM1, os investigadores precisaram de responder a várias perguntas.

Uma das perguntas era se os medicamentos causavam a diminuição ou o desaparecimento dos tumores dos participantes. Para avaliar isto, usaram um conjunto de regras chamado Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST). O RECIST ajudou a categorizar a resposta de cada tumor ao tratamento. As categorias eram:

- Resposta total: o tumor desapareceu totalmente
- Resposta parcial: o tumor diminuiu em pelo menos 30%
- Doença estável: o tumor manteve-se com as mesmas dimensões e não agravou
- Doença progressiva: o tumor aumentou de tamanho e agravou-se

O T-DXd ajudou os participantes a viverem mais tempo sem agravamento do seu cancro?

**SIM**

O T-DXd reduziu o risco de morte ou de agravamento do cancro dos participantes em **72%** comparativamente ao T-DM1.



**75,8% dos participantes** no grupo T-DXd continuavam vivos sem agravamento do cancro após 12 meses.



**34,1% dos participantes** no grupo T-DM1 continuavam vivos sem agravamento do cancro após 12 meses.

Para responder a esta pergunta, os investigadores calcularam a **sobrevivência livre de progressão**. Isto significa o tempo que os participantes viveram sem agravamento do cancro após receberem o tratamento.

Houve mais participantes a ter uma resposta total ou parcial ao T-DXd?

**SIM**



**79,7% dos participantes** tiveram uma resposta total ou parcial ao T-DXd.



**34,2% dos participantes** tiveram uma resposta total ou parcial ao T-DM1.

Para responder a esta pergunta, os investigadores calcularam a **resposta geral**. Isto significa o número de participantes cujos tumores responderam ao tratamento durante o estudo. Os investigadores fizeram isto através da análise de exames dos tumores dos participantes.

O T-DXd ajudou os participantes a viverem mais tempo?

Quando os resultados foram analisados, os investigadores ainda não conseguiam ter a certeza de que o T-DXd ajudasse os participantes a viverem mais tempo.



**94,1% dos participantes** no grupo T-DXd continuavam vivos após 12 meses.



**85,9% dos participantes** no grupo T-DM1 continuavam vivos após 12 meses.

Para responder a esta pergunta, os investigadores calcularam a **sobrevivência geral**. Isto significa o tempo que os participantes viveram após receberem T-DXd ou T-DM1.

Quando os investigadores analisaram os resultados numa fase mais avançada do estudo, descobriram que o T-DXd ajudava os participantes a sobreviver mais tempo no geral do que o T-DM1. Estes resultados mais recentes foram publicados separadamente e não estão incluídos neste resumo. Pode encontrar uma hiperligação com mais informações sobre os resultados mais recentes no final deste resumo.

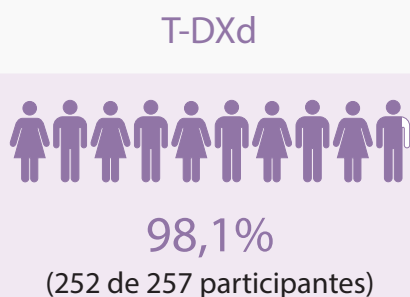
## Quantos participantes sofreram eventos adversos relacionados com o medicamento?

Neste resumo, os problemas médicos que ocorreram durante o estudo são referidos como “eventos adversos”. Um evento adverso é considerado “grave” quando coloca a vida do doente em risco, causa problemas de longa duração ou leva o doente a precisar de cuidados hospitalares.

Abaixo estão apresentados os eventos adversos que os médicos notificaram como estando possivelmente relacionados com os tratamentos do estudo. A estes chama-se “eventos adversos relacionados com o medicamento”. É necessária uma investigação muito aprofundada para confirmar com certeza que um evento adverso está de facto relacionado com um medicamento do estudo.

Os problemas médicos abaixo apresentados aconteceram apenas em participantes que receberam pelo menos uma dose do tratamento do estudo. Isto inclui 257 participantes que receberam T-DXd e 261 participantes que receberam T-DM1.

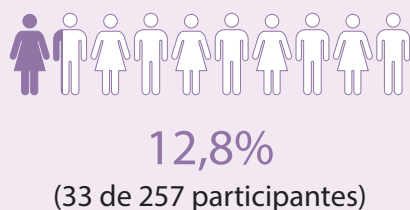
Quantos participantes sofreram eventos adversos relacionados com o medicamento?



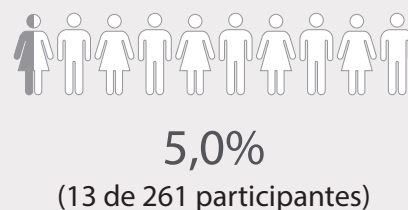
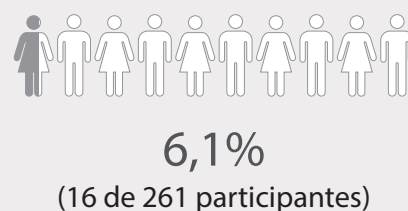
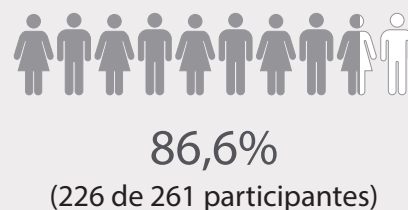
Quantos participantes sofreram eventos adversos graves relacionados com o medicamento?



Quantos participantes abandonaram o estudo por causa de eventos adversos relacionados com o medicamento?



T-DM1

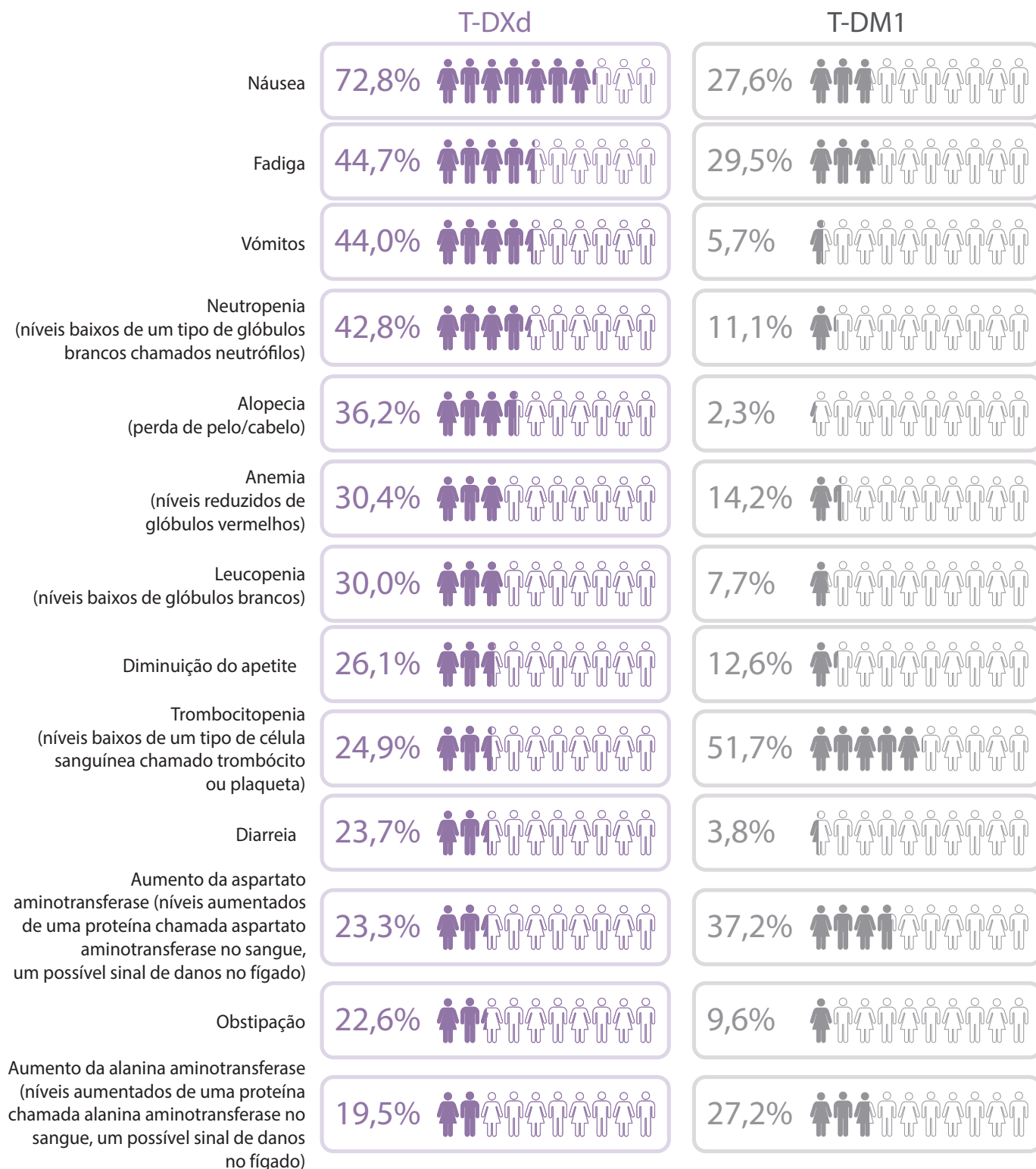


Nenhum participante deste estudo morreu devido a eventos adversos relacionados com o medicamento.



## Quais foram os eventos adversos relacionados com o medicamento mais comuns?

Abaixo encontram-se apresentados os eventos adversos relacionados com o medicamento mais comuns. Houve outros eventos adversos relacionados com o medicamento, mas esses aconteceram em menos participantes. Alguns participantes poderão ter sofrido mais do que um evento adverso relacionado com o medicamento.

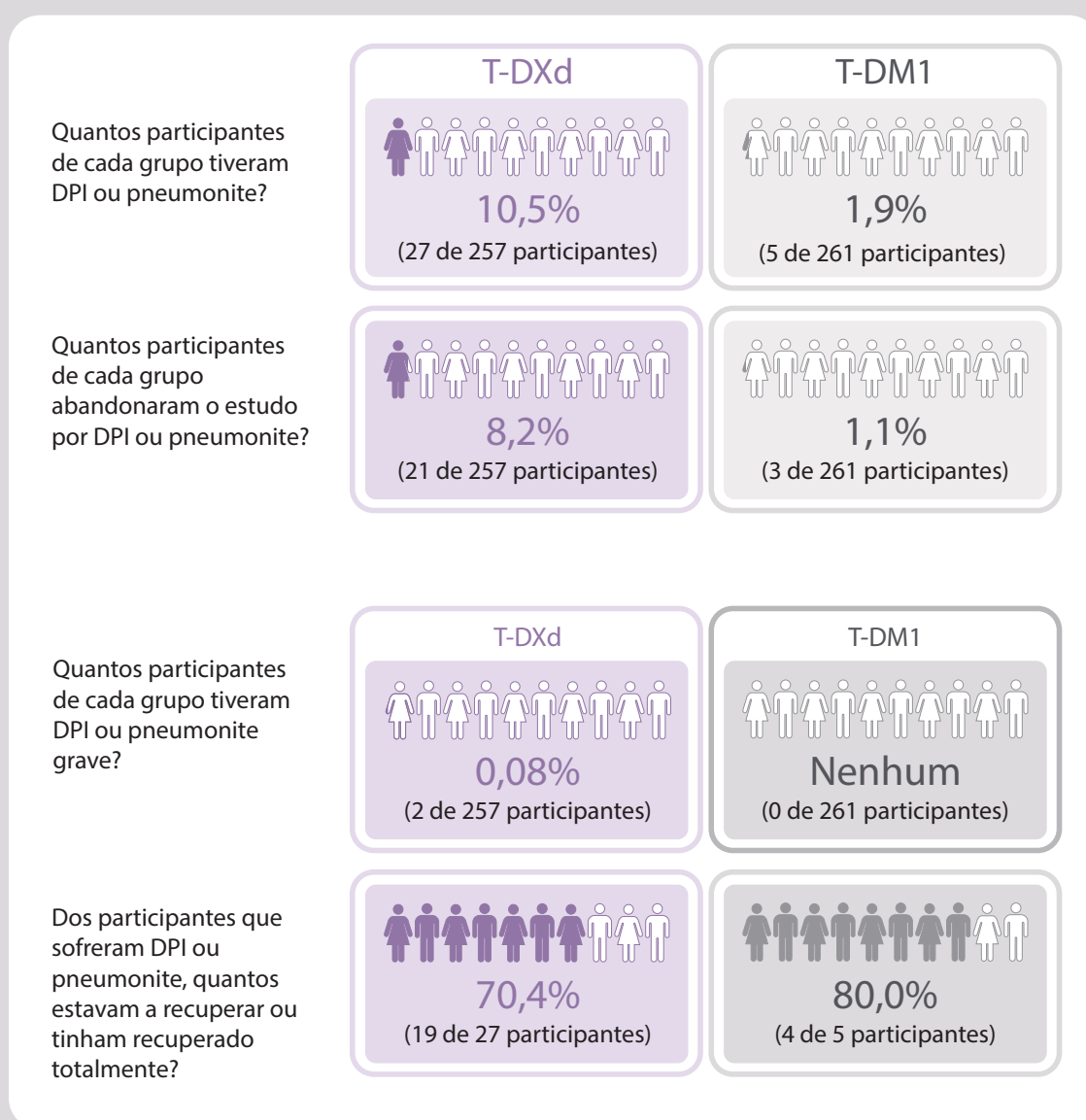


## Que eventos adversos de particular interesse sofreram os participantes?

Neste estudo, os investigadores quiseram analisar se os participantes sofreram os mesmos eventos adversos que tinham ocorrido em investigações prévias sobre o T-DXd. Estes eventos foram denominados “eventos adversos de particular interesse”.

Um evento adverso de particular interesse foi a doença pulmonar intersticial (DPI), que causa cicatrizes nos pulmões. Isto dificulta a respiração e a obtenção de oxigénio suficiente para a corrente sanguínea. A pneumonite foi outro evento adverso de particular interesse e consiste num inchaço ou numa irritação dos pulmões.

Os participantes que apresentassem algum destes sintomas durante o estudo, incluindo febre, tosse ou falta de ar, paravam imediatamente de receber o T-DXd. Se os sintomas fossem moderados ou graves, os participantes paravam de tomar T-DXd permanentemente e começavam a tomar esteroides.



Nenhum dos participantes teve a sua vida em risco nem morreu como consequência de DPI.

## O que significam os resultados?

- OT-DXd reduziu o risco de morte ou agravamento do cancro dos participantes em 72% comparativamente ao T-DM1.
- Houve mais respostas totais ou parciais do cancro em participantes no grupo T-DXd (79,7%) do que em participantes no grupo T-DM1 (34,2%).
- Quando os investigadores analisaram os resultados pela primeira vez, não conseguiram ter a certeza de que o T-DXd ajudasse os participantes a sobreviver mais tempo no geral do que o T-DM1. Contudo, quando analisaram os resultados numa fase mais avançada do estudo, descobriram que o T-DXd ajudava os participantes a sobreviver mais tempo no geral do que o T-DM1. Estes resultados mais recentes foram publicados separadamente e não estão incluídos neste resumo. Pode encontrar uma hiperligação com mais informações sobre os resultados mais recentes no final deste resumo.
- No geral, 10,9% dos participantes que receberam T-DXd sofreram eventos adversos graves relacionados com o medicamento, comparativamente a 6,1% dos que receberam T-DM1.
- O T-DXd poderá aumentar o risco de DPI. Os doentes e os seus médicos devem ter especial atenção a eventuais sinais e sintomas de DPI e falar abertamente sobre os mesmos para que esta doença possa ser detetada e tratada precocemente.
- OT-DXd pode ser uma opção de tratamento para pessoas com cancro da mama avançado HER2 positivo.

## Onde podem os leitores encontrar mais informações?

O título completo da publicação original na revista *New England Journal of Medicine* é: Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer.

Pode ler a publicação original em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115022>

Foi publicado um novo artigo sobre o estudo DESTINY-Breast03 na revista *The Lancet* em janeiro de 2023. Esta publicação contém resultados que não estão incluídos no presente resumo. Esses resultados incluem evidências de que o T-DXd ajudou participantes a sobreviver mais tempo no geral do que o T-DM1.

Pode ler esta publicação em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)02420-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)02420-5/fulltext)

Pode ler mais sobre o estudo DESTINY-Breast03 nos seguintes websites:

- Introduza o número do estudo NCT03529110 no campo de pesquisa "Other terms" em [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).
- Introduza o identificador EudraCT 2018-000222-61 no campo de pesquisa em [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu).

Se foi um dos participantes do estudo e tem dúvidas sobre os resultados do estudo, fale com o médico ou a equipa do seu centro do estudo.

### Agradecimentos

A Daiichi Sankyo e a AstraZeneca gostariam de agradecer aos participantes do estudo clínico e aos seus familiares e cuidadores. Também agradecem aos membros das equipas dos centros do estudo que cuidaram dos participantes no estudo clínico.

### Conflitos de interesses concorrentes e financeiros

O Dr. Javier Cortés revela que recebeu remunerações pessoais por cargos de consultoria e assessoria para a Roche, Celgene, Cellestia, AstraZeneca, Seattle Genetics, Daiichi Sankyo, Erytech, Athenex, Polyphor, Lilly, Merck Sharp & Dohme, GSK, Leuko, Bioasis, Clovis Oncology, Boehringer Ingelheim, Ellipses, HiberCell, BiolInvent, Gemoab, Gilead, Menarini, Zymeworks, Reveal Genomics e Expres2ion Biotechnologies; recebeu honorários da Roche, Novartis, Celgene, Eisai, Pfizer, Samsung Bioepis, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Daiichi Sankyo e AstraZeneca; recebeu financiamento para investigação para a Instituição da Roche, Ariad Pharmaceuticals, AstraZeneca, Baxalta GmbH/Servier Affaires, Bayer Healthcare, Eisai, F.Hoffman-La Roche, Guardant Health, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Piqur Therapeutics, Puma C e Queen Mary University of London; recebeu ações da MedSIR, Nektar Pharmaceuticals e Leuko (relacionadas); recebeu compensações por deslocações, alojamento e outras despesas da Roche, Novartis, Eisai, Pfizer, Daiichi Sankyo, AstraZeneca e Gilead; e refere ainda as seguintes patentes: Combinações farmacêuticas de um inibidor de Pi3k e um agente desestabilizador dos microtúbulos. Javier Cortés Castán, Alejandro Piris Giménez, Violeta Serra Elizalde. WO 2014/199294 A. EMITIDA, Her2 como preditor da resposta a um bloqueio duplo da HER2 na ausência de terapêutica citotóxica. Aleix Prat, Antonio Llombart, Javier Cortés. US 2019/ 0338368 A1. LICENCIADA.

### Conflitos de interesse de escrita médica

O apoio para a escrita médica deste resumo foi financiado pela Daiichi Sankyo e fornecido pelo Center for Information & Study on Clinical Research Participation (CISCRP), uma organização sem fins lucrativos focada na educação e informação do público sobre a participação em investigações clínicas. Samuel Entwisle, PhD, e Matt Chapman do CISCRP forneceram apoio editorial e de escrita médica no desenvolvimento deste resumo.