

Inibidores de CDK4/6 em câncer de mama metastático RH+/HER2-: O que aprendemos com as evidências do mundo real

www.medscape.org/interview/metastatic-breast-cancer-portuguese

Dr. Javier Cortés: Olá, pessoal. Meu nome é Javier Cortes. Estou liderando o Centro Internacional de Câncer de Mama em ambas as cidades de Madrid e Barcelona, na Espanha. Hoje, tenho o prazer de participar desta atividade com Hope Rugo, uma querida amiga, que é professora de Medicina na Divisão de Hematologia e Oncologia da Universidade da Califórnia, em São Francisco. Bem-vinda, Hope.

Dra. Hope S. Rugo: Obrigada.

Dr. Cortés: Então, o câncer de mama é o câncer mais comum em mulheres e, provavelmente, o mais comum em geral. O prognóstico para o câncer de mama localizado, regional e metastático é completamente diferente com sobrevida global de 5 anos na faixa de 95%, ou até mais alta em alguns locais, até 80% a 85% para câncer de mama localizado e regional, respectivamente. No entanto, quando existe câncer de mama metastático, a sobrevida global mediana parece não ser superior a cinco anos, e a taxa de sobrevida em cinco anos, às vezes, está na faixa de 13%. Hoje, com este programa, tentaremos abordar novos dados emergentes, que são um desafio permanente na melhor abordagem de tratamento no câncer de mama com receptor hormonal positivo, HER2 negativo. Provavelmente o tratamento ideal que temos hoje para pacientes com CMM RE positivo HER negativo é a combinação de terapia endócrina mais inibidores de CDK4/6. É verdade que tanto o palbociclibe quanto o ribociclibe, em combinação com a terapia endócrina, melhoram a sobrevida livre de progressão e as taxas de risco na faixa de 0,50 a 0,60. E a SLP mediana pode chegar a 24 meses ou mais. É interessante mostrar que ribociclibe, também nos diferentes cenários, mostrou uma melhora na sobrevida global. Porém, esses dados vêm de ensaios clínicos. Talvez possamos começar com você, Hope. Antes de falar sobre estudos de evidências do mundo real, antes de falar sobre o desenho de ensaios clínicos, alguns comentários sobre a triagem do câncer de mama.

Dra. Rugo: Ainda há muita controvérsia sobre como fazer a triagem e como identificar o risco. E há muitos estudos em andamento procurando maneiras de tentar identificar melhor os recursos de menor risco. Assim, por exemplo, sabemos sobre mutações germinativas que nos ajudam a avaliar o risco em pacientes que têm um risco populacional muito maior do que a média em um histórico familiar. Mas também sabemos que alguns pacientes sem histórico familiar terão essas mutações e, então, a maioria dos cânceres de mama não está associada a essas mutações conhecidas.

Há trabalhos em andamento, analisando polimorfismos de nucleotídeo único e outros aspectos das características do paciente, como peso e exposição hormonal, mas outras coisas bastante simples, como hipertensão, etc., para tentar entender onde está o risco. No meu consultório, vejo muitas mulheres jovens com câncer de mama que não têm nenhum fator de risco identificável. Portanto, temos um longo caminho a percorrer para realmente entender os fatores de risco e o rastreamento mais adequado, porque sabemos que cerca de 15% dos cânceres de mama não serão visíveis nas mamografias, e que as mamografias de rotina tendem a detectar câncer que tem o melhor desfecho. E são esses cânceres de intervalo que têm os piores desfechos. É importante estar atento ao câncer de mama e ao diagnóstico o mais cedo possível, e os aspectos de prevenção que estão sendo avaliados também são importantes. Eu penso em termos de manutenção do peso, exercícios e uma dieta saudável. Mesmo com tudo isso, vemos muitos casos de câncer de mama na prática clínica. Portanto, ainda temos muito trabalho a fazer nessa área.

Dr. Cortés: Hope, infelizmente, é verdade que podemos curar muitas, muitas pacientes hoje com câncer de mama, mas é verdade que um número significativo de pacientes, milhares e milhares em todo o mundo, desenvolverá doença metastática a qualquer momento, ou, às vezes, são diagnosticados com uma nova doença metastática com mau prognóstico em geral. Falamos antes sobre o papel dos inibidores de CDK4/6, de acordo com os ensaios clínicos que temos, mostrando uma clara melhora na SLP e, pelo menos com o ribociclibe hoje, também na sobrevida global no cenário de primeira linha, claramente com todos os agentes na segunda linha ou além. Então, na sua prática clínica, Hope, antes de entrar nos dados de evidência do

mundo real, você acha que há algum paciente que não deveria ser tratado com inibidor de CDK4/6?

Dra. Rugó:

Sim, é uma ótima pergunta. E acho que lutamos com isso com as diretrizes internacionais. Lembre-se, quando os primeiros dados do estudo de fase 2 saíram, ficamos realmente impressionados que este seria um agente visado e que teria um grande impacto na doença do receptor hormonal positivo. E, é claro, estávamos longe da verdade. O impacto foi muito maior do que poderíamos ter imaginado naquele primeiro estudo de fase 2. Mas, acho que, no início, havia o pensamento de que poderíamos identificar um subgrupo de pacientes que poderiam se sair bem, mesmo que não recebessem um inibidor de CDK4/6. Mas análises subsequentes mostraram, tanto nos estudos randomizados quanto nos dados do mundo real, que parece que estamos vendo uma melhora em todas as medidas de resultado, independentemente dos fatores de risco e dos fatores prognósticos.

Assim, por exemplo, havia o pensamento desde o início de que talvez as pacientes que tinham apenas doença óssea e que um curso muito indolente do câncer geralmente fossem pacientes mais idosas, mas nem sempre, e que essas pacientes se saíam bem apenas com terapia hormonal. Assim, você pode salvar o inibidor de CDK4/6 para terapia de linha posterior. Então o próximo pensamento foi, bem, talvez pacientes com doenças endócrinas muito resistentes não se beneficiassem. Mas, na verdade, quando voltamos e analisamos pacientes com mais detalhes e fizemos várias análises diferentes, por vezes ad hoc, parece que não é possível identificar um grupo de pacientes que não tem benefício nenhum. Em outras palavras, todas as pacientes se beneficiarão com a melhora da duração da resposta, mesmo nossas pacientes com doença mais resistente. O único grupo de pacientes em que descobrimos que não há benefício é daquelas que não se beneficiam da terapia hormonal. Assim, as pacientes com câncer de mama mais triplo negativo como receptor hormonal positivo, referido como mais basal. Então, eu acho que, no final, anos depois, nas diretrizes, realmente estabelecemos a recomendação de que as pacientes no ambiente de primeira linha recebessem um inibidor de CDK4/6, independente do parceiro endócrino, por causa dessa tolerância e enorme benefício que observamos.

Dr. Cortés:

Concordo plenamente. Vou falar um pouco sobre ensaios clínicos randomizados comparados com dados de evidências do mundo real. A pergunta que temos que responder quando realizamos ensaios clínicos randomizados é basicamente essa: um medicamento pode funcionar? No entanto, quando analisamos as evidências do mundo real, talvez o fármaco funcione? Que são perguntas diferentes que, às vezes, não podem ser completamente sobrepostas. Então, quais são basicamente as diferenças mais importantes entre ensaios clínicos randomizados e estudos de evidências do mundo real? Eu acho que... E me corrija, Hope, se você discorda ou tem algo a acrescentar. Fique à vontade, por favor. Em ensaios clínicos randomizados, geralmente temos que selecionar a população de pacientes com inclusão muito rígida e critérios extras. Às vezes, o médico pode estar errado ou não, mas temos que cumprir critérios e sermos muito, muito rigorosos para seguir esse critério de inclusão.

Além disso, o tratamento orientado por protocolo é um desenho de definição de ideias para atender a uma exigência para agências reguladoras e pagadores, algo que podemos discutir depois. O comparador ou o braço controle de placebo talvez não seja o tratamento ideal, de acordo com a prática clínica. Temos aqui vários exemplos, pelo menos no campo do câncer de mama. E com os dados do mundo real, talvez incluamos geralmente a grande maioria das pacientes que tratamos. Em geral, não selecionamos as pacientes ou a população tão bem. Estamos tratando nossas pacientes de acordo com a prática clínica de rotina, o que, geralmente, é interessante de ver. O concorrente ou concorrentes de interesse podem refletir opções que não são realmente utilizadas na prática clínica, o que também é algo muito interessante. Talvez possamos fazer alguns comentários depois, Hope, com os estudos do Flatiron e tal. E os tratamentos de intervenção em geral ficam a critério dos médicos assistentes, o que eu acho que também é uma grande vantagem, na minha opinião. Mas é claro que os ensaios clínicos randomizados têm prós e contras, assim como os estudos de evidências do mundo real também.

Eu gostaria de destacar alguns pontos fortes dos ensaios clínicos randomizados, a validade interna e a randomização. Algo muito importante hoje, os ensaios clínicos randomizados são necessários para que um medicamento seja aprovado. Infelizmente, talvez não estejamos preparados no futuro, não sei, para aprovar medicamentos baseados em estudos de evidências do mundo real. Devemos também discutir os pontos fracos desses ensaios, a validade externa e a disponibilidade apenas para pacientes seletivas. Por exemplo, o

que acontece com a paciente com ECOG 2 ou ECOG 3? Temos essas pacientes na clínica e queremos tratá-las. Geralmente, não temos dados de ensaios clínicos de quem precisamos, talvez de alguns dados de evidência mundial para saber se essas pacientes podem ser tratadas ou não. Ou pacientes muito frágeis, pacientes muito, muito idosas. Em geral, essas pacientes estão sub-representadas em ensaios clínicos. O uso intensivo de tempo e recursos é outro ponto fraco para ensaios clínicos randomizados, e o uso frequente de desfecho substituto, às vezes, também é algo a ser considerado.

No entanto, com evidências do mundo real, temos pontos fortes importantes. Nós temos a validade externa, a melhor deficiência geral, também ter uma vigilância de prazo mais longo é algo que seria muito interessante. Mas o ponto fraco, a validade interna, claro, não são randomizados. Talvez o viés. Ambos os ensaios podem ter viés, mas estudos de evidências do mundo real geralmente têm mais viés e o risco de objetivos não científicos. Mas acho que na prática clínica é muito interessante combinar os dois para saber realmente como funciona um medicamento. Então, espero que você saiba muito mais do que eu sobre os registros eletrônicos de saúde que você tem nos Estados Unidos. E talvez a análise do Flatiron seja um dos melhores exemplos que temos para a experiência de evidências do mundo real. Você pode nos dizer algo sobre, por exemplo, palbociclibe como um dos exemplos no estudo Flatiron e, talvez, possa discutir também diferentes experiências com palbociclibe em pacientes mais idosas?

Dra. Rugo:

Então, o Flatiron sobre o qual falaremos, é uma maneira de realmente coletar muitas informações do registro eletrônico de saúde e, depois, usar essas informações para quem fizer diferentes perguntas. Então, você não é, por exemplo, como um ensaio clínico, coletando dados sobre um medicamento versus um medicamento mais X ou algo muito específico. Você está apenas coletando todas as informações que puder. Então, você poderia voltar e dizer, quantas pacientes apresentaram a mutação X e receberam o tratamento Z? Assim, você pode fazer muitas perguntas diferentes desses bancos de dados.

Outra maneira de fazer um estudo de evidências do mundo real é apenas fazer uma pergunta e inscrever pacientes, prospectivamente, tentando abordar aquela pergunta. E falaremos brevemente sobre esses dois estilos diferentes, mas a terceira maneira é que uma instituição, um país ou um grupo de instituições pode voltar e analisar a experiência dentro de seu programa para pacientes que se encaixam em um determinado conjunto de características. Essa é outra evidência do mundo real, provavelmente o conjunto de dados mais fraco, mas dá uma ideia, por exemplo, no país de X, ou na área de Z, ou em pacientes que têm olhos azuis, qual foi sua experiência dentro seu grupo dentro de um determinado período e fazendo uma determinada pergunta. Então, há realmente três maneiras diferentes de examinar as evidências do mundo real. E, de fato, evidências do mundo real já foram usadas para entender as tendências de tratamento, mas em termos de inibidores de CDK4/6, para aprovar o uso de inibidores de CDK4/6 em terapia endócrina em homens, com base no banco de dados de câncer de mama de saúde Flatiron, bem como o banco de dados de segurança do palbociclibe no início de 2019, na análise desses medicamentos.

A questão é que não está apenas nos contando mais sobre como as drogas são usadas, mas, na verdade, respondendo a perguntas realmente importantes. O Flatiron, como mencionei, inclui um banco de dados de mais de 2,5 milhões de pacientes com câncer tratadas ativamente em locais de atendimento geograficamente diversos nos Estados Unidos. A maioria das pacientes é tratada no ambiente comunitário ou no mundo real. E seus registros eletrônicos de saúde que combinam dados estruturados e dados não estruturados para que você possa, novamente, interrogar esse banco de dados. E então acho que um estudo do mundo real realmente importante, publicado por Angie D. Michelle, com o qual eu me envolvi, analisou pacientes durante um período de tempo. Então, você tem que definir o período. Portanto, usamos um período de quatro anos entre 2015 e 2019 e analisamos pacientes que estavam recebendo tratamento de primeira linha para câncer de mama com receptor hormonal positivo HER2 negativo que receberam letrozol ou palbociclibe mais letrozol com o resultado de interesse sendo sobrevida livre de progressão no mundo real.

Então, isso é avaliado localmente. Não está nada confirmado. Sobrevida global e seguimento. E você também pode olhar por reivindicações de seguro em... Então, essa é outra maneira de ver esses conjuntos de dados do mundo real, na dose que é administrada e com que frequência as pessoas compram os medicamentos prescritos. Você tem que, realmente, tentar pesar as diferenças entre os grupos. Só compará-las não funciona. Então, basicamente, a maneira como isso é feito estatisticamente é usando uma

probabilidade inversa de espera de tratamento. E você estabiliza isso tentando fazer uma comparação justa entre os dois braços usando uma pontuação de propensão. Então, essas são todas palavras estatísticas muito complicadas, mas na verdade nos ajudam a olhar para esses bancos de dados do mundo real e tentar basicamente, digamos, bem, você pode ter mais disso ou mais daquilo, mas vamos equilibrar tudo disso em nossa análise e, em seguida, olhar para um tratamento ou fator específico.

Então, aqui analisamos a sobrevida livre de progressão em análises não ajustadas e ajustadas, e também a sobrevida global. Analisamos todos os diferentes conjuntos de subgrupos que você poderia imaginar. E esses dados, que eu acho realmente interessantes e publicados na pesquisa do câncer de mama em 2021, mostraram uma melhora na SLP e SG adicionando o inibidor CDK4/6 à terapia endócrina neste banco de dados do mundo real, e nos deu algumas informações sobre diferentes subconjuntos, todos os quais pareciam se beneficiar em geral, metástases viscerais versus não viscerais, etc. Também pudemos observar as diferenças em grupos minoritários. Apresentamos dados em San Antonio no ano de 2021, analisando pacientes hispânicas e afro-americanas, realmente só tínhamos números suficientes para o subgrupo afro-americano, onde mostramos diferenças de sobrevida livre de progressão e geral muito semelhantes e sem diferenças em termos do medicamento que foi administrado.

Temos o estudo PalomAGE, dados realmente interessantes que foram apresentados na ASCO em 2021, um estudo francês que analisa mulheres com 70 anos ou mais. E este é, na verdade, um estudo prospectivo onde você apenas coleta informações. E eles tinham 807 mulheres com 70 anos ou mais e as acompanharam por 30 meses. E o que observaram foi muito interessante. Realmente foi um estudo não para analisar a eficácia, mas a segurança, o que, é óbvio, é incrivelmente importante quando estamos tratando nossas mulheres de mais idade. E o que viram foi que uma boa proporção de mulheres começou com uma dose menor que a plena de palbociclibe, então 100 mg ou 75 mg, um pouco mais de 20%. Mas ao se analisar mulheres com 80 anos ou mais, na verdade foi cerca de 35% que você começou com 100 mg ou 75 mg. Mais em 100 mg do que 75 mg.

A segurança parecia ser exatamente como esperávamos, onde os eventos adversos de grau três, quatro eram muito semelhantes e a continuação permanente não parecia ser maior do que esperávamos no banco de dados geral. Então, é interessante. Quer dizer, nos ensaios clínicos, as mulheres mais idosas apresentaram mais efeitos colaterais e as taxas de interrupção foram semelhantes. Mas ao analisar agora, com os dados de eficácia, prospectivamente, os efeitos colaterais, começando com doses mais baixas que você não pode fazer em estudos, e analisando as reduções de dose, etc., são idênticos às mulheres mais jovens. Então, isso é incrivelmente útil. E acho que esses dois estudos ilustram os tipos de resultados que podemos obter dos bancos de dados do mundo real. Estou interessada, Javier, em suas ideias sobre como você os usaria na prática clínica, como eles impactam seu pensamento e tomada de decisão. Há uma série de estudos de dados do mundo real ainda em andamento com ribociclibe, com abemaciclibe, tentando entender diferentes populações e também vários estudos prospectivos que analisam pacientes que recebem esses diferentes inibidores de CDK4/6, e até análises comparativas, tanto para qualidade de vida e... Embora, um pouco difícil em análises do mundo real, mas mais impacto financeiro, etc.

Dr. Cortés:

Não, você está certa. Muito obrigado pelo seu excelente resumo desses dois importantes ensaios clínicos. Eu acho que você está certa. Acho que temos a oportunidade de ter três grandes medicamentos na prática clínica, abema, ribo, palbo. E com os dados de evidências do mundo real, isso, na minha opinião, apenas nos diz que o que aprendemos com os ensaios clínicos é algo que não podemos ver na prática clínica. Então, o que vimos agora é uma melhora na sobrevivência, em que o ribociclibe foi incrivelmente positivo, assim como o palbociclibe, de acordo com as evidências do mundo real. Melhoramos a sobrevida quando combinados apenas com terapia endócrina. Então, eu acho que, em conjunto, na minha opinião, está dizendo que, se possível, se pudermos pagar por isso, é claro, se disponível, devemos tentar usar inibidores de CDK4/6 em combinação com terapia endócrina.

Eu acho que esta é uma ótima conclusão. Além disso, acrescentando ao corpo de evidências que talvez esses medicamentos também, na população de pacientes idosas ou mais frágeis, possam ser bastante seguros e não muito diferentes em comparação com o restante da população. Então, acho que, basicamente, os dados do mundo real nos ajudam [00:22:00] a entender o papel de diferentes medicamentos na prática clínica, os inibidores de CDK4/6 são apenas alguns dos exemplos aqui, mas garantem que a imunoterapia no futuro,

novos imunocjugados, também devem ser discutidos no corpo de evidências do mundo real. Então, Hope, eu gostaria de agradecer muitíssimo a você pelo debate. E agradecer muito a todos vocês por participar desta atividade. Muito obrigado. Fique bem e até a próxima. Até logo.

Isenção de responsabilidade

Esse documento destina-se apenas a fins educacionais. Não serão dados créditos de Educação Médica Contínua (CME) pela leitura do conteúdo desse documento. Para participar dessa atividade, acesse www.medscape.org/viewarticle/970870

Para dúvidas sobre o conteúdo dessa atividade, entre em contato com o fornecedor da atividade educacional pelo e-mail CME@webmd.net.

Para assistência técnica, entre em contato com CME@medscape.net

A atividade educacional apresentada acima pode envolver cenários baseados em casos simulados. Os pacientes representados nesses cenários são fictícios e nenhuma associação com nenhum paciente real é intencional ou deve ser inferida.

O material aqui apresentado não reflete necessariamente os pontos de vista da WebMD Global, LLC, ou das empresas que apoiam a programação educacional em medscape.org. Esses materiais podem abordar produtos terapêuticos que ainda não foram aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos para uso na Europa e usos fora da indicação de produtos aprovados. Um profissional de saúde qualificado deve ser consultado antes de usar o produto terapêutico em questão. Os leitores devem verificar todas as informações e dados antes de tratar pacientes ou utilizar qualquer terapia descrita nesta atividade educacional.

Medscape Education © 2022 WebMD Global, LLC