

Pertuzumabe mais trastuzumabe e docetaxel no câncer de mama metastático

Wanderley Marques Bernardo
Antonio Silvinato de Almeida Filho

DÚVIDA CLÍNICA

Em pacientes com câncer de mama, localmente recorrente não ressecável ou metastático e HER2-positivo, que não receberam anteriormente terapia anti-HER2 ou quimioterapia para doença metastática, o acréscimo de pertuzumabe ao trastuzumabe e docetaxel é eficaz e seguro?

MÉTODOS

IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO E SELEÇÃO

A dúvida clínica foi estruturada a partir dos componentes do Pico (P [Paciente]; I [Intervenção]; C [Controle]; O [Outcome]).

Realizou-se revisão da literatura por meio de pesquisa na base de dados MEDLINE com o uso de uma estratégia de busca: (((Breast Neoplasms and (Receptor, ErbB-2 OR HER2)) and (Antibodies, Monoclonal, Humanized or pertuzumab or trastuzumab) and (Taxoids OR docetaxel))) and Random*. Buscas em outras fontes de pesquisa, assim como busca manual foram realizadas, sem limite de tempo. Os 190 estudos recuperados foram submetidos aos critérios de inclusão e exclusão.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A questão pesquisada e os critérios de inclusão e exclusão foram desenvolvidos usando a estrutura do Pico. Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados fase III dentro dos limites do Pico e disponíveis na língua portuguesa, inglesa e espanhola.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foi selecionado um estudo (follow-up médio de 50 meses) para responder esta questão clínica⁶. Este mesmo estudo teve duas publicações anteriores apresentando análise de resultados interinos^{4,5}. Os estudos (fase II) excluídos estão em referências.

AVALIAÇÃO CRÍTICA E QUALIDADE DOS ESTUDOS

A qualidade metodológica do estudo primário foi avaliada pelo Sistema Grade, que combina a força da recomendação e qualidade da evidência¹.

Introdução

A superexpressão de HER2, encontrada em cerca de 15–20% de todos os cânceres de mama, é um fator prognóstico negativo². Embora o trastuzumabe, significativamente, melhore o prognóstico de câncer de mama HER2-positivo, metade dos pacientes com câncer de mama metastático experimentam progressão da doença dentro de um ano. O pertuzumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que age seletivamente sobre o domínio extracelular de dimerização (subdomínio II) do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) e atua sinergicamente com o trastuzumabe na inibição da progressão tumoral³.

DESCRIÇÃO DO ESTUDO INCLUÍDO

Neste ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado, fase III ^{4,5,6} foram incluídos pacientes (N = 888 - fevereiro de 2008 a julho de 2010) com pelo menos 18 anos de idade portadores de câncer de mama HER2-positivo, localmente recorrente e não ressecável ou metastático. Outros critérios para inclusão foram: fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\geq 50\%$; *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance status (PS) = 0 ou 1 e que tinham recebido não mais do que um tratamento hormonal para doença metastática. Quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante com ou sem trastuzumabe foi permitido. Pacientes com terapia adjuvante ou neoadjuvante prévia precisavam ter um intervalo livre de doença de pelo menos 12 meses antes da inclusão no estudo. Foram excluídos pacientes com metástase do sistema nervoso central; FEVE inferior a 50% durante ou após uma terapia anterior com trastuzumabe; se tivessem recebido outra terapia anticâncer (com exceção de um esquema hormonal anterior) ou com exposição acumulada $> 360 \text{ mg/m}^2$ de área de superfície corporal de doxorubicina ou seu equivalente.

A randomização foi estratificada por tratamento prévio (terapia de novo ou terapia adjuvante/neoadjuvante prévia) e região geográfica (Europa, América do Norte, América do Sul e Ásia).

Os dados demográficos foram bem equilibrados e aproximadamente metade dos pacientes em

cada braço de tratamento tinha recebido terapia adjuvante ou neoadjuvante prévia [192 pacientes (47,3%) no braço tratado com placebo vs. 184 pacientes (45,8%) no braço tratado com pertuzumabe]. Para a análise da sobrevida global final determinou-se que o estudo teria um poder de 80% para detectar uma melhora de 33% no grupo pertuzumabe (*hazard ratio* [HR] para morte por qualquer causa 0,75), após a ocorrência de 385 mortes.

O tempo de seguimento médio foi de 50 meses para sobrevida global, sobrevida livre de progressão e segurança (avaliada pelo investigador) e duração da resposta avaliada por investigador independente. A análise da sobrevida global foi por intenção de tratamento (ITT), portanto os dados dos pacientes com crossover foram analisados no grupo controle (11,8% do grupo controle migraram para o pertuzumabe). Os dados de segurança pós-crossover foram analisados separadamente.

Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber placebo mais trastuzumabe e docetaxel ou pertuzumabe mais trastuzumabe e docetaxel.

Todos os pacientes receberam 75 mg de docetaxel / m² por via intravenosa (IV) no dia 2 do ciclo 1 e no dia 1 dos ciclos restantes, assim como, todos receberam trastuzumabe na dose de 8 mg/kg de peso corporal IV no dia 2 do ciclo 1 e 6 mg/kg IV no dia 1 dos ciclos restantes. A dose de docetaxel poderia ser escalonada até 100 mg/m² a critério do investigador se a dose inicial fosse bem tolerada. Além disso, as pacientes foram randomizadas para pertuzumabe 840 mg IV no dia 1 do ciclo 1 e 420 mg IV no dia 1 dos ciclos restantes, ou para placebo.

O pertuzumabe, trastuzumabe e placebo foram administrados até a progressão da doença ou a ocorrência de efeitos tóxicos incontroláveis. Não foi autorizado reduções nas doses.

O desfecho primário avaliado foi a sobrevida livre de progressão (SLP) de acordo com avaliação de um comitê de revisão independente e definido como o tempo desde a data de randomização até a data da progressão da doença ou óbito (por qualquer causa), se ocorrer óbito dentro de 18 semanas da última avaliação tumoral. Os desfechos secundários de eficácia foram sobrevida global (SG), SLP (avaliação do investigador), taxa de resposta objetiva (TRO), duração de resposta e tempo até a progressão dos sintomas de acordo com o questionário FACT B QoL.

RESULTADOS

O número necessário para tratar foi calculado usando a fórmula:

$NNT = 1 / \{ [Sc^{(t)}]^{HR} - Sc^{(t)} \}$ em que $Sc^{(t)}$ é a sobrevida no grupo controle em um determinado tempo t . O evento sobrevida livre de progressão, avaliado pelo investigador, em análise por ITT, ocorreu em 284 dos 402 pacientes (70,6%) no grupo pertuzumabe e 320 dos 406 pacientes (78,8%) no grupo controle, em seguimento médio de 25 meses (HR = 0,68; IC95% 0,58 a 0,80; $p < 0,001$).

A sobrevida livre de progressão mediana (avaliada pelo investigador) foi 6,3 meses mais longa no grupo pertuzumabe do que no grupo placebo (18,7 vs 12,4)⁶. O número de pacientes necessário a ser tratado (NNT) para que um paciente sobreviva livre de progressão 6,3 meses mais que o grupo controle é de 8 (IC95% 6 a 13). Não existe diferença significativa no resultado, com análise feita por investigador independente⁴.

Houve menos mortes no grupo pertuzumabe do que no grupo placebo (168 vs 221; 41% vs 54,4%; HR = 0,68, IC95% 0,56 a 0,84; $p < 0,001$).

A sobrevida global mediana (tempo ao fim do qual 50% dos indivíduos que receberam determinado tratamento atingem o evento de interesse) foi de 56,5 meses (IC95% 49,3 a Não atingida) no grupo pertuzumabe e 40,8 meses (IC95% 35,8 a 48,3) no grupo controle, com uma diferença de 15,7 meses⁶. O número de pacientes necessário a ser tratado (NNT) para que um paciente sobreviva 15,7 meses mais que o grupo controle é de 8 (IC95% 5 a 17).

Um avaliador independente confirmou a resposta parcial ou completa (resposta objetiva) em 275 pacientes ($N^* = 343$) no grupo pertuzumabe e 233 ($N^* = 336$) no grupo placebo, até o tempo da análise primária (maio de 2011)⁴; NNT = 9; IC95% 6 a 23. Este N^* representa o número de pacientes com doença mensurável no início do estudo. A duração da resposta mediana foi mais longa (7,7 meses) no grupo pertuzumabe (20,2 vs 12,5 meses).

A maioria dos eventos adversos foi de grau 1 ou 2 e ocorreu durante a administração de docetaxel. A segurança cardíaca foi mantida ao longo do estudo, embora a taxa de disfunção ventricular esquerda fosse ligeiramente inferior no grupo pertuzumab do que no grupo de placebo (6,6% vs 8,6%).

SÍNTESE DA EVIDENCIA

GRADE: 1A/ forte recomendação, evidência de alta qualidade

Em pacientes com câncer de mama, localmente recorrente não ressecável ou metastático e HER2-positivo, que não receberam anteriormente terapia anti-HER2 ou quimioterapia para doença metastática, o acréscimo de pertuzumabe ao trastuzumabe e docetaxel:

Aumentou a sobrevida livre de progressão mediana em 6,3 meses (18,7 vs 12,4). O número de pacientes necessário a ser tratado (NNT) para que um paciente sobreviva livre de progressão esses 6,3 meses a mais é de 8 (IC95% 6 a 13).

Aumentou a sobrevida global mediana em 15,7 meses. O número de pacientes necessário a ser tratado (NNT) para que um paciente sobreviva esses 15,7 meses a mais é de 8 (IC95% 5 a 17).

Aumentou a resposta parcial ou completa em 11%, NNT = 9 (6 a 23).

Aumentou duração da resposta mediana em 7,7 meses (20,2 vs 12,5 meses).

Maio de 2015

Referências

1. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest* 2006; 129(1):174-81. PMID: 16424429.
2. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist* 2009;14(4):320-68. PMID: 19346299.
3. Jhaveri K, Esteva FJ. Pertuzumab in the treatment of HER2+ breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12(4):591-8. PMID: 24717573.
4. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012 12;366(2):109-19. PMID: 22149875.
5. Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013; 14(6):461-71. PMID: 23602601.
6. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015 19; 372(8):724-34. PMID: 25693012.

ESTUDOS EXCLUÍDOS (Estudos Fase II)

1. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):25-32. PMID: 22153890.
2. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013 Sep;24(9):2278-84. PMID: 23704196.