

Resultados mais recentes dos inibidores de CDK4/6 na sobrevida global do câncer de mama metastático

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

Dr. Fabrice Andre: Olá a todos, queridos colegas. Meu nome é Fabrice Andre e tenho o prazer de trazer essa apresentação de hoje sobre o resultado mais recente dos inibidores de CDK 4/6 na sobrevida global de pacientes com câncer de mama metastático. E, hoje, conosco, temos a Professora Martine Piccart, professora de oncologia na Université Libre de Bruxelles e diretora de medicina do Jules Bordet Institute em Bruxelas. Bem-vinda, Martine.

Dra. Martine Piccart: Olá, Fabrice.

Dr. Andre: Hoje, vamos conversar sobre o tratamento de pacientes com câncer de mama com receptor hormonal positivo. E esse tratamento passou por mudanças significativas com relação à sobrevida global com a introdução de novas terapias direcionadas, como o inibidor de CDK 4/6. Esses medicamentos já demonstraram melhora e, agora, a questão é: quais são os dados mais recentes em termos de sobrevida global? Esses medicamentos são transformadores, eles afetam a qualidade de vida?

Mas, primeiramente, Martine, qual foi a justificativa e o retrospecto da pesquisa desta nova classe de agentes?

Dr. Piccart: Então, Fabrice, deixe-me explicar um pouco do contexto clínico antes de introduzir esses medicamentos importantes para o tratamento de câncer de mama luminal metastático. Como muitos já sabem, o tratamento de base do câncer luminal é o tratamento endócrino, que consiste em três estratégias distintas: modulação seletiva do receptor de estrogênio, este medicamento é o tamoxifeno; desregulação seletiva do receptor de estrogênio, com o fulvestranto; e privação de estrogênio, que é alcançada pela supressão da função ovariana em mulheres na pré-menopausa e inibidores da aromatase em mulheres na pós-menopausa.

Agora, embora esses tratamentos, usados em sequência, sejam eficazes para controlar o câncer de mama luminal metastático por 2 a 3 anos, a resistência surge. Um mecanismo importante de resistência à terapia endócrina é a exploração da via do receptor do fator de crescimento pelas células cancerígenas. E à jusante destas 2 vias, a via do receptor de estrogênio e a via do receptor de fator de crescimento, há um protagonista importante, tipo de interruptor de proliferação, que é a ciclina D1, e a ciclina D1 pode ser inibida pelos inibidores de CDK 4/6. E estes inibidores de CDK 4/6 combinados com a terapia endócrina demonstraram exercer um grande impacto na sobrevida e/ou qualidade de vida de pacientes com câncer de mama luminal avançado.

Dr. Andre: Obrigado, Martine, pela introdução. E, claro, agora nos conte quais são os dados da sobrevida global e qualidade de vida? Mas eu diria que, talvez até mais importante, como colocamos esses

dados no contexto da magnitude da escala de benefícios e estrutura de avaliação do valor dos medicamentos?

Dr. Piccart: Sim, Fabrice, essa questão é muito importante. Como mostrarei na sequência, os inibidores de CDK 4/6 para câncer de mama luminal avançado podem ser considerados medicamentos de alta prioridade, conforme a Escala da Magnitude de benefícios clínicos da ESMO. Agora, a escala da ESMO quantifica a magnitude do benefício clínico de novos medicamentos anticâncer com um algoritmo validado. Assim, os benefícios relativos e absolutos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global, dos novos medicamentos em comparação com o tratamento padrão são, de fato, ponderados em relação a limites predefinidos.

Como podemos ver aqui no gráfico, para receber a maior pontuação de 5, o novo medicamento precisa demonstrar não somente uma melhora significativa na sobrevida global, mas também uma melhora na qualidade de vida global. Então, a escala da ESMO certamente proporciona maior peso para a sobrevida global em comparação com a sobrevida livre de progressão, e mais peso para a melhora da qualidade de vida global em comparação a algumas melhoras em alguns domínios da qualidade de vida.

Dr. Andre: Obrigado. Martine, quando analisamos os estudos clínicos, estudos clínicos randomizados, quais são os resultados desses medicamentos na sobrevida global e qualidade de vida?

Dr. Piccart: Tivemos 2 gerações de estudos clínicos para essa doença específica, câncer de mama luminal metastático, que pode surgir vários meses ou anos após os pacientes receberem quimioterapia adjuvante e serem expostos à terapia endócrina adjuvante. Mas, claro, a doença também pode surgir como um câncer de mama metastático de novo.

Na primeira geração de estudos clínicos com inibidores de CDK 4/6, a pesquisa foi feita em combinação com terapia endócrina de segunda linha. Na segunda geração de estudos clínicos, eles foram pesquisados em combinação com terapia endócrina de primeira linha. E, aqui, podemos ver que houve 7 estudos clínicos randomizados importantes, 2 na segunda linha em combinação com fulvestranto e 4 na primeira linha em combinação com inibidor da aromatase ou fulvestranto no sétimo estudo, que, na verdade, incluiu uma população mista de pacientes de primeira e segunda linha. E até os dias atuais, observamos resultados importantes e maduros em termos de sobrevida global e qualidade de vida em 5 desses estudos, descritos em um pouco mais de detalhes.

Mas, antes de prosseguir, eu gostaria de descrever brevemente os efeitos colaterais desses agentes quando adicionados à terapia endócrina. E a mensagem geral é de que estes medicamentos são muito bem tolerados e induzem muito pouca toxicidade de grau 3-4. O palbociclibe e ribociclibe têm um perfil de efeito colateral muito semelhante mostrado à esquerda, onde é possível ver que a neutropenia foi observada em três quartos dos pacientes, enquanto náusea, fadiga e alopecia foram observadas em cerca de 1 de cada 3 pacientes, e diarreia e anemia em 1 de cada 4 pacientes. O abemaciclibe tem um perfil de efeito colateral um pouco diferente. Como podemos ver aqui, a diarreia é a toxicidade proeminente, observada em 81% dos pacientes.

Agora, quando ao ribociclibe, o eletrocardiograma precisa ser monitorado no início do tratamento porque alguns pacientes podem ter um prolongamento do intervalo QTc, e com o abemaciclibe, é preciso tomar cuidado com tromboembolismo venoso, porque a incidência deste efeito colateral é levemente maior.

Agora, vamos falar brevemente dos resultados dos estudos de segunda linha com palbociclibe e abemaciclibe. Como podemos ver, o palbociclibe reduziu o risco de morte em 19%, mas não foi estatisticamente significativo. E houve melhora na qualidade de vida. Também podemos ver que o tempo até o início da quimioterapia quase dobrou. O abemaciclibe em combinação com fulvestranto reduziu o risco de morte em termos relativos em 25%; isso foi estatisticamente significativo e gerou uma melhora absoluta de 9 meses na sobrevida global mediana. Novamente, podemos ver um aumento significativo no tempo até o início da quimioterapia, que representa valor para nossos pacientes. Neste estudo, a qualidade de vida ficou estável, não demonstrou melhora. Então, esses 2 medicamentos nesse contexto específico atingiram uma pontuação de 4 na escala da ESMO, bem impressionante.

E, agora, aqui vemos os estudos que foram conduzidos principalmente na primeira linha. Estes estudos foram conduzidos com ribociclibe, MONALEESA-3, 2 e 7, e todos demonstraram melhora estatisticamente significativa na sobrevida global e, em termos absolutos, os benefícios são bem substanciais. Novamente vemos um prolongamento no tempo até o início da quimioterapia no MONALEESA-3. E, quanto à qualidade de vida, foi semelhante ao tratamento endócrino isoladamente em 2 destes estudos, mas houve melhora no MONALEESA-7, que, curiosamente, é o único estudo randomizado voltado exclusivamente para pacientes na pré-menopausa que receberam, é claro, goserrelina, além de um inibidor da aromatase.

Resultados bem impressionantes que geram uma pontuação de 4 ou até 5 na escala da ESMO.

Dr. Andre:

Obrigado, Martine. Este é um foco em estudos randomizados; fora os estudos randomizados, temos evidências de dados do mundo real de que estes medicamentos realmente são transformadores para os pacientes na clínica diária?

Dr. Piccart:

Sim, evidentemente é outra questão importante. A resposta é sim, temos alguns dados do mundo real para o palbociclibe combinado com letrozol em comparação ao letrozol isoladamente. Naturalmente, aqui não estamos falando de dados randomizados, mas estes dados reforçam os resultados dos estudos centrais randomizados e indicam, de fato, um melhor sobrevida global para pacientes que recebem palbociclibe em combinação com letrozol. Agora, a questão é: todos esses pacientes se beneficiam, Fabrice?

Dr. Andre:

Esta é uma pergunta importante, Martine, e, também se todos os pacientes se beneficiam conforme os dados demográficos e se há biomarcadores para a seleção de pacientes? Bem, a primeira coisa que eu quero dizer, e isso é muito importante em termos de subgrupo, é que parece que, ao usar a comparação indireta de estudos randomizados, o benefício absoluto poderia ser mais importante quando o medicamento é administrado na primeira linha. Então, acho que isso não é realmente uma questão de subgrupo, mas de qual contexto usar essa classe de medicamentos. Até agora, mesmo que não tenhamos um estudo randomizado comparando a

primeira linha apenas com a segunda, as evidências indiretas encorajam fortemente o uso deste medicamento no contexto de primeira linha.

Então, o segundo ponto que gostaria de enfatizar é o fato de que há algumas populações específicas. Primeiramente, e conforme mencionou, um estudo clínico, MONALEESA-7, se voltou especificamente para mulheres na pré-menopausa, e esse grupo de pacientes obteve benefícios semelhantes aos de mulheres na pós-menopausa. Então, é importante ter em mente: pacientes na pré-menopausa são elegíveis para inibidor de CDK 4/6 como primeira linha. E estou reforçando este ponto porque sei que alguns colegas, quando a paciente é jovem, preferem dar a quimioterapia primeiro. Não, temos os dados de estudos randomizados com mulheres jovens com câncer de mama metastático com receptor hormonal (HR) positivo e HER2 negativo que obtêm grandes benefícios com esta classe de medicamento. E, claro, se houver crise visceral, a situação é diferente.

Então, queria ainda comentar que, quando nos concentramos nos dados demográficos usuais das pacientes com câncer de mama, não conseguimos realmente extrair um subgrupo que não se beneficiasse desse medicamento. É sempre difícil interpretar a análise retrospectiva, mas, eu diria que, em geral, em 2022, não temos uma característica clínica que esteja forte e consistentemente associada à resistência; portanto, devemos dar o medicamento a todas as pacientes elegíveis de acordo com as bulas deste medicamento.

Os últimos 2 aspectos que gostaria de enfatizar é, primeiramente, a questão em pacientes homens. E, nos homens, temos 2 estudos de dados do mundo real que sugerem que o palbociclib funciona em pacientes homens. E, com base nesses estudos, há uma aprovação nos EUA para pacientes homens, e isso é importante, porque, mesmo que seja uma pequena porcentagem dos pacientes, todos temos pacientes homens nos consultórios. O segundo ponto, e será o último deste assunto, é referente a biomarcadores. Até agora, não há evidências de que um biomarcador sofreu mutação ou que sub ou superexpressado prevê resistência. Os únicos biomarcadores consistentemente relatados nos estudos são a mutação RB1, mas é muito raro e, por ser raro, o nível de evidência ainda não é forte o suficiente. Então, a mensagem central para a prática diária é a de que não há motivos para negar o acesso a esses medicamentos com base em uma análise de biomarcadores, claro, no grupo de pacientes com câncer de mama metastático com receptor hormonal positivo e HER2 negativo.

Estes são os principais dados que queríamos discutir com a Martine. Para resumir, primeiramente, os inibidores de CDK 4/6 demonstraram melhorar a SLP. Em alguns estudos randomizados mais maduros, há um benefício importante de SG que foi confirmado com dados do mundo real. A qualidade de vida é mantida ou melhora, o que significa que esses medicamentos chegaram no primeiro ou segundo maior nível de evidência. E, não há nenhum subgrupo evidente, no qual poderíamos dizer, ah, você não deve ter acesso a esse medicamento; é um medicamento que deve ser dado para a grande maioria dos pacientes, exceto pacientes com crises viscerais.

Juntamente com a Martine, esperamos que essa conversa tenha sido útil e tenha um impacto positivo para seus pacientes. Gostaria de agradecer novamente à Martine pela clareza e utilidade da apresentação. Obrigado a todos por participarem deste evento, esperamos que tenha sido útil

para você e seus pacientes. Não se esqueçam de preencher o formulário de avaliação deste evento educativo.

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/971235

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.