

## Conversaciones sobre el cáncer de mama RH positivo/HER2 negativo en el panorama terapéutico en expansión de los inhibidores de CDK4/6

Use these slide notes translated in Spanish to follow along with the associated downloadable slideset providing an overview of CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2- breast cancer from early stage through metastatic disease.

<https://clinicaloptions.com/activities/oncology/cdk46-inhibitors-in-hrher2-breast-cancer/20321-36246>

*Translation reviewed by:*

**Cristina Saura, MD, PhD**

Medical Oncologist

Vall d'Hebron University Hospital

Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO)

Barcelona, Spain

### Diapositiva 7

#### Definición de CM RH positivo/HER2 negativo localizado de alto riesgo

*Dra. Sara Hurvitz:*

Cuando en la práctica clínica evaluamos a una paciente con cáncer de mama en estadio inicial con receptores hormonales positivos para determinar su riesgo de recidiva, empleamos factores clínicos como el tamaño del tumor, la afectación ganglionar y el grado tumoral. Un tumor de mayor grado se asocia a un riesgo más alto de recidiva. Se ha demostrado que estos factores de riesgo clínicos mejoran la precisión pronóstica de las firmas de expresión génica.

Sabemos además, que una mayor tasa de proliferación de Ki-67 también se asocia al grado y los niveles más bajos de receptores de estrógeno, y también incrementa el riesgo de recidiva. También sabemos que el fracaso del tratamiento endocrino preoperatorio para suprimir Ki-67 predice un mal resultado con el tratamiento endocrino adyuvante, basado en estudios realizados ahora hace más de una década. Los tumores HER2 *enriched*, luminales B o basales, tienden a tener una mayor expresión de Ki-67 y pérdida del receptor de progesterona, y son considerados de alto riesgo en estadios tempranos. Por último, la resistencia al tratamiento endocrino es una característica clave de los tumores de alto riesgo RH+/HER2- en aquellos tumores que recidivan a los 2-5 años tras el diagnóstico.

### Diapositiva 8

#### Directrices ASCO 2022: Biomarcadores para tratamiento endocrino y quimioterapia adyuvante para CM HR+/HER2- precoz

*Dra. Sara Hurvitz:*

Las directrices ASCO 2022 nos ayudan a entender cómo emplear los biomarcadores a la hora de tomar decisiones en lo que se refiere a tratamiento endocrino adyuvante y quimioterapia para el cáncer de mama HR+/HER2-. En el caso de pacientes premenopáusicas y sin afectación ganglionar, podemos utilizar el test Oncotype DX para ayudarnos a determinar si una paciente se puede o no beneficiar de la quimioterapia además del tratamiento endocrino.

En el caso de pacientes premenopáusicas y con afectación ganglionar, no hay pruebas suficientes que respalden el uso del recurrence score de Oncotype para ayudar a predecir el beneficio de la quimioterapia. De hecho, según el estudio RxPONDER, parece que todos los subgrupos de pacientes premenopáusicas y con ganglios positivos se beneficiaron de la quimioterapia. Hay muchas preguntas sin respuesta, entre ellas, ¿qué parte del beneficio de la quimioterapia se debe a la supresión ovárica? Es de esperar que algunas de estas cuestiones se aborden en estudios que están en curso.

En el caso de las mujeres posmenopáusicas sin afectación ganglionar, hay una serie de tests que presentan una gran capacidad pronóstica. El test Oncotype DX cuenta con el mayor nivel de evidencia a la hora de ayudarnos a

definir si una paciente se beneficiaría o no de la quimioterapia. En el caso de las mujeres posmenopáusicas con afectación ganglionar entre 1-3 ganglios, el estudio RxPONDER nos mostró cómo seleccionar a las mujeres que se beneficiarían de la quimioterapia. En el caso de pacientes cuyo riesgo se situaba en el nivel intermedio-bajo, la quimioterapia no parecía ser realmente beneficiosa. Sin embargo, para aquellas mujeres con 4 ganglios o más afectados por el cáncer, el tratamiento estándar es la quimioterapia ya que todavía no disponemos de una prueba genómica o un biomarcador que ayude a determinar quién no se beneficiaría de recibirla.

La tecnología de cribado que utilizamos actualmente para solicitar plataformas génicas puede pasar por alto a algunas pacientes; por ejemplo, una paciente con un tumor lobulillar de bajo grado, localmente avanzado y con Ki-67 bajo. No está del todo claro si la quimioterapia será beneficiosa para esta paciente, pero tampoco tenemos herramientas que determinen que podemos omitir la quimioterapia con seguridad. Por lo tanto, a menudo es mejor explicarlo a las pacientes en esta situación y considerar la quimioterapia para ellas.

## **Diapositiva 9**

### **Directrices de la NCCN 2024 en el uso de biomarcadores para guiar la toma de decisiones adyuvantes en el CM temprano**

*Dra. Sara Hurvitz:*

Las directrices de la NCCN se actualizan anualmente y pueden brindar información relevante acerca del uso de biomarcadores para nuestras pacientes con CM temprano. Esta diapositiva resume las plataformas génicas disponibles que se pueden usar para definir el pronóstico de nuestras pacientes con enfermedad RE+ y HER2- con afectación ganglionar linfática o sin ella. Los resultados que respaldan la capacidad predictiva del beneficio de quimioterapia de la mayoría de estos tests son limitadas, salvo en el caso de Oncotype DX, en la que el estudio se diseñó para aleatorizar prospectivamente a pacientes con una determinada estratificación de riesgo para establecer si recibirían quimioterapia o no. Estos datos proporcionaron una evidencia de nivel 1 para este test.

## **Diapositiva 12**

### **Caso de paciente 1: Mujer con CLI grado 2 y 4 ganglios positivos**

*Dra. Joyce O'Shaughnessy:*

Se trata de una mujer posmenopáusica de 58 años que presenta una masa en la mama derecha de 5 cm con sospecha de un ganglio afecto. La biopsia inicial de mama muestra un cáncer lobulillar invasivo, grado 2 con RE 80 %, RP 30 %, HER2- por inmunohistoquímica. La aspiración con aguja fina de la adenopatía axilar derecha palpable fue positiva para adenocarcinoma. El estudio genético de línea germinal de *BRCA* fue negativo. Se le administra quimioterapia neoadyuvante esquema ciclofosfamida- docetaxel por 6 ciclos y, a continuación, se somete a una mastectomía bilateral, que revela un cáncer lobulillar invasivo de 3 cm con un efecto mínimo de la quimioterapia y con 4 de 15 ganglios afectados. Tras la cirugía vuelve a la consulta para valorar los próximos pasos en su tratamiento.

## **Diapositiva 13**

### **Caso de paciente 2: Mujer con CDI de grado 2 y 1 afectación ganglionar**

*Dra. Joyce O'Shaughnessy:*

Esta paciente presenta un cáncer de mama ductal invasivo de grado 2 con 1 ganglio afecto. Tiene 42 años y un cáncer de mama derecho de grado 2, post tumorectomía y exéresis de ganglio centinela. La anatomía patológica fue positiva para un carcinoma ductal infiltrante de 3,2 cm, grado 2 RE 95 %, RP 50 %, HER2 1+ por IHQ, FISH negativo y un Ki-67 de 35 %. Tiene 1 de 3 ganglios linfáticos afectados con células tumorales aisladas. El estudio de *BRCA* en línea germinal fue negativo. Recibe 6 sesiones de quimioterapia adyuvante tras la cirugía esquema TC, tratamiento con radioterapia, y está lista tras ello para comenzar su tratamiento endocrino. En resumen, se trata de una paciente con un T2 N0 con células tumorales aisladas, grado 2, RE y RP positivos y Ki-67 alto, que ha recibido quimioterapia adyuvante.

## Diapositiva 14

### Algoritmo de evaluación del riesgo para la selección del tratamiento adyuvante sistémico en el CM precoz

*Dra. Sara Hurvitz:*

Estos casos ilustran algunos buenos argumentos de debate. Al pensar en cómo individualizar el tratamiento cuando se tiene una paciente con cáncer de mama en estadio temprano que es RH+ que se considera de alto riesgo de recidiva —ya sea por el tamaño del tumor, el estado ganglionar u otros factores— y suponiendo que la paciente no tiene una alta comorbilidad o no es muy, muy frágil, hay que considerar cómo es su riesgo de recidiva después de haber terminado la quimioterapia.

Si una paciente sigue siendo de alto riesgo después de la quimioterapia, abemaciclib con tratamiento endocrino es un medicamento a nuestra disposición en la actualidad, y comentaremos los datos del estudio monarchE que respaldan su uso. Por supuesto, las pacientes con mutaciones de *BRCA* en la estirpe germinal pueden recibir ahora inhibidores de PARP si se considera que presentan un riesgo muy alto después de la quimioterapia. Si no se consideran de alto riesgo, sin duda una de las opciones es el tratamiento endocrino con un solo agente.

## Diapositiva 15

### Poblaciones de ensayo monarchE y NATALEE

*Dra. Sara Hurvitz:*

Creo que esto se mostró, por primera vez, en la presentación original del estudio NATALEE por el doctor Slamon, en la que se exploraban las diferencias del estudio NATALEE con ribociclib y el estudio monarchE con abemaciclib. Se destacó quién cumplía los requisitos para cada uno de estos estudios a partir del estadio de su tumor. Por tanto, ninguno de los dos estudios incluyó pacientes con tumores en estadio IA o IB, excepto el estudio monarchE, que admitió pacientes con una afectación ganglionar microscópica T1 con grado 3 ó Ki-67  $\geq 20\%$ . En el caso de los tumores en estadio IIA sin afectación ganglionar, el estudio NATALEE admitió a aquellas con grado 3 ó grado 2 y Ki-67  $\geq 20\%$  o resultado en una plataforma genómica de alto riesgo. El estudio NATALEE también admitió a aquellas pacientes con enfermedad en estadio IIA si eran N1. Sin embargo, el estudio monarchE solo permitió la inclusión de pacientes con tumores estadio IIA T1N1 con grado 3 y Ki-67  $\geq 20\%$ . Hubo más pacientes aptas para el estudio NATALEE con ribociclib que presentaban enfermedad sin afectación ganglionar que para el estudio monarchE con abemaciclib, que se restringió a mujeres con cáncer de mama y con afectación ganglionar.

En ambos estudios se permitió la inclusión de mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. Si conseguimos que se apruebe el ribociclib en un futuro próximo, además de la aprobación actual de abemaciclib, tendremos que considerar factores como el acceso, el impacto económico, el riesgo de las pacientes, la eficacia a largo plazo de los estudios y los criterios de inclusión, así como la forma en que aplicamos los datos para nuestra práctica clínica basada en el diseño de cada ensayo clínico.

Es muy importante, ahora que disponemos también de olaparib, que todos intentemos examinar a tantas pacientes como se posible en busca de alteraciones genéticas en la estirpe germinal —que incluyen *BRCA* e incluso *PALB2*— para asegurarnos de haber identificado a las pacientes que serían aptas para el tratamiento con un inhibidor de PARP.

## Diapositiva 16

### monarchE: abemaciclib adyuvante + TE de alto riesgo, CM precoz RH+/HER2- sin afectación ganglionar

*Dra. Sara Hurvitz:*

Primero, consideremos los datos de monarchE que evalúan abemaciclib en el contexto adyuvante, con 2 años de abemaciclib más tratamiento endocrino frente a tratamiento endocrino exclusivamente. Ahora disponemos de un seguimiento a más largo plazo de este estudio.

### Diapositiva 17

#### **monarchE: Supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI) a 5 años en la población por intención de tratar**

*Dra. Sara Hurvitz:*

Es alentador comprobar que, tras los primeros 24 meses, las curvas SLEI se siguieron separando bien. No se volvieron a unir, y la diferencia absoluta a los 5 años fue del 7,6 % a favor de abemaciclib en pacientes con enfermedad de alto riesgo y afectación ganglionar.

### Diapositiva 18

#### **monarchE: Supervivencia libre de recidiva a distancia (SLRD) a 5 años en la población por intención de tratar**

*Dra. Sara Hurvitz:*

La supervivencia sin recidiva a distancia mostrada aquí también mejoró significativamente, con una diferencia absoluta del 6,7 % y un cociente de riesgo de 0,68. Se sigue observando una separación continua de las curvas SLRD, incluso después de que las pacientes hayan dejado el tratamiento durante 2 años.

### Diapositiva 19

No notes

### Diapositiva 20

#### **NATALEE: ribociclib adyuvante + TE en CMprecoz RH+/HER2- de riesgo intermedio a alto**

*Dra. Sara Hurvitz:*

Los datos del estudio NATALEE que evalúan ribociclib son menos concluyentes, con un elevado porcentaje de pacientes que todavía están recibiendo tratamiento. Recuerde que las pacientes recibieron ribociclib durante 3 años en este ensayo clínico y que también se incluyeron pacientes con enfermedad de menor riesgo (que comprenden algunos subgrupos sin afectación ganglionar). Por lo tanto, esperamos que se produzcan eventos durante un período de tiempo más largo en este ensayo y seguiremos observando eventos durante el seguimiento a largo plazo.

### Diapositiva 21

#### **NATALEE: Supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI) (Análisis final)**

*Dra. Sara Hurvitz:*

Al observar estas curvas de Kaplan-Meier, no hay tanta separación entre las 2 curvas, pero se trata de un seguimiento a más corto plazo. En cualquier caso, se cumplió el objetivo principal del estudio, con una mejoría significativa de la SLEI al añadir el ribociclib un beneficio absoluto en la SLEI del 3,3 % a los 3 años a la TE, que es similar a lo que vimos en el estudio monarchE con ese seguimiento.

Así que seguiremos viendo cómo evolucionan estos datos a medida que las pacientes concluyan el tratamiento con ribociclib.

### Diapositiva 22

#### **NATALEE: Supervivencia libre de recidiva a distancia (SLRD) (Análisis final)**

*Dra. Sara Hurvitz:*

Si nos fijamos en la supervivencia libre de enfermedad a distancia, hay una separación similar a favor de ribociclib, con un beneficio absoluto del 2,2 %. Ninguno de los estudios ha demostrado todavía un beneficio significativo en la supervivencia global. Insisto en que las pacientes incluidas en el estudio NATALEE podrían presentar una

enfermedad con mejor pronóstico basal, por lo que demostrar un beneficio en la supervivencia global llevará muchísimos años. Mientras tanto, se ha detectado una mejora numérica respecto a la SG a favor de ribociclib, similar a lo que hemos visto con monarchE.

### **Diapositiva 23**

No notes

### **Diapositiva 24**

#### **Herramienta interactiva de apoyo a la toma de decisiones de CCO para CM precoz HER2-**

*Dra. Sara Hurvitz:*

Hay disponible una herramienta interactiva virtual de apoyo a la toma de decisiones de Clinical Care Options. Se introducen algunos datos de la paciente, como el estado de los receptores hormonales, el tipo de cáncer de mama que padece, si tiene o no una variante patológica de estirpe germinal, si cumple los criterios de alto riesgo del ensayo monarchE y qué tratamiento adyuvante se prevé aplicar. A continuación, la herramienta proporciona una recomendación de 5 expertos diferentes sobre el tratamiento que ellos administrarían.

Creo que este tipo de herramienta es útil para comprobar lo que uno piensa cuando se enfrenta a una paciente que presenta datos confusos. Nos encontramos ante muchas situaciones en las que carecemos de evidencia. Por eso, una herramienta de apoyo a la decisión como esta a veces nos puede dar la tranquilidad de pensar que estamos haciendo el mejor uso posible de los datos disponibles.

### **Diapositiva 25**

#### **Ensayos aleatorizados fase III en curso con inhibidores de CDK4/6 en el CM precoz RH+/HER2-**

*Dra. Sara Hurvitz:*

Hay varios estudios aleatorizados en curso donde se siguen planteando algunas de estas preguntas sin respuesta. ADAPTlate es un ensayo clínico a gran escala dirigido a mujeres pre y posmenopáusicas para las que han transcurrido 6 años desde el diagnóstico primario de cáncer de mama RH+/HER2- y que han completado su tratamiento inicial pero que aún se consideran de alto riesgo de recidiva por factores genómicos o clínicos, o son de riesgo intermedio por características clínicas. Se aleatoriza a las pacientes para que se les administre abemaciclib junto con tratamiento endocrino o tratamiento endocrino exclusivamente. Este estudio nos ayudará a entender qué hacer en nuestra práctica clínica con las pacientes que han sido tratadas durante 4, 5, 6 años antes de la aprobación de abemaciclib para determinar si resulta beneficioso utilizar un inhibidor de CDK4/6 con posterioridad.

El estudio POETIC-A evalúa a mujeres posmenopáusicas que reciben tratamiento con IA antes de la cirugía y aleatoriza a estas pacientes en función de su respuesta en lo relativo a Ki-67. En el caso de las pacientes cuyo Ki-67 se mantiene en el 8 % o superior, después de al menos 2 semanas de tratamiento con IA antes de la cirugía, se aleatorizan para que se les administre abemaciclib junto con tratamiento endocrino o tratamiento endocrino exclusivamente.

### **Diapositiva 26**

#### **Ensayos aleatorizados fase III en curso con inhibidores de CDK4/6 en CM precoz HR+/HER2-**

*Dra. Sara Hurvitz:*

El estudio POLAR evalúa a pacientes con CM precoz HR+/HER2- que presentan recidivas locales o regionales para comparar el tratamiento con palbociclib junto con TE frente a TE exclusivamente. Otra pregunta que permanece sin respuesta es cómo tratar a estas pacientes.

El estudio ADAPTcycle se centra en pacientes con enfermedad de riesgo intermedio y plantea la pregunta siguiente: ¿podemos omitir la quimioterapia y emplear en su lugar un inhibidor CDK4/6 junto con TE? En mi opinión, esta es la siguiente gran pregunta.

## Diapositiva 27

### Abstracts de interés presentados en ASCO 2024 en CM precoz HR+/HER2-

Los abstracts de interés de ASCO 2024 incluyeron un análisis del subgrupo de pacientes sin afectación ganglionar del ensayo NATALEE, que contemplaba los criterios de valoración de la eficacia en estas pacientes y mostraba que el beneficio parece ir de la mano del beneficio en la población general. Esto subraya que, si se aprueba este agente, sería apropiado usarlo con las pacientes que hubieran cumplido los criterios de inclusión del estudio NATALEE en caso de enfermedad sin afectación ganglionar.

Se presentaron también algunos datos interesantes de estudio monarchE que evalúan la detección de ADNtc. A muchos les preocupaba que el ADNtc no fuera detectable en este estadio inicial. No obstante, en el caso de una enfermedad de tan alto riesgo, este puede resultar un marcador útil y, en última instancia, ser predictivo algún día.

El estudio GEICAM evaluó los valores de Ki-67 y Oncotype en el tratamiento neoadyuvante con abemaciclib en el estudio CARABELA. Por último, el ensayo de la plataforma I-SPY2 nos aporta una gran cantidad de datos interesantes. Este análisis se centraba en amcenestrant y abemaciclib en pacientes con cáncer de mama RH+.

## Diapositiva 30

### Caso de paciente 3: CMM después de TE adyuvante

*Dra. Joyce O'Shaughnessy:*

Se trata de una mujer de 62 años diagnosticada inicialmente con cáncer de mama en estadio IIA RE+/HER2- hace 7 años. Se sometió a cirugía, TC x 4 adyuvante y completó 5 años de letrozol adyuvante hace 2 años. Ha estado sin tratamiento durante 2 años. Ahora presenta dolor de espalda persistente y toma ibuprofeno. El diagnóstico por imagen muestra lesiones óseas generalizadas compatibles con cáncer de mama metastásico, así como una adenopatía supraclavicular. Las pruebas analíticas son normales, excepto por una elevación de la fosfatasa alcalina. La biopsia ganglionar de la zona supraclavicular confirma un cáncer de mama metastásico, RE+/HER2 1+. La evaluación del ADNtc destaca por la ausencia de una mutación de *ESR1* o *PIK3CA*.

## Diapositiva 31

### Caso de paciente 4: Progresión de CM precoz de alto riesgo a CMM

*Dra. Joyce O'Shaughnessy:*

Nuestro siguiente caso es una mujer posmenopáusica de 57 años con antecedentes de afectación ganglionar de alto riesgo, RE+/HER2- diagnosticada en 2021. Fue operada, recibió quimioterapia adyuvante, radioterapia adyuvante y se le empezó a administrar letrozol. Comenzó a recibir abemaciclib adyuvante, pero rechazó completar el tratamiento y lo dejó a principios de 2022, tan solo después de 6 meses de recibir abemaciclib. En primavera de 2024, 2 años después, se presenta con fatiga gradual y pérdida de peso. En el diagnóstico por imagen destacan hallazgos compatibles con cáncer de mama metastásico con diseminación ósea, en ganglios linfáticos mediastínicos y 2 lesiones hepáticas. La biopsia hepática confirma un CMM RE 50 %, RP 30 %, HER2 1+. La evaluación del ADNtc muestra una mutación de *ESR1* y una mutación de *PIK3CA*. Las analíticas son normales. A pesar de los síntomas, sigue trabajando a jornada completa y pasea a su perro a diario.

## Diapositiva 32

### Algoritmo de evaluación del riesgo para guiar la selección del tratamiento sistémico 1L en el CMM RH+/HER2-

*Dra. Erica Mayer:*

Al considerar a estas pacientes, repasemos primero nuestro algoritmo para seleccionar el tratamiento de primera línea. Tenemos que pensar en algunas decisiones diferentes para nuestras pacientes con un nuevo diagnóstico de enfermedad metastásica. ¿Son sintomáticos o no? ¿Están en crisis visceral o no? ¿Son frágiles o presentan otras comorbilidades? Suponiendo que no cumplan ninguno de estos criterios, y suponiendo que no presenten una mutación germinal en *BRCA*, la gran mayoría de las pacientes deberían recibir un tratamiento endocrino de primera línea con un inhibidor CDK4/6.

Si se detecta una mutación de *BRCA*, disponemos de la opción de un inhibidor de PARP en nuestro kit de herramientas de tratamientos sistémicos. Si se cree que una paciente presenta alguna forma de crisis visceral, podemos considerar la quimioterapia de primera línea para dicha paciente. No obstante, esto es algo poco frecuente en la práctica clínica e incluso para estas pacientes la quimioterapia puede no ser la elección correcta.

En el caso de pacientes con comorbilidades, frágiles o de edad avanzada, podemos ofrecer un tratamiento endocrino como único agente. También es una opción válida para alguien que presenta una enfermedad de muy bajo volumen cuando se le diagnostica enfermedad metastásica. Me gustaría destacar que, independientemente de ello, nuestra opción principal para la mayoría de las pacientes es el tratamiento endocrino de primera línea combinado con un inhibidor de CDK4/6.

## Diapositiva 33

### Resumen de datos para combinaciones de primera línea de inhibidores CDK4/6 y TE en cáncer de mama RH+/HER2-: SLP y SG

*Dra. Erica Mayer:*

Esta diapositiva refleja una enorme cantidad de datos que nos han permitido disfrutar de los beneficios de los inhibidores de CDK4/6 para la enfermedad avanzada. Estos son los 5 ensayos fase III de primera línea que definieron la función de nuestros 3 principales inhibidores de CDK4/6 en el contexto metastásico de primera línea: palbociclib, ribociclib y abemaciclib.

Todos los ensayos tenían un diseño bastante similar, en el sentido de que se asignó a las pacientes de forma aleatoria un tratamiento de base solo o un tratamiento endocrino con la adición del inhibidor CDK4/6. En su mayor parte, con la excepción de MONALEESA-7 —que incluyó a pacientes premenopáusicas—, estos ensayos incluyeron a pacientes posmenopáusicas.

Los primeros datos que vimos de estos estudios fueron los de supervivencia libre de progresión. Lo que siempre nos ha llamado la atención es lo similares que son los cocientes de riesgo: todos están en torno a 0,55. Estos son los datos que llevaron a que se aprobara el uso inicial de estos agentes —palbociclib en 2015 y ribo y abema en 2017— y condujeron a su uso generalizado.

Cuando aparecieron estos datos, creo que muchos de nosotros considerábamos que estos agentes eran bastante similares. Todos ellos obtuvieron resultados similares, y quizás debido a que palbociclib fue el primero en aprobarse, creo que para muchos de nosotros esa era la selección preferida que utilizábamos, usando algo menos el ribociclib y el abemaciclib.

Sin embargo, esto cambió cuando empezamos a ver los datos concluyentes de todos los estudios sobre los inhibidores de CDK4/6. Y como se puede ver resaltado en el recuadro para ribociclib, hay resultados positivos de supervivencia global, con cocientes de riesgo estadísticamente significativos de manera uniforme en todos los ensayos MONALEESA, y de manera bastante uniforme alrededor de 12 meses más o menos de mejora en la supervivencia global para las pacientes a las que se administró ribociclib frente a aquellas que no lo recibieron. A partir de estos datos, se produjo un cambio bastante drástico en nuestros patrones de práctica clínica, que pasaron de palbociclib a ribociclib.

Lamentablemente, los datos de PALOMA-2 no mostraron diferencias en la supervivencia global entre los dos grupos. Y se pueden debatir algunos de los argumentos fuertes y débiles de ese ensayo. Aun así, los datos son los datos, y eso creo que ha provocado algunos cambios en los patrones de práctica.

El análisis final de supervivencia global de MONARCH-3, que fue el estudio de abemaciclib de primera línea, no alcanzó significación estadística. Sin embargo, hubo una mejora numérica muy similar en la supervivencia global a la que observamos con ribociclib.

A partir de estos datos, muchos de nosotros hemos abandonado el palbociclib, y podríamos plantear ribociclib como nuestra opción preferida de primera línea en las pacientes que no presenten contraindicación, mientras que abemaciclib también nos parece una opción atractiva.

### **Diapositiva 34**

#### **Ensayos adicionales fase II/III de combinaciones de primera línea con inhibidores CDK4/6 y TE en cáncer de mama RH+/HER2-**

*Dra. Erica Mayer:*

Esta diapositiva enumera otros ensayos importantes con inhibidores de CDK4/6 que se deben tener en cuenta.

### **Diapositiva 35**

*Dra. Erica Mayer:*

Un ensayo muy sugerente es el RIGHT Choice. Se trataba de un ensayo de fase II en el que se incluyó específicamente a pacientes que se determinó que sufrían una crisis visceral o presentaban una enfermedad agresiva. Estas presentaban afectación orgánica y valores alterados en sus analíticas. Este es el tipo de paciente a la que quizá le convenga administrar quimioterapia en primer lugar.

En este ensayo, se aleatorizó a las pacientes para que recibieran ribociclib con tratamiento endocrino frente a quimioterapia doble a elección del investigador.

### **Diapositiva 36**

*Dra. Erica Mayer:*

Curiosamente, se duplicó la mediana de supervivencia libre de progresión con ribociclib junto con TE frente a quimioterapia, con un cociente de riesgo de 0,54. Se trata de datos realmente importantes que respaldan lo que muchos de nosotros hemos empezado a hacer en la práctica clínica. Esto es, empezar con un inhibidor CDK4/6 más TE incluso en el caso de pacientes que presenten algunos síntomas o afectación orgánica.

### **Diapositiva 37**

No notes

### **Diapositiva 38**

*Dra. Erica Mayer:*

Otro estudio muy revelador e importante que llegó de los Países Bajos el año pasado es el ensayo SONIA. En este, las pacientes a las que se administraba IA en el contexto de primera línea se aleatorizaron para recibir el inhibidor CDK4/6 inmediato o el inhibidor CDK4/6 retardado. Se aleatorizó a las pacientes a recibir un inhibidor de la aromatasa no esteroideo (IANE) combinado con un inhibidor CDK4/6 frente a IANE exclusivamente en primera línea. Y en el siguiente paso, se cambió el planteamiento y las pacientes pasaron a recibir fulvestrant frente a fulvestrant con inhibidor de CDK4/6, respectivamente.

### Diapositiva 39

*Dra. Erica Mayer:*

El ensayo SONIA informó sobre la SLP2 —desde la aleatorización hasta la segunda progresión— y mostró una mediana de SLP2 similar, lo que sugiere que recibir un inhibidor CDK4/6 en segunda línea podría compensar no haberlo recibido en primera línea. No hubo diferencias en la supervivencia global entre los grupos.

En el caso de las pacientes de edad avanzada o más delicadas, es razonable considerar un inhibidor de la aromatasa exclusivamente en primera línea y, posteriormente, reservar la combinación con un inhibidor CDK4/6 como opción de segunda línea. No hemos adoptado necesariamente esto en nuestra práctica, sobre todo porque creo que hay ciertos factores de la monoterapia con fulvestrant de los que dudamos y hay otros agentes que nos gustaría emparejar con fulvestrant en el entorno de segunda línea. Pero creo que es una buena opción para determinadas pacientes.

El estudio PARSIFAL-LONG fue una continuación de un estudio anterior que aleatorizaba palbociclib y fulvestrant frente a palbociclib y letrozol. Y los autores de este estudio crearon una forma de seguir a largo plazo la supervivencia global de las pacientes. La mediana de supervivencia global fue de 68,5 meses con palbociclib junto con fulvestrant. Ocurrió algo muy similar con las pacientes a las que se administró ribociclib o abemaciclib, pero PARSIFAL-LONG utilizó palbociclib. Este no es un ensayo aleatorizado de fase III como el ensayo PALOMA, pero creo que es bastante interesante tener indicios de que las pacientes tratadas con palbociclib presentaron una duración de supervivencia global muy similar.

### Diapositiva 41

#### **Caso de paciente 5: Enzimas hepáticas elevados con ribociclib**

*Dra. Joyce O'Shaughnessy:*

Se trata de una mujer de 55 años diagnosticada recientemente de enfermedad metastásica debido a la recidiva de la enfermedad 2 años después de completar el tratamiento endocrino adyuvante con enfermedad asintomática solo ósea. Hace cuatro semanas, se le empezó a administrar letrozol de primera línea junto con rito a dosis completa de 600 mg, 3 semanas después. Cuando nos fijamos en los valores de la analítica en el ciclo 2, el día 1 revela que las pruebas de funcionamiento hepático sobrepasan 5 veces el límite superior normal. Presenta toxicidad hepática de grado 3. Sin embargo, aparte de eso, está asintomática. Su ECG es estable.

### Diapositiva 42

#### **Principales efectos adversos (EA) con inhibidores de CDK4/6: Control y prevención para maximizar el cumplimiento**

*Dra. Erica Mayer:*

: Los inhibidores de CDK4/6 presentan perfiles de toxicidad distintos. Difieren de un agente a otro, y esto afecta a la forma en que controlamos a las pacientes cuando empezamos a administrar estos agentes.

Es muy probable que abemaciclib provoque diarrea; esta se suele manifestar temprano. Suele ocurrir en torno a las 4-8 primeras semanas. Posteriormente, muchas pacientes son capaces de recuperarse y tratarse con tratamiento antidiarreico y cambios en la dieta. No obstante, puede ser un efecto secundario importante sobre el que hay que asesorar a las pacientes.

Palbociclib y ribociclib son mucho más propensos a causar neutropenia, con una tasa de grado 3/4 en el rango del 50 % al 60 %. También sabemos, para nuestra tranquilidad, que no hay casos de neutropenia febril, y que esta no es la misma neutropenia que observamos con la quimioterapia y suele responder a la reducción de la dosis.

En un pequeño número de pacientes hay que destacar la aparición de toxicidad hepatobiliar con ribociclib; en menor medida con abemaciclib. Y, como ya hemos mencionado, apreciamos algunas toxicidades raras. La enfermedad tromboembólica venosa es un EA poco frecuente con abemaciclib, y todos estos agentes pueden causar EPI o neumonitis, que suele ser más un hallazgo radiológico que algo sintomático. Pero, en el caso de las

pacientes que reciben estos fármacos a largo plazo por enfermedad metastásica, a veces lo detectamos en los escáneres.

Lo que tampoco aparece aquí es la prolongación del intervalo QT que podemos ver con ribociclib. Todo esto significa que, cuando empezamos a medicar a las pacientes, las debemos controlar de cerca, particularmente en los primeros meses con pruebas analíticas, cada 2 semanas y electrocardiogramas para las pacientes que empiezan con ribociclib. En cuanto los hayamos resuelto, podremos empezar a reducir algunas de las pruebas que llevamos a cabo.

### **Diapositiva 43**

#### **NATALEE y monarchE: Tolerabilidad y calidad de vida**

*Dra. Erica Mayer:*

Esta es una comparación de la toxicidad y la calidad de vida que se observó en NATALEE y monarchE en la fase inicial, destacando algunos de los efectos secundarios que detectamos. En NATALEE, la dosis de ribociclib que se utilizó —400 mg— no es la misma que empleamos en el contexto metastásico, que es de 600 mg. El efecto secundario clave que vemos con ribociclib —la tasa de neutropenia de grado 3/4— aquí es aproximadamente del 40 %. Es diferente al contexto metastásico, donde suele ser entre el 50 % y el 60 %. La tasa de prolongación del intervalo QT del 1 % también es inferior a la observada en los ensayos MONALEESA.

Sin embargo, las anomalías de las pruebas de funcionamiento hepático fueron prácticamente las mismas. La tasa de alteraciones de las pruebas de función hepática grado 3/4 es de aproximadamente el 8 % en NATALEE. Es bastante similar a lo observado en los estudios en enfermedad metastásica. Y si realmente estáis interesados en este tema, había un abstract muy acertado en ESMO Breast Cancer hace apenas unas semanas presentado por Nadia Harbeck. En este se mostraba que a lo largo de todos los estudios, la tasa de alteraciones de la función hepática grado 3/4 ronda el 8% ó 9 %, independientemente de la dosis.

En monarchE, el efecto secundario clave que observamos es la diarrea: con una aparición de diarrea grado 3-4 baja de alrededor del 8 %, un mayor número de pacientes experimentó diarrea de cualquier grado —cerca del 70 %—. Ese suele ser el principal problema de las pacientes, así como la fatiga.

Es importante destacar que las puntuaciones de calidad de vida se mantuvieron durante el tratamiento en ambos ensayos. Sin embargo, el análisis de la calidad de vida suele ser un poco tosco y quizá no tenga la precisión y especificidad necesarias que le permitan captar algunos de los efectos secundarios que experimentan las pacientes, sobre todo cuando se les empiezan a administrar estos medicamentos.

### **Diapositiva 44**

#### **Control y tratamiento de la hepatotoxicidad inducida por ribociclib en el cáncer de mama avanzado**

*Dra. Erica Mayer:*

En el caso de nuestras pacientes con cáncer de mama avanzado, tenemos que considerar cómo debemos controlar y tratar la hepatotoxicidad inducida por ribociclib. En el caso de las pacientes que experimentan hepatotoxicidad grado 2, debemos parar el medicamento hasta que la toxicidad se resuelva y, luego, podemos reanudar con la misma dosis. En cambio, en el caso de las pacientes con hepatotoxicidad de grado 3, lo que queremos es parar hasta que se resuelva la toxicidad y, luego, podemos reanudar con una reducción de la dosis. Si las anomalías de las pruebas de funcionamiento hepático se vuelven a presentar en grado 3, debemos interrumpir el tratamiento con ribociclib de forma permanente. Quizás sea este el momento de plantearse recurrir a un inhibidor CDK4/6 diferente.

Para enfermedad precoz, si se aprueba ribociclib, se administraría inicialmente a la dosis más baja de 400 mg, y estaríamos muy atentos a la gestión de las anomalías de las pruebas de funcionamiento hepático en la fase inicial. El mecanismo de acción para esta anomalía de las pruebas de funcionamiento hepático con ribociclib es algo que no se entiende completamente. Es posible que refleje algún tipo de fenómeno autoinmune y que no

responda a las reducciones de dosis. En el caso de las pacientes que experimentan anomalías de las pruebas de funcionamiento hepático con ribociclib, podría ser una señal de que este no es el tratamiento adecuado para ellas.

#### **Diapositiva 47**

##### **Caso de paciente 6: Efecto de la toxicidad en el cumplimiento**

*Dra. Joyce O'Shaughnessy:*

Se trata de una paciente de 45 años diagnosticada de enfermedad estadio T2N1, con afectación de 3 ganglios, RH+/HER2-, grado 3. Se sometió a cirugía, quimioterapia y radioterapia. Se le inició supresión de la función ovárica e inhibidor de la aromatasa con ácido zoledrónico adyuvante. Y, de una forma muy oportuna, se recomendó que se le administrara abemaciclib adyuvante, lo que comenzó hace aproximadamente 6 semanas.

Así que ahora ha recurrido a su consulta. Y le ha dicho que tiene una diarrea terrible. Sufrió un episodio de incontinencia en un avión, y que quiere interrumpir el tratamiento.

#### **Diapositiva 48**

##### **monarchE: interrupciones de abemaciclib**

*Dra. Erica Mayer:*

Esta situación no es infrecuente cuando se administra abemaciclib adyuvante. Tenemos estas pacientes que presentan mucha dificultad con la diarrea y sabemos que esta toxicidad suele ocurrir al inicio del tratamiento con abemaciclib. Si observamos los datos de monarchE, sabemos que más de la mitad de las interrupciones tempranas debidas a efectos secundarios se produjeron en los primeros meses de tratamiento. De aproximadamente el 30 % de pacientes que tuvieron que interrumpir abemaciclib antes de tiempo en monarchE, aproximadamente la mitad se debió a toxicidad, la mayoría de ellas por diarrea.

#### **Diapositiva 49**

##### **monarchE: Las modificaciones de la dosis de abemaciclib fueron frecuentes y se produjeron pronto**

*Dra. Erica Mayer:*

De las modificaciones y reducciones de dosis que se produjeron, la mayoría ocurrieron al principio de esos primeros meses. Se redujo la dosis, aproximadamente, al 40 % de las pacientes. De las pacientes que tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a los efectos secundarios, a más de la mitad no se les redujo la dosis. Las reducciones de dosis son útiles para controlar la toxicidad, y sabemos que no perdemos eficacia cuando las aplicamos. Por lo tanto, si realizamos nuestras reducciones de dosis de forma adecuada, puede ser una manera de ayudar a mantener a las pacientes en tratamiento y permitirles que obtengan el mayor beneficio de los inhibidores CDK4/6 adyuvantes.

#### **Diapositiva 50**

##### **monarchE: Reducciones de dosis y eficacia del abemaciclib adyuvante**

*Dra. Erica Mayer:*

Esta es la cifra de monarchE que nos muestra que las pacientes con menor intensidad de dosis siguen logrando el mismo beneficio. Se puede ver en estas 3 líneas la superior, del 0 % al 66 %, del 66 % al 93 %, o 93 % o más. Todas estas pacientes obtienen un beneficio similar del uso de abemaciclib adyuvante. Así que queremos aplicar las reducciones de dosis cuando son oportunas sin comprometer la eficacia del tratamiento.

## Diapositiva 51

### **TRADE: Ensayo fase II de aumento de dosis de abemaciclib + TE en CMT RH+/HER2- planificado para abemaciclib adyuvante**

*Dra. Erica Mayer:*

Estamos muy interesados en las formas en que podríamos tratar de mejorar la administración de abemaciclib adyuvante, sobre todo, durante esas primeras semanas. Y por eso estamos probando una estrategia de aumento de dosis en la que las pacientes que empiezan con abemaciclib adyuvante, lo hacen durante las 2 primeras semanas con una dosis baja de 50 mg, dos veces al día. Si no se presentan problemas, se aumentará a 100 mg dos veces al día durante 2 semanas. Y cuando lleguen al principio del ciclo 2, empezarán con la dosis tradicional de 150 mg, dos veces al día. Por tanto, tenemos criterios sobre cómo aumentar la dosis.

El criterio de valoración principal del estudio será una tasa compuesta de pacientes que tengan que interrumpir el tratamiento, que necesiten una reducción de la dosis o que no puedan mantener la dosis objetivo. Aunque esto no es algo que hagamos en la práctica clínica, esperamos generar los datos que nos permitan llevar a cabo una estrategia de este tipo para que las pacientes superen ese bache inicial y consigan realizar cómodamente a los dos años de tratamiento.